



1.10 610 6 69/5

ENCICLOPEDIA MEDICA ITALIANA

Seconda edizione

LIBRERIA
SCIENTIFICA
E
FARMACIA
C.

USES
Edizioni Scientifiche
Firenze

ENCICLOPEDIA MEDICA ITALIANA

I edizione: Copyright © 1950 by Sansoni Edizioni Scientifiche S.p.A. - Firenze

II edizione: Copyright © 1976 by USES Edizioni Scientifiche S.p.A. - Firenze



Comitato Scientifico Consultivo

Prof. GIULIO RAFFAELE

Presidente

MASSIMO ALOISI

Direttore dell'Istituto di Patologia generale, Università di Padova

ETTORE AMBROSIONI

Professore incaricato di Farmacologia clinica, Università di Bologna

MICHELE ARSLAN

Direttore f. r. della Clinica otorinolaringoiatrica, Università di Padova

ANTONIO ASCENZI

Direttore del I Istituto di Anatomia e Istologia patologica, Università di Roma

GIUSEPPE C. BALBONI

Direttore dell'Istituto di Anatomia umana normale, Università di Firenze

CARISSIMO BIAGINI

Direttore dell'Istituto di Radiologia, I Cattedra, Università di Roma

GIAMBATTISTA BIETTI

Direttore della Clinica oculistica, Università di Roma

PAOLO BIOCCA

Direttore della Clinica chirurgica generale e Terapia chirurgica, I Cattedra, Università di Roma

MARIO BONI

Direttore della Clinica ortopedica, Università di Pavia

ROBERTO G. BURGIO

Direttore della Clinica pediatrica, Università di Pavia

LUIGI CAPOZZI

Direttore della Clinica odontoiatrica, I Cattedra, Università di Roma

ADRIANO CASTELLI

Direttore dell'Istituto di Chimica biologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

SERGIO CERQUIGLINI

Direttore dell'Istituto di Fisiologia umana, Università di Roma

GIUSEPPE DELLEPIANE

già Direttore della Clinica ostetrica e ginecologica, Università di Torino

ANGELO DRIGO

Direttore dell'Istituto di Fisica generale, Università di Ferrara

CORNELIO FAZIO

Direttore della Clinica delle Malattie nervose e mentali, I Cattedra, Università di Roma

ANIELLO FERRARA

Professore incaricato di Ematologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

CESARE GERIN

Direttore dell'Istituto di Medicina legale e delle Assicurazioni, Università di Roma

GIUSEPPE GIUNCHI

Direttore della Clinica medica generale e Terapia medica, III Cattedra, Università di Roma

FRANCESCO INGRAO

Primario dell'Istituto C. Forlanini, Roma

PIER LUIGI IPATA

Ordinario di Chimica biologica, Università di Pisa

PAOLO LARIZZA

Direttore della Clinica medica generale e Terapia medica, Università di Perugia

GUERRINO LENARDUZZI

Professore f. r. di Radiologia, Università di Padova

GIUSEPPE MONTALENTI

Direttore dell'Istituto di Genetica, Università di Roma

PAOLO NAZZARO

Direttore primario dell'Istituto ospitaliero dermosifilopatico « S. Maria e S. Gallicano », Roma

ADRIANO OSSICINI

Ordinario di Psicologia dell'età evolutiva, Università di Roma

VITO PATRONO

Libero docente di Patologia medica, Università di Roma

VINCENZO RICCI

Professore incaricato di Clinica otorinolaringoiatrica, Università di Padova, sede di Verona

GEO RITA

Direttore dell'Istituto di Virologia, Università di Roma

CARLO ALFONSO ROSSI

Direttore dell'Istituto di Chimica biologica, Università di Bologna

LORENZO SARTI

Primario chirurgo cardiotoracico, Ospedale Buzzi, Milano

UMBERTO SERAFINI

Direttore dell'Istituto di Patologia medica, III Cattedra, Università di Roma

PIETRO VALDONI

Professore f. r. di Clinica chirurgica, Università di Roma

Direttore

Prof. LUCIANO VELLA

Redazione

Prof. PIETRO D'ARCANGELO

Redattore Capo

Dott. ITALO ANTONOZZI

Dott. SERGIO BONINI

Prof. CARLO CAVALLOTTI

Dott. DOMENICO CELESTINO

Prof. CLELIA COLLOTTI

Dott. MARCO LOMBARDO RADICE

Prof. VINCENZO G. LONGO

Prof. GINO MORISI

Prof. PIETRO MOTTA

Dott. GUIDO VALESINI

Dott. ADRIANO ZAFFIRO

MARIA LIZZADRI, *Segretaria di Redazione*

Consulenti Redazionali

Dott. PAOLO BALLATORE

Prof. DIONISIO BEDETTI

Dott. ARMANDO BINI

Dott. ANTONIO BISCARDI

Prof. PAOLO CAPRA

Prof. GIUSEPPE CARDINALI

Dott. ANTONIO PANDOLFI

Prof. GUGLIELMO PASSARO

Dott. PAOLA PIVETTI PEZZI

Dott. MARCELLA PORRO

Prof. ROMOLO PRIORI

Prof. SERGIO ROMANI

Dott. GIUSEPPE VETRONE

Prof. FELICE VIRNO

GASTONE PETTENATI

Segreteria

ROSSANA FIZIALETTI

Ufficio Iconografico

Dott. ITALO ANTONOZZI

RENZO MANGINI; FABIO PAGLIAZZI

Grafici

PATRIZIA FARAGLIA

Segretaria

Disegnatori: SERGIO AVENALI; VITTORIO CAROLI;
MARCO FARAGLIA; ANGELO PACELLI

Fotografi: GIUSTO CISTERNA; ALDO GERMANI;
FULVIO SANTUS

Ufficio Revisione

Prof. GIUSEPPE D'AGNANO

Dott. CARLA CARTONI; Dott. PIERO ROSSI; GIUSTO VAGLIERI

Collaboratori del V volume

Nando ACCORNERO

Lib. doc. in Clinica delle Malattie nervose e mentali e in Neuropsichiatria infantile; aiuto di ruolo I Clinica delle Malattie nervose e mentali, Univ. di Roma - DIPSONANIA.

Enrico ADAMI

Direttore scientifico Ist. « De Angeli », Milano - DIAMIDINE.

Lamberto AGLIETTI

Lib. doc. in Patologia clinica chirurgica; assistente I Clinica chirurgica, Univ. di Roma - DIERESI; ELETTROCHIRURGIA.

Alessandro AGNOLI

Direttore Clinica neurologica, Univ. di L'Aquila - ENCEFALOPATIE VASCOLARI.

Massimo ALOISI

Direttore Ist. di Patologia generale, Univ. di Padova - DIAPEDESI; DISCRASIA; DISPLASIA; DISTROFIA; EMBRIOFTORIA.

Carlo ALVISI

Direttore Cattedra di Neurochirurgia, Univ. di Bologna - ECOGRAFIA.

Massimo AMMANITI

Professore inc. di Psicopatologia generale e dell' Età evolutiva, Magistero, Univ. di Roma - ENCOPRESI.

Rodolfo AMPRINO

Professore ord. di Anatomia umana normale, Univ. di Bari - EMBRIOLOGIA.

† **Giacomo ANDREASSI**

Ordinario di Istologia ed Embriologia generale, Facoltà di Medicina, Univ. di Roma - EMBRIOLOGIA.

Lorenzo ANTOGNETTI

Emerito di Clinica medica, Univ. di Genova - ENDOCRINOLOGIA.

Italo ARCHETTI

Ricercatore Ist. superiore di Sanità, Roma - ENTEROVIRUS.

Arnaldo ARDUINI

Ordinario di Fisiologia umana, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Parma - ELETTROFISIOLOGIA.

Mario ARDUINI

Lib. doc., primario urologo OO. RR., Roma - DISURIA; EMATURIA.

Cesare ARDY

Professore inc. di Fisiologia generale, Univ. di Genova - DIGERENTE APPARATO; DIGIUNO.

Michele ARSLAN

Professore f. r. di Otorinolaringoiatria, Univ. di Padova; dottore h. c. Università di Uppsala e Strasburgo - ELETTRONISTAGMOGRAFIA.

Aldo AUREGGI

Aiuto di ruolo I Clinica chirurgica, Univ. di Roma - EMORROIDI.

Aldo BACCAREDDA-BOY

Professore ord. f. r. Clinica Dermosifilopatica, Univ. di Genova - ECTIMA.

Corrado BAGLIONI

Professore di Genetica umana, Univ. di Roma; Professor of Biology, State University of New York, Albany, N. Y., U.S.A. - EMOGLOBINE.

Gino BALDAN

Primario ospedaliero, Padova - DISARTRIA; DISFONIA; DISLALIE.

Paolo BALLATORE

Assistente OO. RR., Roma - DRESSLER, SINDROME DI.

Giorgio BALLERINI

Direttore Ist. di Semeiotica medica, Univ. di Ferrara - EMOFILIA.

Alessandro BALLIO

Professore ord., titolare II Cattedra di Chimica biologica, Facoltà di Scienze M. F. N., Univ. di Roma - DISTILLAZIONE.

Lidio BASCHIERI

Direttore Ist. di Patologia medica II, Univ. di Pisa - ENDOCRINE PARANEOPLASTICHE SINDROMI; EPIFISI.

Angelo BASERGA

Direttore Clinica medica, Univ. di Ferrara - DISFIBRINOGENEMIA; EMATOPOIETICO SISTEMA; EMOFILIA; EMPOIESI; EMORRAGICHE MALATTIE.

Francesco BASSETTI

Aiuto Ist. ospitaliero dermosifilopatico « S. Maria e S. Gallicano », Roma - EPITELIOMA CALCIFICO DI MALHERBE.

Bruno BATTAGLIA

Ordinario di Genetica, Univ. di Padova - ECOLOGIA.

Noé BATTISTINI

Aiuto Clinica delle Malattie nervose e mentali, Univ. di Siena - EDEMA CEREBRALE.

Günther BAUMGARTEN

Dr. Phil., Leiter der Wissenschaftlichen Abteilung des VEB Ysat (Pharmaceutical Works), Wernigerode, D.D.R. - DIGITALE; DIGITALOIDI.

Tullio BAZZI

Docente in Neuropsichiatria, Univ. di Roma - EMOZIONE.

Alexander G. BEARN

M. D., Professor and Chairman, Department of Medicine, Cornell University Medical College; Physician-in-Chief, The New York Hospital, New York, N. Y., U.S.A. - EPATOLENTICOLARE DEGENERAZIONE.

Gaetano BENEDETTI

Professore di Psicoterapia e Psicoigiene, Facoltà di Medicina, Univ. di Basilea - DOMINANZA EMISFERICA; EMOZIONE.

Bruno BENETAZZO

Primario medico OO. RR., Roma - EPATITE CRONICA EVOLUTIVA.

Pietro BENIGNO

Ordinario di Farmacologia, Univ. di Palermo - DINITROFENOLI; EMETINA.

Carlo BERLUCCHI

Già professore di Clinica delle Malattie nervose e mentali, Univ. di Pavia; emerito Univ. di Pavia - ENCEFALITI.

Antonio BISCARDI

Assistente chirurgo OO. RR., Roma - DISPLASIE VASCOLARI.

Antonio BLASI

Dottore h. c., ordinario di Tisiologia e Malattie dell'Apparato respiratorio, Univ. di Napoli - ENFISEMA POLMONARE.

Franco BOTTASSO

Ricercatore Ist. per la Sicurezza sociale « Bernardino Ramazzini », Regione Emilia-Romagna, Bologna - DISEGNO SPERIMENTALE.

Luigi BOZZAO

Aiuto neuroradiologo, Clinica delle Malattie nervose e mentali, Univ. di Roma - ENCEFALOPATIE VASCOLARI.

Maurizio BRESADOLA

Assistente inc. II Patologia ostetrica, Univ. di Roma - EMBRIOTOMIE.

† **Angelo BRUNI**

Direttore Ist. di Anatomia umana normale, Univ. di Milano - ENCEFALICI NERVI; ENCEFALO.

Angelo BURLINA

Lib. doc., primario Laboratorio di Chimica clinica, Ist. ospitalieri, Verona - ENZIMI.

Bruno CALLIERI

Lib. doc. in Clinica delle Malattie nervose e mentali e in Psichiatria, Univ. di Roma; direttore Ospedale psichiatrico « S. Maria Immacolata », Guidonia, Roma - DISCHIRIA; DISESTESIA; DISMETRIA.

Giovanni CANAPERIA

Presidente della Federazione internazionale di Medicina preventiva e sociale, Roma - EDUCAZIONE SANITARIA; EMIGRAZIONE.

Luisandro CANESTRINI

Lib. doc. in Clinica delle Malattie nervose e mentali, Univ. di Roma - ENCEFALICI NERVI.

Paolo CAPRA

Lib. doc. in Urologia, Univ. di Roma - EMOGLOBINURIA.

Vittorio CAPRARO

Professore di ruolo di Fisiologia Generale, Univ. di Milano - DIGESTIONE; ECCITABILITÀ.

Angelo Oscar CARBONARA

Professore di Genetica medica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Torino - EMOGLOBINOPATIE.

Giuseppe CARDINALI

Lib. doc. in Patologia generale e in Ematologia; incaricato di Oncologia clinica, Univ. di Ancona - ENDOCRANICI TUMORI.

† **Marcello CARDINALI**

Lib. doc. in Idrologia medica, Univ. di Roma - ELIOTERAPIA.

Angelo CARERE

Biologo; ricercatore Ist. superiore di Sanità, Roma - EFFETTORI.

Giancarlo CARLEVARO

Lib. doc. in Clinica oculistica; lauréat de l'Académie de Médecine, Milano - DIOTTRIA; ENOFTALMO.

Amilcare CARPI DE RESMINI

Ricercatore Ist. superiore di Sanità, Roma - ENCEFALO.

Antonio CASTELLANI

Lib. doc. in Clinica psichiatrica, Univ. di Roma - ECOLALIA.

Gianluigi CASTOLDI

Aiuto Clinica medica generale, Univ. di Ferrara - EMATOPOIETICO SISTEMA.

Carlo CAVALLOTTI

Incaricato di Anatomia umana normale, Univ. di Roma - DIENCEFALO.

Nicola CERULLI

Direttore inc. Cattedra di Nefrologia chirurgica, Univ. di Roma - DIALISI.

Pietro CERUTTI

Professore ord. di Clinica dermosifilopatica, Univ. di Napoli - ECZEMA; ECZEMATIDI; EPITELIOMI CUTANEI.

† **Aldo CESTARI**

Direttore Ist. di Farmacologia, Univ. di Bologna - DIFENOLI.

Antonio CEVESE

Prof. inc. di Fisiol. applicata, Univ. di Torino - ENCEFALO.

Enrico CHELI

Direttore Clinica pediatrica, II Cattedra, Univ. di Modena - DIVEZZAMENTO.

Gianfranco CHIALE

Già direttore inc. Clinica dermatologica, Univ. di Milano - EPIDERMODISPLASIA VERRUCIFORME.

Silvano CHIARI

Straordinario di Psicologia dell'Età evolutiva; direttore dell'Ist. di Psicologia, Facoltà di Magistero, Univ. di Siena - EIDETISMO.

Enrico CIARANFI

Professore di Patologia generale, Univ. di Milano - DIATESI; EPITELIOMA.

Elio CIARPELLA

Lib. doc. e specialista in chirurgia plastica; primario Divisione Chirurgia plastica e Centro Ustionati, Ospedale « S. Eugenio », Roma - ELEFANTIASI.

Maurizio CIGNITTI

Dirigente di Ricerca, Ist. superiore di Sanità, Roma - ELEMENTI CHIMICI.

Enrico CINGOLANI

Dirigente di Ricerca, Ist. superiore di Sanità, Roma; professore inc. di Chimica farmaceutica applicata, Facoltà di Farmacia, Univ. di Milano - ECCIPIENTI; ELETTUARI.

Giovanni COCCHIERI

Aiuto di ruolo I Clinica chirurgica, Univ. di Roma; docente nella II Scuola di Chirurgia toracica, Univ. di Roma - ENDOCRINOCHIRURGIA; ENFISEMA.

Giuseppe COLLA

Aiuto II Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. di Torino - EMBRIOPATIE E FETOPATIE.

Clelia COLLOTTI

Primo ricercatore Ist. superiore di Sanità, Roma - EMOAGGLUTINAZIONE.

Cesare COLOSIMO

Lib. doc. in Radiologia medica, Univ. di Roma - DIGERENTE APPARATO; DUODENO.

Mario COLTORTI

Professore di ruolo di Semeiotica medica, I Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli - DIARREA.

Ruggero CORAZZA

Professore straord. di Fisiologia umana, Univ. di Trieste - ELETTROENCEFALOGRAFIA.

Giorgio CORNIA

Direttore Ist. di Fisiologia e Malattie dell'Apparato respiratorio, Univ. di Roma - DISPNEA.

Giuseppe CORSINI

Primario Divisione di Gastroenterologia e Malattie del Ricambio, Spedali Riuniti « S. Chiara », Pisa - EDEMA.

Giuseppe CRISTINI

Direttore Clinica oculistica, Univ. di Bologna - EMBRIOTOXON; EMIANOPSIA; ENTROPION; EPIFORA.

Emilio Sergio CURTONI

Professore di Genetica umana, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Torino - EMOGLOBINOPATIE.

Giuliano DADDI

Lib. doc. in Anatomia patologica; assistente I Clinica chirurgica, Univ. di Roma - DOTTO TORACICO.

† **Giuseppe D'ALESSANDRO**

Direttore Ist. di Igiene, Univ. di Palermo - EPIDEMIOLOGIA.

Salvatore Ugo D'ARCA

Direttore Ist. di Igiene, Univ. di Roma - DISINFEZIONE.

Pietro D'ARCANGELO

Lib. doc. in Fisiologia generale e in Fisiologia umana, Univ. di Roma; professore inc. di Fisiologia generale, Univ. di L'Aquila. - DIAZOCOMPOSTI.

Raffaele DE BLASI
Direttore Ist. di Igiene, Univ. di Messina - ENTEROBACTERIACEAE; ENTEROCOCCO.

† **Silvio DE CANDIA**
Professore di Medicina costituzionale e Endocrinologia, Univ. di Roma - DISTROFIA ADIPOSO-GENITALE.

† **Umberto DE GIACOMO**
Direttore Ospedale psichiatrico provinciale, Roma - EBEFRENIA.

Pietro de NICOLA
Direttore Ist. di Gerontologia e Geriatria, Univ. di Pavia - EMORRAGICHE MALATTIE.

Caterina DE PISI
Medico int. Ist. di Clinica medica I, Univ. di Roma - EMOGLOBINURIA.

Franco D'ERMO
Direttore Clinica oculistica, Univ. di Padova - EMERALOPIA.

Franco DE ROSA
Direttore inc. Ist. di Malattie infettive, Univ. di Perugia, Cattedra R. in Terni - ENDOCARDITI.

Cesare DE SANCTIS
Lib. doc., chirurgo OO. RR., Roma - DRENAGGIO; DUODENO.

Italo de VINCENTIIS
Direttore Ist. di Otorinolaringoiatria, Univ. di Roma - EPISTASSI.

Mario Umberto DIANZANI
Direttore Ist. di Patologia generale; titolare I Cattedra di Patologia generale, Univ. di Torino - EMOLISI.

Tommaso DI GIULIO
Lib. doc. in Anatomia e Istologia patologica, Univ. di Roma; primario anatomopatologo, primario oncologo OO. RR., Roma - ENDOCARDITI.

Leonardo DONATELLI
Direttore Ist. di Farmacologia e Tossicologia, I Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli - DULCINA.

Angelo DRIGO
Ordinario di Fisica generale e sperimentale; direttore Ist. di Fisica, Univ. di Ferrara - DIALISI; DIFFUSIONE; DOSIMETRIA E DOSIMETRI; EBULLIOSCOPIA; ELASTICITÀ; ELETTRICITÀ; ELETTROCHIMICA; ELETTROTHERAPIA; EMULSIONI.

Alberto EDERLI
Lib. doc. in Clinica delle Malattie nervose e mentali, primario neurologo OO. RR., Roma - DIASCHISI; EMBOLISMO; ENDOCRANICI TUMORI.

Pietro ESCALAR
Specialista in Pediatria, Roma - ENTERITI ED ENTEROCOLITI.

† **Pietro FARNETI**
Direttore Cattedra di Terapia fisica e Riabilitazione, Univ. di Milano - ELIOTERAPIA.

Cornelio FAZIO
Direttore Clinica Malattie nervose e mentali, Univ. di Roma - ENCEFALOPATIE VASCOLARI.

Aniello FERRARA
Incaricato di Ematologia, Univ. cattolica del «S. Cuore», Roma - EOSINOFILIA TROPICALE.

Gianfranco FERRETTI
Direttore Ist. di Parassitologia, Univ. di Cagliari - DISTOMATOSI.

Cesare FIESCHI
Direttore Clinica delle Malattie nervose e mentali, Univ. di Siena - EDEMA CEREBRALE; ENCEFALOPATIE VASCOLARI.

Guido FILOGAMO
Professore ord. di Anatomia umana normale, Univ. di Torino - DIGERENTE APPARATO.

Vincenzo FLORIO
Specialista in Neurologia e Psichiatria, Roma - EPILESSIA.

Eugenio FONTANA
Lib. doc. in Storia della medicina; già direttore scientifico della «Schering»; già direttore generale dei Laboratori «Delalande» - ENZIMI.

Mario FONTANA
Primario emerito medico e anatomopatologo, OO. RR., Roma - EMOCROMATOSI.

Ada FONZI
Ordinario di Psicologia dell'Età evolutiva, Univ. di Torino - EGOCENTRISMO.

Giuseppe FRANCESCONI
Lib. doc. in Clinica delle Malattie nervose e mentali, Univ. di Roma - EMIPLEGIA.

Marco FRANK
Direttore Laboratori di Elettronica, Ist. superiore di Sanità, Roma - ELETTRONICA.

Claudio GALLI
Incaricato di Farmacologia e Farmacognosia, Facoltà di Farmacia, Univ. di Milano - DOPA E DOPAMINA.

Renato GARINEI
Primario ospedaliero, direttore sanitario Ospedale civile, Montefiascone - ECCHIMOSI; EMORROIDI.

Rosanna GENOVA
Dott. in Biologia, Milano - DIPLOCOCCUS GENERE.

Michele GERBASI
Professore ord. di Clinica pediatrica, Univ. di Palermo - DISTROFIA ALIMENTARE DEL LATTANTE.

Franco GHISELLINI
Lib. doc. in Clinica ortopedica, Univ. di Pavia; primario ospedaliero, Ascoli Piceno - EMARTRO.

Giuseppe GIAMMANCO
Direttore Istituto di Igiene, Univ. di Catania - EPIDEMIOLOGIA.

Ferdinando GIANOTTI
Professore titolare Cattedra di Dermatologia pediatrica, Univ. di Milano - EPIDERMOLISI BOLLOSA.

Francesco GIANTURCO
Primario Servizio di Anestesia e Rianimazione, Ospedale regionale pediatrico «Bambino Gesù», Roma - DIVINILICO ETERE.

Aniceto GIARDINI
Libero docente in Clinica oculistica; primario oculista Ospedale generale provinciale «S. Anna», Como - DIPLOPIA.

Valerio GIARDINI
Ricercatore Laboratori di Chimica terapeutica, Ist. superiore di Sanità, Roma - DIAZEPAM; EFEDRINA.

Giuseppe GIUNCHI
Professore ord. di Clinica medica generale e Terapia medica, Univ. di Roma - ENDOCARDITI.

Lorenzo GOTTE
Ordinario Ist. di Istologia ed Embriologia generale, Univ. di Padova - ELASTINA.

Mario GOZZANO
Professore emerito di Clinica neurologica e psichiatrica, Univ. di Roma - ELETTROENCEFALOGRAFIA; EPILESSIA.

Franca GRIMALDI
Medico chirurgo, Roma - ENTERITE REGIONALE.

Guido GRIPPAUDO
Titolare della Clinica Odontoiatrica, II Cattedra, Univ. di Roma - DISODONTIASI.

Antonella GRIZIOTTI
Cattedra di Scienza dell'Alimentazione e Dietologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Pavia - DIETOTERAPIA.

Giovanni Diego GRUSOVIN
Assistente ord. Clinica medica, Univ. di Ferrara - EMATOCRITO; EMOSTATICI.

Giuseppe GUARINI

Aiuto I Clinica medica, Univ. di Roma; incaricato di Scienza dell'Alimentazione, Univ. di Ancona - EMOGLOBINURIA.

Beniamino GUIDETTI

Professore ord. e direttore Ist. di Neurochirurgia, Univ. di Roma - DOLORE.

Giovanni JERVIS

Specialista e lib. doc. in Psichiatria - EMIGRAZIONE.

Giovanni JULIANI

Professore ord. di Radiologia, Univ. di Torino - ELETTROTHERAPIA.

Laura LANDUCCI RUBINI

Primario divisione pediatrica OO. RR. di Parma; incaricato di Malattie infettive, Univ. di Parma - ELETTROENCEFALOGRAFIA.

Ermanno LANZOLA

Titolare Cattedra di Scienza dell'Alimentazione e Dietologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Pavia - DIETETICA; DIETOTERAPIA.

Emanuele LA TORRE

Docente e Aiuto Ist. di Neurochirurgia, Univ. di Roma; incaricato di Neurochirurgia, Univ. di L'Aquila - ENCEFALOPATIE VASCOLARI.

Emanuele LAURICELLA

Primario Maternità regionale «S. Anna», Roma - EMATOCELE.

Alfredo LEPORE

Già assistente Ist. di Anatomia umana normale, Univ. di Roma - DUODENO.

Salvatore LIMOLI

Lib. doc. in Clinica pediatrica e in Puericultura, Lecce - EMULSIONANTI NON IONICI.

Guido LOMBARDI

Primario neuroradiologo Ist. neurologico «C. Besta», Milano - ENCEFALOGRAFIA; ENDOCRANICI TUMORI.

Lamberto LONGHI

Neuropsichiatra, Roma - DISLESSIA; DISPRASSIA.

Biagio LOSCALZO

Ordinario di Farmacologia, I Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli - DIURETICI.

Carlo MACCHI

Assistente ord. Ist. di Radiologia, Univ. di Padova - ECOGRAFIA.

Bruno MACCHIONI

Specialista e libero docente in Ostetricia e Ginecologia; primario Ospedale Civile di Venaria, Torino - ENDOMETRIOSI.

Tommaso MAGGIORA VERGANO

Lib. doc. in Clinica ostetrica e ginecologica; primario ostetrico ginecologo Ospedale di Colleferrato - ELITROCELE; ENDOMETRITI; ENTEROCELE.

Biagio MAGRASSI

Aiuto ord. Clinica ortopedica e traumatologica, Univ. di Pavia - DISTORSIONI.

Mario MAIONE

Direttore Clinica oculistica, Univ. di Parma - DISCROMATOPSIA.

Claudio MALAGUZZI VALERI

Direttore Clinica Medica I, Univ. di Bari - DISVITAMINOSI.

Orazio MALAGUZZI VALERI

Direttore Ist. di Puericultura, Univ. di Roma - EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO.

Germano MARCHETTI

Lib. doc. in Fisiologia umana e in Patologia speciale medica, Univ. di Milano - DOPA E DOPAMINA.

Marco MARCHI

Assistente ord. di Statistica, Facoltà di Scienze, Univ. di Pisa - DISEGNO SPERIMENTALE.

Chiara MARENZI

Professore inc. di Microbiologia dei Prodotti zootecnici, Univ. di Milano - DIPLOCOCCUS GENERE.

Bianco MARIANI

Direttore I Clinica fisiologica e delle Malattie dell'Apparato respiratorio, Univ. di Roma - EMOSIDEROSE POLMONARE IDIOPATICA.

Sergio MARIOTTI

C. N. R., Roma - ELETTROENCEFALOGRAFIA.

Stefano MARIOTTI

Contrattista Cattedra di Patologia medica II, Univ. di Pisa; specialista di Endocrinologia - ENDOCRINE PARANEOPLASTICHE SINDROMI.

Emilio MARMO

Titolare II Cattedra di Farmacologia, I Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Napoli - DICUMAROLO.

Curzio MASSART

Già direttore Ist. di Anatomia umana normale, Univ. di Pisa - DOUGLAS, CAVO DEL.

Luisa MASSIMO

Primario divisione di Ematologia e Oncologia pediatrica Ist. «Giannina Gaslini», Genova-Quarto; Presidente Associazione italiana di Ematologia e Immunoematologia pediatrica - DOWN, SINDROME DI.

Marino MASSOTTI

Medico chirurgo, Roma - ECTILUREA; EDTA.

† **Eugenio MAURIZIO**

Direttore Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. di Roma - EMATOCOLPO E EMATOMETRA.

† **Gustavo MAZZANTINI**

Primario chirurgo oculista, OO. RR., Roma - EMMETROPIA.

Luigi MAZZANTINI

Libero docente in Clinica oculistica, Univ. di Pisa - EMMETROPIA.

Giovanna Maria MAZZONCINI

Neuropsichiatra infantile, Roma - ENURESI.

Davide MEGIGHIAN

Professore inc. di Clinica otorinolaringoiatrica, II Cattedra, Univ. di Padova - ELETTROENOSTAGMOGRAFIA.

† **Pier Angelo MEINERI**

Direttore primario Ist. ospitaliero dermosifilopatico «S. Maria e S. Gallicano», Roma - DISCROMIE CUTANEE.

Luigi MICHELAZZI

Professore ord. f. r. di Patologia generale, Univ. di Genova - EMORRAGIA.

Eloisa MILLA

Professore straord. di Fisiologia generale, Facoltà di Scienze M. F. N., Univ. di Milano - EMUNTORI.

Marcello MILLEFIORINI

Lib. doc. in Clinica delle Malattie nervose e mentali, Univ. di Roma; aiuto I Clinica Neurologica, Univ. di Roma - ELETTRODIAGNOSTICA; ELETTROMIOGRAFIA.

Vittorio MONACI

Direttore Ist. di Igiene, Univ. di Parma - ECHO VIRUS.

† **Gabriele MONASTERIO**

Direttore Clinica medica generale, Univ. di Pisa - EDEMA.

Francesca MORINO ABBELE

Docente di Psicologia sociale, Facoltà di Magistero, Univ. di Firenze - DISEGNO INFANTILE.

Gino MORISI

Ricercatore Ist. superiore di Sanità, Roma - ENZIMI.

Carlo MORONE

Direttore Clinica chirurgica generale, Univ. di Pavia - DUODENOPLEGIA ACUTA.

Pietro MOTTA

Professore straord. di Anatomia umana normale nella Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Roma - DUODENO; EPITELIALE TESSUTO.

Luciano MUSCARDIN

Lib. doc. in Clinica dermatologica; primario dermatologo Ist. Dermopatico «Immacolata», Roma - ECZEMA; EFELIDI.

Armando MUZZI

Lib. doc. in Igiene; direttore sanitario Ospedale oftalmico regionale, Roma - DISINFEZIONE.

Giorgio NAVA

Primario medico; direttore Servizio Endoscopia digestiva, Ospedale «S. Eugenio», Roma - DUODENOSCOPIA.

† **Paolo NAZZARO**

Direttore Ist. ospitaliero dermosifilopatico «S. Maria e S. Gallicano», Roma - EMATODERMIE.

Giorgio NEBBIA

Professore di Merceologia, Univ. di Bari - DISSALAZIONE.

Giuseppe G. NENCI

Lib. doc. in Patologia speciale medica e in Ematologia; aiuto Ist. di Clinica medica, Univ. di Perugia - DISFAGIA; DISPEPSIA.

Attilio OMODEI-ZORINI

Professore emerito di Tisiologia, Univ. di Roma - EMOTTISI.

Francesco ORLANDI

Professore inc. di Malattie dell'Apparato digerente; primario di Gastroenterologia, Univ. e Ospedale regionale, Ancona - DIGERENTE APPARATO; DUODENO.

Nicola ORSI

Ordinario di Microbiologia, Facoltà di Medicina, Univ. di Roma - EMOAGGLUTINAZIONE.

Gino ORTENS

Aiuto chirurgo OO. RR., Roma - EMOPERICARDIO.

† **Gaetano OTTAVIANI**

Direttore Ist. di Anatomia umana normale, Univ. di Parma - ENDOTELIO.

† **Carlo PAIS**

Direttore Clinica ortopedica, Univ. di Genova - EMARTRO.

Giovanni PALLOTTA

Lib. doc. in Tisiologia; primario Ospedale regionale specializzato «Carlo Forlanini», Roma - EPITUBERCOLOSI.

Giovanni Battista PANATTA

Direttore Ist. di Scienza dell'Alimentazione, Univ. di Ferrara - DIETETICA.

Vincenzo PANTANO

Specialista in Chirurgia plastica, assistente di Chirurgia plastica, ospedale «S. Eugenio», Roma - ELEFANTIASI.

Ugo PAPALIA

Assistente Ist. di Chirurgia del Cuore e dei Grossi Vasi, Univ. di Roma - EMBOLIA.

Nino PASETTO

Direttore I Patologia ostetrica e ginecologica, Univ. di Roma - DISPAEUNIA; DISTOCIA.

Roberto PASSARIELLO

Radiologo, Roma - EMBOLIZZAZIONE TERAPEUTICA.

Guglielmo PASSARO

Lib. doc. in Clinica pediatrica e puericultura - DISCHEZIA; DISIDRATAZIONE; DISPLASIA FIBROSA DELLE OSSA.

Angelo PASSERINI

Lib. doc. in Neuroradiologia, Univ. di Milano - ENCEFALOGRAFIA; ENDOCRANICI TUMORI.

Angelo PATRICOLO

Lib. doc. e specialista in Neurochirurgia; aiuto neurochirurgo OO. RR., Roma - ENDOCRANICI TUMORI.

Vito PATRONO

Endocrinologo; lib. doc. in Patologia medica, Univ. di Roma - DISORMONOSI; DISTROFIA ADIPOSO-GENITALE; ENTEROCROMAFFINE SISTEMA.

Giorgio PERAZZO

Lib. doc. in Patologia clinica e Anatomia patologica; primario chirurgo Ospedale Maggiore, Bologna - EMOSTASI.

Lamberto PERUGIA

Ordinario di Clinica ortopedica II, Univ. di Roma - EHLERS-DANLOS, SINDROME DI.

Pietro PERUZZI

Direttore Ist. di Fisiologia umana, Univ. di Firenze - ELETTROMIOGRAFIA.

Mariella PEVERINI

Primario anatomopatologo idoneo; aiuto anatomopatologo OO. RR., Roma; specialista in Oncologia - DIVER- TICULOSI.

Giovanni PIAZZA

Incaricato di Radiologia (I insegnamento), Univ. di Padova - ECOGRAFIA.

Pino PINETTI

Direttore Clinica dermatologica e Centro di Studi micologici, Univ. di Cagliari - EPIDERMOFIZIE.

Umberto PISCICELLI

Sperimentatore in Medicina psicosomatica; assistente Univ. cattolica del «S. Cuore», Roma - DISADATTAMENTO.

Paola PIVETTI PEZZI

Assistente ord. Clinica oculistica, Univ. di Roma - EALES, MALATTIA DI.

Virginio PORTA

Primario neuropsichiatra, Ospedale Maggiore, Milano - DOLORE; ENCEFALOPATIE FETALI E INFANTILI.

Rodolfo PORZIO

Lib. doc., chirurgo effettivo OO. RR., Roma - EMOPE- RITONEO.

Vittoria PRETO PARVIS

Direttore Ist. di Istologia ed Embriologia generale, Univ. di Milano - ELASTICO TESSUTO.

Manlio PROIA

Ingegnere, Roma - ELETTROCHIRURGIA.

Adolfo PUXEDDU

Aiuto Ist. di Patologia speciale medica e Metodologia clinica, Univ. di Perugia - DUODENALE SUCCO.

Marcello QUINTILIANI

Direttore di Ricerca, C. N. R., Roma - EPARINA.

† **Angelo RABBENO**

Direttore Ist. di Farmacologia, Univ. di Palermo - EMETICI.

Giulio RADAELI

Già aiuto Clinica dermatologica, Univ. di Genova - EMOLLIENTI.

Marcello RICCI

Professore inc. di Zoologia generale, Univ. di Roma - DICROCOELIUM GENERE; DIPYLIDIUM GENERE; DRACUNCULOSI; DRACUNCULUS GENERE; ECHINOCOCCOSI; ECHINOCOCCUS GENERE; ECTOPARASSITI; ELMINTI; ELMINTICIDI; ENDOPARASSITI; ENTEROBIUS GENERE.

Vincenzo RICCI

Professore inc. della Clinica otorinolaringoiatrica, Univ. di Padova, sede di Verona - DISOEUSIA.

Alfredo RIVARA

Lib. doc. in Clinica oculistica e in Ottica fisiopatologica; primario oculista, Genova - ECOGRAFIA.

Giovanni ROCCHI

Lib. doc. in Malattie infettive; aiuto Clinica medica generale e Terapia medica III, Univ. di Roma - EPSTEIN E BARR, VIRUS DI.

Jean ROCHE

Membre de l'Académie Nationale de Médecine; Professeur honoraire au Collège de France; recteur honoraire de l'Université de Paris - EFFETTORI; ENZIMI.

Carla ROGGI

Scuola di Dietologia e Dietetica applicata, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Pavia - DIETOTERAPIA.

Pasquale ROMUALDI

Chirurgo primario emerito Ospedale del « Bambino Gesù » e OO. RR., Roma - DOLICOCOLON.

Carlo Alfonso ROSSI

Direttore Ist. di Chimica biologica, Facoltà di Farmacia, Univ. di Bologna - DONNAN, EQUILIBRIO DI; ELETTROLISI ED ELETTROLITI.

Gian Franco ROSSI

Direttore Ist. di Neurochirurgia, Univ. cattolica del « S. Cuore », Roma - DISRAFIE.

Giuliano ROSSI

Primario medico Ospedale « S. Filippo Neri », Roma - ENTERITI ED ENTEROCOLITI.

Paolo ROSSI

Primario cardiologo Ospedale Maggiore della Carità, Novara - ELETTROCARDIOGRAFIA.

Plinio ROSSI

Aiuto II Cattedra, Ist. di Radiologia, Univ. di Roma - EMBOLIZZAZIONE TERAPEUTICA.

Agostino RUBINO

Direttore Clinica delle Malattie nervose e mentali, Univ. di Palermo - DIENCEFALO.

Ettore RUGGIERI

Ordinario f.r. Clinica chirurgica, Univ. di Napoli - EMOTORACE; EMPIEMA.

Salvatore RUSSO-CAIA

Straordinario di Istologia ed Embriologia, Facoltà di Scienze M. F. N., Univ. di Roma - DIFFERENZIAMENTO; EMBRIOLOGIA.

Ulrico SACCHI

Primario Reparto neurologico, Spedali civili, Brescia - EMATOMIELIA; EPILESSIA.

Ugo SALERA

Professore inc. di Ematologia, Univ. di Ancona - EMOGLOBINE; EOSINOFILIA E EOSINOPENIA.

Angelo SAMPAOLO

Dirigente di Ricerca Ist. superiore di Sanità, Roma; lib. doc. in Chimica degli Alimenti - DIOSINE; DISINFESTANTI; DISINFESTAZIONE.

Renato SANTI

Direttore Ist. di Farmacologia, Univ. di Padova - DINITRILI.

† **Gustavo SANVENERO ROSSELLI**

Lib. doc. in Chirurgia plastica ricostruttiva; professore di Chirurgia plastica ricostruttiva, Univ. di Milano - ENTESE.

Carlo SBIROLI

Aiuto divisione di Ostetricia, Ospedale « S. Giovanni », Roma - DISMENORREA.

Aristide SCANO

Docente di Fisiologia umana presso l'ISEF statale di Roma; vice direttore della Scuola di Specializzazione in Medicina aeronautica e spaziale, Univ. di Roma - ELIO.

Giorgio SCARPA

Lib. doc. in Radiologia e Radioterapia; ricercatore Laboratorio di Dosimetria e Biofisica delle Radiazioni, C. S. N. della Casaccia, Comitato nazionale per l'Energia nucleare, Roma - DOSIMETRIA E DOSIMETRI; ENDOCRANICI TUMORI.

Ludovico Antonio SCURO

Direttore Ist. di Clinica medica III, Univ. di Padova, sede di Verona - DICK, REAZIONE DI.

Giovan Battista SERRA

Aiuto Ist. di Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. cattolica del « S. Cuore », Roma - EMMENAGOGHI.

Piero SERRA

Aiuto III Clinica medica, Univ. di Roma - ECHINOCOCCOSI.

Vincenzo SERVINO

Aiuto Ist. di Clinica delle Malattie tropicali e infettive, Univ. di Roma - ENTERITE REGIONALE.

Vittorio SILANO

Lib. doc. in Biochimica applicata; ricercatore Ist. superiore di Sanità, Roma - ELETTROFORESI.

Giovanni SIMONETTI

Aiuto II Cattedra Ist. di Radiologia, Univ. di Roma - EMBOLIZZAZIONE TERAPEUTICA.

Demetrio SODI PALLARES

Master Teacher of the American College of Cardiology, Mexico - ELETTROCARDIOGRAFIA.

Amelia SOLCIA TARTARA

Lib. doc. in Clinica delle Malattie nervose e mentali; aiuto ospedaliero di Neurologia, Clinica neuropatologica, Univ. di Pavia - ENCEFALOPATIE TOSSICHE.

Franco SORICE

Direttore Ist. di Clinica delle Malattie tropicali e infettive, Univ. di Roma - EMOCOLTURA.

Alberto STEFANELLI

Professore ordinario di Anatomia comparata, Univ. di Roma - EMBRIOLOGIA.

Emilia STELLA

Professore inc. di Idrobiologia, Univ. di Roma - DIAPTOMUS GENERE.

Calogero SURRENTI

Professore inc. di Gastroenterologia, Univ. di Firenze; aiuto III Cattedra di Patologia medica, Univ. di Firenze - EPATITI ED EPATOSI.

Debora SZOLDER

Specialista in Chirurgia pediatrica, Roma - EMPIEMA.

Gabriella SZOLDER

Specialista in Chirurgia pediatrica, Roma - EMPIEMA.

† **Willy TANGHERONI**

Professore ord. di Clinica pediatrica, Univ. di Pisa - DIARREA.

Angelo TEATINI

Docente di Clinica chirurgica generale e Terapia chirurgica, Univ. di Roma - EMBOLIA.

Ugo TEODORI

Direttore I Clinica medica, Univ. di Firenze - EPATORENALE SINDROME.

Hugo THEORELL

Premio Nobel - EMOGLOBINE.

Joseph THOUVENOT

Directeur du Laboratoire de Physiologie, Faculté de Médecine de Tours; biologiste des Hôpitaux (Recherche) - ELETTROSPALMOCARDOGRAFIA.

Rolando TITTARELLI

Direttore inc. Clinica oculistica, Univ. di Ancona - ELETTRORETINOGRAMMA.

† **Antonio TIZZANO**

Direttore Ist. Igiene, Univ. di Siena - DISINFEZIONE.

Paolo TOLENTINO

Direttore I Clinica delle Malattie infettive, Univ. di Genova - DIFTERITE; EPATITE DA VIRUS.

Antonio TONOLO

Direttore dei Laboratori di Chimica biologica, Ist. superiore di Sanità, Roma - EPIDERMOPHYTON GENERE.

Glauco TORLONTANO

Professore inc. Cattedra di Ematologia, Univ. di Chieti - EMOSIDEROSI.

Carmela TORRE

Aiuto anatomopatologo degli OO. RR., Roma - DISTOPIA; ECTASIA; ECTOPIA; ENDOTELIOMA; EPENDIMOMA ED EPENDIMOBlastoma.

Libero UGELLI

Primario neurochirurgo emerito, OO. RR., Roma - ENDOCRANICI TUMORI; EPIDURITI.

Arturo VALIANI

Lib. doc. in Clinica ostetrica e ginecologica; primario Divisione di Maternità « Regina Elena », Roma - EPISIOTOMIA.

Luciano VELLA

Lib. doc. in Microbiologia, Univ. di Roma - EMOAGGLUTINAZIONE.

Stefano VELLA

Borsista Laboratori di Fisica, Reparto Microscopia elettronica, Ist. sup. di Sanità, Roma - EPSTEIN E BARR, VIRUS DI.

Mario VERDE

Ordinario di Fisica teorica, Univ. di Torino - ENERGIA.

Giuseppe VETRANO

Aiuto II Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. di Roma - EMBRIOTOMIE.

† **Giuseppe VIDAÙ**

Direttore Clinica otorinolaringoiatrica, Univ. di Roma - DIPLACUSIA.

Corrado VILLANI

Assistente II Cattedra di Patologia ostetrica e ginecologica, Univ. di Roma - DISMENORREA.

† **Romeo VIRGILI**

Lib. doc. in Clinica delle Malattie nervose e mentali, Univ. di Roma - DIPLEGIA; EMIPLEGIA.

Felice VIRNO

Aiuto I Clinica chirurgica, Univ. di Roma - EMBOLIA; EMORROIDI; ENFISEMA.

Felice VISALLI

Primario OO. RR., Roma; docente di Neurochirurgia, Univ. di l'Aquila - ENCEFALICI ASCESSI.

John N. WALTON

T. D., M. D., Dr. de l'Univ. (Hon.) Aix-Marseille; D. Sc., F. R. C. P.; Professor of Neurology and Dean of Medicine, University of Newcastle upon Tyne, England - DISTROFIE E ATROFIE MUSCOLARI MIOGENE E NEUROGENE.

Adriano ZAFFIRO

Aiuto di Medicina generale, Ospedali Uniti di Orte - EPATITE CRONICA EVOLUTIVA.

Carlo ZEROSI

Lib. doc., insegnante di Terapia conservativa nella Scuola di specializzazione in Odontoiatria, Univ. di Pavia - ENDODONZIA.

Giuseppe ZINA

Direttore Clinica dermatologica, Univ. di Torino - DISIDROSI.

Abbreviazioni e simboli

A	ampère	FEEG	elettroencefalogramma fetale	μbar	microbar	t	tonnellata
Å	ångström	FMN	flavin-mononucleotide	(= dyn/cm ²)		τ	temperatura
a	accelerazione	g	grammo	μCi	microcurie	T_{1/2}	vita media (<i>mean life</i>)
α	grado di dissociazione elettrolitica	g	accelerazione di gravità	μg	microgrammo		tempo di dimezzamento (<i>half life</i>)
AMP	adenosinmonofosfato	GLDH	glutammicodeidrogenasi	μl	microlitro	U.	unità
atm	atmosfera	g./min	giri al minuto	N	normale (soluzione)	U.I.	unità internazionale
ATP	adenosintrifosfato	GOT	transaminasi glutammico-ossalacetica	0,1 N	decinormale	U.V.	ultravioletto
bar	bar	GPT	transaminasi glutammico-piruvica	n	neutrone	V	volt
C	coulomb	gtt	gocce	Na⁺	{ ionizzazione: indice dello stato di ionizzazione	V	volume (come grandezza fisica)
°C	grado Celsius	G (W, P)	peso	Ca²⁺		VES	velocità di eritrosedimentazione
c	concentrazione	G-6-PDH	glicoso-6-fosfatodeidrogenasi	PO³⁻		v/v	volume/volume (per esprimere la concentrazione di una soluzione)
ca.	circa	γ	lotone	NAD	nicotinamide-adenindinucleotide		
cal	caloria	γ, σ	tensione superficiale	NADP	nicotinamide-adenindinucleotide fosfato	W	watt
cd	candela	h	ora	N.R.	nome registrato	W, A	lavoro
cg	centigrammo	Hb	emoglobina	v, f	frequenza	Ω	ohm
Ci	curie	Hz	hertz	o	orto	<i>Prefissi per indicare i multipli o i sottomultipli di una unità</i>	
cl	centilitro	I	forza ionica	p	poise	d	deci (10 ⁻¹)
cm	centimetro	Ig (A, D, E, G, M)	immunoglobuline e relative classi	p	pressione	c	centi (10 ⁻²)
cm²	centimetro quadrato	J	joule	p-p	para	m	milli (10 ⁻³)
cm³	centimetro cubo	°K	grado Kelvin	p.a.	peso atomico	μ	micro (10 ⁻⁶)
CPK	creatinfosfochinasi	kcal	chilocaloria	p.e.	punto di ebollizione	n	nano (10 ⁻⁹)
cpsec	ciclo per secondo	kg	chilogrammo	p.f.	punto di fusione	p	pico (10 ⁻¹²)
D-	destro (riferito alla configurazione stereica)	kgm	chilogrammetro	pH	concentrazione idrogenionica (log $\frac{1}{[H^+]}$)	h	etto (10 ⁻¹)
d	deutone	km	chilometro	p.m.	peso molecolare	k	chilo (10 ³)
d	densità relativa	L-	leva (riferito alla configurazione stereica)	p/p	peso/peso (per esprimere la concentrazione di una soluzione)	M	mega (10 ⁶)
dB	decibel	l	litro	ppm	parti per milione	G	giga (10 ⁹)
DE₅₀	dose efficace 50%	LDH	latticodeidrogenasi	p.s.	peso specifico	T	tera (10 ¹²)
DL	dose letale	lm	lumen	p/v	peso/volume (per esprimere la concentrazione di una soluzione)	<i>Simboli matematici</i>	
DL₅₀	dose letale 50%	loc. cit.	luogo citato (riferimento bibliografico)	Π	pressione osmotica	circa uguale	≈
DL	racemico (otticamente inattivo per compensazione esterna)	lx	lux	Q	quantità di calore	differente	≠, ≠
o (±)		λ	lunghezza d'onda	q	carica elettrica	infinito	∞
dg	decigrammo	M	molare	R; r	roentgen	logaritmo decimale di x	log x
dl	decilitro	m	metro	p	densità	logaritmo naturale di x	ln x
dm	decimetro	m²	metro quadrato	⊙	nome registrato	maggiore	>
DML	dose minima letale	m³	metro cubo	rad	rad (dosimetria delle radiazioni)	maggiore o uguale	>, ≥, ≥
DNA	acido desossiribonucleico	mbar	millibar	rem	rem (rad equivalent man; dosimetria delle radiazioni)	meno	—
dyn	dine	mCi	millicurie	rep	rep (roentgen equivalent physical; dosimetria delle radiazioni)	minore	<
e	elettrone	mEq	milliequivalente			minore = uguale	≤, ≤, ≤
η	viscosità	MeV	megaelettronvolt	RNA	acido ribonucleico	molto maggiore	>
ECG	elettrocardiogramma	mg	milligrammo	SDH	sorbitolo deidrogenasi	molto minore	<
EDTA	acido etilendiaminotetracetico	min	minuto primo	sec	minuto secondo	per cento	%
EEG	elettroencefalogramma	ml	millilitro	sin.	sinonimo	per mille	‰
EMG	elettromiogramma	mm	millimetro	s.l.m.	sul livello del mare	più	+
ERG	elettroretinogramma	mmHg	millimetro di mercurio (o torr)	T	temperatura termodinamica	più o meno	±
erg	erg	mm²	millimetro quadrato			proporzionale	~
et al.	et alii	msec	millisecondo			radice quadrata di a	\sqrt{a}
etc.	eccetera	mμ	millimicron			radice ennesima di a	$\sqrt[n]{a}$
eV	elettronvolt	μ	micron			sommatoria	Σ
E, W	energia					uguale	=
F	farad					valore medio di x	\bar{x}
F	forza						
FAD	flavin-adenindinucleotide						
FDP	fruttosio difosfato						
FEEG	elettroencefalogramma fetale						

**ENCICLOPEDIA
MEDICA
ITALIANA**

**Volume V
DIALISI - EPSTEIN E BARR**

D

DIALISI

F. *dialyse*. - I. *dialysis*. - T. *Dialysis*. - S. *diálisis*.

SOMMARIO GENERALE

FISICA	col. 1
DIALISI INTRA- ED EXTRACORPOREA	col. 4

FISICA

La dialisi è un processo fisico di separazione (gr. *diàlysis* 'separazione') di soluti contemporaneamente presenti in uno stesso solvente, basato sulla loro diversa velocità di diffusione attraverso un'ideale membrana (v. MEMBRANE). La d. venne utilizzata già da Graham nella metà del secolo scorso per la separazione dei « cristalloidi » dai « colloidi », e la distinzione proposta dallo stesso Graham dei soluti nelle due grandi classi era basata sulla proprietà che i primi, e non i secondi, avevano di passare attraverso una membrana (pergamena). Nella fig. 1 viene schematicamente rappresentato il processo della d.

Sono parametri determinanti nel processo della d. il gradiente di concentrazione in corrispondenza della membrana e i coefficienti di diffusione dei soluti. Il coefficiente di diffusione di un soluto dipende, in modo determinabile solo sperimentalmente, dalla massa, dalla forma e dalle dimensioni delle particelle. Per spiegare il carattere di selettività delle membrane nel processo della diffusione che dà

origine alla d., si può immaginare, con un modello ovviamente grossolano, la membrana come un setaccio. Se i pori della membrana sono di dimensioni intermedie fra quelli di due soluti, essa è permeabile solo al soluto costituito dalle particelle più piccole, rendendo possibile la sua separazione dall'altro.

Le membrane impiegate nella d. sono dello stesso tipo di quelle usate nell'ultrafiltrazione (v. FILTRAZIONE E ULTRAFILTRAZIONE). Molto diffuse sono quelle di cellulosa rigenerata (*cellofan*) o di *collodio*. I loro pori, come rivela l'esame al microscopio elettronico che mette in evidenza una struttura a canali tortuosi e irregolari, non hanno né diametro né lunghezza uniformi (di solito le membrane vengono caratterizzate da un valore medio delle dimensioni dei pori, valutato con metodi empirici).

Inoltre, all'azione selettiva della membrana, concorrono altri fenomeni, quali l'adsorbimento, la presenza nei pori di gruppi con carica elettrica, la solvatazione.

Il coefficiente di diffusione di un soluto attraverso una membrana aumenta sensibilmente all'aumentare della temperatura: si può quindi aumentare la velocità di d. operando a temperature più alte.

L'agitazione dei liquidi aumenta la velocità di d. mantenendo più elevato il gradiente di concentrazione del soluto ai due lati della membrana. Tale gradiente, per effetto della diffusione (poiché la concentrazione del soluto diffusibile diminuisce con il tempo in vicinanza della membrana dal lato contenente la soluzione, e aumenta dal lato contenente inizialmente il solvente), se la soluzione e il



Fig. 1. Schematizzazione del processo di d. In A) è rappresentata la situazione all'inizio del processo: una membrana permeabile (M) al solvente e a uno solo dei soluti separa una soluzione dal solvente puro. In B) è rappresentata la situazione di equilibrio conseguente al processo di d.: il soluto diffusibile è passato attraverso la membrana fino a raggiungere eguale concentrazione nei due compartimenti; il soluto non diffusibile è rimasto nel compartimento di origine; il livello del liquido nel compartimento del dializzato è aumentato per effetto osmotico.

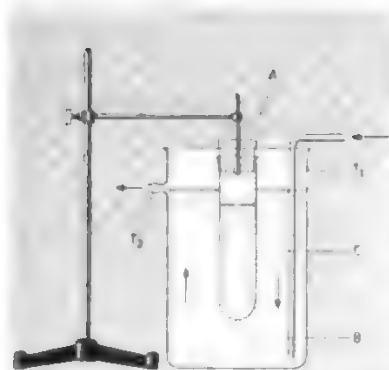


Fig. 2. Dispositivo per la d. C) Tubo di collodio montato su tappo di caucciù (A). B) Recipiente contenente acqua distillata il cui continuo rinnovo è assicurato dal tubo di afflusso (T_1) e da quello di efflusso (T_2).

solvente vengono mantenuti a riposo, va via via diminuendo.

Nel *dializzatore di Graham* la membrana costituisce il fondo di un recipiente cilindrico che contiene la sostanza da dializzare e che, a sua volta, è immerso in un altro recipiente contenente il solvente puro. In altri casi le membrane sono tese su telai che separano la soluzione da dializzare e il solvente puro. In altri casi ancora, specialmente per piccole quantità di sostanza, le membrane vengono realizzate sotto forma di piccoli sacchi che si immergono nel solvente puro. Le molecole disciolte migrano attraverso la membrana verso il solvente puro, fino a quando non si sia raggiunta un'uguale concentrazione dai due lati della membrana. Se il solvente viene continuamente rinnovato, si può raggiungere la completa rimozione delle sostanze diffusibili dalla soluzione iniziale.

La d. trova applicazioni di laboratorio nella purificazione di proteine. Industrialmente si usa nella preparazione delle alcalicellulose per il raion viscosa.

La d. può essere accelerata ricorrendo ad un campo elettrico, associando cioè l'elettrolisi con la d. (*elettrodialisi*). Un *elettrodializzatore* consta, sostanzialmente, di 3 camere contigue: 2 membrane dializzatrici separano quella centrale dalle altre 2. In queste ultime viene posta acqua pura, mentre la soluzione da dializzare viene posta nella camera centrale. Due elettrodi, immersi nelle camere laterali, collegati ad un generatore elettrico, servono a mantenere la corrente elettrica con la quale gli ioni (cristalloidi) sono obbligati a passare attraverso le membrane dializzatrici.

Un procedimento che porta a risultati comparabili

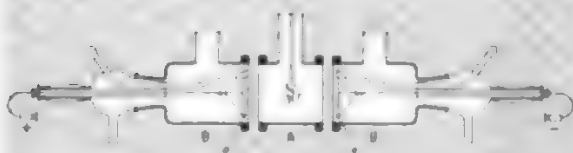


Fig. 3. Apparecchio per elettrodialisi, secondo Pauli. A) Cella mediana contenente la soluzione da dializzare, mantenuta in agitazione dall'agitatore (r). B) Celle laterali provviste di elettrodi di platino (e) i quali vengono connessi con un generatore di corrente continua; in esse un apposito sistema di tubi assicura la circolazione continua di acqua. All'atto del funzionamento la cella mediana viene connessa a tenuta con le celle laterali mediante interposizione di membrane dializzatrici. (Da Pauli, modificata).

con quelli della d. è l'*ultrafiltrazione* (v. FILTRAZIONE E ULTRAFILTRAZIONE).

La d. è un fenomeno di importanza fondamentale nell'espletamento di molte funzioni biologiche preposte soprattutto alla stabilizzazione delle condizioni chimico-fisiche dell'ambiente interno negli esseri viventi, funzioni che traggono perciò una chiara spiegazione dalla conoscenza delle leggi fisiche di tale fenomeno.

Il fenomeno della d. ha avuto inoltre, negli ultimi decenni, interessanti applicazioni di carattere terapeutico nella d. interna (ad es. intestinale, peritoneale, polmonare, linfatica), e in quella esterna (emodialisi extracorporea), che viene in particolare applicata nel caso di insufficienza renale (v. sotto).

In quest'ultimo caso gli scambi fra il sangue da depurare e una corrente d'acqua si realizzano in appositi apparati (rene artificiale) a livello di particolari membrane di cellulosa (cellofan), o di produzione sintetica (a base di copolimeri), o di produzione biologica (collagene), nei quali viene fatto deviare, in flusso continuo, il sangue da trattare.

La membrana deve consentire il passaggio di acqua e di sostanze cristalline, o comunque di basso peso molecolare, in soluzione, e perciò si comporta in parte come nell'osmosi e in parte come nell'ultrafiltrazione, ma deve impedire il passaggio di sostanze ad alto peso molecolare, come le albumine; tutto ciò implica il comportamento tipico osservabile nella d.

Bibliografia

- Alwall N., *Acta Med. Scand.*, 1947, 128, 317.
 Beaton N. C., *Dialisi in Enciclopedia della Chimica*, IV, 1975, US&S, Firenze.
 Dognon A., *Physico-chimie biologique et médicale*, 1931, Masson, Paris.
 Glasser O., *Medical Physics*, II, 1950, Year Book, Chicago, p. 36.
 Hoeltzenbein J., *Die künstliche Niere*, 1969, Enke, Stuttgart.
 Wolf A. V. et al., *J. Clin. Invest.*, 1951, 30, 1062.

ANGELO DRIGO

DIALISI INTRA- ED EXTRACORPOREA

SOMMARIO

DIALISI INTERNA O INTRACORPOREA	col. 5
Dialisi di un'ansa intestinale isolata (col. 5). - Dialisi intestinale (col. 5). - Dialisi gastrica (col. 6). - Dialisi del colon alto (col. 6). - Dialisi peritoneale (col. 7): Note di tecnica.	
DIALISI ESTERNA O EXTRACORPOREA O EMO-DIALISI	col. 9
Premesse (col. 9). - Dializzatore tipo Kolff (col. 10). - Dializzatore tipo Kili (col. 13). - Dializzatore a capillari (col. 16). - Note di tecnica per l'esecuzione dell'emodialisi (col. 18): Modalità di accesso al sistema vascolare. - Collegamento del paziente al rene artificiale ed esecuzione della dialisi. - Eparinizzazione.	
CONTROLLI DI LABORATORIO	col. 23
COMPLICAZIONI DELLA DIALISI	col. 24
Dialisi peritoneale (col. 24) - Emodialisi (col. 24): Complicanze tecniche. - Complicanze legate al paziente. - Complicanze dell'emodialisi cronica.	
INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI DELLA DIALISI	col. 30
Indicazioni (col. 30). - Controindicazioni (col. 32).	

Il processo della d. trova applicazione in medicina in procedimenti terapeutici volti a rimuovere dal sangue, e dai liquidi corporei in generale, sostanze che devono essere

eliminate dall'organismo ma che questo non può allontanare, almeno in tempi e in misura sufficienti. I primi tentativi di utilizzazione terapeutica del fenomeno della d. furono effettuati in condizioni d'insufficienza acuta o cronica renale, in base al concetto di vicariare con una struttura dializzatrice la funzione del « filtro » renale divenuta inefficiente. Successivamente, oltre che nell'insufficienza renale, che ne rappresenta senza dubbio l'indicazione principale, la terapia dialitica ha trovato applicazione in altre condizioni in cui si renda necessario intervenire per allontanare sostanze tossiche dializzabili (intossicazioni acute o croniche di varia origine e natura) o comunque per correggere un'alterata composizione dei liquidi corporei (stati d'iperidratazione, turbe elettrolitiche, etc.).

I procedimenti terapeutici di d. si distinguono in processi di d. interna o intracorporea e in processi di d. esterna o extracorporea o emodialisi. Nel primo caso si utilizzano per la d., mediante opportuni procedimenti operativi, le superfici mucose o sierose del soggetto stesso; nel secondo caso la d. si realizza facendo passare il sangue del soggetto attraverso un sistema dializzatore (rene artificiale), che utilizza membrane artificiali (collodio, cellofan, cuprofan, etc.).

DIALISI INTERNA O INTRACORPOREA

Per questo tipo di d. è stata proposta l'utilizzazione, come membrane dializzatrici, di varie superfici mucose o sierose dell'organismo: intestino tenue, stomaco, colon, peritoneo, pleura, etc. Ad eccezione della d. peritoneale, tuttavia, che trova ancora oggi applicazione nella pratica terapeutica, gli altri procedimenti di d. interna o sono stati abbandonati o non sono mai usciti dal campo puramente sperimentale, sia per la loro scarsa efficacia, sia per le gravi difficoltà che s'incontrano per regolare l'equilibrio idrosalino dell'organismo. Ne diamo pertanto solo una sommaria descrizione.

Dialisi di un'ansa intestinale isolata

Nel 1864 Thiry attuò il lavaggio intermittente di un'ansa intestinale isolata nell'intento di vicariare la funzione renale insufficiente. Il procedimento consisteva nell'abboccare alla cute dell'addome le due estremità di un tratto dell'intestino tenue del quale fossero state rispettate le connessioni vascolari. Da una estremità veniva introdotta la soluzione di d., che veniva lasciata per un certo periodo di tempo nell'interno dell'ansa e poi fatta uscire dall'altra estremità. Attraverso la parete intestinale avvenivano per d. gli scambi tra sangue e soluzione all'interno dell'ansa (fig. 4, *a sinistra*). Lo stesso procedimento è stato ripreso da Vella e coll. nel 1888, da Twiss e Kolff nel 1951 e nel 1965 da Clark e coll., con parziali modifiche della tecnica originale.

Dialisi intestinale

Nel 1941 Goudsmit realizzò il drenaggio intestinale inserendo nel digiuno, attraverso il naso, l'esofago, lo stomaco e il duodeno, un sondino tipo Miller-Abbot munito all'estremità distale di un palloncino, che una volta giunto al livello voluto

veniva gonfiato e in tal modo occludeva il lume intestinale. Successivamente, ad intervalli regolari, attraverso una delle vie del sondino, veniva iniettata direttamente nel duodeno una soluzione ipertonica di solfato di magnesio allo scopo di richiamare liquido nel lume dell'intestino attraverso la sua parete, liquido che raccogliendosi a monte del palloncino poteva essere aspirato all'esterno attraverso lo stesso sondino. Venivano in tal modo allontanate urea e altre sostanze tossiche richiamate con il liquido attraverso la parete intestinale. La terza via del sondino permetteva di introdurre liquidi a valle del palloncino, onde evitare la disidratazione del paziente (fig. 4, *al centro, a*).

Nel 1950 Hamburger realizzò un'altra metodica di d. intestinale introducendo nel tratto prossimale dell'intestino un sondino a tre vie munito, a ca. 5 cm dalla sua estremità distale, di un palloncino rigonfiabile. Una volta introdotto il sondino e rigonfiato il palloncino, per occludere a monte il lume intestinale, si perfondeva l'intestino con una soluzione della seguente composizione:

saccarosio	8,6 g/l
glicoso	7,7 g/l
solfato di sodio	2,5 g/l
fosfato di sodio	0,05 g/l
cloruro di potassio	0,2 g/l
bicarbonato di sodio	1 g/l
cloruro di sodio	0,7 g/l

Poiché la risalita del liquido di perfusione era impedita dal palloncino, esso era costretto ad attraversare tutto l'intestino fino ad uscire dal retto. Gli scambi avvenivano per d. attraverso tutta la parete dell'intestino perfuso.

Nel 1950 Fieschi, Baldini e altri praticarono la perfusione del duodeno attraverso uno speciale sondino a tre vie munito all'estremità di un palloncino che veniva introdotto fino alla terza porzione del duodeno, dove veniva gonfiato. In tale modo, il liquido introdotto attraverso una via del sondino non poteva oltrepassare l'ansa di Treitz e ristagnava nel duodeno finché veniva allontanato per aspirazione dall'altra via del sondino. La depurazione del sangue avveniva per d. attraverso la parete duodenale.

Dialisi gastrica

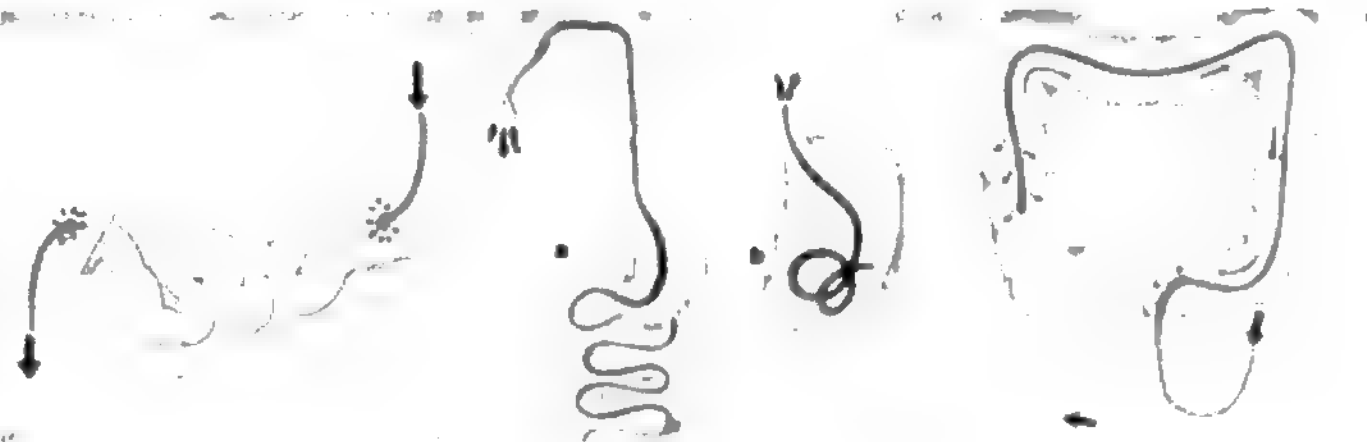
Nel 1946 Ochsner e coll. praticarono per la prima volta la d. gastrica introducendo nello stomaco attraverso il naso l'esofago una sonda per mezzo della quale veniva immessa nella cavità gastrica la soluzione di d., che dopo una permanenza di 30-60 min, veniva allontanata attraverso la stessa sonda (fig. 4, *al centro, b*). La manovra veniva ripetuta più volte.

Dialisi del colon alto

Nel 1948 Daugherty e coll. hanno praticato il lavaggio del colon alto inserendo attraverso l'ano una sonda a due vie, che veniva spinta in alto fino a raggiungere il colon trasverso o il colon ascendente. Attraverso la sonda veniva immessa la soluzione di d. che dopo un certo periodo di tempo veniva allontanata e sostituita (fig. 4, *a destra*).

Va ricordato inoltre che, a titolo sperimentale, sono state effettuate su animali la d. polmonare, facendo scorrere la soluzione dialitica nell'albero bronchiale, la d. pleurica, immettendo la soluzione nel cavo pleurico, e la d. vescicale, facendo circolare la soluzione nella vescica urinaria.

Fig. 4. D. intracorporea. *A sinistra*: d. di un'ansa intestinale isolata (Thiry-Vella). *Al centro*: *a*) d. intestinale secondo Goudsmit; *b*) d. gastrica secondo Ochsner. *A destra*: d. del colon alto secondo Daugherty.



Dialisi peritoneale

È la *d. interna* per antonomasia ed è l'unico procedimento depurativo di questo tipo che venga utilizzato in clinica con risultati soddisfacenti e che costituisca ancora oggi l'unica reale alternativa al rene artificiale (v. sotto).

Realizzata per la prima volta nell'uomo da Gantner nel 1923, essa consiste nell'immettere nel cavo peritoneale una soluzione dializzante di opportuna composizione e in quantità adeguata, che dopo un tempo variabile, a seconda del grado d'intossicazione del paziente, viene fatta defluire e sostituita ripetutamente per 24-36 h e quando necessario anche più a lungo (fig. 5).

La superficie della sierosa che riveste le pareti del cavo peritoneale ha un'area di ca. 2,2 m². La sierosa si comporta come una membrana dializzante e attraverso di essa il trasporto di acqua e di solidi avviene principalmente per diffusione (v.).

La *d. peritoneale* consente non solo di rimuovere dall'organismo sostanze tossiche quali l'urea, la creatinina, l'ac. urico, ma può permettere di normalizzare il quadro elettrolitico e l'equilibrio acido-base e di ottenere una sufficiente disidratazione del paziente (in quest'ultimo caso mediante liquidi di *d.* opportunamente ipertonici). Inoltre essa è particolarmente efficace nei casi di avvelenamento esogeno, in quanto riesce a sottrarre grandi quantità di sostanze tossiche anche quando queste siano già legate in complessi proteici nell'organismo, giacché il peritoneo è permeabile anche a macromolecole proteiche.

Note di tecnica

Le modalità di accesso alla cavità peritoneale sono sostanzialmente tre: l'introduzione attraverso la parete addominale di un catetere a stiletto mediante puntura, da ripetere ogni qual volta deve essere praticata la *d.*; l'introduzione di un catetere ad ogni *d.* attraverso una via preformata, che consenta negli intervalli tra le *d.* la completa chiusura e quindi il perfetto iso-

lamento della cavità addominale; infine il catetere a permanenza.

La prima tecnica è la più usata e consiste nel praticare, in anestesia locale e asepsi rigorosa, un'incisione sulla *linea alba* in posizione intermedia tra la sinfisi pubica e l'ombelico. Prima di questa manovra è necessario che il paziente svuoti la vescica e l'intestino e sia pesato. Attraverso l'incisione s'infigge poi un catetere di nailon, o materiale simile, armato di un mandrino metallico a stilo (*catetere-stiletto* di Weston-Roberts). Bisogna fare attenzione a che la punta del mandrino sporga dal catetere finché questo non è penetrato in cavo peritoneale, dopodiché si ritira il mandrino per non ledere le anse intestinali. Quando il catetere giunge nello scavo pelvico il paziente avverte una sensazione dolorosa alla regione genitale e perineale. Si estrae allora il mandrino e si sutura in seta il catetere alla cute.

La seconda tecnica di accesso alla cavità peritoneale, caduta oggi piuttosto in disuso, consiste, come già si è accennato, nel predisporre un tramite artificiale attraverso cui introdurre al momento della *d.* il catetere, senza dover ricorrere ogni volta alla puntura della parete. Sono state realizzate a questo scopo varie tecniche, al fine di permettere numerose introduzioni dei cateteri e assicurare, negli intervalli, il perfetto isolamento della cavità peritoneale: bottone di Merrill, pericannula di Barry, protesi di Vidt.

La terza tecnica, cui oggi di solito si ricorre quando si vogliono evitare ripetute punture con il catetere a stiletto, è l'impianto del catetere a permanenza di Tenckhoff. Si tratta di una cannula di silastic con fori multipli e due cuffie di dracon destinate ad impermeabilizzare la breccia peritoneale e quella cutanea. Il catetere si introduce per via laparotomica in una delle fosse iliache.

Una volta che il catetere sia stato posto in sito, con l'una o l'altra di queste tecniche, lo si connette ad uno dei bracci di un tubo ad Y, a sua volta collegato da un lato con il recipiente di raccolta e dall'altro con i flaconi contenenti la soluzione di *d.* (fig. 5).

La soluzione, con aggiunta di antibiotici, di piccole quantità di eparina ed eventualmente di potassio, viene introdotta in quantità variabili da 500 a 2000 ml e viene lasciata in peritoneo per un periodo di tempo compreso fra i 30 min ed i 120 min, a seconda del grado di intossicazione del paziente: infatti, quanto più alte sono le concentrazioni ematiche delle sostanze tossiche da rimuovere, tanto più breve sarà il « tempo di equilibrio » necessario affinché la soluzione dializzante raggiunga la « saturazione ». Successivamente si apre il tubo collegato al flacone di raccolta e si lascia defluire per sifonaggio il liquido. In genere, al primo svuotamento, parte della soluzione rimane all'interno dell'addome. La procedura va ripetuta più volte in modo da far circolare almeno 50 l di soluzione, quantità necessaria, di solito, ad ottenere un'apprezzabile miglioramento clinico.

Esistono apparecchiature che effettuano automaticamente la infusione in peritoneo della soluzione di *d.* ad intervalli regolari, e altrettanto regolarmente ne consentono lo svuotamento. Si evita in tal modo la necessità di un'assistenza continua al letto del malato.

La tecnica ora descritta, che è la più frequentemente usata, è quella della *d. peritoneale intermittente*, nella quale l'infusione e il deflusso della soluzione dializzante avvengono attraverso lo stesso catetere.

La *d. peritoneale continua* consiste nel realizzare, mediante l'introduzione di due cateteri, uno di entrata e uno di uscita, un flusso continuo nella cavità peritoneale della soluzione dializzante, che entra ed esce con velocità costante, eventualmente con l'aiuto di una pompa aspirante. Sebbene possa risultare più efficace, questa tecnica viene impiegata più di rado per l'inconveniente della doppia puntura, per la più frequente insorgenza di reazioni dolorose peritoneali e per il maggior rischio di infezioni.

Una modalità più perfezionata di *d. peritoneale continua* è la *d. con ricircolazione*, introdotta da Shineberger (1965) e consistente nel far ricircolare il liquido dialitico attraverso un rene artificiale. Il liquido viene aspirato dalla cavità peritoneale attraverso un catetere e spinto da una pompa nel filtro di un dializzatore tipo Kolff (v. sotto), dove viene a sua volta dializzato e reimpresso nella cavità peritoneale attraverso il

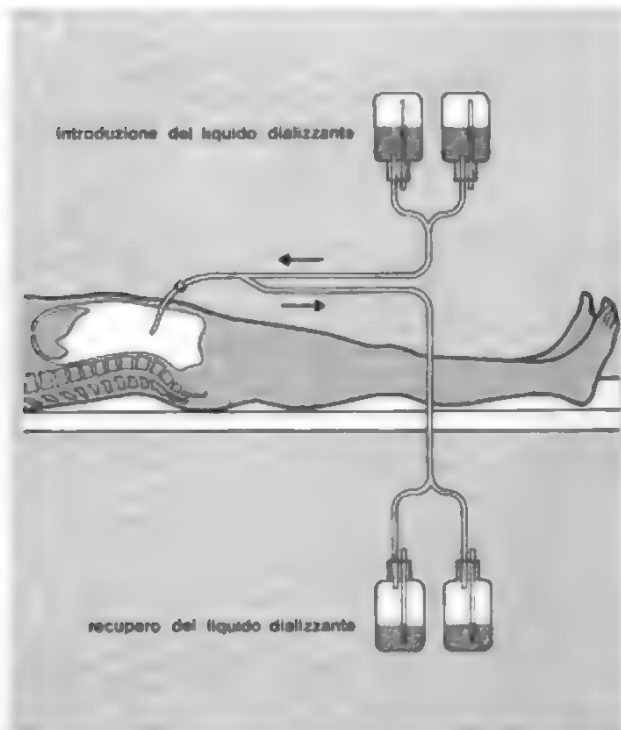


Fig. 5. *D. intracorporea*: rappresentazione schematica del funzionamento della *d. peritoneale*.

TAB. I. COMPOSIZIONE DELLE SOLUZIONI NORMALMENTE USATE NELLA DIALISI PERITONEALE
(da P. Dittrich *et al.*)

Soluzione	I	II	III	IV
Na ⁺ , mEq/l	140,5	140,5	140,5	130,0
Cl ⁻ , mEq/l	101,0	101,0	105,0	103,5
Ca ²⁺ , mEq/l	3,5	3,5	3,5	3,0
Mg ²⁺ , mEq/l	1,5	1,5	1,5	1,5
K ⁺ , mEq/l	—	—	4,0	2,0
Lattato, mEq/l	44,5	44,5	44,5	—
Acetato, mEq/l	—	—	—	35,0
Glicoso, g%	1,5	7,0	1,5	2,0
Osmolarità totale, mOsm/l	375	679	380	380

secondo catetere. La durata del trattamento si aggira di solito intorno alle 11 h, mentre la quantità di liquido impiegata è di ca. 12 l. Questo tipo di d. risulta più efficace sia della d. peritoneale continua che, in particolare, della d. peritoneale intermittente nei confronti della quale presenta il vantaggio di un aumento della clearance dell'urea di ca. il 400% e un'ultrafiltrazione dell'acqua 4 volte maggiore, mentre la perdita proteica risulta notevolmente inferiore. Gli aspetti negativi di questa metodica, oltre all'insorgenza di reazioni dolorose peritoneali, all'impiego di due cateteri e al rischio di infezioni, sono rappresentati dal costo elevato dovuto all'impiego sia del materiale per d. peritoneale sia di quello del rene artificiale.

Indicazione elettiva di questa metodica potrebbe tuttavia essere costituita da quei casi in cui le condizioni del paziente non permettono l'applicazione del rene artificiale ma in cui è necessario attuare una d. e un'ultrafiltrazione particolarmente rapide.

Anche la d. peritoneale continua può essere oggi realizzata con l'impiego di apparecchiature automatiche, che rendono più facile il procedimento operativo, più agevole l'opera del personale di assistenza, più sicure le varie manovre per il paziente, oltre a permettere attraverso un certo numero di controlli operativi, anche l'interruzione della d. in caso di incidenti.

Per quanto riguarda la *soluzione dializzante*, la sua composizione può variare entro certi limiti in relazione alla natura della condizione patologica che si vuole correggere e al quadro clinico (tab. I).

Di solito si tratta di soluzioni ipertoniche, quale più quale meno, rispetto al plasma. Una delle più frequentemente usate è la soluzione I. Sempre meno frequente è, invece, l'impiego di soluzioni a osmolarità molto elevata (soluzione II), giacché se da un lato indubbiamente sono in grado di rimuovere grandi quantità di liquido e di aumentare la clearance di alcuni soluti, dall'altro provocano una maggiore perdita di proteine e sono causa di processi irritativi, con insorgenza di dolori.

DIALISI ESTERNA O EXTRACORPOREA O EMO-DIALISI

Premesse

La realizzazione del rene artificiale, oltre ad aver costituito una grossa conquista nel campo della terapia, ha segnato una significativa tappa nel progresso delle scienze medicobiologiche, in quanto ha rappresentato il primo esempio di sostituzione valida della funzione di un organo di importanza vitale ad opera di un dispositivo artificiale.

Per decenni studiosi e ricercatori tentarono di realizzare un apparato che depurasse il sangue quando i reni non fossero più in grado di assolvere questa funzione, ma solo nel 1914 Abel e coll. riuscirono a costruire un apparecchio capace di eliminare dal sangue i cataboliti tossici. Esso consisteva in una serie di tubi di collodio nel cui interno veniva fatto scorrere il sangue del paziente mentre all'esterno circolava in senso

contrario il liquido di d. Nove anni più tardi, nel 1923, Necheles costruì un apparato nel quale la membrana dializzante era costituita da peritoneo di pecora compresso tra due superfici rigide allo scopo di impedirne la distensione e quindi ridurre al minimo la quantità di sangue necessaria al suo riempimento, senza diminuire la superficie dializzante.

Murray e coll., nel 1947, sostituirono il tubo di collodio con uno di cellofan, il cui eccessivo spessore non permetteva però una d. efficiente.

Rosemak ovviò a questo inconveniente impiegando un tipo di cellofan particolarmente sottile (appositamente prodotto dalla American Viscose Company) in un dializzatore composto da due tubi concentrici: in quello più interno scorreva il sangue mentre in quello esterno fluiva controcorrente il liquido di d. Finalmente nel 1944 Kolff e Berk realizzarono il primo rene artificiale utilizzabile in clinica; esso consisteva in un tubo di cellofan arrotolato attorno ad un grosso cilindro orizzontale che ruotava lentamente, immerso per un terzo nel liquido di d. Il sangue avanzava nel tubo sia per forza di gravità sia perché spinto dalla pressione arteriosa del paziente.

Fu questo il primo tipo di rene artificiale ad essere costruito in diversi esemplari; infatti durante la seconda guerra mondiale ne furono costruiti in Olanda quattro esemplari allo scopo di incoraggiare il suo impiego clinico e furono inviati uno a Londra, uno a New York, uno a Montreal e uno nell'Europa orientale. Successivamente questo tipo di rene artificiale fu costruito in diversi paesi con modifiche più o meno importanti.

Allo scopo di eliminare uno degli inconvenienti più gravi presentati dai vari modelli di rene artificiale, cioè la notevole quantità di sangue necessaria al loro riempimento, Alwall nel 1947, Garrelts nel 1947, Skeggs e coll. nel 1949, Inouye e Engelberg nel 1953, Dogliotti e coll. nel 1955, Kolff e Watschinger nel 1956, ripresero l'idea di Necheles e costruirono vari tipi di dializzatori nei quali il tubo o la membrana di cellofan era compressa tra superfici rigide che ne impedivano la distensione, evitando in tal modo l'eccessiva sottrazione di sangue al paziente. Inoltre l'apprezzabile gradiente di pressione idrostatica che in tal modo si veniva a creare tra sangue e liquido di d. permetteva di sottrarre acqua al paziente, in misura anche cospicua, per un processo di ultrafiltrazione.

Attualmente gli apparecchi che trovano più largo impiego nella emodialisi sono: il «Twin Coil Kidney» e il dializzatore a piastre di Kiil.

Dializzatore tipo Kolff

Il «Twin Coil Kidney» (fig. 6), ulteriore perfezionamento del rene di Kolff, è costituito da due tubi di cellofan avvolti a spirale e compressi in un rotolo di fibra di vetro che ne impedisce l'eccessiva distensione; questo rotolo, che costituisce l'unità dializzante, viene immerso in una vasca contenente 100 l di soluzione di d. o bagno dialitico.

La soluzione di d. ha un contenuto di elettroliti qualitativamente e quantitativamente uguale o assai vicino a quello del plasma del soggetto normale. La sua composizione, tuttavia, può essere modificata entro certi limiti, in relazione con l'alterazione del biochimismo ematico presentata di volta in volta dal paziente, per poter realizzare tra soluzione di d. e sangue il gradiente di concentrazione più idoneo a correggere l'alterazione stessa.

Nella soluzione di emodialisi con bicarbonato di sodio, per mantenere la concentrazione idrogenionica ad un valore di pH 7,3, si fa gorgogliare nel liquido una miscela gassosa costituita per il 10% di CO₂ e per il 90% di O₂. Da alcuni anni, in luogo del bicarbonato di sodio si preferisce l'acetato di sodio, che rende inutile il gorgogliamento della miscela di CO₂ e O₂. Può essere aggiunto glicoso in concentrazione variabile, in rapporto soprattutto all'effetto osmotico che si vuole ottenere per favorire la rimozione di liquidi dall'organismo. A questo proposito si è constatato che è possibile eliminare completamente il glicoso dalla composizione del bagno di d. senza che ciò comporti alcun inconveniente per il paziente. Si ottiene così il vantaggio di ridurre ulteriormente la proliferazione microbica, di evitare iperglicemie sia pure transitorie,

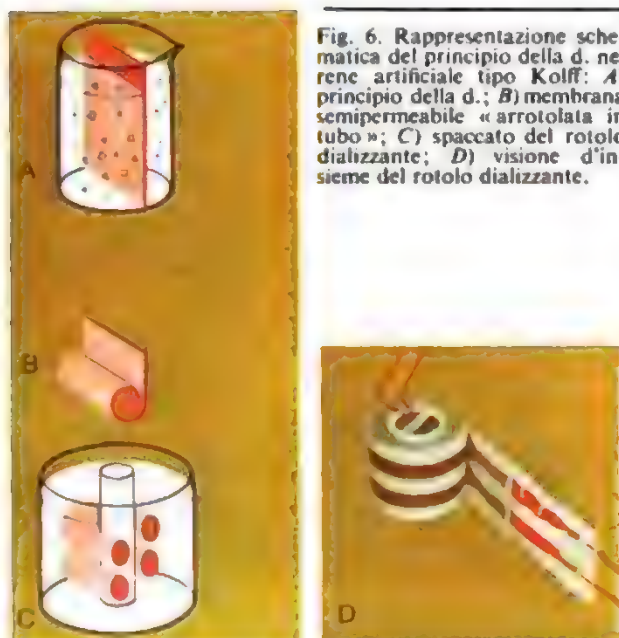


Fig. 6. Rappresentazione schematica del principio della d. nel rene artificiale tipo Kolff: A) principio della d.; B) membrana semipermeabile «arrotolata in tubo»; C) spaccato del rotolo dializzante; D) visione d'insieme del rotolo dializzante.

di abbassare l'osmolarità del bagno e infine di ridurre i costi. La soluzione di d. va mantenuta ad una temperatura costante di $38 \pm 1^\circ\text{C}$.

Nella tab. II è riportata la composizione standard della soluzione di d. di più largo impiego. Sono anche riportate, entro i limiti più generalmente accettati, le variazioni di concentrazione dei vari costituenti che possono essere apportate alla soluzione per renderla più idonea a correggere la condizione patologica presentata dal paziente.

Una pompa, aspirato il sangue da un'arteria o da una grossa vena del paziente, lo spinge lungo i due tubi di cellofan sino a reimmetterlo nella circolazione del soggetto attraverso un'altra vena, mentre un'altra pompa preleva il bagno dialitico e lo costringe a passare attraverso

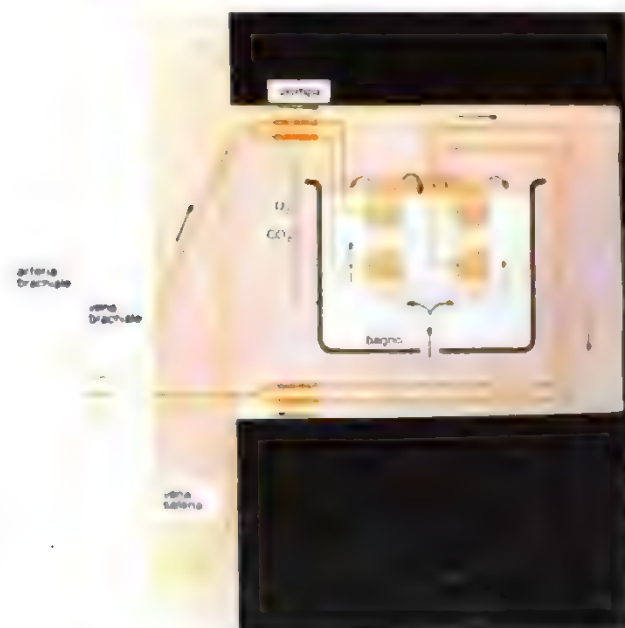


Fig. 7. Rappresentazione schematica del funzionamento del rene artificiale tipo Kolff.

le spire del rotolo, permettendo così gli scambi tra sangue e bagno (fig. 7). Ogni due ore circa il bagno va sostituito onde evitare l'eccessiva proliferazione di colonie batteriche.

Questo tipo di rene offre una superficie dializzante di 19.000 cm^2 , che consente di rimuovere $90-500\text{ g}$ di urea in un periodo di $4-6\text{ h}$, qualora il sangue fluisca alla velocità di $200-400\text{ ml/min}$. Le altre sostanze vengono rimosse in misura molto inferiore a quella dell'urea: ad es., in ragione del 45% l'ac. urico e del 32% i fosfati inorganici e i solfati. Inoltre la pressione idrostatica prodotta dalla pompa nel compartimento del sangue e opportunamente regolata consente di rimuovere acqua dal paziente nella misura desiderata, fino ad un massimo di 6 kg .

Poiché il rotolo dializzante viene fornito pronto per l'uso, sterile e apirogeno, questo tipo di rene non presenta difficoltà di preparazione e di sterilizzazione e può essere messo in opera in breve tempo.

Gli svantaggi principali del «Twin Coil Kidney» sono rappresentati da:

necessità di riempire inizialmente il rotolo dializzante con $800-1000\text{ ml}$ di sangue o di succedanei del plasma; impiego indispensabile di una pompa per la circolazione del sangue, con conseguente effetto traumatizzante sui globuli rossi;

elevato costo del rotolo dializzante;

cambio del bagno ogni 2 h .

Le sue caratteristiche, pertanto, se da una parte lo rendono particolarmente indicato nel trattamento dello stato uremico acuto, dall'altra non lo fanno idoneo alla d. periodica degli uremici cronici.

Del tutto recentemente questo tipo di rene è stato modificato per migliorarne il rendimento e per facilitarne l'impiego, mediante:

1) la ricircolazione della soluzione dializzante: il bagno di d., nella misura di 120 l , viene preparato in un serbatoio dal quale una pompa preleva ca. 5 l per volta, che vengono riscaldati a 38°C , fatti passare tre o quattro volte attraverso le spire del filtro, per venire poi eliminati. In tal modo, tenendo gran

TAB. II. COMPOSIZIONE DELLA SOLUZIONE DI EMODIALISI

Sostanza	Composizione standard	Variazione
$\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$0,18\text{ g/l}$	$0,07-0,22$
$\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	$0,15\text{ g/l}$	$0,09-0,15$
KCl	$0,15\text{ g/l}$	$0-0,40$
NaCl	$5,8\text{ g/l}$	$5,6-5,8$
$\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	$4,5\text{ g/l}$	$4,5-4,7$
Glicoso anidro	$2,0\text{ g/l}$	$0-2,0$
Ca^{++}	$2,5\text{ mEq/l}$	$1,0-3,0$
Mg^{++}	$1,5\text{ mEq/l}$	$1,0-1,5$
K^+	$2,0\text{ mEq/l}$	$0-4,0$
Cl^-	105 mEq/l	$101-105$
Na^+	132 mEq/l	$130-132$
Ac^-	33 mEq/l	$33-35$
Glicoso	200 mg/100 ml	$0-200$

parte della soluzione dializzante a temperatura ambiente, si riduce l'inquinamento batterico; si evita l'accumulo nel bagno delle sostanze dializzate, le quali ridurrebbero progressivamente le capacità depurative dell'apparecchio; e si rende possibile, quando necessario, prolungare la d. oltre le 6 h .

2) l'impiego di cartucce dializzanti di minore capacità: il

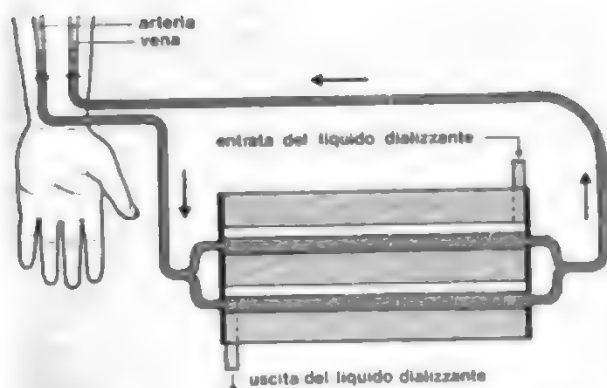


Fig. 8. Rappresentazione schematica del funzionamento del rene artificiale tipo Kiil.

ridotto volume interno dei nuovi filtri (100-150 ml) permette di iniziare il procedimento con lo stesso sangue del paziente, contrariamente a quanto avveniva con il filtro precedente, per il quale era necessario l'innescio di 800-1000 ml di sangue o di plasma di donatore:

3) la riduzione dello spessore della membrana dializzante: portato da 25 a 10-15 μ con sostanziale aumento della dializzabilità delle varie sostanze;

4) l'impiego di cartucce dializzanti a diverso potere depurativo: è possibile scegliere fra quattro tipi di filtro quello più adatto alle condizioni del paziente.

Queste modifiche, oltre a semplificare e a migliorare la d. con il « Twin Coil Kidney », consentono l'inserimento di più apparecchi su uno stesso impianto centralizzato ed hanno permesso il trattamento periodico degli uremici cronici con risultati molto simili a quelli ottenuti con il rene a piastre (v. sotto).

Dializzatore tipo Kiil

Il dializzatore tipo Kiil consiste in tre piastre rigide di supporto, munite di scanalature, tra le quali vengono si-

stemate due coppie di fogli di cellofan (fig. 8): nell'interno dei fogli scorre il sangue, mentre tra la faccia esterna dei fogli e le piastre scorre, attraverso le scanalature, in controcorrente il liquido di d., simile per composizione a quello del rene di Kolff. Ogni apparecchio può utilizzare in parallelo tre o quattro piastre, adottando la metodica del *single pass*. Con questa il bagno di d. viene a contatto col sangue una sola volta, per essere poi eliminato; è necessario in tal caso preparare una grande quantità di soluzione, circa 360 l per ogni paziente. Prelevato da un'arteria, abitualmente la radiale, il sangue viene spinto nel dializzatore dalla *vis a tergo* cardiaca e torna al paziente attraverso una vena del braccio. Una pompa preleva il bagno dalla vasca e lo spinge prima ad uno scambiatore di calore, dove si riscalda a 38-39 °C, quindi al dializzatore e poi allo scarico.

L'ampia superficie dializzante, il bagno costantemente privo di cataboliti e gli scambi in controcorrente consentono a questo dializzatore un elevato rendimento e quindi una più completa depurazione dell'organismo, la qual cosa lo rende particolarmente adatto alla d. periodica dell'uremico cronico. Le principali caratteristiche positive del dializzatore di Kiil sono:

- scarsa capacità, 200 ml ca., per cui non è necessario innescarlo con sangue di donatore prima della d.;
- scarsa resistenza al flusso, per cui non necessita di pompa per la circolazione del sangue;
- possibilità di inserire più apparecchi su uno stesso impianto centralizzato;
- rendimento elevato in virtù degli scambi in controcorrente.



Fig. 9. Dializzatori tipo Kiil in funzione. A sinistra: veduta d'insieme; ciascun letto è appoggiato sopra una bilancia. A destra: particolare del dializzatore di Kiil in funzione con, in alto, le apparecchiature di controllo.

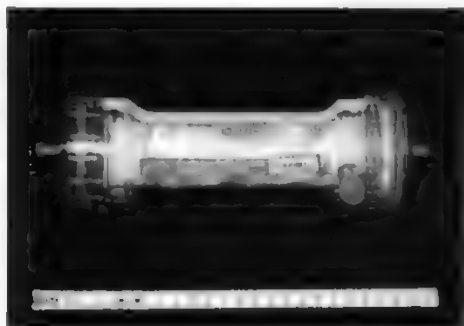


Fig. 10. Dializzatore a capillari. A sinistra: veduta d'insieme. A destra: particolare dei capillari.

Gli svantaggi sono rappresentati dalla:
lunga durata della d. (10-12 h);
necessità di assemblaggio manuale, che richiede personale addestrato;
necessità di pulizia accurata e di sterilizzazione, che comunque realizzata rappresenta sempre un grosso problema soprattutto nei riguardi dei pirogeni e dei microrganismi.

Per ovviare a questi inconvenienti sono state immesse in commercio sia coppie di membrane già sterili e apirogene da inserire tra le piastre, sia, più recentemente, apparecchiature *disposable* cioè da gettare dopo l'uso. Queste ultime sono costituite da un supporto di plastica rigido nel cui interno è contenuta una coppia di membrane dializzanti. L'insieme sterile e apirogeno semplifica enormemente la preparazione del dializzatore, ma il costo è ancora troppo elevato per permetterne l'uso su vasta scala. Va rilevato, inoltre, che l'ultrafiltrazione e quindi la possibilità di sottrarre liquidi al paziente, già ridotta nel rene a piastre, è ancora più bassa impiegando i *disposables*, per cui è indispensabile creare una pressione negativa nel compartimento del bagno quando occorre disidratare il paziente.

Una valutazione comparativa dei due tipi di rene artificiale ora descritti porta a concludere che, mentre prima delle recentissime innovazioni il tipo a cartuccia era più indicato per il paziente scompensato o, comunque, per gli interventi terapeutici d'urgenza, mentre era meno idoneo al trattamento periodico del paziente cronico, attualmente la ricircolazione parziale e le cartucce a diverso rendimento del tipo Kolff e i *disposable* del tipo Kiil hanno in realtà pressoché annullato le differenze, rendendo ambedue i tipi di reni idonei sia al trattamento dei pazienti in fase di scompenso sia a quello dei pazienti cronici già trattati. In definitiva la scelta di un tipo o dell'altro dipende dalle preferenze dello staff medico e dal tipo di preparazione del personale tecnico e infermieristico.

Da parte di molti si continua a sostenere la necessità di un bagno «personalizzato», vale a dire adattato alle necessità del singolo paziente, per cui sono state realizzate unità dializzanti singole in grado di preparare automaticamente una soluzione dializzante prestabilita man mano che la d. procede. Si tratta di apparecchiature complesse e costose, dotate di sistemi elettronici di controllo e di allarme che indubbiamente sono utilissimi quando venga effettuata la d. domiciliare.

Tuttavia, la sempre crescente richiesta di posti-dialisi rende necessario l'allestimento di centri specializzati di più ampia capacità ricettiva, per i quali appare preferibile l'impianto centralizzato. Questo consiste di una vasca di capacità variabile, che fa da serbatoio per il liquido di d., preparato in una vasca più piccola a mano o automaticamente con pompe proporzionatrici. Dal serbatoio il liquido viene spinto per mezzo di pompe nel circuito a cui sono collegati i posti-dialisi, in numero variabile da alcune unità a 20-30. Ogni posto comprende un monitor

dotato di flussometro, di scambiatore di calore, di termometro per il controllo della temperatura e di manometri per il controllo della pressione nel compartimento dove circola il sangue (fig. 9). Qualora si impieghino apparecchi a piastre o a capillari (v. sotto), il monitor comprende anche un manometro per il controllo della pressione nel compartimento della soluzione dializzante e un'apparecchiatura atta a variarla da 0 a -50-500 mmHg e anche più.

Il liquido di d. passando nel monitor viene scaldato a 38-39 °C e viene spinto nei dializzatori dove attua gli scambi col sangue. Successivamente viene eliminato.

Dializzatore a capillari

Da pochissimi anni è entrato nell'uso clinico un nuovo tipo di dializzatore, che si differenzia dai precedenti perché l'elemento dializzante è costituito da un fascio di sottilissimi capillari di diacetato di cellulosa. Questi, in numero di 11-13.000, lunghi 13,5 cm, con un diametro di 225 μ e una parete spessa 30 μ , forniscono una superficie dializzante di ca. 1-1,3 m². Sono inseriti in un contenitore di plastica, cilindrico, di 22 cm \times 7,7 cm, nel cui interno fluisce il liquido di d., mentre il sangue scorre in controcorrente nell'interno dei capillari (fig. 10, a sinistra e a destra; fig. 11). Superate le difficoltà legate alla fragilità dei capillari e alla facilità di coagulazione del sangue nel loro lume, i reni artificiali a capillari hanno dimostrato un'estrema facilità e versatilità d'impiego. Inoltre offrono

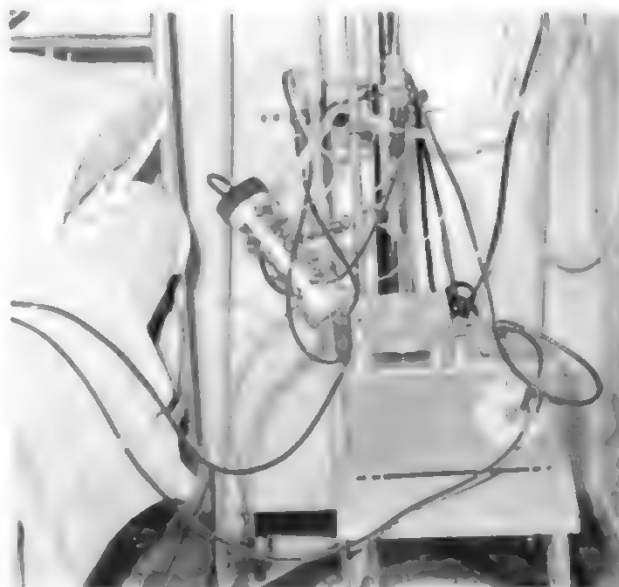


Fig. 11. Dializzatore a capillari in funzione.

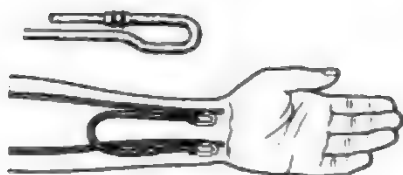


Fig. 12. *Shunt artero-venoso alla Scribner.*

Note di tecnica per l'esecuzione dell'emodialisi

Modalità di accesso al sistema vascolare

Il collegamento del dializzatore al sistema circolatorio del paziente non presenta in genere particolari difficoltà. Il sangue può essere prelevato da un vaso arterioso o da un vaso venoso, e dopo il passaggio nel dializzatore viene reimmesso nel circolo del paziente attraverso una qualunque vena. Nel caso che il prelievo venga effettuato da un'arteria (*circolazione arterovenosa*) il flusso di sangue che va mantenuto attraverso il dializzatore (200-250 ml/min) può essere ottenuto anche senza l'ausilio di una pompa. Si possono utilizzare l'arteria radiale, l'arteria femorale o altre arterie facilmente accessibili. Se si attua una *circolazione venovenosa* è necessaria la pompa e in tal caso la vena da cui si effettua il prelievo del sangue deve essere di calibro sufficientemente grosso da evitare il collassamento delle pareti del vaso sotto l'azione aspirante della pompa. Si usa in genere incannulare la vena safena con un catetere che raggiunga la cava oppure pungere per via percutanea la vena femorale. Per reimmettere il sangue nell'organismo si può incannulare o pungere una vena dell'avambraccio o del braccio o anche la vena giugulare.

Altro metodo è quello che consiste nell'introduzione percutanea (nella vena femorale, e da questa nella vena cava inferiore) di un catetere a due vie, attraverso il quale è possibile nello stesso tempo prelevare e reimmettere il sangue. La *circolazione arteroarteriosa*, proposta e più volte eseguita in passato, è stata praticamente abbandonata.

Quando la d. deve essere praticata molte volte o effettuata periodicamente sorgono difficoltà di accesso ai vasi in conseguenza delle ripetute punture o incannulazioni. Tali difficoltà, altrimenti insormontabili, sono state superate con la realizzazione dello *shunt artero-venoso alla Scribner* (fig. 12), metodo di elezione per il trattamento dei pazienti cronici.

Lo *shunt artero-venoso* è costituito da due terminali conici in teflon che vengono inseriti rispettivamente in un'arteria (generalmente la radiale, l'ulnare, la tibiale posteriore, oppure la brachiale o la femorale circonflessa) e in una vena nelle immediate vicinanze dell'arteria prescelta. I terminali in teflon sono inseriti distalmente in due tubi di silastic, che quando sono connessi tra loro obbligano il sangue proveniente dall'arteria a passare direttamente nella vena. Aprendo la connessione tra i due tubi è possibile collegare con facilità il pa-

una resistenza al flusso assai bassa (per cui può non essere necessaria una pompa per assicurare la circolazione del sangue nel sistema), sono *disposable* (cioè dovrebbero essere usati una sola volta) e hanno rivelato un rendimento simile o superiore a quello degli altri dializzatori in uso.

Gli svantaggi di questo tipo di rene sono:

una capacità di ultrafiltrazione piuttosto modesta, per cui è necessario creare una pressione negativa di 300-500 mmHg nel compartimento del bagno, qualora si voglia ottenere una buona disidratazione del paziente;

la possibilità, non infrequente, che il rendimento risulti ridotto da presenza di bolle d'aria sia nel compartimento del sangue sia in quello della soluzione dializzante, per cui è necessaria una buona tenuta dei tubi e una buona deaerazione del bagno;

il costo elevato, che tuttavia può essere contenuto utilizzando più volte lo stesso rene, giacché date le ridotte dimensioni e l'estrema compattezza è possibile, con notevole facilità, lavare e sterilizzare questo tipo di rene in modo da riutilizzarlo due o più volte. È stato accertato che fino alla terza utilizzazione non si ha un calo di rendimento, mentre fino alla sesta questo diminuisce in misura molto modesta.

I reni a capillari, oramai di uso comune all'estero già da qualche anno, sono impiegati in Italia solo in alcuni centri e da poco tempo.

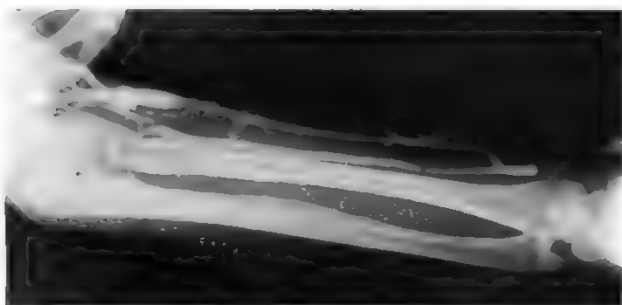
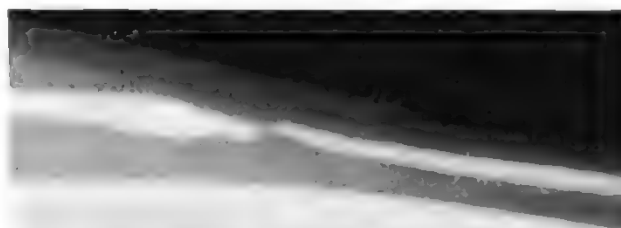
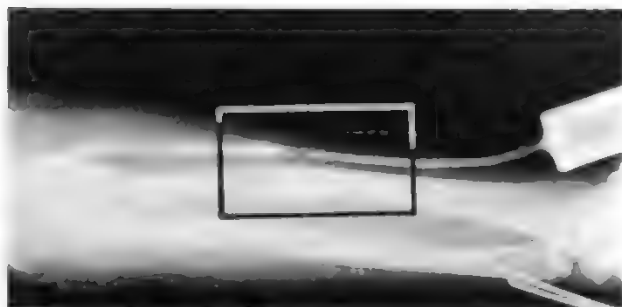


Fig. 13. *In alto, a sinistra: stenosi della vena cefalica in corrispondenza del terminale di teflon. In alto, a destra: particolare del riquadro. In basso, a sinistra: dilatazione venosa in corrispondenza del terminale di teflon (arteriografia). In basso, a destra: grave disassamento dell'estremità venosa dello shunt rispetto al lume del vaso.*

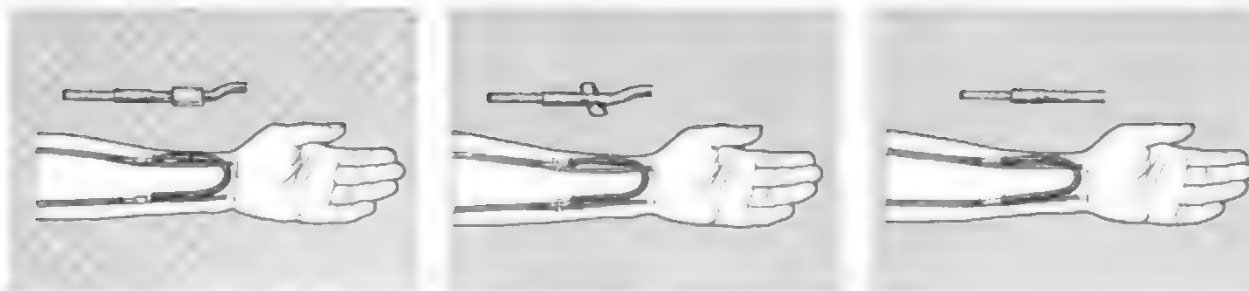


Fig. 14. *A sinistra: shunt arterovenoso di Scribner modificato. Al centro: shunt arterovenoso secondo Ramirez. A destra: shunt arterovenoso secondo Cioni e Giovannetti.*

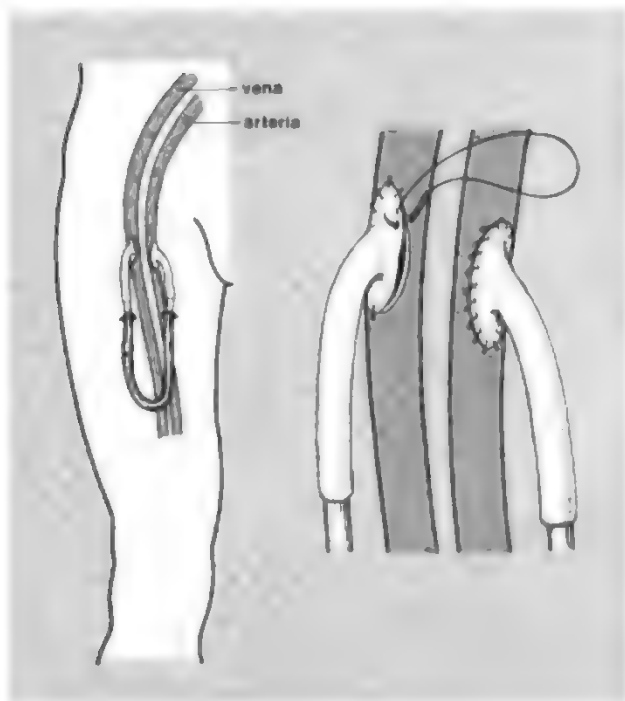


Fig. 15. *Shunt arterovenoso secondo Thomas.*

ziente al dializzatore. Sia il teflon che il silastic sono materiali inerti e ben tollerati dai tessuti e la loro superficie è accuratamente levigata in modo da ridurre al minimo il rischio che il sangue coaguli nel lume dei tubi. La tecnica chirurgica d'applicazione e quella di manutenzione di tali *shunts* sono andate progressivamente perfezionandosi, si da consentirne un funzio-

namento relativamente lungo: per la cannula venosa la durata media è di 12-16 mesi, per quella arteriosa è di 18-24 mesi. Tuttavia, la loro efficienza può essere compromessa da stenosi, ectasie o aneurismi del vaso in corrispondenza del terminale in teflon, da variazioni dell'allineamento del terminale stesso con il lume vasale (fig. 13), da erosioni o necrosi della parete vasale a contatto con la cannula. Tali complicazioni comportano una riduzione del flusso ematico, e quindi una diminuzione del rendimento del dializzatore, per cui si rende necessaria, in tal caso, la rimozione o lo spostamento del segmento di cannula interessato. Le complicanze più frequenti e pericolose degli *shunts* sono, però, costituite dalle infezioni e dalla trombosi sia isolate sia associate, che non sempre sono dominabili dalla terapia antibiotica e dalle manovre di disostruzione e che possono costituire il punto di partenza di fatti embolici e settici molto gravi e a volte mortali. L'inconveniente più drammatico, è rappresentato dall'improvvisa fuoriuscita di una delle cannule con conseguente emorragia imponente. Per evitare tale pericolo gli *shunts* originari sono stati variamente modificati (fig. 14): riducendo al minimo le curvature, aggiungendo alette stabilizzatrici (Ramirez) o manicotti di dacron (Cioni e Giovannetti), sostituendo il teflon con materiale suturabile alla parete di grossi vasi (Thomas; fig. 15) o a vasi di medio calibro (Allen-Brown; fig. 16, *a sinistra*), realizzando un unico elemento curvo di silastic provvisto di particolari accorgimenti per il prelievo e la reimmissione del sangue (Buselmeier; fig. 16, *al centro*). Secondo la nostra esperienza risulta valido l'accorgimento di fissare le cannule al segmento vasale, con tre legature in materiale non assorbibile, isolando il meno possibile il tratto vasale dai tessuti circostanti e disponendo le legature a circa 2 cm l'una dall'altra. Con questo semplice accorgimento tecnico non è stata osservata alcuna fuoriuscita spontanea delle cannule e la loro rimozione ha imposto sempre la sezione della legatura distale (fig. 16, *a destra*).

In caso di trombosi dello *shunt* è necessario procedere al più presto alla disostruzione (fig. 17) utilizzando tecniche varie: semplice aspirazione con una comune siringa, inserimento di sottili cateteri di nylon attraverso i quali iniettare farmaci fibrinolitici e anticoagulanti, impiego del catetere per embolectomia di Fogarty o della sonda a vite (*clot-screw*) di Giovannetti che permettono spesso di estrarre il coagulo pressoché intero e di

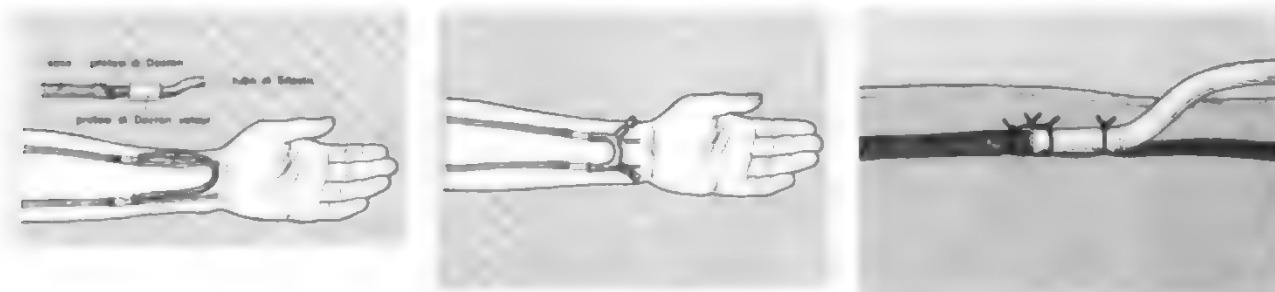
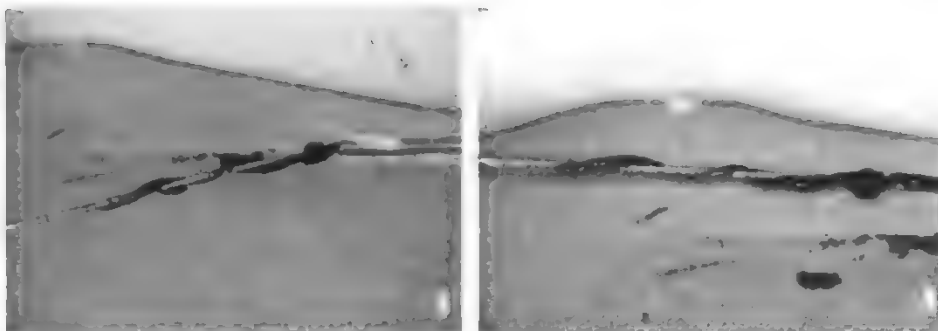


Fig. 16. *A sinistra: shunt arterovenoso secondo Allen-Brown. Al centro: shunt arterovenoso secondo Buselmeier. A destra: shunt arterovenoso secondo l'A.*

Fig. 17. *A sinistra*: manovre di disostruzione di uno *shunt*; il coagulo viene estratto dalla cannula. *A destra*: il coagulo estratto appare ancora arrotolato sul catetere.



completare poi, eventualmente, la disostruzione con farmaci. Risultati molto soddisfacenti sono stati da noi ottenuti impiegando cateteri ureterali sui quali era stata praticata a circa 2 cm dall'estremità una filettatura a vite per una lunghezza di 4-5 cm. Inserendo tale catetere nella cannula ostruita, con movimento rotatorio si riesce ad «avvitare» il coagulo mediante la filettatura e a trascinarlo all'esterno. I vantaggi di questo catetere, rispetto a quello di Fogarty e alla sonda di Giovannetti, sono rappresentati: dalla possibilità di variarne la rigidità a seconda che si estragga parzialmente o del tutto il mandrino metallico; dall'assenza di parti metalliche esterne che possano traumatizzare la parete del vaso; dall'assenza di sporgenze che possano ostacolare la fuoruscita del catetere; dalla possibilità di controllare agevolmente il superamento dell'ostacolo in base alla fuoruscita di sangue dal lume del catetere; dalla possibilità di iniettare *in loco* sostanze medicamentose; dalla facilità di sterilizzazione e di riutilizzo; dalla disponibilità di una estesa gamma di calibri e, infine, dal basso costo.

Quale che sia la tecnica impiegata, le manovre di disostruzione richiedono la massima delicatezza e l'osservanza delle più rigorose norme di asepsi, in quanto con facilità si possono provocare embolie e infezioni gravissime.

Allo scopo di evitare i pericolosi inconvenienti accennati e di affrancare il paziente dalla costante preoccupazione di controllare e di proteggere il proprio *shunt*, è stata introdotta una nuova tecnica (Brescia, Cimino e coll., 1966), consistente nella realizzazione chirurgica di una fistola arterovenosa laterolaterale, mediante anastomosi tra un'arteria e una vena dell'avambraccio. In tale modo il flusso arterioso si disperde nella rete venosa superficiale dell'avambraccio, che viene così a contenere sangue in quantità sufficiente a consentirne il prelievo, mediante un grosso ago e con l'ausilio di una pompa, per alimentare il dializzatore; la reintroduzione del sangue nel circolo del paziente si effettua mediante un secondo ago infisso in una vena a monte di quella utilizzata per il prelievo (fig. 18). Successivamente sono stati realizzati con buoni risultati vari altri tipi di fistola arterovenosa: terminolaterale, lateroterminal, terminoterminal, utilizzando vasi a livello della tabacchiera anatomica, del terzo inferiore dell'avambraccio, della piega del gomito, del terzo inferiore della gamba, del triangolo di Scarpa, etc. Si è ricorso anche, in casi particolari, alla superficializzazione di un'arteria e all'autotrapianto di vena.

I risultati a distanza hanno definitivamente dimostrato la superiorità della fistola interna rispetto allo *shunt*. È, infatti,

risultata minima l'incidenza di trombosi e d'infezione e si sono dimostrati inconsistenti i timori di complicazioni cardiocircolari, di reazioni cutanee locali e di altri inconvenienti, quali presunte difficoltà di mantenere attraverso il dializzatore un flusso ematico sufficiente ad ottenere una buona *d.* e il pericolo di emolisi secondaria all'impiego della pompa (necessaria in questo, come in altri tipi di circolazione venovenosa). Anche l'avversione del paziente alla necessità di sottoporsi a due punture per ogni applicazione dialitica è facilmente superabile sul piano psicologico.

Collegamento del paziente al rene artificiale ed esecuzione della dialisi

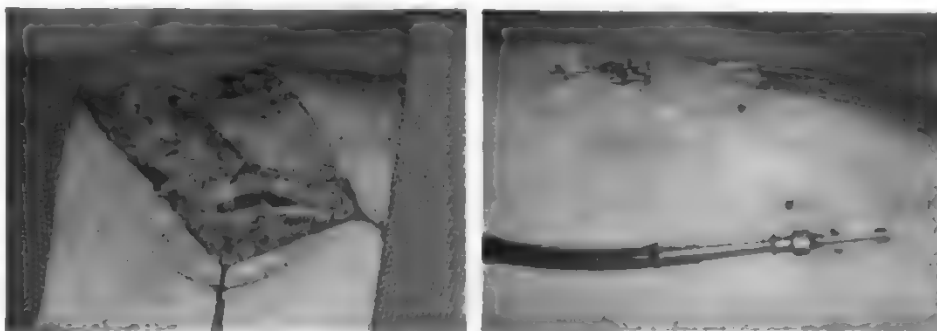
Il collegamento, anche se sul piano tecnico generalmente non presenta, come si è detto, particolari difficoltà, richiede tuttavia opportune precauzioni. Esso, infatti, va effettuato con modalità diverse a seconda delle condizioni del paziente e della finalità terapeutica da perseguire.

In soggetti con pressione arteriosa nei limiti della norma si preferisce realizzare il collegamento dopo aver riempito il compartimento ematico del dializzatore con soluzione isotonica o con succedanei del plasma, avendo cura che nel compartimento la pressione idrostatica non superi qualche decina di mmHg.

In pazienti fortemente ipertesi e con segni di sovraccarico cardiocircolatorio, o a maggiore ragione in casi di preedema o di edema polmonare in atto, si riempie il compartimento ematico del dializzatore con il sangue stesso del paziente, in modo che la pressione idrostatica nell'apparecchio raggiunga valori piuttosto elevati (50-250 mmHg). Questi dovranno essere tanto più alti quanto maggiore è il volume di liquido che si vuole sottrarre al paziente e vanno mantenuti per tutta o parte della *d.*

In pazienti ipotensi o con tendenza al collasso, invece, si riempie il compartimento ematico del dializzatore con succedanei del plasma o con sangue intero di donatore, fino ad ottenere nel suo interno una pressione positiva variabile fra 50 e 150 mmHg: questa viene mantenuta per tutto il periodo iniziale del procedimento e viene poi ridotta progressivamente facendo defluire nel letto circolatorio del paziente l'eccesso di sangue contenuto nel dializzatore. Questo procedimento evita la cosiddetta «emorragia da apparecchio» causa di brusche cadute pressorie, preoccupanti soprattutto nei bambini in cui può essere sufficiente una relativamente piccola diminuzione del volume ematico circolante a provocare un collasso.

Fig. 18. *A sinistra*: veduta intraoperatoria di una fistola arterovenosa secondo Cimino e Brescia. *A destra*: emodialisi mediante fistola di Cimino e Brescia.



DIALISI

Il flusso ematico attraverso il dializzatore, dopo un primo periodo di assestamento di ca. 30 min durante il quale viene mantenuto piuttosto basso, viene poi aumentato progressivamente fino a raggiungere un valore intorno a 200-250 ml/min, in relazione alle condizioni cardiocircolatorie del paziente, tale da garantire una d. efficiente.

Secondo l'entità della disidratazione che si vuole ottenere si regola il gradiente di pressione attraverso la membrana dializzatrice, sia facendo opportunamente variare la pressione idrostatica positiva nel compartimento ematico del dializzatore, sia realizzando, negli apparecchi in cui ciò è possibile, un'adeguata pressione negativa nel compartimento della soluzione dialitica.

La durata della d., che come si è detto varia dalle 6 alle 12 h a seconda del tipo di dializzatore, può e deve essere modificata in relazione alle condizioni generali del paziente. In pazienti acuti o scompensati la d. deve essere tanto più breve quanto più grave è lo stato uremico, allo scopo di evitare squilibri troppo bruschi tra il compartimento vascolare, quello interstiziale e quello intracellulare. È ovvio che quando si effettuano d. molto brevi, queste devono essere ripetute a breve distanza di tempo (12-24 h).

Allo scopo di prevenire bruschi squilibri a livello della barriera ematoliquorale (v. sotto) un accorgimento tecnico assai utile nei pazienti molto gravi si è rivelato il cateterismo dello speco vertebrale, che permettendo la sottrazione di liquor a vari intervalli di tempo nell'arco di 12-24 h, consente di ridurre notevolmente l'incidenza di gravi complicazioni neurologiche.

Eparinizzazione

Per attuare l'emodialisi è indispensabile ridurre la coagulabilità del sangue del paziente in misura sufficiente non solo a consentirne la circolazione extracorporea ma anche ad evitare la precipitazione di fibrina nel dializzatore con conseguente riduzione della sua efficienza. A tal fine si somministra eparina. La somministrazione può essere effettuata con varie modalità: eparinizzazione intermittente, eparinizzazione continua, eparinizzazione regionale.

Nell'eparinizzazione *intermittente* si somministra per via endovenosa una dose iniziale di 1 mg di eparina per kg di peso corporeo del paziente e successivamente una dose complessiva di 10-15 mg ogni ora, in modo comunque che il tempo di coagulazione non scenda al di sotto di 20 min. L'eparinizzazione *continua* si attua mediante infusione endovenosa, a goccia continua, di una soluzione di eparina, a velocità tale da mantenere il tempo di coagulazione su valori superiori a 20 min. L'eparinizzazione *regionale* è limitata al solo circolo extracorporeo, per evitare che l'effetto anticoagulante dell'eparina possa avere conseguenze indesiderate sul paziente. L'eparina viene introdotta all'ingresso del dializzatore mediante infusione continua a goccia e viene neutralizzata all'uscita dell'apparecchio per infusione continua a goccia di una soluzione di solfato di protamina. In tal modo si riesce a ridurre la coagulabilità del sangue nell'interno del dializzatore, mantenendo un tempo di coagulazione pressoché normale nel paziente. Questa tecnica, che richiede un accurato e costante controllo, va riservata tuttavia a casi particolari: pazienti sottoposti ad intervento chirurgico o affetti da pericardite o da emorragie intestinali o da diatesi emorragiche, etc.

Recentemente è stato impiegato, anche da noi, l'eparinato di calcio alla dose di 250-350 U. per kg di peso corporeo, da iniettare nel tessuto sottocutaneo della regione addominale anterolaterale. Dopo 15-20 min si ottiene una ipocoagulabilità sufficiente a permettere la circolazione extracorporea anche con i dializzatori a capillari e che persiste per ca. 6 h. Il controllo del tempo di coagulazione dopo la 4^a-5^a h potrà rivelare la necessità di una seconda dose. Questa metodica presenta, rispetto a quella endovenosa, il vantaggio di mantenere ridotta la coagulabilità del sangue entro limiti terapeutici ottimali senza sconfinare in eccessi pericolosi o in effetti rimbalzo indesiderati, oltre che ridurre la necessità di sorveglianza assidua.

CONTROLLI DI LABORATORIO

Nei pazienti in trattamento dialitico periodico, particolare importanza riveste il controllo dei parametri ematochimici

che permettono di valutare le condizioni dell'organismo del paziente e, di conseguenza, l'efficacia del trattamento.

Svariati schemi sono stati proposti al riguardo dai vari AA. e si può affermare che ogni centro-dialisi segue particolari modalità dettate dalla propria esperienza. Riportiamo a titolo di esempio il seguente schema:

prima di ogni d.: azoto ureico, creatininemia, potassiemia, sodiemia, indice ematocrito;

una volta al mese: calcemia, fosforemia, cloremia, proteinemia, esame emocromocitometrico, fosfatasi alcalina (frazione termolabile e frazione termostabile), transaminasi, colesterolemia, lipemia.

Questi controlli sono completati, una volta ogni 6 mesi, dall'esame radiografico del torace e dello scheletro, dall'ECG e dalla ricerca dell'antigene Australia (v. EPATITE DA VIRUS).

Giacché non è stata ancora realizzata la standardizzazione, da tempo auspicata, dei vari metodi di analisi (v. CHIMICA CLINICA), è indispensabile far eseguire tutti i controlli presso uno stesso laboratorio. È bene, inoltre, che questo abbia una particolare esperienza su questo tipo di pazienti, che per i vari parametri forniscono valori spesso tanto lontani dalla norma da uscire « fuori scala » e da richiedere quindi speciale accortezza di esecuzione e l'adozione di particolari controlli.

Il problema sollevato da alcuni circa il danno rappresentato dalla quantità di sangue sottratta al paziente per i ripetuti controlli, è oggi in gran parte risolto grazie all'impiego di micrometodi che richiedono minime quantità di sangue. Contribuisce a ridurre al minimo la perdita di sangue anche l'accorgimento, al momento del prelievo, di lasciare sedimentare i globuli rossi nella siringa ancora innestata nel circuito del dializzatore, in modo da reinfonderli al paziente e prelevare solo il plasma.

Oggetto di discussione rimane ancora la frequenza dei controlli, che secondo alcuni può essere ridotta ad una volta a settimana, secondo altri è collegata necessariamente al ritmo delle d.

COMPLICAZIONI DELLA DIALISI

L'impiego clinico della d., quale che sia la metodica adottata, può comportare complicazioni di vario genere provocate sia dalla tecnica di esecuzione, sia dagli scambi che avvengono tra sangue e soluzione dializzante, sia dall'azione di batteri o virus.

Dialisi peritoneale

Le complicazioni più importanti e più frequenti sono essenzialmente:

a) *perdita proteica*: poiché il peritoneo è permeabile anche a sostanze di peso molecolare piuttosto elevato, anche le proteine plasmatiche, in particolare le albumine, dializzano dal sangue alla soluzione, con conseguente impoverimento del patrimonio proteico. Questo fenomeno, che assume particolare gravità quando la d. peritoneale venga protratta per più giorni o nella d. peritoneale periodica o in pazienti già ipoprotidemici, va compensata con opportune infusioni di albumina o di plasma o di sangue *in toto*.

b) *Gravi squilibri della potassiemia*: gli ioni K⁺ dializzano attraverso il peritoneo con enorme facilità per cui è indispensabile modificare la concentrazione di tale ione nella soluzione dializzante seguendo le variazioni della potassiemia che si producono nel corso del trattamento; va tuttavia tenuto ben presente che la potassiemia, specie ai livelli inferiori, non rispecchia il contenuto totale di potassio dell'organismo, soprattutto se si realizzano contemporaneamente modificazioni dell'equilibrio acido-base.

c) *Infezioni peritoneali*: com'è noto, il peritoneo è particolarmente sensibile agli agenti infettivi per cui, se nelle manovre di preparazione e di immissione della soluzione non vengono seguite le più scrupolose norme di asepsi, è facile provocare l'insorgenza di peritoniti che molto spesso assumono un'evoluzione torpida con formazione di raccolte saccate e comparsa di sintomatologia subocclusiva. La costante aggiunta di antibiotici alla soluzione dializzante o la loro routinaria somministrazione per via generale spesso non sono sufficienti a prevenire questa grave complicazione.

Altri incidenti meno frequenti sono legati alla tecnica di esecuzione e consistono in:

d) *lesione di organi addominali*: gli organi che risultano più spesso lesi sono la vescica, le anse intestinali, i medi e grossi vasi. Tali lesioni si verificano in genere quando esista una patologia addominale che altera la normale topografia dei visceri dell'addome, come un'ansa aderente alla parete, o quando la vescica sia distesa.

e) *Stravasamento o immissione della soluzione dializzante all'esterno del peritoneo*, per errata posizione del catetere.

f) *Perdita di soluzione dializzante* attorno al catetere per eccessivo riempimento della cavità peritoneale o per scarsa tenuta della sutura cutanea attorno al catetere stesso.

g) *Difficoltà di drenaggio*, dovuta a cattiva posizione del catetere o ad occlusione del suo lume a causa di coaguli o accollamento dell'omento in corrispondenza dei suoi fori. Tale evenienza si verifica frequentemente e può essere risolta cambiando la posizione dell'estremità interna del catetere dopo aver accertato la pervietà del lume, mediante un semplice lavaggio.

h) *Fuoriuscita di liquido ematico dal catetere*, dovuta in genere a lesione di piccoli vasi parietali. È di scarsa importanza e di solito scompare dopo due o tre cambi di soluzione.

i) *Dolore*: si verifica raramente ed è provocato per lo più da soluzione troppo fredda o eccessivamente iperosmolare.

l) *Arresto cardiaco riflesso* da puntura del peritoneo.

La d. peritoneale è un procedimento depurativo piuttosto lento per cui non si verificano bruschi squilibri di cui il paziente può risentire. Tuttavia, è necessario un accurato controllo del bilancio entrata-uscita della soluzione dializzante per evitare l'instaurarsi di una disidratazione, qualora la quantità di liquido eliminata sia in eccesso rispetto a quella introdotta, o al contrario l'instaurarsi di un'iperidratazione quando essa sia in difetto.

Nel primo caso si dovrà ridurre l'osmolarità della soluzione ed eventualmente rimpiazzare per via venosa l'acqua e gli elettroliti perduti; nel secondo caso sarà necessario assicurarsi del perfetto funzionamento del catetere e aumentare l'osmolarità della soluzione allo scopo di richiamare acqua nella cavità peritoneale.

Particolare attenzione va posta nel controllo della glicemia nei pazienti diabetici, nei quali l'alta concentrazione di glicoso della soluzione può provocare forti sbalzi del livello ematico di tale sostanza.

Emodialisi

Si distinguono complicanze dovute a errori di tecnica o a difetti di funzionamento delle apparecchiature, e complicanze legate al paziente.

Complicanze tecniche

Tra le complicanze legate all'apparecchiatura, una delle più frequenti è la *rottura della membrana*, che può verificarsi sia per la preesistenza di piccole lacerazioni che per un'improvvisa ostruzione al deflusso. Comunemente la pressione del compartimento ematico è maggiore di quella della soluzione dializzante, che quindi non penetra in circolo per cui quando si verifica una rottura della membrana, il sangue passa nel liquido di d. che all'uscita

dall'apparecchio appare pertanto colorato in rosso, il che permette di accertare immediatamente la lesione.

La *formazione di coaguli* nel dializzatore o nei tubi di afflusso e deflusso riconosce come causa, nella maggior parte dei casi, un inadeguato trattamento anticoagulante; è più frequente nel dializzatore e sulla via di deflusso. Se la formazione di coaguli non viene rilevata in tempo e se non si provvede tempestivamente a sostituire le parti dell'apparecchiatura interessate e ad attuare un'opportuna eparinizzazione, si può verificare rottura della membrana dializzante.

Eventuali *emorragie esterne* e *interne* sono provocate per lo più da improprio dosaggio di anticoagulanti. Va rilevato, infatti, che di solito la cosiddetta diatesi emorragica dell'uremico migliora col trattamento dialitico, per cui si assiste alla comparsa di gravi emorragie solo quando il paziente presenta lesioni anatomiche, quali ulcere, varici, etc., o quando per situazioni individuali l'eparina venga metabolizzata molto lentamente. Anche la temuta trombocitopenia per alterazione meccanica delle piastrine nel dializzatore si è rivelato un pericolo pressoché inesistente in quanto, anche nei pazienti in d. periodica da anni, non si è riscontrata una diminuzione del numero delle piastrine che non rientrasse nel quadro ematologico che di solito si osserva nell'uremico. È stata dimostrata, invece, una riduzione delle proprietà aggreganti delle piastrine, proporzionale al grado di intossicazione uremica e reversibile col migliorare dello stato tossico. Anche le emorragie da effetto rimbalzo dell'eparina sono molto rare e legate probabilmente ad alterazioni individuali del metabolismo dell'eparina stessa.

Brivido intenso e febbre sono provocati da reazione da pirogeni, ed insorgono quando gli impianti fissi (contenitori, rubinetterie, riscaldatori, tubi, etc.) non sono stati sufficientemente puliti e sterilizzati. Più raramente questi disturbi possono essere provocati da batteriemie e setticemie per inquinamento batterico dei componenti il circuito ematico del dializzatore.

Altre complicanze sono: un *difetto di tenuta* o addirittura il *distacco dei collegamenti* tra circolo del paziente e dializzatore, con grave emorragia; il rallentamento o blocco della circolazione extracorporea per inginocchiamento delle vie di afflusso o di deflusso o per ostruzione di queste da parte di trombi.

Disturbi si possono avere in seguito a un difetto di funzionamento dei meccanismi di controllo della temperatura nel circuito del dializzatore: insorgenza di brividi se il sangue che rientra nel circolo del paziente ha una temperatura troppo bassa, oppure sensazione di caldo ed emolisi se la sua temperatura è troppo alta. Il guasto della pompa del sangue o del liquido di d. è indubbiamente un serio inconveniente, ma di solito non costituisce una condizione di pericolo grave per il paziente.

Tra le complicanze tecniche vanno anche considerate quelle dovute a un'errata o comunque inadeguata composizione dei liquidi di d. Si tratta sempre di complicanze molto gravi sia per le conseguenze che comportano al singolo paziente sia perché possono interessare contemporaneamente tutti i malati in trattamento.

Emolisi massiva: si verifica qualora, nella preparazione della soluzione dializzante, all'acqua non sia stata miscelata o sia stata miscelata male la soluzione salina concentrata. Si può tempestivamente riconoscere per il particolare colore «laccato» che assume il sangue nel circuito del dializzatore. È una complicanza di eccezionale gravità perché nel giro di poco tempo provoca la morte dei pazienti se non si interviene al più presto interrompendo la circolazione del sangue.

Malessere, cefalea, crampi muscolari, convulsioni, vomito, sbalzi pressori, edema cerebrale, coma, sono provocati da alterazioni, sia in eccesso che in difetto, dell'osmolarità della soluzione dializzante, le quali comportano turbe idroelettrolitiche e dell'equilibrio acido-base dei soggetti in d.

Nausea, vomito, cefalea, sbalzi pressori, agitazione, estrema debolezza, costituiscono la cosiddetta *sindrome da acqua dura*, che compare quando l'alto contenuto di calcio e di magnesio dell'acqua utilizzata per la preparazione della soluzione non è stato ridotto opportunamente dagli appositi apparati di addolcimento e di deionizzazione.

Complicanze legate al paziente

Al contrario della d. peritoneale, l'emodialisi è un procedimento depurativo molto rapido. Infatti, gli scambi avvengono tra il sangue che circola nel dializzatore al flusso di 200-250 ml/min e la soluzione dializzante che scorre in misura di 500 ml/min. Per tali motivi, soprattutto in pazienti particolarmente gravi o durante la prima applicazione dialitica, si può assistere all'insorgenza di complicazioni cardiocircolatorie e neurologiche provocate da variazioni troppo brusche che si vengono a creare tra gli spazi extravascolari e il sangue circolante. Infatti, mentre gli scambi tra sangue e soluzione dializzante sono rapidi, quelli tra sangue e liquido extracellulare e ancor più quelli tra liquido extracellulare e intracellulare sono molto più lenti. Ne consegue che a livello di membrana cellulare possono instaurarsi gravi squilibri, sia idroelettrolitici sia di equilibrio acido-base, i quali possono comportare disturbi anche di notevole entità se la condotta dell'emodialisi non viene opportunamente modificata.

1. *Complicanze cardiocircolatorie.* - Di solito l'emodialisi normalizza un tracciato elettrocardiografico alterato per sovraccarico cardiocircolatorio o per turbe elettrolitiche. A volte, e soprattutto in corso di grave iperpotassiemia, si assiste, qualche tempo dopo l'inizio del trattamento, alla insorgenza di alterazioni della frequenza e del ritmo cardiaci, quali tachicardia, extrasistolia, fibrillazione atriale. Si ritiene generalmente che tali alterazioni siano sostenute da complesse modificazioni di diversi elettroliti e dei loro reciproci rapporti. È tuttavia assodato che esse compaiono quando si attua una brusca e rapida deplezione di potassio; infatti, esse si osservano quasi costantemente quando si impiega una soluzione dializzante completamente priva di potassio, nei casi più gravi di iperpotassiemia. Dal punto di vista terapeutico esse risentono della perfusione di soluzioni di glicoso, insulina e potassio, (secondo la terapia polarizzante di Sodi Pallares) o, meno efficacemente, dell'aggiunta di potassio alla soluzione di d. Tutto questo porterebbe a confermare quale patogenesi delle alterazioni dell'attività cardiaca in corso di emodialisi il brusco squilibrio elettrolitico, e in particolare di K^+ che si verrebbe a creare a livello della membrana delle miocardiocellule.

Ad aggravare ulteriormente questo fenomeno si associano gli scambi $H^+ \rightleftharpoons K^+$ che avvengono a livello di membrana cellulare in conseguenza dell'apporto di basi da parte della soluzione dializzante, con spostamento dell'acidosi metabolica dell'uremico verso l'alcalosi.

Alterazioni del ritmo cardiaco molto più gravi e resistenti alla terapia compaiono durante la d. di pazienti sottoposti a terapia digitalica. In questo caso la patogenesi sarebbe duplice: aumentata sensibilità al farmaco per diminuzione della concentrazione di potassio e fuoriuscita dal compartimento intracellulare della digitale ivi trattata per accumulo; tale fuoriuscita sarebbe provocata dagli spostamenti idroelettrolitici conseguenti alla d.

Per quanto riguarda la *pressione arteriosa*, se il collegamento del paziente al dializzatore è stato effettuato con gli accorgimenti di cui si è detto, non si osservano normalmente sostanziali modificazioni dei valori pressori all'inizio della d. Nel corso del procedimento si possono osservare cadute della pressione soprattutto per un'eccessiva disidratazione o per collasso cardiogeno. Nel primo caso è sufficiente somministrare piccole quantità di soluzioni isotoniche mentre nel secondo si ricorrerà alla terapia cardiocinetica.

Crolli pressori si osservano spesso in pazienti fortemente edematosi nei quali coesiste una grave ipoproteidemia e ciò perché il liquido rimosso per effetto della d. dal compartimento vascolare non viene rimpiazzato in quanto il basso contenuto di proteine del sangue non riesce a esercitare una pressione oncotica sufficiente a richiamare acqua dai tessuti. È necessario quindi somministrare albumina o plasma o soluzioni macromolecolari per aumentare la pressione oncotica del sangue.

Innalzamenti pressori a volte pericolosi si possono verificare nei gravi ipertesi verso la fine del trattamento dialitico e vengono attribuiti a un aumento della concentrazione o della produzione di renina per effetto di un'eccessiva ultrafiltrazione. Gravi crisi ipertensive si verificano in corso di sindrome di disequilibrio (v. sotto).

2. *Complicanze neurologiche.* - Nel trattamento di pazienti particolarmente gravi si osserva con una certa frequenza la comparsa di una grave complicazione che è definita «sindrome da disequilibrio» o *brain syndrome*. Essa può insorgere verso la fine del trattamento o più spesso a distanza varia dalla fine di esso ed è caratterizzata da: cefalea, agitazione, tremori, disorientamento temporospatiale, logorrea, scosse tonico-cloniche, sopore profondo e coma. È comunemente accettato che essa sia provocata da un brusco richiamo di acqua da parte del liquor e del tessuto cerebrale in conseguenza della differenza di osmolarità a livello della barriera ematoliquorale come conseguenza di una d. troppo rapida. Questa provocherebbe una riduzione dell'urea ematica molto superiore a quella dell'urea liquorale che richiede più tempo per diffondere attraverso le barriere ematoliquorale ed ematocerebrale. Per evitare l'insorgenza di tale complicanza si adottano d. brevi e ravvicinate; da parte di alcuni è stata proposta un'alta osmolarità della soluzione dialitica ottenuta mediante forti concentrazioni di glicoso. Ricerche personali hanno confermato la teoria secondo la quale nella patogenesi di questa sindrome svolge un ruolo molto importante la differenza di pH tra sangue e liquido cefalorachidiano. Nel corso di tali ricerche il cateterismo dello speco vertebrale, permettendo ripetute sottrazioni di liquor nell'arco di 10-12 h, evitò l'insorgenza della sindrome nella maggior parte dei casi e ne ridusse la gravità nei rimanenti.

Sembrerebbe che la sottrazione di liquor oltre a ridurre la pressione endocranica, l'edema cerebrale e l'osmolarità liquorale, riesca a facilitare gli scambi a livello delle barriere ematocerebrale ed ematoliquorale diminuendo così il gradiente di depurazione tra i due compartimenti.

3. *Altre complicazioni.* - Di particolare rilievo sono le complicanze dell'emodialisi dovute all'impiego di sangue di donatore per riempire il dializzatore. Possono osservarsi reazioni da incompatibilità di gruppo sanguigno, trasmissione del virus dell'epatite, emosiderosi (cui può concorrere il ferro presente nell'acqua impiegata per la soluzione dializzante), etc.

Per quanto riguarda l'epatite virale, essa costituisce ancora oggi un grosso rischio oltre che per i pazienti anche per il personale sanitario dei centri di d. Si calcola che

il rischio di contagio interessi ca. il 10% dei pazienti e il 3% del personale d'assistenza. Tuttora poco chiari sono l'andamento epidemiologico e le modalità di trasmissione dell'epatite in relazione con l'emodialisi.

Scarsa importanza ha l'emolisi da alterazioni meccaniche dei globuli rossi in conseguenza del loro passaggio attraverso il circuito del dializzatore o per effetto della pompa. Parimenti priva di importanza clinica è l'eventuale *leucopenia*, da deposizione di leucociti sulle pareti dei tubi del dializzatore.

Complicanze dell'emodialisi periodica

Nel corso del trattamento emodialitico periodico possono insorgere altre complicazioni, tra cui: le infezioni ■ le trombosi dello *shunt* arterovenoso o della fistola interna (per le quali si rimanda a quanto già esposto in materia), la sindrome da sottodialisi, l'osteodistrofia uremica e l'anemia (che verranno descritte qui sotto).

Ulteriori complicanze del trattamento emodialitico periodico, meno gravi e frequenti, sono: la pseudogotta, il prurito, disturbi sessuali, disordini mestruali, la gastrite ipertrofica pseudopolipoide, disturbi psichici.

1. *Sindrome da sottodialisi*. - Consiste in un lento e progressivo decadimento delle condizioni generali, neuropatia periferica, a volte edemi, pericardite, polisierositi, epatosplenomegalia. È dovuta a insufficiente depurazione dialitica dell'organismo che si può verificare per varie cause, a volte concomitanti tra loro, e che sono: insufficiente flusso ematico nel dializzatore, filtro non appropriato alla corporatura o alle condizioni del paziente, scarso numero di ore di d., etc. L'inizio della sindrome è subdolo e il suo decorso lento ma progressivo, qualora il trattamento dialitico non venga opportunamente modificato.

2. *Osteodistrofia uremica*. - Consiste in due tipi principali di alterazioni: l'osteomalacia e rachitismo, e l'iperparatiroidismo secondario. Esse possono manifestarsi isolatamente o coesistere con prevalenza dell'una o dell'altra dando origine a diverse varianti che provocano alterazioni ossee diverse a seconda dell'età del paziente. Prima della maturazione dello scheletro le manifestazioni principali sono il ginocchio valgo, l'incurvamento dei femori, delle tibie, delle ossa dell'avambraccio, l'allargamento delle epifisi ■ delle metafisi, l'epifisiolisi del femore, il riassorbimento osseo metafisario ■ sottoperiosteale. Dopo lo sviluppo scheletrico, prevalgono l'osteomalacia, l'osteite fibrosa, l'erosione delle falangi distali, le calcificazioni metastatiche e vascolari, le fratture costali e vertebrali e più raramente del collo del femore per osteite fibrosa. La patogenesi dell'osteodistrofia uremica prende l'avvio dall'accumulo plasmatico di fosfati per insufficiente eliminazione renale e scarsa dializzabilità attraverso il rene artificiale. L'iperfosfatemia provoca una marcata riduzione del calcio plasmatico che stimola la produzione di paratormone da parte delle ghiandole paratiroidi; l'aumentata secrezione di paratormone determina ipercalcemia mobilizzando il calcio dallo scheletro, con le conseguenti alterazioni ossee. Ad aggravare questa situazione metabolica si aggiunge la compromissione dell'assorbimento del calcio dal tubo digerente e la resistenza alla Vit. D che sistematicamente compaiono in corso di grave insufficienza renale. La terapia di questa grave complicazione, in mancanza di una membrana dializzante che permetta una maggiore eliminazione di fosfati, è limitata alla somministrazione di idrossido di alluminio prima dei pasti allo scopo di ridurre l'assorbimento intestinale di fosfati, alla somministrazione di caute dosi di Vit. D e di calcio, al ponderato aumento della concentrazione di calcio nella

soluzione dializzante e, nei casi di grave iperparatiroidismo, alla paratiroidectomia subtotale. Nei pazienti sottoposti a trapianto renale, dopo essere stati per lungo tempo in d. periodica, è stato osservato che malgrado la normalizzazione della funzione renale e dei livelli di fosfatemia, le paratiroidi seguitano a produrre forti quantità di ormone paratiroideo quasi fossero divenute insensibili ai normali meccanismi di regolazione. Questo quadro, che è stato definito « iperparatiroidismo terziario », a volte può essere controllato con la somministrazione di fosfati per lunghi periodi di tempo, a volte invece richiede la paratiroidectomia subtotale.

3. *Anemia*. - La costante grave riduzione del numero dei globuli rossi nell'insufficienza renale è dovuta a diversi fattori fra cui assumono particolare importanza la ridotta produzione o l'inibizione di eritropoietina da parte del rene, la ridotta vita media delle emazie, lo scarso assorbimento di ferro da parte dell'intestino. Allo scopo di mantenere il valore ematocrito di questi pazienti tra il 20 e il 30%, il che costituisce un soddisfacente risultato, si somministrano preparati a base di ferro, ormoni anabolizzanti, Vit. B₁₂, etc. La trasfusione di sangue viene limitata ai casi in cui il valore ematocrito scenda sotto il 20%. Questo sia per ridurre il rischio dell'epatite virale, che sempre incombe su pazienti e personale dei centri di d., sia per evitare la formazione di anticorpi che diminuirebbero le probabilità di successo di un eventuale trapianto di rene.

Una costante assistenza ■ un'oculata condotta dell'emodialisi sono in genere sufficienti a prevenire la massima parte delle complicanze sopra riportate. Tuttavia, la possibilità di un errore tecnico non può essere del tutto eliminata e ciò rende necessaria l'adozione di tutti quegli accorgimenti (controlli automatici, allarmi visivi e acustici che segnalano eventuali irregolarità di funzionamento, etc.) che permettano di ridurre al minimo tale possibilità.

INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI DELLA DIALISI

Indicazioni

I progressi conseguiti dalle tecniche dialitiche hanno trasformato la d. da terapia eroica di situazioni disperate in metodica di routine da impiegare non solo molto precocemente nell'insufficienza renale acuta e cronica, ma anche in tutta una gamma di altre situazioni patologiche che va sempre più ampliandosi.

La depurazione dialitica, infatti, ideata come si è detto per sopperire ad uno stato d'insufficienza della funzione renale, trova oggi indicazione anche in molte forme di intossicazioni endogene ed esogene, negli edemi e negli stati anasarcatichi refrattari ad altre forme di terapia, nelle gravi acidosi metaboliche e in linea di massima in tutte quelle situazioni in cui si renda necessario allontanare dall'organismo soluti o acqua presenti in quantità abnormi. È ovvio che l'indicazione della d. nelle intossicazioni è condizionata, oltre che dalla precocità della sua applicazione anche dal tipo di metodica ■ dalla tecnica di esecuzione, che vanno scelte in relazione alla natura della sostanza da rimuovere dall'organismo. Se, ad es., la sostanza è di elevato peso molecolare va preferita la d. peritoneale; va aggiunta albumina alla soluzione dialitica peritoneale se la sostanza da rimuovere è legata alle proteine del sangue; va opportunamente modificata la composizione della soluzione dialitica se quella standard non è idonea ad assicurare una rimozione sufficiente della sostanza in questione.

La d., inoltre, non deve essere intesa solo come mezzo

idoneo a sottrarre questa o quella sostanza dall'organismo, giacché trova anche indicazione nelle gravi forme di squilibrio idroelettrolitico. Infatti, essendo essa un processo bidirezionale, è possibile, regolando opportunamente la concentrazione dei vari elettroliti della soluzione dializzante, riportare alla norma lo ionogramma ematico rapidamente laddove la terapia infusionale richiederebbe tempi più lunghi o incontrerebbe notevoli difficoltà di attuazione.

L'indicazione principale della d. rimane, tuttavia, l'*insufficienza renale acuta*, in cui questo procedimento terapeutico permette di vicariare la funzione del rene e consente la sopravvivenza del paziente, rendendo possibili, così, tutte quelle indagini diagnostiche indispensabili ad accertare il carattere di reversibilità o meno della lesione del parenchima renale, e permettendo la *restitutio ad integrum* se si tratta di lesione reversibile. La gravità immediata dell'insufficienza renale acuta è data dalla rapidità della sua evoluzione. Infatti, mentre un nefropatico cronico può tollerare senza gravi danni un'iperazotemia o un'iperpotassiemia anche elevate e il suo miocardio riesce a fronteggiare l'eventuale sovraccarico cardiocircolatorio in quanto l'organismo ha avuto il tempo di adattarsi a queste alterazioni, il paziente colpito da insufficienza renale acuta viene a trovarsi in situazioni analoghe quasi all'improvviso, senza aver avuto il tempo di predisporre alcun adattamento che possa metterlo in grado di far fronte in qualche modo alla nuova condizione. In particolare le alterazioni più pericolose per la vita sono rappresentate dall'iperpotassiemia, dall'acidosi e dall'insufficienza cardiaca da sovraccarico cardiocircolatorio. Queste, soprattutto quando coesistono, costituiscono di per sé una precisa indicazione al trattamento dialitico, indipendentemente dallo stato di intossicazione generale. Solo la d., infatti, è in grado di risolvere contemporaneamente le alterazioni suddette, al contrario di quanto accade con la terapia medica, che può migliorarne temporaneamente solo alcune, a scapito di altre.

Nel trattamento dell'insufficienza renale acuta è ormai da tempo acquisito il concetto di *d. profilattica*, cioè dell'attuazione della terapia dialitica già nella fase precoce della malattia, senza attendere l'instaurarsi di più gravi alterazioni del quadro ematochimico. Può risultare, infatti, molto pericoloso contare sulla ripresa precoce della funzione renale sia perché la fase oligo-anurica può protrarsi a lungo sia perché, anche nella fase poliurica, la capacità depurativa del rene rimane ancora fortemente compromessa. Lo squilibrio metabolico del paziente in questi casi può continuare a peggiorare fino a rendere indifferibile il trattamento dialitico, che finisce col doversi attuare in condizioni di grave emergenza. È da considerare, quindi, definitivamente sorpassato il concetto di ricorrere alla d. solo quando uno o più parametri ematochimici superino determinati valori di guardia.

Per quanto riguarda l'*insufficienza renale cronica* l'indicazione alla d. va posta tenendo conto di numerosi dati clinici, fra cui importanza fondamentale riveste lo stato generale del paziente. Spesso, infatti, a pari condizioni di compromissione della funzione renale, tali da costituire indicazione al trattamento dialitico (clearance della creatinina sempre inferiore a 10 ml/min, creatininemia sempre superiore a 10-12 mg%, diuresi costantemente inferiore a 1500 ml/24 h), assumono importanza decisiva l'ipertensione arteriosa, la ritenzione idrica soprattutto a livello polmonare, lo stato di sofferenza miocardica, l'instaurarsi di fatti pericardici, il vomito incoercibile, l'anemia grave e, soprattutto nei soggetti molto giovani, le alterazioni dell'apparato scheletrico.

Valutazione dell'efficacia del trattamento dialitico nell'in-

sufficienza renale cronica. — È difficile valutare statisticamente i risultati di procedimenti terapeutici, la cui tecnica è in continua evoluzione e la diffusione sempre maggiore, sia per il diverso rendimento di apparecchiature di successive generazioni, sia per la differente esperienza dei vari gruppi operativi. Tuttavia, prendendo in considerazione gli ultimi sei anni è possibile affermare, in base ai dati riportati dalla European Dialysis and Transplant Association (E.D.T.A.), che la sopravvivenza dei pazienti trattati con *emodialisi periodica in ambiente ospedaliero* si aggira intorno all'85% alla fine del primo anno, al 75% alla fine del secondo anno, al 64% alla fine del terzo anno, al 60% alla fine del quarto anno, al 57% alla fine del quinto anno ed al 52% alla fine del sesto anno.

La mortalità più alta si riscontra nei primi mesi di trattamento ed è dovuta per la massima parte alle gravi condizioni in cui i pazienti arrivano alla d., quando, cioè, oltre al rene, altri organi (cuore, cervello, fegato, etc.) sono compromessi spesso in maniera irreversibile.

Sempre dalle statistiche della E.D.T.A. risulta che la sopravvivenza di pazienti in *trattamento emodialitico domiciliare* si aggira intorno al 90% alla fine del primo anno, all'83% alla fine del secondo, all'81% alla fine del terzo, al 77% alla fine del quarto, al 75% alla fine del quinto ed al 70% alla fine del sesto. I risultati della d. domiciliare appaiono quindi tanto migliori di quelli ottenuti con lo stesso trattamento in ambiente ospedaliero, da indurre alla conclusione che la d. domiciliare deve essere il trattamento da preferire. Tuttavia, da una più critica valutazione di queste statistiche risulta evidente che molti fattori influenzano i risultati suddetti: basti pensare ad es. che la prima fase del trattamento riconosciuta come la più pericolosa viene sempre effettuata in ambiente ospedaliero e che quindi il paziente passa al trattamento domiciliare solo dopo essere stato perfettamente riequilibrato. Si aggiunga inoltre che vengono immessi in d. domiciliare solo i pazienti in condizioni generali migliori, i quali pertanto hanno maggiori probabilità di sopravvivenza dei pazienti che vengono trattati in ospedale perché in condizioni generali scadenti. Infine si consideri che quando le condizioni dei pazienti in trattamento domiciliare peggiorano per un qualunque motivo essi rientrano in ambiente ospedaliero e qualora l'esito fosse fatale, questo incide sulla statistica del trattamento del luogo di cura e non su quella della d. domiciliare.

Più interessanti appaiono invece le correlazioni statistiche fra trattamento emodialitico e trapianto renale. Risulta infatti che la sopravvivenza di pazienti sottoposti a trapianto con rene prelevato da donatore vivente è sovrapponibile a quella del trattamento emodialitico domiciliare mentre quella di pazienti trapiantati con rene da cadavere è simile alla sopravvivenza dei pazienti in trattamento emodialitico ospedaliero. L'importanza di questi risultati, già altamente significativi ove si pensi alla differente vita che i pazienti trapiantati conducono rispetto ai dializzati, diviene ancora più grande se si considera che i risultati del trapianto sono suscettibili di grandi miglioramenti, in quanto si tratta di un procedimento terapeutico ancora in fase di sviluppo. I risultati dell'emodialisi, invece, difficilmente potranno subire ulteriori miglioramenti in quanto il rendimento degli apparecchi ha raggiunto un *optimum* difficilmente superabile, a meno che non si realizzino nuovi tipi di rene artificiale il cui funzionamento poggi su basi completamente nuove.

Controindicazioni

In presenza di una insufficienza renale che metta in pericolo la vita di un paziente non esistono controindicazioni

alla d. quale che sia l'affezione di base, soprattutto nei casi di insufficienza renale acuta. Esiste solamente la responsabilità, a volte molto pesante, di preferire l'emodialisi o la d. peritoneale.

La scelta di un metodo o dell'altro dipende molto spesso dall'esperienza personale, dalle apparecchiature e dal personale a disposizione, dalle condizioni del paziente da trattare, etc.

A solo titolo orientativo si può sostenere l'indicazione della d. peritoneale in presenza di emorragie di qualunque apparato, nelle diatesi emorragiche mentre l'emodialisi è preferenzialmente indicata dopo traumi o interventi addominali, nelle gravi insufficienze respiratorie, e, secondo alcuni, nei processi peritonitici.

Bibliografia

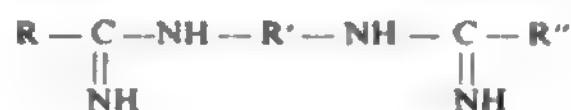
- Abel J. J., Rowentree L. G., Turner B. B., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1914, **5**, 275.
 Alwall N., *Acta Med. Scand.*, 1949, **113** suppl. 229, 13.
 Alwall N., *Therapeutic and Diagnostic Problems in Severe Renal Failure*, 1963, Munksgaard, Stockholm.
 Biagini M., Menichini G., *Minerva Nefrol.*, 1968, **15**, 342.
 Brescia A. J., Cimino J. E. et al., *New Eng. J. Med.*, 1966, **275**, 1089.
 Brescia M. J., Cimino J. E., *Amer. Soc. Artif. Intern. Organs*, 1966, **12**, 227.
 Buselmeier T. J. et al., *Proc. Europ. Dialysis Transplant. Ass.*, 1973, **10**, 516.
 Cioni L., Maggiore Q. et al., *Minerva Nefrol.*, 1966, **13**, 4.
 Clark J. E. et al., *Amer. Soc. Artif. Intern. Organs*, 1962, **8**, 246.
 Confortini P. et al., *Minerva Med.*, 1954, **45**, 1640.
 Dogliotti A. M. et al., *Minerva Urol.*, 1955, **7**, 126.
 Fieschi A., Baldini M., *Arch. Ital. Urol.*, 1950, **29**, 425.
 Gantner G., *München. Med. Wschr.*, 1923, **70**, 1470.
 Hamburger J. et al., *Bull. Soc. Med. Hop. Paris*, 1950, **66**, 1716.
 Hampers C. L., Schupak E., *Long-Term Hemodialysis*, 1967, Grune & Stratton, New York.
 Kil F., *Acta Chir. Scand. (Suppl.)*, 1960, **253**, 142 (250).
 Kolff W. J., *New Ways of Treating Uraemia*, 1947, Churchill, London.
 Lipps B. J., *Amer. Soc. Artif. Intern. Organs*, 1967, **13**, 200.
 Merrill J. P., *J. Clin. Invest.*, 1950, **29**, 425.
 Murray G., Delorme E., Thomas N., *J.A.M.A.*, 1948, **137**, 1596.
 Necheles H., *Klin. Wschr.*, 1923, **2**, 1257.
 Quinton N. E. et al., *Amer. Soc. Artif. Intern. Organs*, 1962, **8**, 236.
 Ramirez O., *Amer. Soc. Artif. Intern. Organs*, 1966, **12**, 220.
 Rosemak S., *Amer. Soc. Artif. Intern. Organs*, 1955, **1**, 34.
 Scribner B. H. et al., *Amer. Soc. Artif. Intern. Organs*, 1960, **6**, 114.
 Scribner B. H., *Maintenance Hemodialysis in Perspective 1969*, in *Proc. 4th Int. Congr. of Nephrology*, III, 1970, Karger, Basel, München, New York, p. 110.
 Scribner B. H., *Dialysis*, in Black D. A., *Renal Disease*, 1970, Blackwell, Oxford, Edinburgh.
 Skeggs L. T., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1949, **72**, 539.
 Sorrentino M. et al., *Relaz. XXIX Congr. Soc. Ital. Urol., Genova*, 1956.
 Steward R. D. et al., *Univ. Mich. Med. Cent. J.*, 1964, **30**, 116.
 Steward R. D. et al., *Amer. Soc. Artif. Intern. Organs*, 1968, **14**, 121.
 Striker G. E., Tenckhoff H., *Surgery*, 1971, **69**, 70.
 Tenckhoff H., Schechler H., *Amer. Soc. Artif. Intern. Organs*, 1968, **14**, 181.
 Thiry L., *Sitzungsber. Akad. Wiss. Wien*, 1864, **50**, 77.
 Thomas G., *Amer. Soc. Artif. Intern. Organs*, 1969, **15**, 288.
 Twiss E. E., Kolff W., *J.A.M.A.*, 1951, **146**, 1019.
 Welt L. G., *Symposium on Uremia*, in *Amer. J. Med.*, 1968, **44**, 653.

NICOLA CERULLI

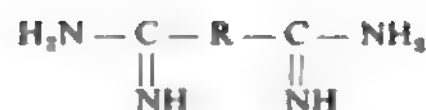
DIAMIDINE

F. *diamidines*. - I. *diamidines*. - T. *Diamidine*. - S. *diamidinas*.

Le diamidine sono sostanze aventi la struttura



oppure



Le d. appartenenti alla 1ª serie (dove $\text{R}' = (\text{CH}_2)_n$) sono state proposte come disinfettanti di ferite. Maggiore importanza rivestono le sostanze della 2ª serie, poiché tra esse si annoverano molti potenti antiprotozoari in genere e tripanocidi in particolare.

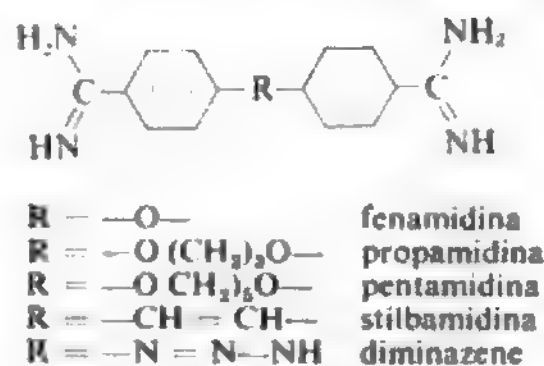
Studiando il meccanismo d'azione della *suramina* o Bayer 205® (prodotto aromatico a struttura complessa, largamente usato come tripanocida), Jancsó emise l'ipotesi che questa sostanza potesse interferire nel metabolismo glicidico dei tripanosomi, di cui è d'altronde ampiamente dimostrato l'elevato fabbisogno di glicoso. Sulla base di questa ipotesi vennero sperimentate alcune sostanze ipoglicemizzanti, tra cui la *sintalina A* o decametilendiguanidina, che risultano dotate di spiccate proprietà batteriostatiche e tripanocide. La constatazione della persistenza dell'attività anche nel corso di esperimenti *in vitro* permise di escludere un meccanismo d'azione basato sulla diminuzione del glicoso nel mezzo ambiente e fece convergere l'attenzione dei ricercatori sulle proprietà del gruppo guanidinico, che ha certamente una notevole importanza chemioterapica (si ritrova infatti nella sulfaguanidina, nella streptomina, nel proguanile, etc.); col presupposto però che la parte attiva della molecola guanidinica fosse in realtà il gruppo amidinico —

lecola guanidinica fosse in realtà il gruppo amidinico — $\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{NH} \\ \searrow \text{NH}_2 \end{array}$

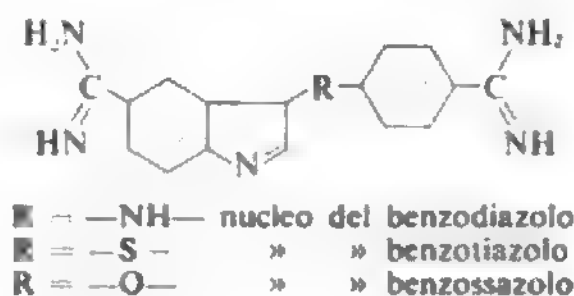
si prepararono le corrispondenti d. Tra queste la undecametilendiamidina si mostrò altamente efficace anche contro *Trypanosoma rhodesiense* (che è una specie assai resistente) fornendo così una prima dimostrazione dell'attività delle d.

Importanza terapeutica ancor maggiore rivestono le d. aromatiche omocicliche (tab. I) ed eterocicliche (tab. II). Nelle omocicliche l'attività cresce con la lunghezza della catena carboniosa fino a C_5 (pentamidina), per poi nuovamente diminuire. Il più attivo termine di questa serie è la *stilbamidina*, che però è anche il più pericoloso, in relazione alla sua azione fotosensibilizzatrice: il paziente in cura deve perciò evitare di esporsi alle radiazioni solari dirette. Meno tossica è l'*o*-idrossistolbamidina, iscritta nella U.S.P. sotto forma d'isetonato. Oltre che come

TAB. I. DIAMIDINE AROMATICHE OMOCICLICHE



TAB. II. DIAMIDINE AROMATICHE ETEROCLICHE



DIAMIDINE

antiprotozoario, rappresenta un farmaco di grande valore nella cura di diverse micosi, tra cui la blastomicosi sistemica. Di essa, come della pentamidina, si usa prevalentemente il sale dell'ac. isetionico alla dose media di 225 mg *pro die* per iniezione intravenosa. Tra le d. eterocicliche, la più attiva deriva dal nucleo del benzodiazolo; buona attività contro *T. equiperdum*, *T. rhodesiense* e *T. congolense* esplicano però anche i derivati del benzotiazolo e del benzossazolo.

Il meccanismo d'azione non è quello postulato dai presupposti teorici: infatti l'interferenza nel metabolismo glicidico dei protozoi è poco rilevante, mentre sembra di maggiore importanza una reazione cogli acidi nucleici e le nucleoproteine cellulari, che, verificandosi al livello dei nuclei, porterebbe ad inibire la moltiplicazione; effettivamente, sia *in vitro* sia *in vivo* l'effetto si manifesta dopo un considerevole periodo di latenza, il farmaco si accumula progressivamente nella cellula, e in diversi casi si è potuto dimostrare che i primi segni di degenerazione compaiono proprio nei nuclei. I tripanosomi possono diventare chemioresistenti, ma non in modo crociato con gli altri tripanocidi.

Le d. aromatiche si assorbono facilmente per via endovenosa (per via orale non sono usate) e scompaiono rapidamente dal sangue, concentrandosi nei diversi organi, prevalentemente fegato, reni e surreni; ne è stata dimostrata anche la fissazione in certi tumori sperimentali trapiantabili; non passano invece nel liquor.

La tossicità immediata è piuttosto bassa, ma specialmente in seguito a somministrazione endovenosa si osservano ipotensione, arrossamento del volto, cefalea, sudorazione, senso di bruciore cutaneo, fenomeni dovuti probabilmente alla liberazione di istamina e in parte ovviabili con la somministrazione di antistaminici; più raramente si verificano dolori all'epigastrio, vomito, collasso. Nelle somministrazioni prolungate si possono manifestare fenomeni epatotossici, nefrotossici e soprattutto neurotossici a carico del trigemino, talora irreversibili.

Le d. aromatiche trovano impiego nella tripanosomiasi, nella leishmaniosi viscerale, nella coccidioidomicosi, nella blastomicosi, e anche nel mieloma multiplo, per quanto con risultati transitori. Nella malattia del sonno riescono utili come profilattici, o come curativi nei primi stadi della malattia; quando i tripanosomi hanno invaso il S.N.C. esse non sono invece di alcun giovamento, perché non superano la barriera ematoencefalica. Data la loro non trascurabile tossicità vengono preferite agli arsenicali e agli antimoniali solo nei casi di resistenza a questi chemioterapici.

Bibliografia

Adami E., *Farmacologia e farmacoterapia*, 1960, 5 ed., Cisalpino, Milano-Varese.

ENRICO ADAMI

DIAPEDESI

[assunto modernamente dal gr. dei medici gr. *diapèdesis* 'penetrazione', 'stravaso' (di sangue)]. - F. *diapèdese*. - I. *diapedesis*. - T. *Diapedese*. - S. *diapèdesis*.

La diapedesi è il passaggio attraverso le pareti dei capillari e delle venule postcapillari degli elementi del sangue circolante o che si trovino nel sangue circolante; per le cellule con movimento attivo la direzione del passaggio può essere duplice; viceversa il passaggio passivo (ad es. dei globuli rossi) può avvenire solo dall'interno all'esterno dei predetti vasi.

Le cellule che passano attivamente sono i granulociti neutrofili ed eosinofili (figg. 1, 2, 3), i monociti in via di diventare macrofagi, i macrofagi già maturi. Anche i linfo-

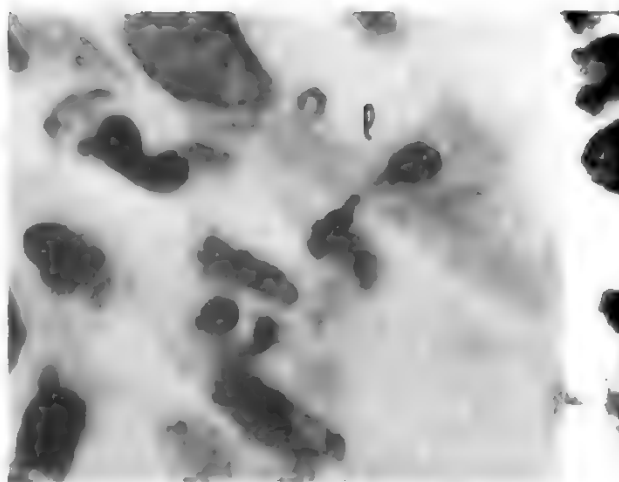


Fig. 1. Leucocita (l) in d. attraverso l'endotelio vasale. (Osservazione Vernoni).

citi passano attraverso le pareti vasali, ma con un meccanismo del tutto diverso del quale riferiremo tra poco. I globuli rossi migrano passivamente quando sia fortemente aumentata la pressione endocapillare (stasi) o diminuita la pressione esterna (suzione, decompressione, ipobaropatia).



Fig. 2. Infiammazione in una venula di ratto. 1) Polimorfonucleato nell'atto di passare attraverso l'endotelio (E) e di venire a contatto con una cellula perivasculariale (PG). R) Globulo rosso nello spazio perivasculariale. 2) Polimorfonucleato aderente all'endotelio. 3) Cellula già migrata nel tessuto connettivo. 9000 \times . (Da Marchesi e Florey).

Di regola, cioè non in condizioni di sollecitazione massimale quale si verifica nelle depressioni esterne spinte, solo in tessuti delicati, nei quali i capillari siano poco sostenuti da un tessuto interstiziale robusto (alveoli polmonari, villi intestinali, meningi, congiuntiva), si ha facile d. di globuli rossi (emorragia per d.) per il solo fattore pressorio, cioè per semplice iperemia passiva. Altrimenti occorrono fattori concomitanti e aggiuntivi che si risolvono in un'aumentata *penetrabilità* (alle cellule), oltre che *permeabilità* (al fluido trasudatizio-essudatizio, v. ESSUDATO) capillarovenulare, fattori che sono operanti ad es. nella flogosi; questa abnorme penetrabilità ai globuli rossi può essere una condizione generalizzata (ed è allora alla base delle cosiddette *porpore*) a carattere congenito o acquisita nel corso di alcune malattie infettive o di particolari avvelenamenti. Come vedremo, nel gioco entrano fattori non solo biochimici, ma anche cellulari, quale ad es. quello rappresentato dalle piastrine.

Per quanto riguarda il processo di d. inversa, cioè dai tessuti al sangue, va notato che esso si fa preferenzialmente attraverso le vie linfatiche, assai più disponibili nei tessuti; tuttavia in certi distretti, quale ad es. il circolo polmonare, è documentabile un rientro diretto nel sangue di leucociti (granulociti o macrofagi) dopo la fagocitosi; e talora il rientro può avvenire anche con germi ancora vivi e vitali all'interno del citoplasma del fagocita. Nel processo di elaborazione e di trasporto macrofagico degli antigeni (virali, batterici, etc.) la migrazione di queste cellule e il loro rientro in circolo possono essere una tappa molto importante nella connessione degli eventi flogistici con quelli immunitari. D'altronde si hanno anche esempi di penetrazione di macrofagi monocitari entro l'intima dei grossi vasi: ad es., Poole e Florey (1958) hanno visto, nell'ateromasia sperimentale del coniglio, macrofagi carichi di lipidi attraversare l'endotelio e alloggiarsi nell'intima arteriosa ove contribuiscono a formare l'infiltrazione aterosclerotica (v. anche: ARTERIOSCLEROSI).

Circa il meccanismo della d. attiva vanno ricordate anzitutto le classiche osservazioni di Arnold (1871), dalle quali deriva chiaramente che i polimorfonucleati (e oggi possiamo dire anche i monociti e i macrofagi) passano attraverso le giunzioni intercellulari, che Arnold non poteva vedere come le conosciamo oggi, con la microscopia elettronica (Marchesi e Florey, 1960; Florey, 1970), ma che erano esemplificate, nelle sue osservazioni, dai limiti e contorni cellulari che egli metteva in evidenza con la reazione argentea. La forzatura di tali giunzioni non può però farsi con tanta facilità; occorrono condizioni permettenti le quali sono rappresentate: a) dall'avvicinamento statistico dei leucociti alle pareti capillari e venulari o postcapillari; b) dal realizzarsi di un'adesività del leucocita alle pareti stesse; c) dall'attività motoria ameboide del leucocita, condizionata anche da una chemiotassi positiva verso l'ambiente extravasale e, forse, da una attività enzimatica leucocitaria operante sulle giunzioni endoteliali; d) da un fattore pressorio endovasale.

L'avvicinamento statistico della popolazione leucocitaria prima della d. è determinato dagli stessi fattori che regolano la risposta vascolare nella flogosi (v. INFIAMMAZIONE), che è il processo nel quale la d. attiva ha la massima importanza. La dilatazione capillare e venulare e il conseguente rallentamento della circolazione sanguigna portano ad una tendenziale separazione tra i globuli rossi che corrono prevalentemente lungo l'asse del vasellino e i leucociti che invece corrono più lentamente alla periferia del flusso, cioè più vicini alle pareti endoteliali. Nei mammiferi ciò accade preferenzialmente nelle venule anziché nei capillari.

L'adesività del leucocita alle pareti endoteliali è un fattore di grande rilievo per la d., poiché essa, arrivata alla massima espressione, si conclude con l'arresto del leucocita in un punto del vasellino, e solo questo riesce a stabilire un appoggio meccanico sia contro un successivo distacco del leucocita ad opera della corrente e dei globuli rossi, sia per i movimenti ameboidi di penetrazione che il leucocita deve compiere.

Tale adesività non è oggi ancora interpretabile in termini fisiocchimici chiari; sembra importante la presenza di ioni Ca^{2+} e forse vi influisce una modificazione endoteliale di natura simile a quella che realizza l'aggregarsi delle piastrine ($ADP + Ca^{2+}$) nelle e sulle lesioni endoteliali. Appare in ogni modo certo che l'adesività leucocitaria è grandemente condizionata dalla lesione endoteliale che sta del resto alla base delle alterazioni tessutali flogogene.

L'attività motoria del leucocita è una sua intrinseca proprietà, studiabile anche *in vitro*; con quale mezzo esso riesca però a forzare la strettura delle giunzioni endoteliali non è facilmente spiegabile; oltre ai fattori meccanici e alle concomitanti lesioni endoteliali potrebbero intervenire azioni enzimatiche leucocitarie sulle strutture membranose delle giunzioni.

Le vecchie interpretazioni di Arnold sull'esistenza di *pori* tra le cellule endoteliali non sono state suffragate dalla microscopia elettronica, come strutture normalmente e durabilmente esistenti, ma alcune recenti osservazioni fanno vedere come il pertugio operato da un leucocita sul suo passaggio transgiunzionale rimanga disponibile per un certo tempo per il passaggio di altri leucociti o altre cellule.



Fig. 3. Infiammazione in una venula di ratto. 1) Cellula con le granulazioni caratteristiche dell'eosinofilo, nell'atto di passare attraverso l'endotelio (E) e apparentemente penetrata profondamente in una cellula periendoteliale (PC). 12.000 \times . (Da Marchesi e Florey).

DIAPEDESI

La pressione endovasale è un fattore coadiuvante poiché esperimenti appositi hanno dimostrato che si può far variare l'entità della d. col variare della pressione.

Circa il fenomeno della chemiotassi dei leucociti « macrofagi » si è molto discusso nel recente passato perché, mentre era comune esperienza che, per es., porzioni necrotiche di tessuto (effetto della nota flogogena necrobiosi cellulare o di essudati fibrinosi, etc.) attirano considerevolmente i leucociti, specie polimorfonucleati, esperimenti *in vitro* (Harris, 1953) eseguiti con tessuti uccisi fuori dell'organismo non davano alcun risultato positivo; una possibile soluzione venne dalle dimostrazioni di Boyden (1962), il quale mostrò la notevole attività chemiotattica positiva esercitata dai complessi antigene-anticorpo-complemento e da sostanze liberantisi da tali complessi: è allora possibile che i focolai necrobiotici vengano di regola e facilmente amalgamati o rivestiti da proteine plasmatiche e che proprio da questi complessi emani l'agente chemiotattico positivo *in vivo*; le prove eseguibili oggi facilmente separando i tessuti necrobiotici da quelli sani mediante filtri porosi a vario diametro di pori, che consentono o meno il passaggio dei leucociti (ma sempre quello delle proteine plasmatiche), avvalorano questa interpretazione dei fatti (oltre a confermare l'esistenza patente di una chemiotassi).

Secondo lo schema di Menkin (1956), le stesse sostanze che nella flogosi provocano la dilatazione capillare e venulare postcapillare hanno anche un'azione chemiotattica positiva sui leucociti (*leucotassine*); ma tali vedute non sono più sostenibili, mentre sono oggi note le sostanze mediatrici della dilatazione e della permeabilizzazione delle pareti endoteliali le quali, per questa loro azione, concorrono, come si è detto, a stabilire le condizioni della d.: istamina, bradikina, altri fattori sierici attivati (v. ESSUDATO).

Naturalmente qui non viene considerato l'ulteriore caso in cui la chemiotassi può essere esercitata da sostanze di origine microbica: questo può anche essere un fenomeno di segno *negativo*, cioè essere una chemiotassi negativa, espressione di virulenza del microrganismo; anche sostanze non batteriche possono esercitare tale azione negativa, ma in tutta questa materia, pur essendo in possesso di fatti osservazionali evidenti, manchiamo di una chiara e definitiva documentazione sperimentale.

Il passaggio per d. dei globuli rossi attraverso le pareti capillari o venulari apparentemente integre (emorragia per d., d. passiva) è in realtà spiegabile con un adeguato squilibrio pressorio fra interno ed esterno dei capillari o delle venule (si ricordano i luoghi preferenziali prima menzionati) e con condizioni di sofferenza endoteliale che sempre coesistono nel corso dell'iperemia passiva o in quella attiva, ma flogistica.

Per quanto riguarda i linfociti, essi, scarsamente dotati di movimenti propri, non riuscirebbero a passare le pareti dei vasellini per forzatura delle giunzioni come fanno i leucociti: il meccanismo qui è diverso e viene chiamato *emperipolesi*; consiste nella capacità degli endoteli vasali di inglobare, in quanto cellule, e cioè allo stesso modo con cui un macrofago ingloba globuli rossi (*endocitosi*), i linfociti e di liberarli poi dall'altra parte della parete endoteliale, quella a contatto con la membrana basale (*esocitosi*). Tale meccanismo è stato osservato in vari distretti e condizioni ed è forse generalizzabile: esso è adottato anche per la migrazione di polimorfonucleati attraverso le pareti epiteliali, ad es. quelle delle ghiandole uterine.

Bibliografia

Arnold J., *Virchow Arch. Path. Anat.*, 1871, 53, 70.
Boyden S., *J. Exp. Med.*, 1962, 115, 453.

Florey H. W., *Inflammation*, in *General Pathology*, 1970, 4 ed., Lloyd-Luke, London.

Harris H., *J. Path. Bact.*, 1953, 66, 135.

Harris H., *Brit. J. Exp. Path.*, 1953, 34, 276.

La Via M., Hill R. B., *Principles of Pathobiology*, 1971, Oxford Univ. Press, London.

Marchesi V. T., Florey H. W., *Quart. J. Exp. Physiol.*, 1960, 45, 343.

Menkin V., *Biochemical Mechanisms in Inflammation*, 1956, Thomas, Springfield.

Payling-Wright G., *An Introduction to Pathology*, 1958, Longmans, London.

Schwalbe E., *Allgemeine Pathologie*, 1911, Henke, Stuttgart.

MASSIMO ALOISI

DIAPTOMUS GENERE

Genere della famiglia *Centropagidae* (ordine *Copepoda*, sottoclasse *Entomostraca*, classe *Crustacea*: v. CROSTACEI), importante costituente del plancton d'acqua dolce.

I diaptomidi hanno corpo ellissoidale, con cefalotorace ben distinto dall'addome ■ terminato nella femmina con due alette laterali. Le antennule, di 25 articoli, raggiungono almeno l'estremità furcale; nel maschio la destra è genicolata per l'accoppiamento. Le antenne sono brevi e biramose. Il 5° paio di arti non serve per il nuoto; tuttavia non è rudimentale come nei ciclopidi ed è diverso nei due sessi: nel maschio termina con un artiglio. I rami furcali sono brevi e portano 4 setole piumate. La femmina ha un solo sacco ovigero.

Alcune specie di *Diaptomus* interessano la patologia umana perché sono i primi ospiti intermedi del cestode agente della botriocefalosi, *Diphylobothrium latum* (v. BOTRIOCEFALOSI).

EMILIA STELLA

DIARREA

F. *diarrhée*. - I. *diarrhea*. - T. *Diarrhoe*; *Durchfall*. - S. *diarrea*.

SOMMARIO

DIARREA IN GENERALE col. 40

Definizione (col. 40). - Classificazione (col. 41): *Diarrée acute*. - *Diarrée croniche*. - Sintesi patogenetica (col. 43). - Aspetti clinico-diagnostici (col. 44). - Indirizzi terapeutici (col. 46).

DIARREA NEL BAMBINO col. 46

Premessa (col. 46). - *Diarrée acute da causa infettiva* (col. 48): *Cenni di anatomia patologica*. - *Sintomatologia generale*. - *Diagnosi differenziale*. - *Terapia*. - *Diarrée acute di origine alimentare* (col. 53). - *Diarrée tossiche* (col. 55). - *Diarrée prandiale* (col. 55). - *Diarrée cronica (sindromi da malassorbimento)* (col. 56): *Introduzione*. - *Intolleranze ai disaccaridi e ai monosaccaridi*. - *Deficienza della enterochinasi intestinale*. - *Intolleranza alle proteine del latte vaccino*. - *Diarrée da malattie congenite del metabolismo* (col. 62). - *Diarrée nelle enteriti croniche* (col. 63).

DIARREA IN GENERALE

Definizione

La diarrea è un epifenomeno di molte affezioni tanto dell'apparato gastroenterico che extraintestinali. La sua frequente preminenza nei confronti di altre espressioni sintomatologiche e le sue possibili, talora gravi, conseguenze, conferiscono alla d. un particolare rilievo nell'ambito della fisiopatologia del canale alimentare e di tutto l'organismo. La d. può essere definita una « evacuazione troppo rapida di feci troppo liquide ». Essa insorge quando, per alterazioni del riassorbimento idrosalino, aumenta il volume delle feci e il loro contenuto di acqua. I valori fisiologici di escrezione fecale giornaliera sono intorno ai 120 g. con un contenuto acquoso dal 60 all'85 %

(70-100 ml); compare d. quando le feci superano 200 g con contenuto acquoso dal 60 al 95%.

Classificazione

La più semplice e importante ai fini clinici distingue le d. in *acute* e *croniche*. Nell'ambito di ciascuna di queste è però necessaria una ulteriore distinzione in rapporto ai moventi etiopatogenetici.

Diarree acute

Fattori responsabili sono quelli capaci di provocare flogosi o irritazione acuta o alterazioni dell'assorbimento idrosalino a livello del tenue e/o del colon. Ne elenchiamo i principali.

a) *Infezioni intestinali*: salmonellosi, shigellosi, enterocoliti stafilococciche, colera, amebiasi acuta, virus enteriche (*enterovirus* o altri virus: ad es. i *rotavirus* o *orbivirus*, della famiglia dei *reovirus* [v.]); (v. COLITI; ENTERITI ED ENTEROCOLITI; AMEBIASI; COLERA; SALMONELLOSI; SHIGELLOSI).

b) *Intossicazioni alimentari acute*: tossine ingerite con cibi contaminati (v. ALIMENTI, *patologia da alimenti*).

c) *Allergia alimentare*: costante ripetizione di episodi diarroici provocata da ingestione dell'alimento non tollerato (latte, uova, cioccolato, ostriche, molluschi, fragole, etc.).

d) *Indigestione acuta*: può derivare da eccessiva introduzione di cibo o da blocco del processo digestivo (freddo, emozioni, etc.). Materiali indigeriti passano nei tratti distali provocando irritazione della parete intestinale e fenomeni dismicrobici che accentuano lo stato irritativo-discinetico.

e) *Cospicue emorragie delle alte vie digestive*: l'azione irritante del sangue digerito provoca accelerato transito ed evacuazione di feci picce non formate (melena).

f) *Dosi incongrue di purganti*: inducono eccessiva risposta motoria e/o osmotica oppure inibizione del meccanismo specifico di riassorbimento di sodio ■ acqua.

g) *Diarrea dei turisti*: interviene nel periodo iniziale di soggiorno in un paese straniero e la sua natura non è definita (modificate abitudini dietetiche, fattori nervosi, transitorio dismicrobismo?). In alcuni casi dalle feci sono stati isolati ceppi di salmonelle ■ di *Escherichia coli* potenzialmente patogeni.

h) *Molte cause di d. cronica* possono provocare saltuari episodi di d. acuta (v. sotto).

Diarree croniche

La loro classificazione più utile appare quella che fa riferimento alla sede anatomica del movente etiopatogenetico iniziale.

a) *D. gastrogena*: può riscontrarsi in disparate affezioni gastriche: stati achilici (gastrite atrofica e atrofia gastrica); stati ipercloridrici (gastriti ipersecretive, ulcera peptica); carcinomi infiltranti la *pars pilorica*; sequele di chirurgia gastrica (gastroresezione, gastroenteroanastomosi, vagotomia non selettiva); fistole gastrodigiunocoliche.

I meccanismi fondamentali, isolati o associati, sono:

1) evacuazione gastrica troppo rapida per turbe organiche o funzionali del piloro; 2) passaggio nel tenue di chimo inadeguatamente elaborato; 3) mancata sterilizzazione del chimo per acloridria e/o vuotamento gastrico accelerato, con successiva contaminazione batterica del tenue (v. sotto); 4) ipersecrezione cloridrica non neutralizzata adeguatamente dai succhi enterici, capace di irritare la parete del tenue e di inattivare gli enzimi digestivi.

b) *Malattie del tenue*.

1) *Sindromi da malassorbimento generalizzato primitive*

(enteropatia da glutine, sprue tropicale) o secondarie (contaminazioni batteriche del tenue, linfomi, enterite tbc, morbo di Crohn, etc.).

2) *Malassorbimento selettivo di oligosaccaridi* (lattoso, saccaroso, isomaltoso).

Nel determinismo della d. convergono meccanismi molteplici. I principi non assorbiti o loro derivati possono infatti esercitare: irritazione della mucosa con secondaria ipersecrezione ed accelerato transito; effetto osmotico con iperidratazione del contenuto intestinale; inibizione dell'assorbimento attivo di sodio nel colon; esaltazione della flora batterica del colon con accentuazione dei fenomeni fermentativi e/o putrefattivi (v. ENTERITE REGIONALE; MALASSORBIMENTO, SINDROME DA).

3) *Tumori carcinoidi*: serotonina secreta in eccesso provoca ipermotilità intestinale; probabilmente si associa anche inibizione dell'assorbimento di sodio indotto da altre sostanze prodotte dalle cellule tumorali (ad es. prostaglandine); v. CARCINOIDE.

4) *Malassorbimento congenito di cloruri*: rara affezione che si manifesta nei neonati con d. acquosa, da difetto genetico dell'assorbimento di ioni cloro, cui si associa aumentato riassorbimento di ioni bicarbonato (per l'esistenza a livello enterico di un meccanismo d'interscambio nell'assorbimento dei due ioni) onde la definizione di «alcalosi congenita con d.». L'iperaldosteronismo secondario all'ipovolemia accentua l'ipokaliemia in parte legata alla d.

5) *Infezioni enteriche da patogeni vari*: diverse enterotossine sono capaci di alterare l'assorbimento di sodio ■ acqua (v. sotto). Alcuni batteri esercitano azione patogena solo attraverso le loro tossine, senza penetrazione nell'epitelio intestinale (colera), altri invece ledono l'epitelio penetrando nell'interno delle cellule della mucosa (salmonelle), altri infine associano le due modalità (shigelle).

6) *Fistole digiuno-coliche*.

7) *Neoplasie del tenue* (carcinomi, linfomi, granulomi); v. INTESTINO TENUE E CRASSO.

8) *Ileite regionale* (morbo di Crohn); v. ENTERITE REGIONALE.

9) *Ampie resezioni chirurgiche* (soprattutto dell'ileo, ileostomie).

10) *Altre affezioni del tenue*: tubercolosi, micosi, enteropatie essudative primitive o secondarie, parassitosi.

c) *Affezioni biliari e pancreatiche*.

1) *Insufficienza pancreatica esocrina* (pancreatite cronica, fibrosi cistica); v. PANCREAS; PANCREATITI.

2) *Ostruzione dei dotti biliare e pancreatico*. La d. in questi due gruppi di affezioni è provocata da fattori patogenetici analoghi a quelli citati nelle sindromi da malassorbimento.

3) *Sindrome di Zollinger-Ellison*: l'ipersecrezione cloridrica secondaria all'eccesso di gastrina prodotta dalla neoplasia insulopancreatica è il principale responsabile di d. (irritazione della parete intestinale; inattivazione degli enzimi digestivi; precipitazione dei sali biliari). V. ZOLLINGER-ELLISON, SINDROME DI.

4) *Sindrome di Verner-Morrison*: intensa d. acquosa con cospicua deplezione potassica, provocata da neoplasia pancreatica secernente un ormone polipeptidico diverso dalla gastrina, che inibisce l'assorbimento di sodio ■ di acqua.

d) *Malattie organiche del crasso*: rettocolite ulcerosa; amebiasi cronica; diverticolosi; neoplasie maligne; poliposi diffusa; adenoma villosa; ampie resezioni del colon. Nelle neoplasie il movente patogenetico dominante è la esagerata peristalsi secondaria a stimolo irritativo della

parete e ad ipertensione endoluminale quando vi sia ostacolato transito. Nella rettocolite ulcerosa e nelle altre affezioni infiammatorie, all'irritazione della parete si associano essudazione endoluminale e ridotta capacità assorbente. L'adenoma villosa è caratterizzato da intensa secrezione di muco e di potassio da parte delle cellule atipiche, cui forse si aggiunge la produzione di un principio umorale inibente l'assorbimento idrosalino da parte della mucosa del colon (v. COLITI; COLITE ULCEROSA; INTESTINO TENUE E CRASSO).

e) *Enterocolopatie «funzionali»*: nevrosi motorie del canale alimentare con accelerato transito (enterocolopatia discinetica), frequentemente associato ad ipersecrezione mucosa (cosiddetta enterocolite mucomembranosa); v. COLOPATIE FUNZIONALI.

f) *Affezioni extraintestinali*.

1) *Iperitroidismo*: la d. è provocata da turbe della cinesi intestinale secondarie allo squilibrio neurovegetativo.

2) *Diabete*: la d., che interviene nelle forme gravi, sembra correlata alla neuropatia diabetica coinvolgente l'innervazione autonoma della parete intestinale; talora si associa steatorrea a genesi non definita.

3) *Morbo di Addison*: il deficit di mineralcorticoidi altera il riassorbimento enterico di sodio, analogamente a ciò che avviene a livello tubulare renale.

4) *Feocromocitoma*: la d. è indotta da turbe motorie intestinali secondarie all'incremento di catecolamine.

5) *Anomale secrezioni endocrine da parte di neoplasie varie*: ganglioneuromi, neoplasie insulopancratiche, carcinoidi extraintestinali, neoplasie tiroidee, carcinomi polmonari, renali, etc., possono secernere principi umorali capaci d'inibire l'assorbimento idrosalino (prostaglandine, glucagone, altri polipeptidi ormonali a struttura tuttora non definita).

6) *Uremia*: cataboliti azotati escreti attraverso la parete intestinale possono esercitare effetto osmotico e irritazione della parete intestinale.

7) *Mesenchimopatie disreattive* (sclerodermia, poliarteriti, lupus eritematoso): possono dare localizzazioni intestinali responsabili di malassorbimento e di alterato transito.

8) *Farmaci*: è noto l'effetto irritante di arsenicali e mercuriali; sali d'oro, citostatici e radiazioni ionizzanti possono determinare enteropatie esfoliative e arigenenerative, con secondarie turbe dell'assorbimento; antibiotici a largo spettro per os esercitano effetti complessi: distrofia mucosa, dismicrobismo intestinale (con possibile sovrapposizione di germi antibioticoresistenti, in particolare stafilococco aureo), malassorbimento (ad es. neomicina). La sindrome enterocolitica da antibiotici è talora di alta gravità (come nel caso dell'enterocolite pseudomembranosa) e può assumere i caratteri di una d. acuta.

9) *Malattie neurologiche* (tabe dorsale, encefaliti, neoplasie): possono associarsi a d., indotta da abnormi stimoli nervosi.

Le cause di d. cronica hanno incidenza nettamente diversa in differenti aree geografiche. Nelle popolazioni ad elevato livello di civilizzazione, la più frequente è costituita da turbe funzionali dell'apparato digerente (d. neurogena, colopatia discinetica), cui seguono le affezioni organiche del colon, quindi le malattie del tenue.

Sintesi patogenetica

Indipendentemente dai singoli fattori etiologici, la patogenesi della d. è riconducibile ai seguenti momenti essenziali:

a) *Alterazione del riassorbimento idrico per modificazioni osmotiche del contenuto intestinale*: queste sono provocate da numerosi fattori: sostanze non assorbibili somministrate a scopo lassativo (zuccheri: sorbitolo, lattuloso; ioni polivalenti: magnesio,

fosfati); principi alimentari o loro derivati osmoticamente attivi non assorbiti per stati di maldigestione o di malassorbimento: zuccheri, derivati idrossilati di acidi grassi; acidi organici a catena corta derivati da idrolisi parziale di carboidrati o da trasformazione batterica di aminoacidi; urea escretata nel lume intestinale negli stati uremici.

b) *Alterazione dell'assorbimento di elettroliti e di acqua*: il riassorbimento idrico è dipendente dall'assorbimento di sodio, processo attivo che avviene con dispendio di energia derivante dall'idrolisi di ATP ad opera di ATP-asi Na-dipendente localizzata sulla membrana cellulare (pompa del sodio). Nella regolazione di questo meccanismo interviene il sistema enzimatico adenilciclasico: la conversione di ATP ad AMP ciclico, catalizzata da adenilciclastasi nelle cellule epiteliali intestinali, riduce nettamente l'assorbimento di sodio. L'attivazione di adenilciclastasi è il meccanismo provocatore di d. da parte della tossina colerica, e di alcuni principi ormonali (ad es. prostaglandine). Anche altre sostanze provocano inibizione della pompa del sodio: derivati idrossilati di acidi grassi, ac. ricinoleico, acidi biliari diidrossilati, probabilmente alcuni polipeptidi ormonali (come quello responsabile della sindrome di Verner-Morrison, glucagone, forse la stessa gastrina), varie enterotossine. Ormoni mineralattivi (aldosterone) attivano invece l'assorbimento di sodio.

c) *Alterazioni della motilità e accelerazione del transito*: un transito accelerato riduce l'assorbimento idrico dal lume intestinale. Con gli alimenti e i secreti biliodigestivi ogni giorno entrano nell'intestino circa 9 l di acqua, mentre con le feci ne sono eliminati normalmente intorno a 100 ml. La massima parte di liquido (oltre il 90%) è riassorbita nel tenue, ma il colon ha notevole importanza per la solidificazione delle feci e come sede di riserva di assorbimento idrico, anche se in condizioni fisiologiche il riassorbimento idrico nel colon è quantitativamente modesto. È quindi comprensibile l'importanza di un normale tempo di transito perché sia evitata eccessiva perdita idrosalina con le feci e conseguente d. Un accelerato transito non è però sempre conseguenza d'iperperistalsi; talvolta esso può associarsi ad ipomotilità, che annulla l'azione di arresto del contenuto intestinale da parte di contrazioni segmentali: ciò può osservarsi, ad es., nella colite ulcerosa.

d) A questi tre fattori patogenetici possono facoltativamente associarsi *ipersecrezione ed essudazione endoluminale di muco, acqua ed elettroliti*. In varie condizioni patologiche, poiché la mucosa del colon ha capacità di escrezione di potassio, si può determinare esaltazione di questa funzione, con notevole deplezione potassica.

Aspetti clinico-diagnostici

La d. è caratterizzata da escrezione di feci molli, semiliquide, spesso ma non obbligatoriamente, con numero di evacuazioni superiore al normale (in rapporto a caratteristiche individuali, sono da considerare normali evacuazioni che vanno da 1-2 al dì ad 1 ogni 2-3 giorni), talora frequentissime, fino a varie decine al giorno. In alcune condizioni patologiche sono presenti costituenti quali- o quantitativamente abnormi (sangue, muco, pus, grassi in eccesso, amido in eccesso, fibre carnee o vegetali indigerite), diversi in rapporto alla malattia di fondo.

La d. vera va distinta dalla *pseudodiarrea*, in cui materiale liquido è emesso dopo transito non accelerato bensì rallentato (si tratta cioè di costipazione camuffata), per diluizione di piccole quantità di materiale solido da parte di essudato sieroso o sieromucoso. Alcune affezioni capaci di provocare d. possono determinare anche pseudodiarrea (ad es. carcinomi o altre affezioni ostruttive del colon).

La *diagnosi etiologica* delle d. è basata su dati anamnestici, semeiologici, coprologici, radiologici ed endoscopici, ed altri, a seconda del quadro clinico.

a) *Dati anamnestici*: possono far sospettare una genesi infettiva (focolai epidemici), allergica, tossica, da intolleranza specifica ad un alimento o farmaco, neuropsi-

chica. Alternanza di costipazione e d. deve far considerare soprattutto: carcinomi del colon, diverticolosi del colon, colopatie discinetiche, enteriti o coliti segmentarie. D. continua orienta maggiormente verso altre affezioni: rettocolite ulcerosa, fistole, ipertiroidismo, malattie gastriche. La durata dello stato diarroico è importante: di fronte a d. di recente insorgenza, in assenza di elementi che orientino in altro senso, è necessario considerare la possibilità di un'affezione neoplastica. Anche il ritmo giornaliero e la relazione con i pasti possono avere importanza: nelle d. neurogene le scariche spesso sono prevalentemente mattutine e/o immediatamente postprandiali (per accentuazione del riflesso gastrocolico) e si arrestano durante il sonno; in quelle gastrogene intervengono qualche tempo dopo il pasto. Pure in fase postprandiale insorgono le scariche diarroiche da fistole gastro- o enterocoliche. L'associazione con dolori crampiformi nei quadranti addominali bassi orienta verso un'affezione del colon, indipendentemente dalla sua natura. La presenza di tenesmo orienta verso affezioni retto-sigmoidee, neoplastiche o infiammatorie.

b) *Esame obiettivo*: distensione addominale può far sospettare ostruzione cronica parziale. Palpazione di corda colica in fossa iliaca sinistra è frequente nelle discinesie del colon. Masse endoaddominali orientano verso neoplasie, ma possono talora dipendere da diverticolite con peridiverticolite del colon sinistro o del sigma, se localizzate ai quadranti di sinistra. Perdita di peso che precede l'esordio di d. può suggerire neoplasie, diabete, ipertiroidismo, sindromi da malassorbimento, tbc. L'esame fisico generale e l'esplorazione digitale del retto possono fornire ulteriori importanti elementi diagnostici.

c) *Indagini coprologiche*: sono di grande importanza: ispezione delle feci; esame chimico, funzionale e parassitologico: ricerca di sangue occulto; coprocultura. Grossolani residui alimentari emessi poche ore dopo i pasti orientano verso una fistola. Feci lucenti, untuose, d'odore pungente sono tipiche di steatorrea (maldigestione o malassorbimento), che esige conferma dalla ricerca microscopica o chimica del grasso fecale o dalle prove di assorbimento con grassi marcati (trioleina e ac. oleico marcati con ^{131}I). Sangue macroscopico non digerito o solo parzialmente digerito orienta verso neoplasie del colon oppure rettocolite ulcerosa, colite amebica, dissenteria bacillare, in cui è presente anche pus. Muco rosato per commistione ematica è frequente nelle neoplasie del colon. D. ematica può intervenire anche nella diverticolosi del colon. Presenza di solo muco è caratteristica di colopatie funzionali ipersecretive e di adenoma villosa (in quest'ultimo caso la mucorrea è particolarmente intensa). Il muco può formare membrane biancastre, simili ad ovoalbumina coagulata. Feci acide miste a bollicine gassose indicano stati iperfermentativi (inadeguato assorbimento di carboidrati). È importante la ricerca del sangue occulto dopo adeguata preparazione: la sua presenza avvalorà il sospetto di malattia organica. Gli esami parassitologici e colturali necessitano per confermare o escludere una genesi infettiva o parassitaria. Specie nelle forme acute, le indagini sierologiche, associate a quelle colturali delle feci (v. COPROCULTURA), possono confermare la genesi infettiva.

d) *Esame radiologico dell'apparato digerente per os e per clisma*: va costantemente e accuratamente eseguito; ad esso, in casi dubbi, necessita associare l'indagine rettossigmoidoscopica. Attualmente è possibile l'ispezione diretta di tutto il colon con il coloscopio a fibre ottiche (v. COLOSCOPIA; RETTOSIGMOIDOSCOPIA).

e) In rapporto alle caratteristiche cliniche dei singoli

casi, vanno aggiunti l'esame chimico del succo gastrico, i test per evidenziare malassorbimento, quelli di funzionalità pancreatica esocrina, la biopsia del rettosigma o del tenue, oltre le ricerche atte a definire affezioni extradigestive capaci di provocare d. In forme di cospicua entità necessita sempre lo studio accurato dello stato elettrolitico (sodiemia, potassiemia, cloruremia, bicarbonatemia), dell'equilibrio acido-base, della volemia e della crasi ematica.

Indirizzi terapeutici

È ovvio che l'orientamento terapeutico fondamentale debba essere quello etiologico ogni volta che sia possibile, e che è più utile tendere ad una diagnosi etiologica rapida che temporeggiare in terapie sintomatiche. Queste comunque sono necessarie in forme gravi. Accanto alle terapie etiologiche, nelle d. acute necessitano riposo e regime dietetico ristretto: dieta inizialmente idrica (acqua zuccherata, tè, spremute di frutta), con successiva cauta ripresa dell'alimentazione, evitando l'uso intempestivo di cibi irritanti e ricchi di scorie. Sono fondamentali la restaurazione del patrimonio idrosalino con infusioni e la correzione di eventuale deplezione potassica o di squilibri acido-base. In alcuni casi (d. coleriformi o dissenteriformi) necessita l'infusione di molti litri al giorno di soluzioni saline contenenti potassio: l'indicazione della quantità di liquidi ed elettroliti da somministrare deriva dalla valutazione delle perdite (che devono essere misurate), dalla ripetuta determinazione degli elettroliti sierici, dell'equilibrio acido-base, dell'ematocrito, della volemia. Eventuale ipermotilità può essere corretta da antispastici (atropinosimili, papaverinosimili, etc.) o da oppiacei per os. Sono utili anche farmaci ad azione protettiva ed adsorbente.

Nelle d. croniche il regime alimentare consiste nell'abolizione di cibi ricchi di cellulosa e scorie o per i quali vi sia intolleranza. Nelle steatorree è utile la sostituzione dei comuni grassi con trigliceridi a catena media (attualmente in commercio), la cui utilizzazione prescinde dall'integrità dei meccanismi di assorbimento e di digestione. Sono utili ancora: regolatori della motilità intestinale già ricordati, ansiolitici nelle forme con chiara componente neurogena, adsorbenti (sottonitrato di bismuto, sali di alluminio, carbone attivato, pectine), disinfettanti e antiflogistici (cloro-iodochinolina e simili, furanici), astringenti nelle forme ipersecretive (derivati del tannino). In presenza di grave depauperamento, perdite ematiche e discrasia proteica, necessitano trasfusioni di sangue, sieroalbumina, sostituiti del plasma, e apporto di principi nutritivi per via parenterale (aminoacidi, idrolizzati proteici, zuccheri, vitamine, ferro).

Bibliografia

- Badenoch J., Brooke B. N., *Recent Advances in Gastroenterology*, 1972, 2 ed., Churchill, Livingstone, Edinburgh, London, p. 215.
 Baserga A., Castaldi G., *Le diarree*, in *Relaz. XIV Giornate Mediche Montecatini*, 11-12 maggio 1968, Atti, p. 191, Liscia, Pisa.
 Coltorti M., Budillon G., *Gastroenterologia*, 1972, Ferro, Milano.
 Phillips S. F., *Gastroenterology*, 1972, 63, 495.
 Sotgiu G., Labò G. et al., *Recenti acquisizioni e problemi di fisiopatologia e clinica del tenue*, in *Relaz. 71° Congr. Soc. Ital. Med. Interna*, 1970, Pozzi, Roma.

MARIO COLTORTI

DIARREA NEL BAMBINO

Premessa

Una lunga serie di studi, sviluppatasi nel corso di oltre un secolo, hanno portato all'acquisizione d'importanti nozioni cliniche, anatomopatologiche, batteriologiche, vi-

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DELLE DIARREE ACUTE NEL BAMBINO

da causa infettiva	enterica
	parenterale
da errori alimentari	quantitativi
	qualitativi
da fattori tossici	endogeni
	esogeni
da alterazione funzionale dell'apparato gastroenterico	di origine distonica
	di origine psicosomatica

rologiche, sierologiche, metaboliche, biochimiche, enzimatiche, sulla base delle quali è possibile oggi costruire una classificazione delle d. del bambino più completa e più precisa.

Si deve anzitutto premettere che il fattore età è il più importante da tenere in considerazione tra le cause predisponenti; infatti una parte preponderante delle affezioni diarroiche si riferisce all'età del lattante, che, per alcune sue peculiarità, di ordine anatomofunzionale da un lato, e immunitario dall'altro, dimostra una morbilità per d. di gran lunga superiore a quella riscontrabile nelle altre epoche della vita. Anche il fattore alimentare (ben noto ad es. in casi di allattamento innaturale), alcuni stati costituzionali, quali fra gli altri la diatesi essudativolinfatica e quella ipervagale, e determinate condizioni geoclimatologiche costituiscono altrettanti elementi favorevoli all'insorgenza di sindromi diarroiche.

Anche per la d. nel bambino va fatta distinzione fra d. acute e d. croniche; fra le prime un'ulteriore suddivisione è possibile in forme da cause infettive, forme di origine alimentare, forme tossiche o disfunzionali.

L'etiologia infettiva è l'attributo indispensabile delle enteriti del bambino, mentre l'alimento incongruo o squilibrato è alla base delle cosiddette dispepsie.

Diarrree acute da causa infettiva

Per *enteriti infettive* debbonsi intendere affezioni intestinali flogistiche ad etiologia infettiva molteplice, obbligata ma non specifica, e ad insorgenza rapida, più di frequente febbrile, con sintomatologia prevalentemente diarroica, decorrente con gradi diversi di gravità condizionati da vari momenti patogenetici che possono determinare nella forma più grave il predominio della sindrome tossica intesa come tossinfezione.

L'etiologia delle enteriti è varia: batterica, virale, protozoaria, micotica. Fra gli agenti batterici, i più noti sono quelli appartenenti alla famiglia delle *Enterobacteriaceae* come *Shigella* (*S. flexneri* e *S. sonnei*), *Salmonella* (*S. paratyphi B*, *S. typhimurium*, *S. wien*, *S. enteritidis*, *S. cholerae suis*, etc.), determinati sierotipi patogeni di *Escherichia coli* (0111:B4; 055:B5; 026:B6; 086:B7; 0125:B15; 0126:B16; 0119:B14; 0127:B8; 028:B12; 0114:B—), e alcuni tipi di *proteus*; altri batteri in causa possono identificarsi nello *stafilococco enterotossico* e in *Pseudomonas aeruginosa*. Fra i virus a dimostrata azione causale di enteriti infantili si possono citare i virus ECHO, *Coxsackie*, *polio*, gli *adenovirus*, il virus del morbillo, il virus dell'*herpes simplex* e, soprattutto, i *rotavirus*, altrimenti detti *orbivirus* (v. REOVIRUS). Fra i protozoi particolare importanza causale assumono *Entamoeba histolytica* e *Giardia intestinalis*, e fra i miceti *Candida albicans*.

Fra le cause predisponenti delle enteriti, oltre a quelle precedentemente citate, quali età, alimentazione e costituzione, hanno notevole importanza le carenze di immunoglobuline e i difetti dell'immunità cellulare.

Sotto il profilo patogenetico le enteriti si distinguono in primitive e secondarie; queste ultime sono correlate ad infezioni parenterali, per cui la loro sintomatologia compare durante una malattia ad iniziale localizzazione extraintestinale e il decorso segue parallelamente quello del processo morboso primario. Fra i foci parenterali ritroviamo in ordine di frequenza le faringotonsilliti, le piolocistiti, le infezioni dell'apparato respiratorio, le otomastoiditi, le infezioni cutanee e meningee.

La patogenesi della d. in caso d'infezione primitiva enterica è attribuibile ad abnorme stimolazione della peristalsi intestinale per l'azione diretta sulla mucosa

TAB. II. SCHEMA DI CLASSIFICAZIONE PATOGENETICA, CLINICA ED ETIOLOGICA DELLE « ENTERITI INFETTIVE » NEL BAMBINO

Classificazione patogenetica	Classificazione clinica	Classificazione etiologica	
Enteriti primarie o enterali	Enteriti lievi	Batteriche	da <i>Shigella</i> da <i>Salmonella</i> da <i>Escherichia coli</i> da altre <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Proteus</i> , <i>Klebsiella</i>)
	Enteriti di media gravità		Altri batteri da <i>Staphylococcus</i> da <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Enteriti secondarie o parenterali	Enteriti gravi	Virali	Virus Echo, Coxsackie, Polio Adenovirus Virus influenzali Virus del morbillo Virus dell' <i>Herpes simplex</i> Rotavirus o Orbivirus
	Enteriti tossiche	Protozoarie	da <i>Entamoeba histolytica</i> da <i>Giardia lamblia</i>
		Micotiche	da <i>Candida albicans</i>

enterica di eso- ed endotossine microbiche. Nel caso di infezione parenterale i momenti patogenetici sono diversi: alterazioni dei ricambi intermedi con riduzione degli enzimi digestivi e della soglia di tolleranza alimentare, conseguenti processi abnormi di fermentazione batterica; risalita e colonizzazione di germi saprofiti nel tenue, eliminazione attraverso la mucosa intestinale di tossine, originatesi a livello del focolaio parenterale; azione di particolari tossine, come la enterotossina stafilococcica, su centri diencefalici.

Nella patogenesi della sindrome tossica (v. sotto) la peculiare idro- e osmolabilità, la maggiore quantità di liquido extracellulare, gli scambi idrici 3-4 volte più intensi nel lattante costituiscono elementi favorevoli allo scatenamento della sindrome. A causa della perdita di acqua e di elettroliti con il vomito e la d. si determinano una disidratazione per perdita di sali e una acidosi alcalipenica, per perdita di basi con la d., con aumento degli acidi organici. Per azione delle tossine batteriche e delle sostanze istaminosimili i capillari si dilatano e aumenta la permeabilità con passaggio di plasma negli spazi interstiziali. Ne conseguono riduzione della massa circolante, *inspissatio sanguinis*, shock ipovolemico, acidosi, ipossia, difficoltà di scambio tra sangue e cellule, alterazioni del ricambio intermedio e degenerazione cellulare (catastrofe metabolica).

Cenni di anatomia patologica

I reperti anatomopatologici delle enteriti primitive sono variabilissimi e non specifici dell'una o dell'altra etiologia: da alterazioni di tipo edematosocongestizio fino a gravi lesioni emorragiche e necroticoulcerative della mucosa; pressoché costante è la compartecipazione dell'apparato linfatico intestinale con possibile diffusione del processo flogistico alle linfoghiandole mesenteriche. Un peculiare e grave quadro anatomopatologico, denominato enterocolite pseudomembranosa, è stato correlato alle enteriti da stafilococco che possono insorgere in corso di terapia antibiotica; un altro quadro con attributi a sé stanti è stato descritto nei prematuri sotto il nome di enterocolite ulceronecrotica.

Nella sindrome tossica le alterazioni anatomoistologiche condizionano la gravità della prognosi: nel sistema nervoso si rilevano congestione ed edema cerebrale, emorragie puntiformi e alterazioni cellulari; i polmoni sono enfisematosi; il fegato e i reni presentano note di degenerazione torbida e/o grassa.

Sintomatologia generale

Sotto l'aspetto clinico è opportuno distinguere enteriti lievi e di media gravità ed enteriti gravi e tossiche, in base alla valutazione obiettiva del complesso sintomatologico e in funzione dell'intervento terapeutico e del relativo giudizio prognostico.

Nelle forme lievi e di media gravità includiamo i casi contrassegnati da aumentate scariche dell'alvo con emissione di feci poltacee o semiliquide, grumose, talora verdastre, eventualmente con tracce di muco e di sangue, da modica febbre senza compromissione delle condizioni generali e dello stato di nutrizione, ad esordio graduale, a decorso più o meno rapidamente favorevole.

Nelle forme gravi, a numerose scariche di feci semiliquide o acquose, risiformi, e mucose o mucoemorragiche, si aggiunge una brusca compromissione generale e dei vari apparati, fino all'estrinsecazione di una gravissima sindrome tossica («tossicosi»). Quest'ultima è caratterizzata dai sintomi derivanti dalla forte perdita extra- e intracellulare di acqua e di sali, soprattutto con la d. e col vomito (v. sopra: *patogenesi*).

Ne deriva un quadro clinico peculiare contrassegnato da: cute ipoelastica, sollevabile in pliche minute persistenti, mucose aride, sete intensa, occhio alonato e infossato, ammiccamento raro, fontanella depressa, marcato

calo ponderale, oliguria, albuminuria, cilindruria, iperazotemia, respirazione frequente e profonda «da selvaggina inseguita», ipotensione, tachicardia, rallentamento del circolo, anossia, cianosi, agitazione seguita da apatia, atteggiamenti catatonici (da schermidore), convulsioni, coma. L'area di ottusità cardiaca è ridotta e abolita per enfisema dei margini polmonari. Alcuni esami di laboratorio sono indispensabili per il controllo della cosiddetta «catastrofe metabolica», cui il piccolo bambino soggiace in queste forme; ciò anche ai fini di una corretta condotta terapeutica. Fra essi lo ionogramma, che consente di seguire il livello degli elettroliti nel sangue, con particolare riguardo al potassio, la riserva alcalina plasmatica e il pH ematico.

Sempre nell'ambito delle d. acute infettive, quadri clinici noti sono quelli imputabili a *tossinfezioni alimentari* (v. ALIMENTI) che possono riconoscere l'origine nell'introduzione di cibi contaminati da una salmonella o da uno stafilococco enterotossico, e di cui vengono segnalati via via episodi a carattere epidemico nell'infanzia. Nel primo caso il veicolo più frequente della tossinfezione è rappresentato dalla carne fresca o conservata di comuni animali da cortile, oppure da altri alimenti contaminati (uova, latte e derivati); nel secondo si tratta più spesso di gelati o di paste alla crema manipolati da un portatore umano d'infezioni stafilococciche; i germi e le tossine da essi elaborate sono responsabili delle lesioni intestinali e della conseguente sintomatologia clinica.

La sindrome della *tossinfezione da Salmonella* esordisce bruscamente, dopo un periodo d'incubazione di 12-24 h, con vomito, febbre per lo più elevata, e d.; quest'ultima è caratterizzata da un numero di scariche estremamente variabile, che, poltacee all'inizio, divengono successivamente liquide, acquose, giallo-verdastre, con presenza di muco e spesso di sangue. Compartecipano cefalea, astenia, ipotensione, dolori addominali, meteorismo intestinale, gorgoglio ileocecale. La durata della forma morbosa è in media di una settimana, salvo la possibilità di ricadute; la prognosi è in genere favorevole, purché non si tratti di tossinfezioni sostenute da *Salmonella wien*.

Abbastanza caratteristica è d'altro canto la clinica delle *tossinfezioni da stafilococco enterotossico*. Dopo un periodo d'incubazione molto breve, da 1 a 6 h, si ha l'insorgenza improvvisa di vomito, prima alimentare poi biliare, seguito da d. con feci talora semiliquide, talaltra acquose, putride, mucose ed eventualmente ematiche; la febbre è di solito modica e di durata breve. L'inizio può essere contrassegnato inoltre da una forte impronta tossica, con segni di collasso cardiocircolatorio e stato di disidratazione; per altro il decorso successivo è nel massimo numero dei casi benigno e la malattia si esaurisce rapidamente nello spazio da 24 h a 3 giorni.

Come sopra menzionato a proposito dell'anatomia patologica, una sindrome a sé stante, segnalata da pediatri di diversi paesi, deve considerarsi quella correlata con una enterite stafilococcica insorgente in bambini sottoposti a terapia protratta e massiva con antibiotici a largo spettro d'azione. Si tratta di un particolare quadro clinico, caratterizzato da d. acquosa, mucosa, talvolta sanguinolenta, da vomito, febbre elevata, shock, ed esito in morte entro pochi giorni.

Il quadro clinico della cosiddetta *enterite ulcerativa dell'immaturo* è contrassegnato da una sintomatologia diarroica protratta, con numerose scariche di feci semiliquide, verdastre, grumose e mucose, e accompagnata da notevole calo di peso, spiccato meteorismo addominale e temperatura febbrile intermittente e irregolare. Dopo un decorso prolungato, ma progressivamente aggravantesi, il bambino

giunge all'*exitus*; l'affezione colpisce prematuri del peso fra i 1500 e 2000 g.

La *d. epidemica del neonato* è una sindrome cui è stata conferita dignità clinica ben definita e autonoma da parte di A.A. americani a cominciare dal 1937, sulla scorta dell'osservazione di una serie di epidemie di *d.* estremamente gravi che colpiscono specificamente il neonato, tutte contrassegnate da un'estrema somiglianza delle manifestazioni e del decorso, da un'analogia dell'andamento epidemiologico, da una scarsa sensibilità agli agenti terapeutici e da elevati tassi di morbidità e mortalità. Questa sindrome si manifesta fra il 2° ed il 14° giorno di vita, talvolta con maggiore incidenza fra i prematuri e i deboli congeniti, sia nei lattanti al seno che negli allattati artificialmente; le epidemie mostrano una lieve preferenza per il periodo stagionale primaverile-estivo, anche se tendono ad evolvere lentamente e a durare a lungo; sono favorite dall'affollamento dei neonati in ambienti non sufficientemente idonei dal punto di vista igienico e assistenziale.

Il quadro clinico comprende una sintomatologia iniziale caratterizzata da anoressia, stazionarietà di peso, vomito occasionale, aumento delle scariche alvine, con scarse alterazioni della temperatura corporea; in breve volgere di tempo il quadro si estrinseca nella sua completezza, le scariche divengono più frequenti con feci emesse a spruzzo, acquose, verdastre, di solito senza muco, pus o sangue; si ha una brusca ed imponente perdita di peso (fino a 500 g in un giorno), con segni di disidratazione, compromissione dell'apparato circolatorio e del sistema nervoso. La durata della malattia varia da 3 fino a 25 giorni, con una media di 7-9 giorni; sono frequenti le ricadute; accanto a casi molto gravi si possono osservare casi lievi, nei quali la sintomatologia si riduce ad un aumento del numero delle scariche alvine con diminuita consistenza delle feci; cosicché la mortalità presenta ampie oscillazioni per ogni singola epidemia, con punte massime dell'80% e minime di ca. il 7%.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze è difficile assegnare uno specifico attributo etiologico alla *d. epidemica del neonato*, anche se è ragionevole ammettere che siano in causa gli stessi agenti microbici, sopra menzionati, verso cui il neonato ospedalizzato dimostri un'estrema suscettibilità.

Recenti ricerche epidemiologiche e cliniche, relative ad analoghe diarree epidemiche del bambino, talora molto gravi, che insorgono soprattutto nei mesi invernali, hanno portato all'identificazione di *rotavirus* (v. *REOVIRUS*; ENTERITI ED ENTEROCOLITI) in una notevole percentuale di casi (396 casi su 827 bambini affetti da gastroenteriti in un lavoro di Davidson *et al.*, 1975).

Diagnosi differenziale

La *diagnosi differenziale* delle *d. acute infettive* si pone in primo luogo nei confronti delle forme di origine alimentare, nelle quali dovrà risultare sempre chiaramente l'errore dietetico in senso quantitativo o qualitativo, che ha rappresentato il *primum movens* del quadro morboso, in cui la *d.* è uno degli elementi dominanti (v. sotto: *diarree acute di origine alimentare*); naturalmente andranno escluse poi le *d. acute* da causa tossica per veleni endogeni ed esogeni, e finalmente quelle legate ad un fenomeno di sensibilizzazione verso determinati alimenti.

Se il giudizio diagnostico di enterite infettiva può essere così formulato in modo abbastanza agevole, molto più difficile è rispondere sul piano clinico al quesito etiologico, se non in modo presuntivo. Criteri anamnestici ed epidemiologici potranno comunque in certi casi orientarci verso il sospetto di tossinfezioni alimentari da salmonella

o da stafilococco enterotossico; in altri casi, quando sono colpiti lattanti dei primi mesi di vita provenienti o soggiornanti in comunità, si potrà pensare con fondatezza ad una enterite da ceppi patogeni di *E. coli*, a favore della quale parleranno anche, nei confronti di un'infezione da salmonelle o da shigelle, l'inizio meno brusco, la febbre più bassa, la *d.* più modesta, l'assenza di sangue nelle feci, il decorso più prolungato con maggiore tendenza alle ricadute. Per la diagnosi di enterite secondaria è necessario un accurato esame obiettivo unitamente ad alcune indagini accessorie, quali l'analisi delle urine, la visita otoiatrica e l'esame radiologico del torace, che consentono il riconoscimento tempestivo e la valorizzazione di sintomi in sede extraintestinale, quali possibili foci parenterali; in questi casi la *d.* può seguire di qualche giorno l'insorgenza della febbre. Per un'esatta diagnosi etiologica risulta sempre fondamentale la necessità delle ricerche di laboratorio, sia batteriologiche mediante coprocultura ed emocultura, sia virologiche su tamponi faringeo e fecale e con la documentazione sierologica del movimento anticorpale (se possibile), sia parassitologiche. I *rotavirus* si ricercano nelle feci mediante la tecnica in contrasto negativo al microscopio elettronico.

Terapia

La terapia delle enteriti infantili deve essere impostata secondo una triplice direzione: terapia dietetica, terapia etiologica e terapia atta a correggere la disidratazione e le turbe del metabolismo nelle forme tossiche.

La prima consiste in una pausa alimentare di almeno 24 h, durante la quale si applica la dieta idrica mediante somministrazione di acqua bollita o tè saccarinato ed eventualmente di soluzioni saline a piccole dosi ripetute, seguita, nel lattante, da una ripresa alimentare lenta e graduale, prima per mezzo di alimenti adsorbenti a base di farina di carrube o di polvere di carota preparate in acqua al 5-10%, poi di latticello acido a concentrazioni crescenti dal 5 al 7 al 10%, ed eventualmente di crema di riso se il lattante è già divezzato. Nel giro di qualche giorno il latte acido scremato verrà sostituito con un latte mezza crema acidificato; e la dieta sarà riportata alla normalità entro 2 settimane ca.

Nel bambino più grande la rialimentazione è possibile mediante pasti leggeri a base di tè e biscotti, creme di riso o semolino di riso, poi di pastina dietetica in brodo magro con l'aggiunta successiva di piccole quantità di carne lessata, purea di patate, frutta passata.

Il trattamento etiologico è diretto contro il germe causale della enterite acuta, sulla scorta del suo isolamento dalle feci e della sua sensibilità *in vitro* ai vari antibiotici, anche se talvolta l'antibiogramma non si dimostra del tutto concordante coi risultati ottenuti *in vivo*. Nell'impossibilità di arrivare all'individuazione dell'agente infettivo, ci guideranno per la scelta dell'antibiotico quei criteri presuntivi già esposti a proposito della diagnosi clinica. Il cloramfenicolo, somministrato per via orale o parenterale alla dose di 25-50 mg/kg *die*, viene considerato l'antibiotico di elezione nel trattamento delle diarree sostenute da *Salmonella* e da *Shigella*. Un'alternativa ad esso può essere fornita dall'ampicillina (50-100 mg/kg *die*, per os o per via parenterale) e dalla gentamicina (0,5-2 mg/kg *die*, per via parenterale), verso cui una significativa percentuale di ceppi di *Salmonella* e di *Shigella* si dimostra sensibile sia *in vitro* che *in vivo*. Contro lo stafilococco, a localizzazione enterica primitiva o parenterale, all'uso dell'eritromicina e della novobiocina si è sostituito più di recente quello delle nuove penicilline semisintetiche penicillinasi-resistenti, come la meticillina e la oxacillina

(50-100 mg/kg *die*) e delle cefalosporine (40-80 mg/kg *die* per via parenterale). Nella d. da *E. coli* enteritogene l'antibiotico di elezione va tuttora considerato la neomicina (50-100 mg/kg *die* per via orale) per la sua duplice azione batteriostatica e battericida e per il suo scarsissimo assorbimento intestinale; essa è attiva anche nei riguardi di molti ceppi di *Proteus*. In via subordinata un'azione analoga verso *E. coli* ed altri enterobatteri facoltativamente patogeni (*Aerobacter-Klebsiella*) viene esplicata dalla colimicina (100.000-150.000 U./kg *die* per via orale) e dalla kanamicina (15 mg/kg *die* per via parenterale). Alle infezioni intestinali, primitive o secondarie, da piocianeo deve essere riservato l'uso della carbenicillina da sola (250-300 mg/kg *die* per via parenterale) o associata alla gentamicina. Nelle d. da protozoi, l'amebiasi richiede nelle forme gravi l'impiego prudente della emetina per brevi periodi (1 mg/kg sottocute in 2 dosi giornaliere per 3-5 giorni), ma più comunemente, nelle forme riscontrabili in bambini del nostro paese, è raccomandabile l'uso della ossitettraciclina (25 mg/kg *die* per via orale o parenterale) o della paromomicina (25 mg/kg *die* per via orale). Per la giardiasi infine vengono utilizzati brevi cicli di trattamento con chinacrina alla dose di 5 mg/kg *die*, per os, per 7 giorni; risultati buoni si ottengono pure con l'aminosidina (20-30 mg/kg *die* per via orale). Nelle candidosi intestinali, responsabili di d. primitive ma più spesso secondarie a protratte terapie antibiotiche, risulta efficace la somministrazione orale di un antimicotico come la nistatina (da 100.000 a 400.000 U., 4 volte *die* a seconda dell'età del bambino).

Oltre agli antibiotici, un recente chemioterapico antibatterico, derivante dalla combinazione di un sulfamidico (sulfametossazolo) con un antimetabolita di sintesi (trimetoprim), ha trovato utile impiego clinico in infezioni del tubo digerente del bambino, dimostrandosi particolarmente attivo in quelle provocate da *Enterobacteriaceae*, con speciale riguardo alle enteriti da *Salmonella*. Abitualmente esso viene somministrato per via orale alla dose di 7 mg/kg *die*, riferiti al trimetoprim, in due somministrazioni giornaliere.

Nelle tossicosi il provvedimento più urgente è quello di sostituire i liquidi perduti mediante fleboclisi a goccia di soluzione glicosata al 5% con l'aggiunta, nella proporzione di 1/3-1/4, di soluzione fisiologica cloruratosodica al 0,9%. In una seconda fase, non appena ristabilita la diuresi, sarà necessario un apporto di potassio; inoltre, per neutralizzare l'acidosi, occorre aggiungere all'infusione bicarbonato di sodio o lattato di sodio. A questo proposito ricordiamo l'utilità pratica della soluzione di Darrow, contenente NaCl 4 g, KCl 2,6 g, lattato sodico 5,9 g per litro, e che al momento dell'uso viene diluita ad 1/3 con glicosata al 5%. La quantità di liquido da somministrare nelle prime 24 h per via endovenosa deve essere regolata intorno a 200-250 ml/kg di peso corporeo.

Alcuni medicinali sintomatici potranno venire impiegati caso per caso, come ad es. i corticosteroidi per la loro azione antishock, gli antipiretici, i sedativi ed i neuroplegici nelle forme di tossicosi iperacute, con iperpiressia e convulsioni.

Diarree acute di origine alimentare

Le d. acute di origine alimentare sono spesso indicate in pratica ancora oggi come dispepsie, termine tuttavia non più adoperato in questo senso nella moderna trattatistica (v. DISPEPSIA) e col quale, comunque, dovremmo riferirci unicamente a quelle forme in cui non è in causa un fattore infettivo. Esse possono verificarsi specialmente nel corso del 1° anno di vita, anche se la loro frequenza è in dimi-

nuzione per il miglioramento standard igienico-dietetico del bambino nei paesi civili. Diversi tipi e diversi gradi di dispepsie sono riscontrabili sia nel lattante al seno che nell'allattato artificialmente, come pure all'inizio del divezzamento, in rapporto a disordini alimentari provocati da razioni troppo elevate e troppo frequenti, da composizione inadatta dell'alimento per eccesso di lattoso o di grassi o di proteine, da esagerata aggiunta di zuccheri o da incongrua somministrazione di farine.

Fondamentalmente possiamo distinguere una *dispepsia fermentativa* ed una *dispepsia putrefattiva*: la prima condizionata da un eccessivo sviluppo della flora intestinale saccarolitica, che trova un *pabulum* favorevole nei residui alimentari indigeriti derivanti dai glicidi e dai lipidi; la seconda da un'esaltata attività della flora proteolitica favorita da abbondanti residui della difficoltata digestione delle sostanze proteiche. Nel caso, quindi, in cui il lattante assuma un alimento squilibrato nel rapporto fra i diversi principi nutritivi a favore degli idrati di carbonio e dei grassi, ne deriverà come conseguenza una abnorme formazione di gas e di acidi grassi inferiori ad azione irritante sulla mucosa gastroenterica; quando invece l'alimento contenga un eccesso relativo di proteine, si potranno originare, a causa dei processi di putrefazione intestinale, prodotti del tipo delle amine biogene, ad azione tossica sulla mucosa enterica.

La sintomatologia che presenta un lattante affetto da dispepsia fermentativa è caratterizzata, oltreché dal vomito postprandiale di latte per lo più parzialmente coagulato, da evacuazioni frequenti di feci semiliquide, verdastre, grumose, contenenti muco, con reazione acida. Le feci talvolta vengono emesse a spruzzo, divengono schiumose e si accompagnano a coliche gassose; per la loro acidità determinano un eritema gluteo e pelvico. Il lattante ha un aspetto sofferente, l'umore irritabile, può presentare anoressia, ha un addome globoso, meteorico; la curva del peso si fa irregolare. Alcuni esami sulle feci ci confermano la diagnosi di dispepsia acida, quali ad es. la valutazione del pH con una cartina al tornasole e la presenza di grassi indigeriti (grassi neutri e acidi grassi) evidenziabili mediante l'aggiunta di fucsina basica o di Sudan III.

Per correggere una dispepsia fermentativa, dopo un periodo di 8-12 h di sospensione dall'alimentazione col solo apporto di liquido senza zucchero (infuso di tè o acque oligominerali saccarinate), si attuerà una appropriata terapia dietetica: pasti ridotti di numero e di quantità nel caso di un lattante al seno, ripresa alimentare nell'allattato artificialmente con un latticello acido in concentrazioni dell'8-10%, eventualmente associato ad alimenti adsorbenti somministrati nella proporzione del 2-4%, fino al ripristino di un normale potere di tolleranza alimentare.

I sintomi della dispepsia putrefattiva sono rappresentati da alterazioni dell'alvo consistenti in aumento delle scariche, con feci talvolta bianco-grigiastre, di consistenza cretacea, maleodoranti, talaltra semiliquide, mucose, un po' untuose, con presenza di numerosi grumi costituiti da saponi di calcio; la reazione è in genere alcalina. Altri segni consistono nel vomito di latte in gran parte coagulato, in modificazioni dell'umore per uno stato di apatia, in una distensione dell'addome specialmente in corrispondenza della regione epigastrica e in un appiattimento della curva ponderale.

Il trattamento di questa dispepsia è ancora una volta dietetico; dopo il periodo di dieta idrica si ricorrerà o al latte vaccino opportunamente diluito e arricchito con idrati di carbonio, o ad un latte in polvere avente un contenuto proteico medio inferiore a quello del latte

vaccino e un più alto contenuto di carboidrati di media fermentescibilità, come ad es. un latte mezza crema acidificato e già integrato con adatte miscele di idrati di carbonio a base di saccaroso, maltoso e maltodestrine; naturalmente la concentrazione iniziale non dovrà superare l'8-10% e il numero dei pasti verrà opportunamente ridotto nei primi giorni della rialimentazione.

Diarree tossiche

Fra le *d. tossiche* particolare considerazione meritano quelle dovute ad avvelenamenti acuti. Fra questi ultimi, ovviamente, vanno tenuti presenti i casi in cui la *d.* rappresenta uno dei sintomi principali nel contesto del quadro clinico, per il prevalente interessamento dell'apparato digerente da parte di sostanze ingerite, le quali possono agire direttamente mediante irritazione chimica o fisico-chimica oppure attraverso la stimolazione di centri o strutture nervose.

Gli avvelenamenti, che causano anche *d.*, sono prevalentemente dovuti a *vegetali*, a *farmaci* e a *sostanze per uso domestico e industriale*.

Per quanto riguarda i vegetali è soprattutto da ricordare la *d.* che si verifica in seguito ad ingestione di funghi. Essa, ad es., è preminente e può assumere carattere talora mucoemorragico, accompagnandosi ad una sintomatologia tossica, nella cosiddetta *sindrome resinoidale* attribuibile all'azione di principi resinoidi acri e irritanti, che insorge dopo un periodo di pochissime ore dall'ingestione di determinate specie di funghi.

La *d.*, anche questa spesso di tipo coleriforme, che fa parte della *sindrome falloidea* provocata da funghi (v. FUNGHI VELENOSI) del genere *Amanita*, insorge invece a distanza di ca. 10-12 h dall'ingestione del fungo velenoso e si accompagna ad una sintomatologia gravissima con vomito, dolori colici e stato di tossicosi, spesso seguita da esito mortale.

Possono dar luogo a *d.* i purganti (fenoltaleina) e certi antelmintici (felce maschio e santonica), se introdotti in quantità eccessive; ac. borico, iodio, fenolo, etc., abitualmente usati come antisettici, se accidentalmente ingeriti, provocano sintomatologia gastroenterica con *d.*

Tra le sostanze di uso domestico e industriale che possono, se ingerite, provocare *d.*, a volte grave e anche sanguinolenta, sono da annoverare i cosmetici, fra cui le lozioni e le tinture per capelli; i depilatori a base di tallio e tioglicolati, e le creme per la pelle; i detersivi del tipo detergenti sintetici anionici; gli antiparassitari contenenti esteri fosforici; gli insetticidi e topici a base di fluoruri (questi due ultimi avvelenamenti sono particolarmente gravi e spesso mortali).

Per quanto concerne la terapia in tutti questi casi, oltre all'immediato trattamento causale del singolo tipo di avvelenamento, può rendersi necessaria una cura coadiuvante in rapporto alla gravità della *d.*; così, ad es., è opportuno ricorrere alla somministrazione parenterale di liquidi nei casi in cui si sia verificata disidratazione. L'uso invece di antidiarroici (astringenti, adsorbenti, antispastici) dovrà essere valutato caso per caso, tenendo conto che la *d.* riveste anche una funzione di eliminazione dell'agente tossico. V. anche: AVVELENAMENTI.

Diarrea prandiale

Una particolare forma di *d.*, non ricollegabile a cause infettive né a disordini alimentari, può osservarsi nel neonato e nel lattante del 1° trimestre di vita; si tratta della cosiddetta *d. prandiale*, poiché il soggetto presenta in questi casi, durante o subito dopo i pasti, una scarica di feci disfatte, poco abbondanti, più o meno mucose,

acide. Coesistono spesso un notevole meteorismo e uno stato di irrequietezza, che si presentano a crisi, donde la denominazione di «coliche del 3° mese»; l'esame radiografico può mettere in evidenza la presenza di spasmi a carico dell'intestino. Il fenomeno è interpretabile come espressione di un anormale riflesso gastrocolico, che si manifesta in soggetti con disergia sensitivomotrice a livello dell'apparato gastroenterico per probabile squilibrio nel tono neurovegetativo. Questo tipo di *d.* non richiede abitualmente alcun trattamento, per il suo carattere benigno; infatti esso non influisce sfavorevolmente sull'accrescimento del lattante né determina disidratazione; tutt'al più si può ricorrere a qualche farmaco tensioattivo e antispastico.

Lo stesso significato può attribuirsi all'eventuale insorgenza di una *d.* emozionale, che compare talora in soggetti di età scolare, a causa di una *irritabilità del colon*, che, in rapporto molto spesso a stati emotivi, si svuota più rapidamente che di norma e produce notevoli quantità di muco. Solo nei casi più gravi e più difficilmente suscettibili di psicoterapia, si può ricorrere ad una dieta povera di cellulosa, evitando cioè cibi fritti, carne e pesce in scatola, insaccati, legumi, vegetali interi, frutta cruda o secca, conserve o marmellate con bucce o semi.

Diarrea cronica (sindromi da malassorbimento)

Introduzione

La *d. cronica* del bambino è modernamente inquadrabile in quel vasto gruppo di affezioni definite come *sindromi da malassorbimento*, per queste intendendo condizioni morbose che determinano un difetto nel transito dei principi alimentari dal lume intestinale al plasma sanguigno e alla linfa. Esse possono dipendere da turbe specifiche delle attività enzimatiche intestinali o da alterazione dei sistemi specifici che presiedono al trasporto delle sostanze attraverso la parete dell'intestino.

Le più note sono quelle che si accompagnano ad intolleranze alimentari ben definite, quali l'intolleranza ai monosaccaridi e ai disaccaridi, l'intolleranza al glutine (malattia celiaca) e l'intolleranza alle proteine del latte vaccino. Altre cause di malassorbimento secondario possono essere individuate in alterazioni anatomofunzionali della mucosa enterica dovute a fattori malnutritivi, carenziali, infettivi, parassitari; in deficienze di secrezione epatica o pancreatica; in anomalie anatomiche del-

TAB. III. CLASSIFICAZIONE DELLE DIARREE CRONICHE DEL BAMBINO

da intolleranze alimentari specifiche	ai carboidrati alle lattoproteine al glutine	primitive secondarie
senza intolleranze alimentari specifiche	malassorbimenti secondari	
da errori congeniti del metabolismo	glicidico proteico lipidico idrosalino	
da etiologia infettiva	enteriti croniche	batteriche parassitarie
sintomatiche di affezioni intestinali autonome	enterite regionale colite ulcerosa	

l'intestino e particolarmente dei suoi vasi linfatici; in endocrinopatie; in trattamenti con antibiotici (neomicina). Ancora fra le cause che possono portare ad un malassorbimento ricordiamo le sindromi da carenza di immunoglobuline e specialmente quelle da deficienza di IgA. Steatorrea si osserva inoltre nella cosiddetta α - β -lipoproteinemica o acantocitosi (v.) dovuta ad un difetto congenito della sintesi delle β -lipoproteine, e in quell'affezione definita come acrodermatite enteropatica e caratterizzata, oltreché dalla d., da manifestazioni cutanee polimorfe localizzate in modo simmetrico alle estremità e alle regioni periorificali.

In tutto questo gruppo di forme eterogenee, accanto alla sintomatologia propria di ciascuna, non esiste una vera intolleranza alimentare specifica salvo quella per i grassi, che si manifesta con la steatorrea.

Mentre si rimanda alla voce GEE E HERTER, MALATTIA DI per quanto riguarda la malattia celiaca, e alla voce MALASSORBIMENTO, SINDROME DA per quanto riguarda l'illustrazione delle varie sindromi da malassorbimento secondarie, verranno trattate qui le d. croniche da intolleranza ai carboidrati, e sarà fatto poi un breve cenno di quelle dovute ad allergia al latte vaccino.

Intolleranze ai disaccaridi e ai monosaccaridi

Le intolleranze ai disaccaridi dipendono da un deficit di enzimi ad attività disaccaridasica situati nell'orletto a spazzola delle cellule epiteliali del tenue; anche nel succo intestinale si riscontra una modesta attività disaccaridasica legata alla desquamazione dell'epitelio.

Per ben comprendere questo aspetto della patologia della digestione, sarà necessario premettere alcuni cenni di fisiologia. Il processo digestivo dell'amido ha inizio nella bocca ad opera dell'amilasi salivare; questa idrolisi continua anche nello stomaco fino al momento in cui le proteasi non hanno impregnato il bolo alimentare. Nell'intestino agisce l' α -amilasi o endoamilasi del succo pancreatico, la quale è attiva su entrambi i componenti dell'amido: amiloso e amilopectina. I prodotti dell'azione idrolitica di tale enzima sono il maltoso e gli oligosaccaridi (maltotrioso, maltotetraoso e frammenti destrinici). Nella mucosa intestinale vi sono due attività amilasiche, una solubile che scinderebbe l'amido in maltoso e oligosaccaridi (α -amilasi); l'altra, fissata alle strutture intracellulari, avrebbe invece un'attività esoamilasica e libererebbe glicoso (glicoamilasi). Nei lattanti si riscontra una riduzione dell'attività amilasica nei confronti dell'adulto e pertanto si produce nel succo duodenale una maggiore quantità di oligosaccaridi e di frammenti destrinici con più di 30 U. glicosidiche e meno maltoso e glicoso.

I disaccaridi derivanti dalla digestione amilasica (maltoso, isomaltoso) e quelli introdotti come tali (saccarosio, lattoso) vengono digeriti dalle disaccaridasi intestinali, le quali possono essere distinte in due grandi gruppi: maltasi e lattasi; alcune di esse idrolizzano più di un substrato.

Le intolleranze ai monosaccaridi sono dovute ad un'alterazione del meccanismo che regola il loro assorbimento. In condizioni normali i monosaccaridi, somministrati come tali o che si liberano per azione delle disaccaridasi, vengono trasportati nel citoplasma tramite due meccanismi: attivo con dispendio energetico e passivo senza utilizzazione di energia e quindi per diffusione semplice. Attivo risulta il trasporto del glicoso, del 3-metilglicoso, del galattoso e dello xiloso; passivo è invece il trasporto del fruttosio, del mannoso, del 2-desossiglicoso e del sorbitolo. Il trasporto attivo è Na-dipendente; assente le funzioni di trasporto, il sodio verrebbe espulso dalla

cellula tramite un processo energetico, la cosiddetta pompa del Na legata al metabolismo dell'ATP.

Le intolleranze ai disaccaridi e ai monosaccaridi possono essere così classificate:

A) Per difetti dell'idrolisi intestinale dei carboidrati.

1) Intolleranza congenita ai disaccaridi:

- a) al saccarosio-isomaltoso
- b) al saccarosio-isomaltoso-maltoso
- c) al saccarosio

d) al lattoso $\left\{ \begin{array}{l} \text{senza lattosuria} \\ \text{con lattosuria} \end{array} \right.$

2) Intolleranza acquisita al lattoso.

3) Intolleranza secondaria ai disaccaridi:

- a) al saccarosio-isomaltoso
- b) al lattoso

B) Per difetti dell'assorbimento intestinale dei monosaccaridi.

1) Intolleranza congenita al glicoso-galattoso.

2) Intolleranza secondaria ai monosaccaridi.

L'intolleranza congenita al saccarosio-isomaltoso dipende dall'assenza delle maltasi 1a e 1b di Dahlqvist e maltasi 3-4-5 di Semenza e Auricchio.

In questa forma risulterebbe compromessa anche l'attività glicoamilasica; ne consegue pertanto anche una maldigestione nei confronti dell'amido, che è peraltro limitata al 1° anno di vita.

Sono descritti casi con enzimopenia più estesa in cui risultano deficitarie tutte le maltasi con intolleranza al saccarosio, al maltoso e all'isomaltoso, e casi con intolleranza isolata al saccarosio. La forma più frequente, e cioè l'intolleranza al saccarosio-isomaltoso, viene trasmessa da un gene recessivo autosomico. Un difetto parziale dell'enzima si può documentare anche negli eterozigoti.

La sintomatologia, caratterizzata essenzialmente dalla d., comincia alla nascita se il neonato è alimentato artificialmente, mentre, se è allattato al seno, i primi disturbi si osservano in concomitanza col primo pasto zuccherato con saccarosio. La d. è legata al fatto che il saccarosio indigerito, per effetto osmotico, richiama una grande quantità di acqua nel lume intestinale. Le feci, abbondanti fino a 100-200 g in 24 h, sono liquide, a volte grumose, chiare, e hanno un pH che oscilla tra 4 e 5,5. Esse sono molto ricche di ac. lattico e contengono anche tassi elevati di saccarosio, di glicoso e fruttosio. L'affezione è abitualmente meno grave dell'intolleranza al lattoso; talvolta però si sviluppa un rapido quadro di distrofia con ridu-

TAB. IV. CLASSIFICAZIONE DELLE DISACCARIDASI

Substrato	Enzima	
	Secondo Dahlqvist	Secondo Semenza e Auricchio
Maltoso	Maltasi 1a = Isomaltasi Maltasi 1b = Invertasi Maltasi 2 Maltasi 3	Maltasi 1 Maltasi 2 Maltasi 3 Maltasi 4 Maltasi 5
	Maltasi 1b = Invertasi	Maltasi 3 Maltasi 4
Isomaltoso	Maltasi 1a = Isomaltasi	Maltasi 5
Lattoso	Lattasi	Lattasi 1 Lattasi 2
Cellobiosio		

DIARREA

zione del tessuto adiposo sottocutaneo e del tessuto muscolare. Frequenti sono le infezioni intercorrenti e le crisi di disidratazione.

Un regime privo di saccarosio provoca la rapida scomparsa della sintomatologia, ma basta la reintroduzione di tale zucchero nella dieta perché in poche ore il quadro clinico si sviluppi nuovamente nella sua interezza. L'amido e le maltodestrine sono tollerate meglio, poiché l'isomaltoso costituisce, come è noto, solamente una piccola frazione dell'amido.

La diagnosi si fonda sulle seguenti indagini:

1) determinazione nelle feci dei carboidrati indigeriti, dei monosaccaridi e dei prodotti della loro fermentazione ad opera della flora intestinale;

2) determinazione della glicemia dopo apporto dei disaccaridi non tollerati: le curve da carico di saccarosio, isomaltoso e maltoso sono piatte, mentre risultano normali quelle da carico dei singoli monosaccaridi da cui i suddetti disaccaridi sono composti;

3) determinazione delle attività enzimatiche della mucosa intestinale prelevata con biopsia, che permette di documentare l'assenza o la riduzione degli enzimi in causa.

La citoarchitettura della mucosa nell'intolleranza isolata al saccarosio-isomaltoso è normale, mentre un'atrofia transitoria dei villi è stata descritta nella intolleranza combinata al saccarosio, al maltoso ed all'isomaltoso.

Il decorso di questa malattia non è ancora ben conosciuto: in alcuni casi il disturbo si riscontra anche nell'età adulta, mentre in altri si sarebbe constatato uno spontaneo progressivo miglioramento, forse per una maturazione ritardata delle disaccaridasi in causa.

L'intolleranza congenita al lattosio è un'affezione piuttosto rara, determinata da un difetto della lattasi I di Semenza e Auricchio, che sembrerebbe trasmettersi come carattere autosomico recessivo. L'enzima in discussione è una β -1,4-galattosidasi, localizzata nell'orlo a spazzola dell'epitelio del tenue, molto sensibile agli agenti esterni, che scinde il lattosio in glicoso e galattoso.

Il lattosio, a causa della mancanza dell'enzima, non viene idrolizzato e determina un considerevole richiamo di acqua ed elettroliti entro il lume intestinale, fino al momento in cui il contenuto del tenue diviene isosmotico con il liquido extracellulare; si determina così una disidratazione osmotica. Nel colon il lattosio non assorbito viene scisso in monosaccaridi da parte della flora batterica, si formano quindi acidi grassi a corta catena, mentre il pH delle feci assume il valore di 5 ca.

Di questa entità clinica si conoscono due forme: una contrassegnata da lattosuria, spesso associata a vomito insistente e iperaminoaciduria con prognosi severa; l'altra, non accompagnata da lattosuria, con prognosi molto migliore. Nella prima forma non si avrebbe un difetto di digestione e di assorbimento intestinale del lattosio, ma un'aumentata permeabilità dello stomaco allo stesso disaccaride e un'iperperistalsi intestinale.

Nell'intolleranza al lattosio l'inizio della d. è molto precoce, entro la 1ª settimana di vita o addirittura nel medesimo giorno nel quale è somministrata la prima poppata latte. Essa risulta abitualmente più grave nei bambini alimentati al seno, in confronto a quelli nutriti con latte in polvere, a causa del più elevato contenuto di lattosio nel latte materno in confronto a quello del latte vaccino. Le evacuazioni sono abbondanti, liquide, ricche di ac. lattico, di lattosio, di glicoso e di galattoso, i quali si producono in conseguenza dell'idrolisi batterica. Sospendendo il latte, le feci divengono formate e il bambino si reidrata; se si persiste con la somministrazione del latte, il bambino si disidrata progressivamente, diviene

ipotrofico e mostra un addome molto espanso, a causa del notevole meteorismo e dell'aumento del contenuto liquido nelle anse del tenue.

La diagnosi si fonda sui criteri di cui abbiamo parlato precedentemente a proposito della intolleranza al saccarosio e all'isomaltoso. Anche in questo caso la mucosa si presenta per lo più normale sotto il profilo istopatologico.

La prognosi nei casi non trattati con gli opportuni provvedimenti dietetici è grave. La morte avviene in conseguenza della distrofia o per una crisi di disidratazione.

Le intolleranze secondarie ai disaccaridi sono molto più frequenti di quelle congenite. Tra esse una maggiore incidenza si verifica per la carenza isolata della lattasi, a causa della grande labilità di questo enzima, che può presentare una notevole, anche se prevalentemente transitoria, riduzione del suo livello in rapporto a fattori di varia natura, particolarmente infettivi, che alterano la mucosa intestinale.

In alcuni soggetti si verifica una diminuzione fino alla scomparsa dell'attività lattasica intestinale dopo i primi anni di vita: si ha cioè un deficit acquisito di lattosio. Il fenomeno, più frequente ad osservarsi in certi gruppi etnici, potrebbe essere dovuto a pregressi episodi enteritici, oppure rappresentare una conseguenza del basso consumo di latte.

Tra le cause più comuni di intolleranza secondaria ai disaccaridi ricordiamo le enteriti, la malnutrizione grave, le resezioni gastriche e intestinali, l'epatite infettiva, il linfoma intestinale, la celiachia, la giardiasi, l'ipersensibilità allergica alle lattoproteine, la mucoviscidosi, la colite ulcerosa e l'enterite regionale.

L'intolleranza congenita al glicoso e al galattoso è un'affezione molto rara, trasmessa come carattere autosomico recessivo, e legata ad un disturbo dell'assorbimento degli zuccheri cosiddetti sodiodipendenti, i quali, come è noto, sono il glicoso, il galattoso, il 3-metilortoglicoso e lo xiloso.

Il quadro clinico è caratterizzato da grave d. liquida, che insorge fin dai primi giorni di vita. Le feci contengono glicoso, galattoso e ac. lattico in notevole quantità. Frequentemente si osserva presenza di sostanze riducenti anche nelle urine. Spesso si manifestano segni di disidratazione e può insorgere un quadro di distrofia. Un elemento fondamentale per la diagnosi è costituito dalla subitanea cessazione della sintomatologia quando si sostituiscono tutti i carboidrati della dieta con il fruttosio, il quale non viene assorbito tramite un meccanismo di trasporto attivo, ma si diffonde passivamente attraverso la mucosa.

L'intolleranza alimentare in questi soggetti riguarda il lattosio costituito da glicoso e da galattoso, il maltoso formato da due molecole di glicoso e in minor grado anche il saccarosio (glicoso + fruttosio) e l'amido. Poiché il fruttosio, che attraversa la mucosa intestinale per semplice diffusione passiva, in questi bambini viene assorbito normalmente, si ritiene che la causa del difetto di assorbimento del glicoso e del galattoso risieda in un'alterazione del meccanismo attivo tramite il quale questi zuccheri vengono trasportati attraverso la mucosa. Anche in questi casi risultano patologiche le curve da carico orale di monosaccaridi, i quali inoltre sono identificabili nelle feci mediante cromatografia su carta o su strato sottile. L'esistenza del difetto di assorbimento è stata dimostrata con l'autoradiografia, con la quale si è visto che le cellule della mucosa intestinale di questi soggetti sono incapaci di accumulare glicoso e galattoso. L'alterazione del trasporto attivo sarebbe legata alla deficienza di una proteina localizzata sulla superficie assorbente del tenue.

In altri termini si tratterebbe di una malattia della membrana e più precisamente dell'orlo a spazzola dell'epitelio intestinale.

Anche di questo tipo di intolleranza esistono forme secondarie, che possono coinvolgere sia i monosaccaridi a trasporto attivo che quelli a trasporto passivo. Esse rappresentano un'evenienza possibile soprattutto dopo infezioni intestinali e nella malnutrizione proteicocalorica.

Nei casi d'intolleranza al saccaroso-isomaltoso, il trattamento dietetico consiste nella sospensione della dieta di saccaroso e di miscele di maltoso e destrine. Il lattante verrà così alimentato con latte vaccino, in cui la quota glicidica sarà arricchita con altri zuccheri, quali il glicoso o il fruttosio. Occorre poi limitare nella dieta la quantità di amido la cui tolleranza, come abbiamo già accennato, è ridotta durante il 1° anno di vita.

La terapia delle forme di intolleranza al lattoso consiste nella eliminazione dalla dieta di tutti i cibi a base di latte o di derivati del latte. In generale si può fare ricorso a speciali formule alimentari, le più note delle quali derivano dalla soia (Mull Soy®, Similac Isomil®); esse contengono proteine della soia, olio di soia o altri oli vegetali, come l'olio di mais e l'olio di cocco, e saccaroso. Altre possibilità sono offerte dall'uso di latti in cui il lattoso è stato scisso in galattoso e lattoso ad opera di una lattasi (Zymil®) oppure di formule particolari, ricostituite con caseina, grassi vegetali, carboidrati a base di glicoso e malto-destrine (Galactomin®) o di saccaroso (Nutramigen®) e con sali.

La terapia dietetica dei malassorbimenti dei monosaccaridi è più difficile a causa della grande diffusione di essi negli alimenti. Il glicoso e il galattoso dovranno essere sostituiti dal fruttosio, che verrà aggiunto alle proteine e ai grassi, che costituiscono la dieta base. Esistono speciali formule composte da caseina, trigliceridi a media catena, fruttosio e sali minerali, prodotte industrialmente (Galactomin® formula fruttosio). Alimenti consentiti sono la frutta, le carote e anche, in piccola quantità, le patate, la pasta e il pane; l'amido contenuto in questi ultimi alimenti è infatti idrolizzabile lentamente, per cui il glicoso si libera in piccola quantità.

Deficienza della enterochinasi intestinale

Se le intolleranze ai disaccaridi costituiscono il gruppo più noto di affezioni nelle quali la d. è la risultante di una deficienza degli enzimi glicolitici intestinali, sono state individuate nell'ultimo decennio sindromi diarroiche sostenute da un deficit isolato di uno o più enzimi pancreatici, quali la lipasi, l'amilasi, il tripsinogeno.

Più di recente, inoltre, è stata descritta una nuova affezione caratterizzata dalla *deficienza della enterochinasi intestinale* con conseguente mancata attivazione degli enzimi proteolitici pancreatici. In questi casi, cioè, il pancreas secerne normalmente i precursori inattivi degli enzimi proteolitici (zimogeni), ma per la difettosa attività enterochinasica, localizzata nell'orletto a spazzola delle cellule dell'intestino tenue, il tripsinogeno non viene trasformato in tripsina e questa a sua volta non può attivare il chimotripsinogeno in chimotripsina. Viene così a mancare ogni effettiva attività enzimatica proteolitica e si determina un quadro clinico, che insorge per lo più subito dopo la nascita e che è contrassegnato da d., arresto dell'accrescimento, anoressia, addome globoso, frequente epatomegalia, edemi da ipoprotidemia, anemia. A conferma della diagnosi, gli esami di laboratorio dimostrano il notevole abbassamento o l'assenza della sola attività triptica nel succo duodenale e la sua normalizzazione *in vitro* dopo l'aggiunta di enterochinasi. La

somministrazione orale di estratti pancreatici prima di ogni pasto è sufficiente a determinare un notevole miglioramento delle condizioni dei bambini che presentano questa affezione.

Intolleranza alle proteine del latte vaccino

L'intolleranza alle proteine del latte vaccino è un'altra condizione morbosa che dà luogo ad una sintomatologia prevalentemente gastroenterica con vomito e d., cui possono associarsi manifestazioni cutanee (eczemi, orticaria), respiratorie (riniti e asma) e cardiocircolatorie (collasso, shock). La malattia, che ricorre con un'incidenza variabile dallo 0,3% all'1%, ha un periodo di latenza che va da 2 a 6 settimane dopo l'inizio di un'alimentazione a base di latte vaccino. Il lattante comincia a presentare disturbi dell'alvo, caratterizzati da scariche più frequenti di feci grumose e mucose, contenenti tracce di sangue; successivamente la d. si aggrava, le scariche divengono liquide, si possono verificare crisi di disidratazione, mentre si va instaurando un quadro di ipotrofia. La presenza di sangue nelle feci viene considerata un reperto frequente in questa forma di d.: può trattarsi talora di sanguinamento intestinale occulto e talaltra di una vera melena, cui consegue l'insorgenza di anemia sideropenica.

L'intolleranza può verificarsi verso le diverse frazioni proteiche del latte, fra le quali la più tossica sembra la β -lattoglobulina, che, assente nel latte umano, è contenuta nel latte vaccino in percentuale maggiore rispetto alle albumine e alla caseina. La patogenesi dell'affezione è immunoallergica; il disturbo viene cioè provocato dalla reazione fra anticorpi IgG e IgM e le proteine del latte vaccino. Recentemente è stata prospettata la possibilità che sia in causa un difetto funzionale del sistema IgA, che avrebbe fra l'altro la funzione di evitare l'assorbimento di materiale antigenico da parte dell'intestino.

Vari sono i procedimenti diagnostici indicati per scoprire la malattia: la positività dell'intradermoreazione alla caseina, all' α -lattoalbumina e alla β -lattoglobulina; la dimostrazione nel siero di un alto titolo di anticorpi (emagglutinine e precipitine) antilattoproteine; il reperto biotico di un'infiltrazione eosinofila della mucosa rettale; il test di trasformazione blastica linfocitaria *in vitro*. La prova più valida, comunque, rimane ancora quella della remissione della sintomatologia dopo esclusione del latte dalla dieta e la sua ricomparsa dopo una nuova somministrazione.

La terapia di questa forma morbosa è basata sulla sostituzione del latte vaccino con latte di donna, quando ciò sia possibile, oppure con i preparati di latte di soia già menzionati, o eventualmente con formule particolari a base di idrolizzati di proteine animali.

V. anche: MALASSORBIMENTO, SINDROME DA.

Diarree da malattie congenite del metabolismo

Raramente la d. nel lattante e nel bambino può riconoscere come causa un errore congenito del metabolismo; in questa eventualità la d. non costituisce il sintomo preminente, ma è uno tra i tanti segni di un quadro clinico complesso.

In questo gruppo va ricordata anzitutto la *galattosemia* (v.), malattia ereditaria trasmessa secondo la modalità recessiva autosomica, legata al difetto della galattoso-1-P-uridiltransferasi, specie per quanto attiene alla sintomatologia delle forme gravi e acute del neonato. Per tale affezione la terapia consiste nell'eliminazione del galattoso dalla dieta; ciò si può realizzare utilizzando il latte di soia, che contiene il galattoso sotto forma di α -galattosidi, che non sono idrolizzabili dalla mucosa intestinale,

DIARREA

oppure formule particolari per lo più costituite da grassi vegetali, idrolizzato di caseina, glicosio, maltodestrine o saccaroso e sali, quali il Galactomin® e il Nutramigen.®

Anche alcuni errori congeniti del ricambio degli aminoacidi, e precisamente alcuni genotipi di *cistinuria* (v.), caratterizzati da aminoaciduria e aminoacidorrea per gli aminoacidi dibasici e la cistina, e la *sindrome da malassorbimento di metionina* possono determinare d.

Da ricordare, pure, i *deficit congeniti o acquisiti delle peptidasi* dell'orletto a spazzola della mucosa intestinale, che possono causare d. putrefattiva. Per difetto di tali enzimi, infatti, i peptidi non vengono assorbiti e sono pertanto metabolizzati da batteri del lume intestinale, i quali determinano formazione di aminoacidi e di amine.

La d. può inoltre essere presente, accanto all'anemia megaloblastica, nella *oroticoaciduria* (v.), anomalia congenita del metabolismo pirimidinico, trasmessa in via autosomica recessiva.

Tra gli errori congeniti del ricambio lipidico, la *malattia di Wolman*, tesaurismi con accumulo di trigliceridi ed esteri del colesterolo, legata ad un difetto di lipasi acida e caratterizzata sul piano clinico da xantomatosi, epatosplenomegalia, calcificazione delle surrenali, è spesso accompagnata da vomito e d.

Va ricordata, infine, l'*alcalosi congenita con d.*, sindrome rara da dismetabolismo del ricambio idrosalino, caratterizzata da d. acquosa che insorge fino dalla nascita, da perdita con le feci di grandi quantità di cloro e da alcalosi ipocloremica e ipokaliemica. Tale affezione è legata ad un'abnorme eliminazione di Cl con l'intestino, cui conseguirebbe per effetto osmotico la d. e per la perdita di cloro l'alcalosi metabolica.

Diarree nelle enteriti croniche

Per completare l'inquadramento nosografico delle d. croniche nel bambino deve essere contemplata, in ultimo, la possibilità che in un gruppo di affezioni definite come enteriti croniche la d. costituisca uno dei sintomi principali.

A prescindere dalla non comune eventualità della cronicizzazione di dissenterie bacillari e amebiche (i cui agenti etiologici, *Shigella* ed *E. histolytica*, sono già stati presi in considerazione per le forme acute), si tratta in questi casi di processi infettivi dell'intestino a decorso cronico e ad etiologia ben definita, fra i quali la *enterite tubercolare* primitiva o secondaria e la *enterite luetica*, caratterizzate entrambe dalla localizzazione, per lo più a livello dell'ileo, di granulomi specifici con possibile evoluzione verso la necrosi e l'ulcerazione. Il riconoscimento di queste due forme morbose, già piuttosto rare nell'infanzia e la cui incidenza è d'altronde in notevole e continua diminuzione, si avvarrà dei mezzi diagnostici atti a svelare la malattia tubercolare e l'infezione luetica, e la terapia efficace sarà quella etiologica.

Molto rare sono, poi, fra le enteriti granulomatose, le forme provocate da miceti, quali l'enterite actinomicotica da *Actinomyces bovis* e l'enterite istoplasmatica da *Histoplasma capsulatum*, contrassegnate, fra l'altro, da d. insistente spesso sanguinolenta; esse richiedono accertamento diagnostico istologico, hanno un decorso lungo e grave, essendo scarsamente influenzabili dalla terapia.

Due affezioni croniche dell'apparato digerente, che presentano tuttora una complessa problematicità etiologica, diagnostica e terapeutica, ma che vengono considerate alla stregua di entità morbose autonome e primitive, restano infine da tener presenti quali possibili cause di d. cronica recidivante. Esse sono l'*enterite regionale* (v.) o *segmentaria* di Crohn e la *colite ulcerosa* (v.) o ret-

tocolite idiopatica; entrambe rappresentano per altro aspetti eccezionali di patologia dell'infanzia, essendo appannaggio prevalente del 3° e 4° decennio della vita.

Nel quadro clinico della prima forma la d., accompagnata frequentemente da dolore, è presente nel 90% dei casi e assume gradi diversi di gravità; in media si hanno 4-5 scariche al giorno di feci molli o semiliquide; talvolta si può associare steatorrea. Essa è dovuta ad ipercinesia del tenue a monte della lesione, che di solito è localizzata nella parte terminale dell'ileo, e ad incontinenza della valvola ileocecale.

Nella seconda forma la d. fa parte, con il sanguinamento rettale e coi dolori addominali, del tripode fondamentale della sintomatologia locale della malattia; varia notevolmente di grado, da 3-4 a 20 e più scariche al giorno, ed ha in genere carattere mucoemorragico, talvolta purulento. La terapia medica, in accordo con una concezione patogenetica immunoallergica di queste affezioni, si avvale soprattutto della somministrazione di ACTH e di corticosteroidi.

V. anche: ENTERITI ED ENTEROCOLITI; GASTROENTERITE DEL LATTANTE.

Bibliografia

- Antoci B., Poli L., Tangheroni W., *Minerva Pediat.*, 1960, 12, 243.
Auricchio S., *Prospett. Pediat.*, 1971, 2, 109.
Auricchio S., De Ritis G., De Cicco N., *Pediatria*, 1971, 79, 421.
Auricchio S., Tancredi F., *Pediatria*, 1971, 79, 429.
Buckley R. H., Dees S. C., *New Engl. J. Med.*, 1969, 465, 281.
Careddu P., *Prospett. Pediat.*, 1971, 2, 127.
Cassano C., Torsoli A., Cassano C. C., in *Aggiornamenti di gastroenterologia*, 1971, Ed. Scient. Ist. De Angeli, Arti Graf. Ricordi, Milano, p. 537.
Connor J. D., Barret-Connor E., *La clinica pediatrica del Nord America*, III, 1971, Piccin, Padova, p. 187.
Dahlqvist A., *J. Clin. Invest.*, 1962, 41, 463.
Davidson G. P. et al., *Lancet*, 1975, I, 242.
Durand P., *Prospett. Pediat.*, 1971, 2, 119.
Gentili A., Tangheroni W., Poli L., *Le enteriti infettive del bambino*, 1959, Minerva Medica, Torino.
Genud G., *Pédiatrie*, 1975, 30, 432.
Mengoli V., Mastella G., in *Aggiornamenti di gastroenterologia*, 1971, Ed. Scient. Ist. De Angeli, Arti Graf. Ricordi, Milano, p. 393.
Michener W. M., *La clinica pediatrica del Nord America*, III, 1971, Piccin, Padova, p. 152.
Paci A., *Terapia pediatrica*, in *Terapia medica moderna*, III, 1971, CEA, Milano, p. 20.
Semenza G., Auricchio S., Rubino A., *Biochim. Biophys. Acta*, 1965, 96, 487.
Tangheroni W., Scano V., Garau A., *Ann. Ital. Pediat.*, 1966, 19, n. 6 suppl., 455.
Tangheroni W., *Rass. Med. Sarda*, 1966, 69, 265.
Teodori U., Gentilini P., in *Aggiornamenti di gastroenterologia*, 1971, Ed. Scient. Ist. De Angeli, Arti Graf. Ricordi, Milano, p. 501.
Tolentino P., *Malattie infettive*, 1964, 2 ed., Minerva Medica, Torino, p. 295.
Winkelman E. L., *La clinica pediatrica del Nord America*, III, 1971, Piccin, Padova, p. 133.

WILLY TANGHERONI

DIARTROSI: v. ARTICOLAZIONI (II, 1023).

DIASCHISI

F. *diaschisis*. - I. *diaschisis*. - T. *Diaschisis*. - S. *diaschisis*.

Il concetto di diaschisi e il suo sviluppo dottrinario costituiscono un apporto alla neuropatologia di von Monakow e della sua scuola; per ammissione dello stesso A. tale concetto è inscindibile dalla dottrina delle localizzazioni cerebrali costituendone quasi un corollario.

Il campo proprio della d. è quello dei fenomeni sintomatologici temporanei, in contrapposizione ai sintomi residuali e irreversibili, campo proprio delle degenerazioni anatomiche secondarie.

Secondo Veraguth una lesione improvvisa del S.N.C. determina la comparsa di 2 ordini di fenomeni: fenomeni irreparabili, inerenti alla distruzione a focolaio, e fenomeni riparabili. Questi ultimi si distinguono in: a) effetti vicini (lesioni vasali, infiammazioni, cicatrici); b) effetti lontani. Questi effetti a distanza possono manifestarsi, sia attraverso neuroni intatti, ma colpiti da stimoli quantitativamente eccessivi (varie forme di shock), sia attraverso neuroni lesi, i quali, perdendo la loro funzione su altri neuroni collegati, mettono questi ultimi temporaneamente fuori funzione: da ciò i sintomi di d.

Per d., quindi, s'intende una forma speciale di disturbo funzionale, verificatosi in modo brusco, la cui origine è costituita dalla lesione locale e la cui estensione avviene secondo vie nervose ben definite, cioè lungo le fibre che nascono dal livello del focolaio e nelle immediate vicinanze di questo (Challiol). Secondo Veraguth per d. deve intendersi l'azione dinamica a distanza (gr. *diàschisis* 'separazione') partente da un focolaio corticale e causante un'abolizione della funzione, provocata dalla lesione locale, ma manifestantesi in regioni ove le fibre provenienti dal luogo della lesione terminano nella sostanza grigia non primariamente lesa. I fenomeni diaschisari fisiopatologicamente insorgerebbero per un anormale, temporaneo aumento della soglia di eccitabilità dei neuroni del centro secondario.

ALBERTO EDERLI

DIATERMIA: V. ELETTROTHERAPIA.

DIATESI

F. *diathèse*. - I. *diathesis*. - T. *Diathese*. - S. *diatesis*.

Definizione e generalità

Nella concezione classica per diatesi (o temperamento morbosus) s'intendeva la tendenza talora manifestamente ereditaria a esser colpiti, con frequenza superiore a quella della popolazione circostante, da processi morbosi non necessariamente uguali, ma aventi una fenomenologia comune. Data tale definizione la parola d. era indicativa di una situazione più generale di quella espressa dalla parola «predisposizione», termine usato per indicare la tendenza costituzionale ad ammalare di una determinata malattia. L'uso del termine d., largamente ricorrente nel lessico della vecchia medicina, si è andato sempre più riducendo col progredire delle conoscenze sull'etiologia e la patogenesi delle malattie, tanto da far prevedere che non solo la parola ma addirittura il concetto di d. sia destinato a scomparire con il progresso del pensiero medico-biologico. La criticabilità del concetto di d. consiste nel fatto che esso era basato sulla presunzione che malattie aventi una sintomatologia simile dovessero avere etiologia e patogenesi simili. Evidentemente la d., cioè la generica predisposizione a una certa categoria di malattie, presuppone l'esistenza di una costituzione diversa dal normale, cioè, in linguaggio genetico, di un particolare genotipo. Nel caso di malattie di origine genetica, come sono le malattie del ricambio, è chiaro che il concetto, necessariamente vago, di d. viene superato al momento nel quale si riesce a stabilire la natura del guasto biochimico che provoca la malattia. Nel caso invece di malattie consistenti nell'interazione di agenti estranei all'organismo con una particolare *norma di reazione* dell'organismo stesso, geneticamente determinata, il concetto di d. potrebbe avere ancora diritto di cittadinanza nel vocabolario medico, come è il caso della *d. allergica*.

Facendo grazia di molte forme di d. care a una medicina ormai superata (si possono ricordare qui le d. sifilitica, leprosa, tubercolare, neoplastica, neuropatica, aneu-

rismale, astenica, biliare, catarrale, contratturale, spasmodica, etc.), si può accennare brevemente ad alcune situazioni morbose relativamente alle quali il termine d. può trovare una parziale giustificazione.

Diatesi allergica

Consiste nella tendenza di alcuni individui a sensibilizzarsi verso gli allergeni più diversi, nei confronti dei quali la maggior parte della popolazione non è sensibile. Rimandando alle voci ALLERGIA, ANAFILASSI, ATOPIA per quanto si riferisce alle particolarità delle manifestazioni allergiche, ai diversi allergeni e alla patogenesi della sintomatologia che accompagna queste condizioni morbose, basterà accennare qui al substrato costituzionale ereditabile (e quindi diatesico) che le rende possibili e che dà ragione del polimorfismo delle manifestazioni allergiche. Nelle famiglie dove la tendenza a reagire in maniera abnorme a certi antigeni è frequente, è facile constatare che ciò che si eredita non è la sensibilità a un dato allergene, ma la generica tendenza a reagire esageratamente agli allergeni più diversi. Ad es., un membro della famiglia può avere orticaria in seguito a ingestione di fragole, un altro corizza da fieno, un altro ancora esser sensibile alla forfora di un animale e via dicendo. Inoltre la pratica della desensibilizzazione dimostra che un soggetto allergico, dopo essere stato desensibilizzato nei confronti di un determinato allergene, finisce spesso per diventare ipersensibile verso un allergene nuovo.

È stato dimostrato che la predisposizione generica a sensibilizzarsi si trasmette come un carattere recessivo incompleto controllato da una singola coppia di geni. Fenotipicamente tale situazione si traduce con la tendenza a sintetizzare in quantità superiore al normale particolari immunoglobuline, le IgE o reagine, costituite da glicoproteine a p.m. 200.000 e a coefficiente di sedimentazione 8 S. Pertanto ciò che si eredita, cioè la d., consiste nella esagerata capacità di sintesi di tali immunoglobuline, restando imprevedibile la natura dell'allergene che per primo indurrà, nell'individuo predisposto, la stimolazione del clone che sintetizza le IgE capaci di legare l'allergene in questione. Parlare di d. allergica in tali condizioni corrisponde a una precisa realtà biologica.

Diatesi linfatica o linfatismo

Consiste in una iperplasia costituzionale generalizzata del sistema linfatico, caratterizzata da ingrossamento dei linfonodi cervicali, ascellari, inguinali, mesenterici, da aumento di volume dell'anello linfatico del Waldeyer, del sistema linfatico dell'intestino, e talora del timo e della milza, i cui follicoli si presentano iperplastici. Nel sangue la percentuale dei linfociti è superiore al normale. Talvolta l'iperplasia linfatica può essere di tipo distrettuale, localizzata ad es. alle tonsille (tendenza alle angine), al naso (adenoidismo), all'apparato digerente, etc. L'iperplasia linfonodale può provocare una limitata stasi del drenaggio linfatico accompagnata da succulenza della cute.

Diatesi essudativa

Meno definita delle d. precedenti, si estrinseca con manifestazioni morbose che compaiono nella prima infanzia e tendono a scomparire nella pubertà. Consiste in una tendenza alle infiammazioni vascolo-ematiche della cute e delle mucose, le quali fanno la loro comparsa in seguito a stimoli morbosi che, nel soggetto normale, provocano solo lievi e fugaci fenomeni infiammatori o passano del tutto inosservati. Essa ha in comune con la d. allergica la tendenza alla facile permeabilizzazione degli endoteli

DIATESI

capillari e con la d. linfatica l'iperplasia del tessuto linfatico (v. sopra).

Il fattore costituzionale che sta alla base di tale d. è la particolare tendenza a liberare una forte quantità di mediatori chimici (istamina, kinine), dovuta verosimilmente alla più pronta attivazione degli enzimi responsabili di tale liberazione. Ciò porta come conseguenza la tendenza ad ammalare con facilità di flogosi delle vie aeree superiori (raffreddori, laringiti, bronchiti), della cute (intertrigine, acne), dell'intestino (gastroenteriti).

Diatesi emorragica

Si designava in passato con questo nome la tendenza costituzionale alle emorragie, escludendo pertanto le malattie emorragiche acquisite in seguito ad avitaminosi, intossicazioni, malattie infettive. Ma anche con questa ovvia limitazione il concetto di d. emorragica non è più sostenibile, perché sindromi emorragiche possono dipendere da cause svariate, sia costituzionali (trombocitopenie, trombocitopatie, mancata sintesi di svariati enzimi indispensabili al fenomeno della coagulazione (v. COAGULAZIONE DEL SANGUE; EMOFILIA)), sia acquisite per formazione di anticorpi antiplastrinici (v. PORPORA). Onde le cosiddette d. emorragiche costituiscono un insieme di malattie sintomatologicamente abbastanza vicine, ma nosograficamente assolutamente diverse.

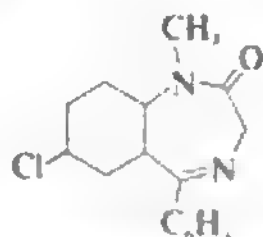
Bibliografia

- Bauer J., *Die Konstitutionelle Disposition zu Inneren Krankheiten*, 1924, Springer, Berlin.
Beneke F. W., *Konstitution und konstitutionelle Krankheiten des Menschen*, 1881, Elwert, Marburg.
Clerici E., Villa M. L., *Immunologia generale*, 1972, UTET, Torino.
Daddi G., Panà A., *Recettività e resistenza nella tubercolosi polmonare*, 1947, Vallecchi, Firenze.
Galluppi G., *La diatesi litogena*, 1939, Cappelli, Bologna.
Glanzmann E., *Médecine des enfants*, 1947, Rouge, Lausanne.
Griselle A., *Les diathèses*, 1851, Masson, Paris.
Rittershofer C. R., *Status thymolymphaticus (Lymphatism)*, in *Brenneman's Practice of Pediatrics*, III, 1949, Prior, Hagerstown.
Rondoni P., *Le malattie ereditarie*, 1947, CEA, Milano.
Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S., *The Metabolic Basis of Inherited Diseases*, 1972, McGraw-Hill, New York.

ENRICO CIARANFI

DIAZEPAM

Derivato benzodiazepinico ad azione ansiolitica, il diazepam (N.R.: Valium, Noan, Ansiolin) ha la seguente formula di struttura:



Le sue azioni farmacologiche sono qualitativamente simili a quelle del clordiazepossido; infatti la differenza risiede essenzialmente nella maggiore efficacia del d., che agisce a dosi inferiori (v. CLORDIAZEPOSSIDO). Sarà sufficiente ricordare che le principali azioni sono quella tranquillante, quella miorilassante e quella anticonvulsivante.

Particolare interesse riveste il metabolismo del d., per il quale sono state accertate differenze di specie. Nell'uomo solo una parte del prodotto viene eliminata rapidamente (tempo di dimezzamento: 7-10 h), mentre il rimanente viene eliminato con maggiore latenza (tempo di dimezzamento 2-8 giorni). La maggior parte dei metaboliti (ca. il 70%) si ritrova nelle urine soprattutto come oxazepam (33%) e come N-demetildiazepam (10%). Il dato significativo e peculiare è che questi composti

mantengono le proprietà del d., in specie quella anticonvulsivante. Ne deriva quindi che la brevità dell'azione del farmaco vada attribuita solo in parte alla degradazione metabolica. La maggioranza degli AA. è infatti concorde nel considerare determinanti due altri meccanismi: l'escrezione biliare e, soprattutto, l'accumulo nel tessuto adiposo. Nell'uomo notevoli concentrazioni di d. sono state rinvenute nel grasso sottoscapolare.

La tossicità acuta del d. è molto bassa. Sono stati descritti tentativi di suicidio con 900-950 mg senza sequele clinicamente apprezzabili. I sintomi dell'intossicazione acuta sono relativamente modesti: disartria, atassia, sonnolenza, fino al coma ma senza compromissione del circolo e del respiro. Il quadro clinico è più marcato e grave quando il d. sia stato assunto insieme ad alcol o ad altri farmaci ad azione deprimente sul S.N.C. Per la tossicità cronica non si ha notizia di elettività specifiche. Sono descritti casi di eruzioni cutanee, di crisi asmatiche, di agranulocitosi, di trombocitopenia. Il limitato numero dei casi di intolleranza farmacologica denunciati, soprattutto se messo in relazione con l'estrema diffusione del composto, garantisce sulla ridotta tossicità del farmaco.

Le indicazioni terapeutiche del d. sono analoghe a quelle del clordiazepossido. Viene infatti impiegato: negli stati ansiosi sia su base nevrotico-reattiva che nel caso di stati psicotici, in associazione ad altri psicofarmaci, e in quelle sindromi morbose in cui è predominante la componente psichica (ipertensione arteriosa labile, ulcera gastroduodenale, etc.); nel trattamento dell'alcolismo acuto e cronico, in particolare nel controllo degli stati di agitazione da sospensione di alcol; negli spasmi muscolari secondari a traumi, fratture, a processi infiammatori e degenerativi dell'apparato osteoarticolare o dovuti a lesioni neurologiche stabilizzate (sindromi spastiche e coreoatetosiche). Le dosi variano da 5 a 30 mg die.

Per quanto riguarda l'attività anticomiziale, il d. sembra possedere maggiore efficacia e specificità rispetto al clordiazepossido. Studi clinici effettuati ormai in gran numero documentano in maniera attendibile un effetto terapeutico nel piccolo male, specialmente quando le assenze compaiono nella prima infanzia. Nel caso di manifestazioni miocloniche, con o senza ipsaritmia, appare meno efficace del nitrazepam. È da ricordare che il d. può indurre la comparsa di crisi di grande male. Da parte di alcuni AA. viene considerato il farmaco di scelta nello stato di male epilettico. Vengono iniettati endovena 5-20 mg ogni 15-20 min per molte ore. In realtà da un esame comparato della letteratura si documenta il controllo dello stato epilettico solo nel 50% dei casi; è consigliabile pertanto associarlo immediatamente ad altri farmaci a specifica azione antiepilettica (barbiturici, difenilidantoina) tenuto conto, anche, della brevità della sua azione.

Non esistono particolari controindicazioni. È prudente però usarlo con cautela in pazienti affetti da glaucoma, in soggetti anziani (nei quali non sono infrequenti episodi confusionali), nelle gravi intossicazioni alcoliche (è da ricordare che gli effetti del d. sono potenziati dall'alcol), nell'associazione con altri farmaci ad azione centrale (barbiturici, inibitori delle MAO, fenotiazine, amine tricycliche).

Per quanto riguarda i fenomeni di assuefazione e di dipendenza valgono gli stessi riferimenti dati per il clordiazepossido (v.).

V. ANSIOLITICI FARMACI (II, 110).

Bibliografia

- Clark W. G., Del Giudice J., *Principles of Psychopharmacology*, 1970, Academic Press, New York.
Davidson A. B., Cook L., *Psychopharmacologia*, 1969, 15, 159.

Garattini S., *Metabolism of Diazepam in Animals and Men*, in *The Present Status of Psychotropic Drugs*, 1969, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam.
 Zbinden G., Randall L. O., *Pharmacology of Benzodiazepines*, in *Advances in Pharmacology*, 5, 1967, Academic Press, New York, p. 213.

VALERIO GIARDINI

DIAZOCOMPOSTI

F. *diazo-composées*. - 1. *diazocompounds*. - T. *Diazoverbindungen*. - S. *diazocompuestos*.

Sostanze organiche artificiali contenenti nella molecola il gruppo bivalente $-N_2-$, legato, generalmente, con una valenza ad un atomo di C appartenente ad un radicale organico (R) che, di solito, è un arile, e con l'altra ad un atomo, o gruppo atomico, monovalente di diversa natura (X). Si differenziano, pertanto, dagli *azocomposti* (v.), nei quali ambedue le valenze libere del gruppo $-N_2-$ sono saturate da atomi di C di radicali organici. Possono essere rappresentati con la formula generale:



Sono *diazocomposti*: i *sali di diazonio* ($X = -Cl, -HSO_4, -NO_3$, etc.); le *basi di diazonio* ($X = -OH$); i *diazotati* ($X = -OR_1$); le *diazamine* ($X = -NHR_1$); i *diazocianuri* ($X = -CN$), etc. Questi composti appartengono alla serie aromatica o, più di rado, a quella eterociclica. Esistono, inoltre, *d. alifatici*, pochissimo stabili, nei quali il gruppo $-N_2-$ è legato con ambedue le valenze a uno stesso atomo di C; il loro capostipite è il *diazometano*, che può essere rappresentato con la formula:



Tra i d. sono di particolare interesse pratico i *sali di diazonio*. Questi sono sostanze, in genere, molto solubili in acqua, poco in alcol e in ac. acetico, pressoché insolubili in etere. In acqua si ionizzano, conferendo alle soluzioni la proprietà di condurre la corrente elettrica, e si comportano come sali di una base forte, dando reazione neutra, ma reagendo alcalini qualora l'anione appartenga ad un acido debole (ad es.: ac. carbonico). Allo stato solido possono essere ottenuti con particolari procedimenti che sfruttano la loro scarsa solubilità in alcuni solventi organici: sono cristalli incolori, che esplodono con facilità per effetto del calore o di sollecitazioni meccaniche, per cui, in genere, si preparano e si adoperano in soluzione acquosa.

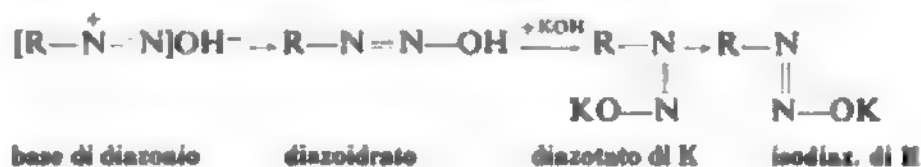
Secondo le moderne vedute, si ammette per i sali di diazonio la seguente struttura ($X = -Cl, -HSO_4, -NO_3$, etc.):



Presentano un'evidente analogia, nella struttura e in alcune delle loro proprietà fisicochimiche e chimiche, con i *sali di ammonio* (v. AMMONIACA), il che dà ragione della denominazione, per essi scelta, di *sali di diazonio*.

Come i sali di ammonio, oltre ad essere ionizzabili e ben solubili in acqua (con reazione, come si è detto, neutra o alcalina) sono, ad es., in grado di formare sali doppi con $PtCl_4$, $AuCl_3$, etc., e di dar luogo, per trattamento con alcali, a composti che hanno carattere fortemente basico (*basi di diazonio*): $[\text{arile} - N^+ \equiv N]OH^-$. Le basi di diazonio sono composti instabili la cui esistenza è possibile solo in soluzioni fortemente diluite: si trasformano con facilità in *idrati diazoici* o *diazoidrati* ($\text{arile} - N = N - OH$), i quali con gli alcali reagiscono come

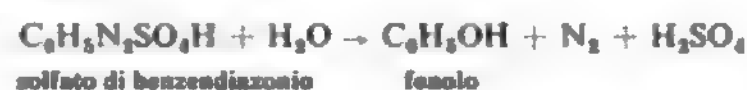
acidi formando sali: i *diazotati normali* (*sindiazotati* o *cisdiazotati*). Questi, a caldo e in eccesso di alcali, si convertono in *isodiazotati* (*antidiazotati* o *transdiazotati*):



In soluzione alcalina i sali di diazonio sono presenti prevalentemente sotto forma di diazotati, dai quali possono essere di nuovo ottenuti per trattamento con acidi minerali.

Le principali reazioni dei sali di diazonio sono quelle di *sostituzione* e di *copulazione*.

1. *Reazioni di sostituzione*. - Il gruppo $-N_2X$ può essere sostituito da un atomo, o altro gruppo atomico, monovalente ($-OH, -OR, -H, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO_2$, etc.):



In tal modo si può preparare, a partire dai sali di diazonio (o dalle corrispondenti amine aromatiche primarie, previa diazotazione), un gran numero di derivati aromatici variamente sostituiti.

2. *Reazioni di copulazione*. - I sali di diazonio hanno la proprietà di combinarsi (*copulazione*) con le amine aromatiche e con i fenoli, formando gli *azocomposti*.

I sali di diazonio sono largamente impiegati, nei procedimenti di sintesi della chimica organica, come sostanze base per la preparazione di numerosi composti. Alcuni di essi, inoltre, per la proprietà di copularsi con determinate sostanze (contenenti nuclei aromatici o eterociclici) formando composti colorati, sono stati utilizzati per il riconoscimento qualitativo e quantitativo di queste.

Su questo principio si fonda, ad es., la *diazoreazione di Ehrlich*, attraverso differenti modalità di tecnica, positiva nelle urine di soggetti affetti da malattie (polmonite, febbre tifoide, forme gravi di tbc, morbillo, etc.), che comportano processi catabolici abnormi delle proteine corporee o del pigmento ematico, con eliminazione urinaria di composti a nucleo aromatico o eterociclico (imidazolico, pirrolico). Con queste sostanze l'ac. *diazobenzensolfonico*, che costituisce fondamentalmente il *reattivo diazoico* o *diazoreattivo di Ehrlich*, si copula dando luogo a composti colorati la cui formazione si utilizza ai fini analitici. Lo stesso reattivo sta alla base della *reazione di Hijmans van den Bergh* per la ricerca della bilirubina nel sangue (v. BILIARI PIGMENTI; BILIRUBINEMIA).

Bibliografia

Morrison R. T., Boyd R. N., *Chimica organica*, 1969, Ambrosiana, Milano.
 Zellingner H., *Azo- and Diazo-Chemistry*, 1961, Interscience Publ., New York.

PIETRO D'ARCANGELO

DIAZOSSIDO: v. IPERGLICEMIZZANTI FARMACI.

DIBENZEPINA: v. ANTIDEPRESSIVI FARMACI (II, 252).

DICK, REAZIONE DI

È una cutireazione che viene impiegata per svelare l'esistenza o meno in un individuo di recettività alla scarlattina.

La reazione di Dick si esegue iniettando sottocute 0,1-0,3 ml di tossina proveniente da streptococco scarlatinoso, opportunamente dosata e diluita. Come controllo si usa la medesima dose di tossina, tenuta 1 h a 100 °C.

DICK

La lettura si fa dopo 24 h e la reazione è classificata positiva quando si forma una zona eritemato-infiltrativa di almeno 1 cm di diametro.

La positività della r. di D. induce a ritenere che l'individuo, nel quale la prova è stata eseguita, sia recettivo alla scarlattina. La negatività fa supporre, invece, l'esistenza di uno stato immunitario contro l'infezione: la reazione cutanea non si verificherebbe, esistendo nel sangue del soggetto una quantità di antitossina tale da neutralizzare quella iniettata a scopo diagnostico (v. SCARLATTINA).

LUDOVICO ANTONIO SCURO

DICROCOELIUM GENERE

Genere della famiglia *Dicrocoeliidae* (*Plagiorchiida*, *Digena*, *Trematoda*), che presenta i seguenti caratteri: piccole dimensioni; corpo allungato, più largo nella metà posteriore; cuticola liscia; ventose ravvicinate; intestino bifido (dove il nome del genere, gr. 'cavità bifida') con ciechi non ramificati e non raggiungenti l'estremità posteriore; testicoli leggermente lobati, postacetabolari, posti obliquamente uno dietro l'altro; ovario sulla linea mediana, posteriore ai testicoli; vitellogeni laterali, nel terzo medio, simmetrici; utero con molte e fitte circonvoluzioni raggiungenti l'estremità posteriore. Parassiti allo stadio adulto dei dotti biliari di mammiferi ed uccelli.

Interessa l'uomo la specie *Dicrocoelium dendriticum* Rud. 1819, a corpo sottile, di 6-10 x 1,5-2,5 mm, parassita allo stadio adulto, con grande frequenza, di ovini, bovini e altri mammiferi, e a quello larvale prima di gasteropodi terrestri (ad es. *Helicella*), che si infestano per ingestione delle uova e nei quali si ha lo sviluppo fino a cercaria, e poi di formiche (ad es. *Formica fusca*) nelle quali le cercarie ingerite si trasformano in metacercarie. L'ospite definitivo contrae la parassitosi per ingestione, con erbe, delle formiche infestate.

Sono stati riportati alcuni casi sicuri di reperti del parassita nell'uomo, con sede nei dotti biliari; tra i sintomi descritti si ha ingrossamento epatico, tossiemia, diarrea e vomito. Il reperto di uova di *D. dendriticum* nelle feci umane non ha alcuna importanza se non è confermato da successivi controlli dopo dieta appropriata; si tratta infatti, in genere, di uova introdotte occasionalmente con gli alimenti, in particolare con il fegato di erbivori.

MARCELLO RICCI

DICROTISMO

F. *dicrotisme*. - I. *dicrotism*. - T. *Doppelschlägigkeit*. - S. *dicrotismo*.

Presenza, nella branca discendente di un polso arterioso registrato graficamente, di una incisura più o meno profonda. Quando è accentuato, come nei casi a pressione arteriosa bassa (ad es., nella febbre tifoide), il fenomeno è anche apprezzabile, al polso radiale, dalle dita che lo palpano, sotto forma di un'onda doppia, invece che semplice, e le cui cuspidi sono assai ravvicinate. Per maggiori particolari e per la sua interpretazione fisiopatogenetica v. POLSO ARTERIOSO.

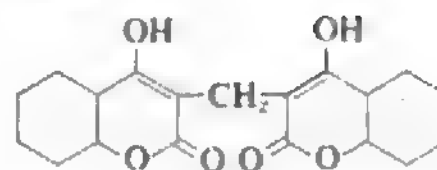
RED.

DICUMAROLO

Sin.: dicumarina; cumarene; metilendioossicumarina. - F. *dicoumarol*. - I. *dicumarol*. - T. *Dicumarol*. - S. *dicumarol*.

Il dicumarolo è il 3,3-metilen-bis-4-idrossicumarina (p. m. 336,286; p. f. + 288 °C), corrispondente alla seguente

formula di struttura:



Si presenta come una polvere microcristallina, bianca, inodora, di sapore lievemente amarognolo, scarsamente solubile in acqua e nei comuni solventi organici, solubile negli idrati, carbonati e bicarbonati alcalini; otticamente inattiva.

Il d. non agisce *in vitro* sulla coagulazione, anche in presenza di plasma, ma agisce *in vivo*, inibendo la sintesi epatica della protrombina e del fattore VII, spesso anche del fattore IX. L'azione del d. ha inizio tardivo (24-72 h dopo la somministrazione), non è facilmente reversibile e va costantemente sorvegliata mediante la determinazione del tempo di protrombina. Il tempo di protrombina deve essere mantenuto al più fra il 15-25% dei valori ottenibili su plasma di soggetti normali e il tempo di coagulazione non deve essere raddoppiato.

L'azione inibente del d. sulla produzione dei fattori della coagulazione è legata ad interferenze del composto con sistemi enzimatici mitocondriali delle cellule epatiche che hanno importanza nel trasporto di elettroni e per i quali la Vit. K₁ (nei riguardi della quale il d. si comporta da antimetabolita) può funzionare da accettore. In particolare, il d. blocca la fosforilazione, molto probabilmente «spiazzando» la Vit. K₁ ad uno dei siti fosforilanti degli enzimi mitocondriali, ove questa agisce come coenzima. La Vit. K non sembra possa agire di per sé come coenzima, e differenza della Vit. K₁, la quale in realtà è la sola a poter ostacolare rapidamente gli effetti del d. sulla sintesi di protrombina, fattori VII e IX.

Il d., una volta pervenuto al parenchima epatico, inizia la sua attività specifica, verosimilmente dopo enolizzazione del gruppo fenolico in C₄; le conseguenze a livello plasmatico si rilevano più tardivamente, una volta avutisi da un canto il «consumo» dei fattori della coagulazione presenti in circolo e di cui viene inibita la produzione e dall'altro un'intensa azione inibente su tale produzione, legata alla concentrazione del farmaco a livello epatico.

Sarebbe stata dimostrata, sugli animali da esperimento, anche un'azione lesiva del d. sui capillari; è stata anche ammessa un'azione antiaggregante del farmaco nei riguardi delle piastrine.

A parte l'azione sui fattori della emocoagulazione e della emostasi sopra ricordati, il d. dimostrerebbe anche effetti vasodilatatori, broncodilatatori ed uricosurici. Alcuni di questi effetti sono più spiccati in altri dicumarolici, come sarà successivamente riferito.

L'azione ipoprotrombinizzante del d. riesce utile in molte condizioni morbose (trombosi venose, insufficienza coronarica cronica senza infarto, embolie di soggetti con vizi mitralici) e in particolari stati pretrombotici o trombotici, nei quali un abbassamento del tasso protrombinico determina una tendenza all'ipocoagulabilità, evitando l'alternarsi e il sovrapporsi di ulteriori fenomeni trombotici.

Il d. è un farmaco largamente usato nei congelamenti periferici.

Si somministra *per os* nella dose media di 300 mg il primo giorno, 200 mg il secondo e successivamente 200 mg a giorni alterni sorvegliando il tempo di protrombina. Il d., sotto forma di sale sodico, può anche essere somministrato per via endovenosa con l'inconveniente, però, che possa esplicare azione sclerosante sulle pareti

delle vene, e senza alcun vantaggio rispetto alla somministrazione per via orale.

Il d. è assolutamente *controindicato*: quando è impossibile effettuare il controllo del tempo di protrombina; negli accidenti cerebrovascolari e nella sclerosi cerebrale; nell'ipertensione di grado elevato; nell'endocardite batterica subacuta; nei soggetti operati in zone vitali (S.N.C.) o a livello delle quali anche piccole emorragie possono risultare pericolose (occhio); in emopatici; in soggetti con lesioni ulcerative o neoplastiche del tubo digerente; nella gravidanza. Deve essere somministrato con estrema prudenza in soggetti di età avanzata e in quelli con affezioni renali o epatiche.

Le complicazioni del trattamento dicumarolico sono essenzialmente di tipo emorragico e si verificano nel 5-10% dei casi; il rischio emorragico globale aumenta con il protrarsi del trattamento. I fenomeni emorragici più frequentemente rilevati sono: ematomi a livello della zona operata, se il d. è somministrato a soggetti sottoposti ad intervento, ematurie micro- e macroscopiche, petecchie. Possibili anche emorragie a livello del tubo digerente, dell'apparato genitourinario e dei centri nervosi. Sono state pure osservate lesioni epatiche e renali.

Gli accidenti emorragici da d. vanno curati con la immediata sospensione del farmaco e la somministrazione di Vit. K₁ per via endovenosa o anche *per os*. In casi particolari, qualora le emorragie siano di notevole gravità, bisogna ricorrere a somministrazioni di sangue o di plasma freschi.

Si ricorda, difatti, che gli effetti del trattamento con Vit. K₁ cominciano a farsi manifesti in 3-4 h, raggiungono un'intensità elevata fra la 6^a e la 8^a h e portano alla normalizzazione delle concentrazioni dei fattori plasmatici dell'emocoagulazione ridotti dal d. fra la 12^a e la 36^a h. In alcuni casi, inoltre, ove la diminuzione del fattore IX è particolarmente intensa, il solo trattamento con Vit. K₁ può non esser sufficiente.

Il d. è l'agente responsabile della *malattia emorragica dei bovini* o *malattia del trifoglio dolce* (*sweet clover disease*). Il fieno, come numerosi altri vegetali, contiene quantità rilevanti di cumarina; se, per l'ambiente caldo-umido, il fieno fermenta, la cumarina viene in parte trasformata in d. impartendo, così, al foraggio proprietà emorragipare, che si manifestano nei bovini che se ne alimentano.

Dicumarolici. - Successivamente all'individuazione del d. come agente anticoagulante sono stati studiati numerosi altri composti ai fini di coglierne eventuali effetti inibenti o favoriti sull'emocoagulazione e sull'emostasi, partendo dal concetto che l'attività anticoagulante era legata ai gruppi idrossilici, all'anello benzolico e forse anche al gruppo o ponte metilico del d. Nel corso delle ricerche sulle 4-idrossicumarine Meunier e Mentzer hanno stabilito che il radicale R₃ (in posizione 3 o β) sarebbe responsabile delle proprietà anticoagulanti. In particolare se R₃ = CH₃ si ha un composto ad attività K₁, ma trasformando la 3-metilidrossicumarina in 3-cloro- o bromidrossicumarina compare un effetto emorragiparo.

Di regola un residuo 4-idrossicumarinico sostituito in posizione 3 da un H o da altri radicali carboniosi, che non siano il metilico, presenta attività anticoagulante. Sono stati pertanto studiati numerosi derivati 4-idrossicumarinici caratterizzati da sostituzioni a livello di R₃. Fra i composti caratterizzati da sostituzione in R₃ ricordiamo: la 3-fenil-4-idrossicumarina, la 3-(1'-fenilpropil)-4-idrossicumarina o fenprocumone (N.R.: Marcoumar), la 3-(α-acetonilbenzil)-4-idrossicumarina o cumadina (N.R.: Warfarin), la 3-(α-acetonil-p-nitrobenzil)-4-idrossicumarina o acenocumarina (N.R.: Sintrom), la 3-α-naftil-4-idrossicumarina, la 3,4-(2'-metil-2'-metossi-4'-fenil)-dihidropirano-cumarina o ciclocumarolo o cumopirano o composto di Link.

Per sostituzioni al ponte metilico del d. si ottiene il metossi-

1-bis-idrossi-4-cumarinil-3,2,2-etano (N.R.: Dicoumoxyl) e il bis-3-(4-idrossicumarinil) etilacetato o etilbiscumacetato (N.R.: Tromexan).

Tutti questi, ad eccezione dell'etilbiscumacetato, presentano un'attività ipoprotrombinizzante superiore a quella del d. e un tempo di latenza ora di poco inferiore (cumadina; ciclocumarolo, acenocumarina), ora di poco superiore (fenprocumone).

L'etilbiscumacetato ha un tempo di latenza nettamente inferiore (8-12 h) e una facile reversibilità di azione.

V. anche: ANTICOAGULANTI (II, 215); COAGULANTI (IV, 244); COAGULAZIONE DEL SANGUE (IV, 248).

Bibliografia

Aiazzi Mancini M., Donatelli L., *Trattato di farmacologia*, III, 1970, 2 ed., Vallardi, Milano.

EMILIO MARMO

DIENCEFALO

[calco moderno, in lat. scient., con gli elementi gr. *di(a)-* 'fra' ed *enképhalon* 'cervello', dal ted. *Zwischenhirn*]. - F. *cerveau intermédiaire*; *diencephale*. - I. *betweenbrain*; *diencephalon*. - T. *Zwischenhirn*. - S. *diencefalo*.

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Alterazioni vascolari	ENCEFALOPATIE VASCOLARI
Anatomia	DIENCEFALO; CERVELLO (III, 1642); ENCEFALO; IPOTALAMO
Anatomia comparata	ENCEFALO
Epifisi	EPIFISI
Fisiologia	DIENCEFALO
Infiammazioni	ENCEFALITI
Ipofisi	IPOFISI
Ipotalamo	IPOTALAMO
Metotalamo	TALAMENCEFALO
Morfologia generale	DIENCEFALO
Patologia	DIENCEFALO
Subtalamo	CERVELLO (III, 1665); TALAMENCEFALO
Sviluppo	ENCEFALO
Talami ottici	CERVELLO (III, 1660); TALAMENCEFALO
Traumi	CRANIO (IV, 1392)
Tumori	ENDOCRANICI TUMORI
Vascularizzazione	ENCEFALO
Per le sindromi diencefaliche v. le voci relative	

SOMMARIO

Anatomia (col. 74). - Fisiologia (col. 81). - Patologia (col. 84).

Anatomia

Il diencefalo fa parte dell'encefalo intermedio e adempie per suo conto ad alcune funzioni essenziali e fondamentali per il mantenimento della vita.

Esso può essere definito « il cervello della vita vegetativa e della vita generica » e infatti presiede a tutte quelle funzioni che non raggiungono il livello della coscienza e della volontarietà.

Il d. per mezzo dei suoi nuclei talamostriati e dei suoi

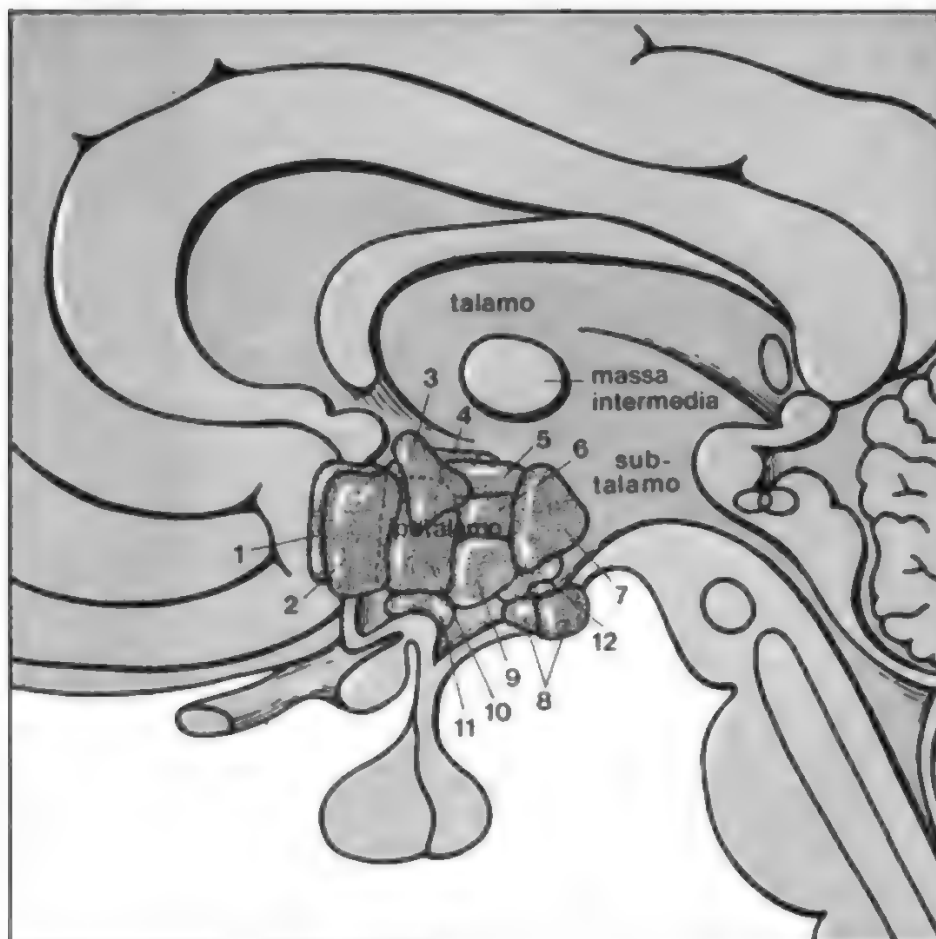


Fig. 1. Rappresentazione schematica del d. nelle sue principali componenti (talamo, ipotalamo e sub-talamo). Sono riportati in particolare i nuclei ipotalamici. 1) Nucleo preottico laterale. 2) Nucleo preottico mediale. 3) Nucleo paraventricolare. 4) Area laterale. 5) Area dorsale. 6) Nucleo dorsomediale. 7) Nucleo ventromediale. 8) Nucleo periventricolare. 9) Area posteriore. 10) Nucleo Soprattutto. 11) Nuclei mammillari. 12) Nucleo (area) anteriore.

centri vegetativi ipotalamici partecipa alla coordinazione, alla regolazione e all'integrazione di tutte le attività nervose sottostanti. Infatti il d. rappresenta un centro motore (per gli automatismi più fini al di fuori della volontà), un centro sensitivo (per la sensibilità protopatica), un centro sensoriale (per l'integrazione degli impulsi ascendenti), un centro della vita emotiva e affettiva (per le manifestazioni più espressive quali il pianto e il riso), un centro vegetativo (per la regolazione delle principali funzioni del sistema nervoso vegetativo), e infine un centro di regolazione ormonale (sistema diencefalo-ipofisario o unità ipotalamo-ipofisaria).

Il d. è costituito da un complesso di formazioni pari separate dalla cavità del III ventricolo; esso somiglia ad una piccola scatola a direzione orizzontale ed ha pertanto 6 facce (fig. 1). La faccia anteriore presenta i forami di Monro che conducono ai ventricoli laterali; inoltre presenta la lamina terminale, che limita il d. in basso e in avanti. La faccia posteriore si continua con l'acquedotto di Silvio. La faccia superiore del d. si riduce, durante lo sviluppo, ad una sottile lamina detta lamina corioidea. La faccia inferiore riposa sulla sella turcica dello sfenoide e presenta, procedendo dall'avanti all'indietro, una parte ottica e una parte mammillare.

La parte ottica è costituita dal chiasma dei nervi ottici e dai suoi prolungamenti posteriori, detti tratti ottici. Queste strutture, pur non appartenendo al d., assumono con esso stretti rapporti di vicinanza (fig. 2).

Dietro al chiasma c'è un piccolo rilievo che prende il nome di *tuber cinereum* e termina con un'estroflessione

a forma di cono detta infundibolo la cui estremità si continua con il peduncolo dell'ipofisi. La parte mammillare, situata posteriormente, è rappresentata da due corpi emisferici bianchi, detti corpi mammillari, visibili sulla faccia inferiore dell'encefalo. Infine le due facce laterali sono le più sviluppate e sono costituite da tutte le strutture (cellule e fibre nervose) che circoscrivono il III ventricolo.

Per lo studio dell'organizzazione morfologica e funzionale del d. esamineremo le seguenti formazioni: 1) talamo, 2) epitalamo, 3) ipotalamo, 4) sub-talamo, 5) metatalamo.

1) Il talamo è un grosso nucleo grigio che costituisce le pareti laterali del III ventricolo ed è seppimentato da due lamine di sostanza bianca. La faccia superiore del talamo è delimitata lateralmente dal solco optostriato e medialmente dalla stria midollare la cui estremità posteriore forma il trigono dell'abenula. L'abenula di ciascun lato è in comunicazione con quella controlaterale mediante la commessura delle abenule. Vi è poi una commessura grigia che connette i due talami attraversando la cavità del III ventricolo (adesione intertalamica).

Infine vi è la commessura posteriore alla quale è connesso il corpo pineale o epifisi. L'estremità posteriore del talamo è denominata *pulvinar*, mentre l'estremità anteriore si chiama tubercolo anteriore ed è ricoperta dalla lamina affissa (fig. 3). Ciascun talamo è circondato da una lamina di sostanza bianca denominata strato zonale nella parte superiore e lamina midollare esterna nella parte laterale.

Una lamina midollare interna suddivide la massa grigia del talamo in 4 raggruppamenti, uno anteriore, uno ven-

trale, uno laterale e uno mediale. Piccole cellule nervose sparse, molto pigmentate, circondano la faccia laterale del talamo e formano due nuclei a significato morfologico e funzionale ben definito, i nuclei intralaminari e i nuclei reticolari laterali che costituiscono un importantissimo centro per la regolazione del ritmo sonno-veglia.

Dal punto di vista funzionale il gruppo anteriore dei nuclei talamici è correlato con le funzioni vegetative e può essere definito un *relais* talamico in connessione con le vie viscerali; infatti i centri di controllo viscerale filogeneticamente hanno la tendenza a spostarsi verso la corteccia. I nuclei talamici *ventrali* posteriore, laterale e mediale sono un luogo di afferenza della sensibilità esterocettiva e in parte propriocettiva e gustativa: anche questi nuclei possono essere considerati come un *relais* sottocorticale per impulsi esterocettivi e propriocettivi. Invece il nucleo *ventrale* anteriore fa parte della via extrapiramidale. Il gruppo dei nuclei *lateral*i, filogeneticamente più recenti, integrano numerosi impulsi di provenienza diversa (esterocettivi, ottici, acustici) e li convogliano alla corteccia per rendere possibile la memorizzazione. Il gruppo dei nuclei *mediali* rappresenta il punto di incontro della via viscerale ed esterocettiva; ecco perché ogni individuo ha una visceralità differente correlata con la propria sensibilità esterocettiva (temperamento). Infine il gruppo dei nuclei *intralaminari* sono inclusi nella lamina bianca interna e secondo alcuni AA. comprendono anche i corpi genicolati che invece secondo altri AA. appartengono al metatalamo.

2) L'epitalamo è costituito da un complesso di formazioni poste al di sopra del talamo. Tra esse distinguiamo il recesso pineale o epifisario, la regione abenulare (comprese le strie midollari), la commessura posteriore e infine i plessi corioidei del III ventricolo.

Il recesso pineale è delimitato dalla commessura delle abenule in alto e dalla commessura posteriore in basso. Esso forma la base dell'epifisi (V. EPIFISI), ghiandola a secrezione interna la cui attività è in rapporto con lo sviluppo degli organi sessuali. La regione abenulare è stata già descritta considerando la faccia superiore del talamo; essa comprende anche le strie midollari che originano a livello del tubercolo anteriore del talamo e si continuano con l'ependima della faccia ventricolare della tela corioidea per terminare posteriormente nel trigono dell'abenula. Quando la tela corioidea viene asportata resta la linea dentellata di strappo della tela corioidea stessa che è denominata tenia del talamo. La commessura posteriore collega tra loro i due *pulvinari*; inoltre in essa passano fibre provenienti dal III paio di nervi cranici, dal tubercolo quadrigemino superiore e dal corpo genicolato laterale controlaterale. Infine contiene fibre che collegano tra loro i due *locus niger* e i due nuclei rossi. Essa fa parte delle commessure interdiencefaliche. I *plessi corioidei* del III ventricolo sono disposti nella faccia ventricolare della tela corioidea lungo la vena cerebrale interna, sono formati da file di fitte granulazioni e villosità della tela corioidea, causate da gomitoli di capillari sanguiferi contenuti nello stroma aracnoideale e secernenti il liquido cefalorachidiano.

3) L'ipotalamo occupa la regione situata attorno al pavimento e alle aree latero-inferiori del III ventricolo. Esso forma in parte la parete laterale del III ventricolo al di sotto del solco ipotalamico e si estende lateralmente verso la capsula interna. Contiene numerosi nuclei; il più anteriore ha una forma triangolare ed è detto preottico, il secondo e il terzo nucleo pari sono il sopraottico e il paraventricolare; dietro ad essi troviamo il nucleo ipotalamico anteriore, detto anche nucleo dell'eminenza mediana coincidente con la regione dell'infundibolo. Ancor

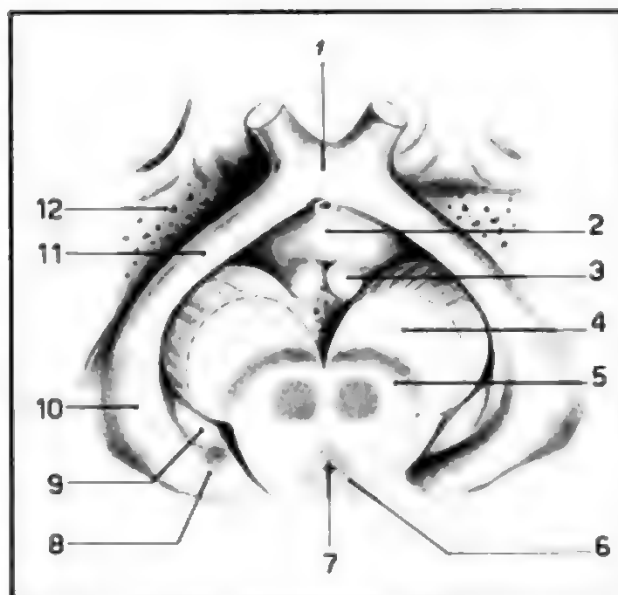


Fig. 2. Il d. visto dalla faccia ventrale. 1) Chiasma dei nervi ottici. 2) *Tuber cinereum*. 3) Corpi mammillari. 4) Base del peduncolo cerebrale. 5) Tegmento del mesencefalo. 6) Lamina quadrigemina. 7) Acquedotto cerebrale. 8) *Pulvinar*. 9) Corpo genicolato mediale. 10) Corpo genicolato laterale. 11) Tratto ottico. 12) Regione paraolfattoria della base dell'encefalo.

più posteriormente sono localizzati altri due nuclei, l'ipotalamico dorsomediale e ventromediale; essi coincidono con la parte basale del *tuber cinereum*. Segue il nucleo o area ipotalamica posteriore ed infine, dietro a tutti, i nuclei mammillari (fig. 4).

Dal punto di vista funzionale il nucleo paraventricolare è deputato alla sintesi di ossitocina; il nucleo sopraottico

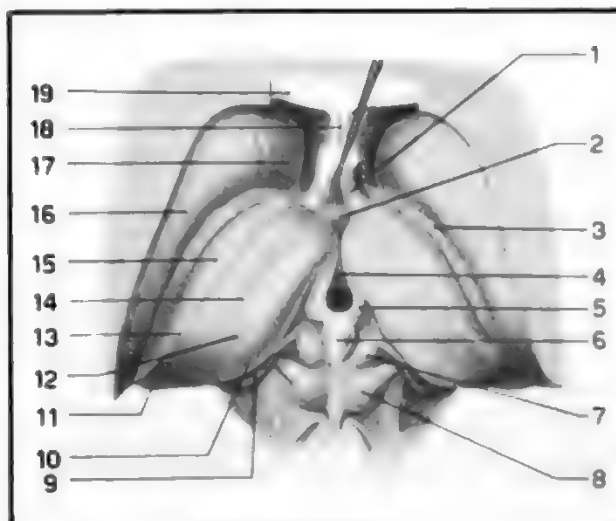


Fig. 3. Il d. dalla faccia dorsale. 1) Colonna del fornice rovesciata in avanti. 2) Commessura bianca anteriore. 3) Solco optostriato (limite laterale del d.). 4) Commessura grigia. 5) Trigono della *habenula*. 6) Epifisi. 7) Tubercoli quadrigemini anteriori. 8) Tubercoli quadrigemini posteriori. 9) Corpo genicolato mediale. 10) *Pulvinar*. 11) Corpo genicolato laterale. 12) Talamo. 13) Margine della lamina affissa. 14) Solco corioideo. 15) Lamina affissa. 16) Nucleo caudato. 17) Testa del nucleo caudato. 18) Setto pellucido. 19) Corpo calloso.

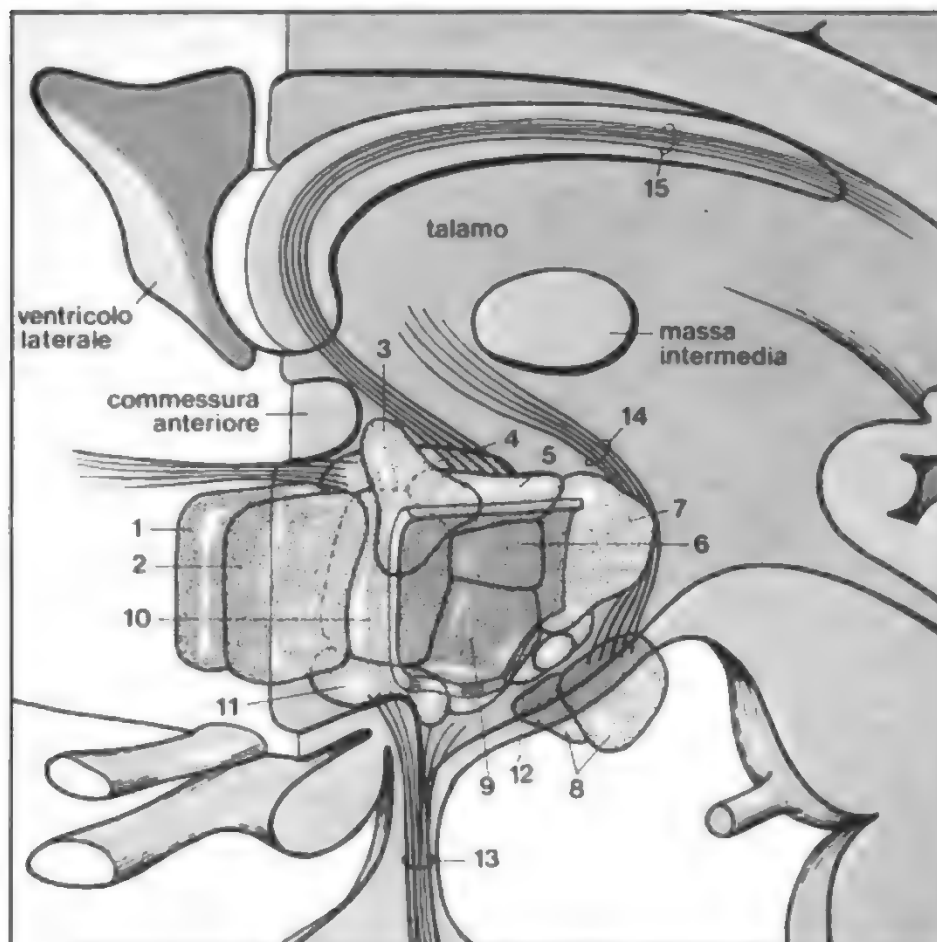


Fig. 4. Ipotalamo e suoi nuclei. 1) Nucleo preottico laterale. 2) Nucleo preottico mediale. 3) Nucleo paraventricolare. 4) Area laterale. 5) Area dorsale. 6) Nucleo dorsomediale. 7) Nucleo ventromediale. 8) Nucleo periventricolare. 9) Area posteriore. 10) Nucleo sopraottico. 11) Nuclei mammillari. 12) Nucleo anteriore. 13) Tratto mammillo-talamico. 14) Tratto tuberо-ipo-fisario. 15) Fibre provenienti dall'ippocampo.

produce la vasopressina e contiene i nuclei per la regolazione del bilancio idrico e ionico-salino. All'ipotalamo anteriore contenente il nucleo preottico si attribuisce la funzione di centro della sete e di centro per il controllo della temperatura corporea. Ai nuclei ipotalamici anteriori è riservato il controllo parasimpatico, ai posteriori è attribuito un controllo sul sistema simpatico. Il fisiologo indica come centri della pressione arteriosa il gruppo posteriore dei nuclei ipotalamici; tale gruppo viene anche indicato come centro del sonno, ma la funzione del sonno è anche controllata da altri centri. Il nucleo anteriore ventromediale ipotalamico contiene un centro della sazietà, mentre la regione laterale ipotalamica contiene un centro della nutrizione. In questa stessa regione sarebbe contenuto un centro della secrezione gastrica. L'eminenza mediana controlla l'adenoipofisi, mentre i nuclei dorsomediale e ventromediale (costituenti la regione mesodiencefalica) rappresentano la zona vegeto-emotiva per la regolazione dell'emotività.

4) Il subtalamo è detto anche talamo ventrale ed ha la forma di un ferro di cavallo posto al di sotto del talamo e lateralmente all'ipotalamo; esso rappresenta la giunzione tra la calotta del peduncolo cerebrale e il telencefalo. Per la presenza dell'ipotalamo esso è diviso in due lamine laterali che dopo breve decorso si fondono anteriormente a livello del chiasma ottico. Il suo limite inferiore è rappresentato da una lamina impari e mediana che corrisponde alla sostanza perforata posteriore. Dal punto di vista organizzativo lo si può dividere nei seguenti nuclei: 1) zona incerta, 2) nucleo del campo di Forel, 3) nucleo endope-

duncolare, 4) nucleo subtalamico di Luys, 5) nucleo rosso, 6) sostanza nera di Sommering.

Dal punto di vista funzionale, nel subtalamo sono contenuti i centri dinamogeni diencefalici (paura, ira, reazioni, aggressione, etc.); inoltre esso è correlato con la via della motilità automatica (o sistema extrapiramidale).

5) Il metatalamo è situato sotto il polo posteriore del talamo (*pulvinar*) ed è applicato contro la faccia laterale del tronco cerebrale; è formato dai corpi genicolati mediali e laterali e dai relativi bracci congiuntivali (che connettono i corpi genicolati con i tubercoli quadrigemini detti anche collicoli del mesencefalo).

I corpi genicolati mediali sono piccoli corpiccioli ovalari accollati al margine laterale del peduncolo cerebrale e formati da sostanza grigia. Essi sono correlati con le vie acustiche; infatti ricevono fibre provenienti dal braccio congiuntivale inferiore o posteriore che conduce gli stimoli acustici provenienti dai corpi quadrigemelli inferiori o collicoli inferiori; dai corpi genicolati mediali partono fibre dirette ai centri di percezione acustica della corteccia cerebrale. Ai collicoli inferiori si arrestano, senza proseguire per i corpi genicolati mediali, le fibre per i riflessi acustici.

I corpi genicolati laterali sono correlati con le vie ottiche; infatti ricevono il tratto o benderella ottica ed emettono due radici: 1) fibre genicolo-corticali o radiazioni ottiche di Gratiolet, 2) il braccio congiuntivale superiore o anteriore, diretto ai corpi quadrigemelli superiori o collicoli superiori, e che trasporta esclusivamente fibre per i riflessi ottici (pertanto i collicoli superiori non sono centri intervallati

sulla via centrale ottica, ma solo centri per i riflessi ottici). I corpi genicolati laterali formano un piccolo ovoide disposto contro la faccia postero-inferiore del *pulvinar*, con il quale sembrano formare una massa unica. Sono costituiti da due nuclei, uno dorsale o laminato e uno ventrale o compatto.

Il d. esercita dunque un'azione regolatrice su molteplici funzioni necessarie al normale mantenimento della vita. I meccanismi regolatori di queste diverse funzioni non sono stati ancora ben localizzati in altrettanti nuclei o centri nervosi e probabilmente non esistono centri distinti per ciascuna funzione, ma in uno stesso nucleo diencefalico possono avere anche sede i meccanismi regolatori per funzioni diverse.

Una localizzazione approssimativa è tuttavia possibile per le funzioni da noi sopra elencate.

Infine il d. presenta strette connessioni con la corteccia cerebrale o mediante fibre cortico-ipotalamiche (Roussy e Mosinger) o mediante fibre cortico-talamo-ipotalamiche (Haskovec). Questi collegamenti lasciano supporre che il d. sia l'organo attraverso il quale la vita psichica, per così dire, si mette in rapporto con la vita organica, tanto che nel d. è stata supposta l'esistenza di centri per le reazioni emotive e addirittura di centri psichici in cui risiederebbe la coscienza. In ogni caso la corteccia cerebrale esercita un'azione di controllo sul d. modificandone la funzione e contemporaneamente subendone l'influenza.

Bibliografia

- Bargmann W., *Das Zwischenhirn - Hypophysen System*, 1954, Springer, Berlin, Heidelberg.
 Chiarugi G., *Istituzioni di anatomia dell'uomo*, IX, 1968, 10 ed., Vallardi, Milano.
 Crosby E., Humphrey T., Lauer E., *Correlative Anatomy of the Nervous System*, 1962, Mcmillan, New York.
 Delmas A., *Voies et centres nerveux*, 1969, 8 ed., Masson, Paris.
 Everett J. W., Sawyer M., *Endocrinology*, 1949, 45, 581.
 Fumagalli Z., *Guida allo studio dell'anatomia dell'uomo*, III, 1973, 2 ed., Vallardi, Milano.
 Green J. D., *Amer. J. Anat.*, 1951, 88, 225.
 Netter F. H., *Nervous System*, 1974, The Ciba Collection of Medical Illustrations, X Printing Case, Hot Corp Rochester, New York.
 Prihran K. H., Kruger H., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1954, 58, 109.
 Scharrer E., Scharrer D., in *Recent Progr. Hormone Res.*, 1954, 10, 183.
 Starzl T. E., Taylor S., Magonn K., *J. Neurophysiol.*, 1951, 14, 479.
 Villinger I., Ludwig A., Rasmussen H., *Atlas of Cross Section Anatomy of the Brain*, 1951, 14 ed., McGraw-Hill, New York.
 White J. C., Smithwick M., Simeone T., *The Autonomic Nervous System*, 1952, Mcmillan, New York.

CARLO CAVALLOTTI

Fisiologia

Il dato neurologico della spiccata somiglianza fra le cellule dei nuclei situati nella regione ipotalamica e le cellule vegetative bulbari (ad es. del nucleo dorsale del vago) e midollari (corno laterale del midollo), nonché le particolari connessioni dei singoli nuclei diencefalici documentano la natura vegetativa di essi.

L'anatomia dimostra che vi è una regolazione nervosa (nuclei diencefalici) dell'attività ipofisaria.

Le osservazioni citologiche di Bargmann e Scharrer sull'attività delle cellule secretorie dell'ipotalamo hanno orientato verso il concetto che gli ormoni neuroipofisari non originano nel lobo posteriore ma nei nuclei sopraottico e paraventricolare del d.

È possibile che nell'ipotalamo sia localizzato un sistema chemocettore, particolarmente sensibile alla concentrazione ematica del glicoso, in grado di influenzare attivamente i meccanismi che regolano il metabolismo dei carboidrati tramite variazioni incretorie dell'adre-

nalina, dell'insulina e dell'ACTH. Anche le relazioni funzionali tra attività diencefalica e reazioni emotive (Bard, Ranson, Hess, Gellhorn, Wolff, Spiegel, etc.) sembrano intimamente connesse alla liberazione di adrenalina (come risulta dai classici lavori di Cannon e coll.), il che avverrebbe tramite l'attività diencefalica.

In realtà esistono nell'ipotalamo delle cellule neurosecretorie di tipo ghiandolare (ghiandola diencefalica di Scharrer), che sono rappresentate in zone funzionali, sedi dell'attività ipotalamica. Esistono due ormoni: l'oxitocina, secreta dai nuclei sopraventricolari, dotata di attività oitocitica e lattagoga, e l'arginina-vasopressina o ormone antidiuretico (ADH) secreto dai nuclei sopraottici. I due ormoni sono stati isolati da Asher e Fromageot. Essi sono legati ad una proteina: la neurofisina.

Nell'eminenza mediana le terminazioni nervose contengono dei neuroormoni ipofisotropi che hanno la proprietà di controllare le funzioni ipofisarie anteriori.

Il fenomeno della cosiddetta neurocrinia è convalidato dall'esistenza del sistema portale ipofiso-ipotalamico di Popa e Fielding. È certo, d'altra parte, che, se s'iniettano nel III ventricolo pituitrina e pilocarpina dopo ampia lesione dell'ipotalamo, non si realizza più l'azione stimolante sui centri diencefalici. Ne deriva, pertanto, il concetto che, dal punto di vista fisiologico, sia opportuno parlare di sistema diencefaloipofisario.

Sembra che l'ipotalamo anteriore sia schiettamente vagale, mentre il posteriore è, a predominanza, simpatico.

1. *Regolazione della temperatura.* - I centri della termoregolazione sono situati nella regione preottica (Benzinger, Cooper). In realtà vi sono due centri regolatori della temperatura, che nell'animale integro operano reciprocamente. Quando aumenta la temperatura ambiente e, di conseguenza, quella corporea comincia a salire, i centri di dispersione del calore, situati anteriormente, vengono posti in azione e impediscono il surriscaldamento. Nello stesso modo le basse temperature ambientali mettono in azione il centro di conservazione e di produzione del calore, situato posteriormente, per cui viene impedito l'eccessivo raffreddamento del corpo. L'ipotermia aumenta la fame, mentre l'ipertermia la deprime. Vi è una correlazione tra la regolazione della funzione tiroidea ed i centri della termoregolazione. Le lesioni ipotalamiche anteriori provocano ipotermia o una perdita dell'omeotermia.

2. *Regolazione del bilancio idrico e dell'equilibrio ionico-salino.* - Il fascio ipotalamo-ipofisario è essenziale per la formazione dell'ormone antidiuretico. Infatti le lesioni del fascio ipotalamo-ipofisario o la distruzione del lobo posteriore dell'ipofisi provocano il diabete insipido, con emissione di grande quantità di urine a basso peso specifico e con polidipsia.

L'ipotalamo esercita un controllo sull'equilibrio idro-salino per mezzo dell'ADH e del centro della sete.

Vi sono degli osmocettori (di Verney; distribuiti presso i nuclei sopraottici e nel territorio della carotide interna) che sono dei regolatori osmotici, per cui un innalzamento del 2% dell'osmolarità provoca una secrezione di ADH e un'antidiuresi.

La secrezione di ADH è controllata anche da informazioni provenienti da barocettori situati nei seni carotidei, nell'orecchietta sinistra e nelle vene polmonari. La secrezione e/o la liberazione di ADH è favorita da emozioni, calore, dolore, morfina, acetilcolina, nicotina; è diminuita da freddo, alcol e dalla difenilidantoina.

I centri della sete sono situati a livello dell'ipotalamo anteriore ventromediano (Andersson e Mac Cann). V. anche: IDRICO-MINERALE RICAMBIO.

3. *Secrezione di oxtocina.* - La stimolazione elettrica del nucleo paraventricolare induce liberazione di oxtocina, ormone che provoca le contrazioni dell'utero gravido e l'emissione di latte dalla ghiandola mammaria in lattazione.

4. *Regolazione della funzione dell'adenoipofisi.* - L'ipotalamo regola almeno in parte la secrezione dell'adenoipofisi. Vi sono neurormoni eccitatori (R. F. o *releasing factors* degli AA. anglosassoni) e neurormoni inibitori (I. F. o *inhibiting factors*). V. IPOFISI; IPOTALAMO.

I centri di controllo della funzione corticotropa sono localizzati nell'eminenza mediana (Brodish). Tutta la secrezione degli ormoni corticosurrenali è regolata dall'ormone adrenocorticotropo (ACTH) secreto dall'adenoipofisi. Le cellule neurosecretorie ipotalamiche secernono il fattore di liberazione della corticotropina, il quale, dai vasi portali, viene condotto all'ipofisi, ove stimola la secrezione di ACTH, la quale, a sua volta, stimola la secrezione della corteccia surrenale.

Vi è un controllo della funzione gonadotropa. Si ritiene che vi sia una regolazione nervosa della secrezione di gonadotropina da parte dell'ipofisi.

Il controllo della funzione tiroidea sarebbe nella parte anteriore dell'eminenza mediana e la zona si prolunga nell'ipotalamo anteriore tra i nuclei sopraottici e paraventricolari.

Il controllo della funzione somatotropa, della crescita, è nella parte anteriore dell'eminenza mediana (Abrams). Vi sarebbe anche un controllo della secrezione di prolattina e della melanogenesi. V. IPOFISI.

5. *Regolazione della fame e della sete.* - Il nucleo ventromediale è in rapporto con la sazietà. La regione laterale dell'ipotalamo, stimolata, comporta, invece, aumento dell'introduzione del cibo («centro della nutrizione»).

Nell'ipotalamo anteriore sarebbe stata dimostrata una area connessa con la sete. Nella parte posteriore, a livello dei corpi mammillari, si trovano aree in rapporto sia con la fame che con la sete. La lesione del centro della sazietà provoca iperfagia e obesità, mentre la lesione dei centri dell'appetito provoca anoressia seguita da denutrizione. I centri regolatori di dette funzioni possiedono delle connessioni rinencefaliche e neocorticali.

6. *Regolazione della secrezione gastrica.* - L'ipotalamo interverrebbe sull'attività secretoria dello stomaco. Ne deriva che, dato il ruolo svolto dall'ipotalamo nell'elaborare il comportamento emotivo e nel regolare i meccanismi di secrezione gastrica, l'ulcera peptica potrebbe essere considerata una malattia psicosomatica ipotalamica.

7. *Centri dinamogeni diencefalici.* - I centri dinamogeni, studiati soprattutto da W. R. Hess con la tecnica della stimolazione elettrica localizzata, indicano che esistono particolari zone del d. dalle quali si elicitano risposte funzionali, che si configurano in veri e propri comportamenti (paura, ira, reazioni aggressive) e durante le quali si constatano modificazioni della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. Anche la semplice attività muscolare si accompagna a modificazioni del sistema cardiovascolare raffrontabili a quelle che si rilevano dopo stimolazione elettiva della regione del campo di Forel.

8. *Regolazione del ritmo sonno-veglia.* - La parte diencefalica della formazione reticolare ha importanza soprattutto per il ritmo sonno-veglia (ricerche di W. R. Hess). V. anche: SONNO.

9. *Regolazione dell'emotività.* - Molti esperimenti (Karpus e Kreidl, Bard, Spiegel e altri AA.) documentano il ruolo del d. per la vita istintivo-emotiva e per le mani-

festazioni vegetative e somatiche che le sono collegate. Del resto già dal 1921 V. M. Buscaino definiva la regione mesodiencefalica come «zona vegeto-emotiva».

Nell'animale la stimolazione del d. o la liberazione di esso dal controllo corticale, per asportazione della corteccia, porta alla comparsa di crisi rabbiose che si configurano nella cosiddetta *sham rage*.

Patologia

Dal punto di vista fisiopatologico è teoricamente giustificata la concezione eclettica, diencefalo-ipofisaria, delle varie manifestazioni patologiche e sindromi cliniche. È, però, più esatto dedurre che vi sono alcune malattie e sindromi legate esclusivamente a disfunzioni ipofisarie (ad es. l'acromegalia [v.]), sindromi fondamentalmente dipendenti da lesioni diencefaliche (ad es. il diabete insipido [v.]) e sindromi che possono essere conseguenza di una lesione localizzata prevalentemente all'ipofisi o ai centri ipotalamici, pur avendo il quadro clinico gli stessi caratteri (ad es. distrofia adiposo-genitale [v.]; morbo di Simmonds). V. IPERIPITUITARISMO E IPOIPITUITARISMO.

Una notevole importanza nel determinismo di alcune sindromi diencefaliche possono assumere i fattori costituzionali, tanto più in quanto talvolta una determinata sindrome diencefalica si osserva in vari membri della stessa famiglia.

Particolare interesse assume l'associazione con alcune manifestazioni retiniche, soprattutto con la retinite pigmentosa (spiegabile per i rapporti embriogenetici tra retina e d. e i rapporti anatomici che si realizzano tramite il fascio tangenzio-retinico), quale si verifica nella sindrome di Laurence, Moon, Bardet, Biedl, nella quale le lesioni retiniche e diencefaliche possono essere due espressioni di uno stato ereditario degenerativo del foglietto ectodermico.

Uno sguardo panoramico sulle manifestazioni che esprimono una patologia del d. consente di procedere alla seguente rassegna.

1. *Disturbi psichici.* - Dato che nella regione diencefalica sono localizzati i centri della vita istintiva ed emotiva, si possono determinare, specie per lesioni ipotalamiche, ripercussioni sullo stato affettivo: apatia, ottundimento dell'emotività, stati depressivi alternati con stati di eccitazione. Le alterazioni dell'affettività che si osservano nell'encefalite epidemica sono verosimilmente da riportare alla diffusione delle lesioni all'ipotalamo. A volte si può osservare una sindrome simile a quella di Korsakow (lesione dei corpi mammillari?), con amnesia di fissazione, confabulazione e disorientamento temporospaziale. Secondo Camus l'ipotalamo è il centro della personalità e della regolazione affettiva.

Le lesioni ipotalamiche possono estrinsecarsi con perturbamenti degli istinti, impulsi o perversimenti sessuali, aggressività, turbe confusionali, episodi maniacali e depressivi, fasi alterne di agripnia e di sonnolenza.

Data la costituzione anatomica complessa dei talami e i multipli collegamenti dei loro nuclei con le strutture corticali, si può comprendere la patogenesi delle turbe dell'attenzione e della coscienza che si compendiano nella cosiddetta «demenza talamica».

L'abnorme eccitabilità degli apparati nervosi della regione diencefalica, dati anche i rapporti con la corteccia (fibre cortico-ipotalamiche e vie ipotalamo-talamo-corticali), può avere una notevole importanza nel favorire la comparsa di sindromi emozionali.

2. *Disturbi del sonno.* - In rapporto con quanto risulta dai dati della fisiologia del d., è spiegabile la presenza di disturbi del sonno per affezioni diencefaliche o per un semplice disturbo funzionale: ad es. insonnia negli

stati ansiosi, specie nella nevrosi d'ansia, o in quelle psicopatie nelle quali si configura una componente disfunzionale diencefalica (psicosi melancolica e maniacale), oppure una vistosa componente lesionale ipotalamica (psicosi confusionale, delirio acuto, stati confusio-onirici nell'alcolismo cronico).

Nella patologia diencefalica possono anche osservarsi manifestazioni di ipersonnia o di inversione del ritmo sonno-veglia. Secondo alcuni AA. la narcolessia sarebbe da considerare una sindrome fondamentalmente diencefalica.

3. *Epilessia diencefalica*. - È stata osservata per primo da Penfield (1929) come componente di sindromi diencefaliche. Non ha particolari caratteri clinici che la distinguono, tranne la possibilità dell'associazione con altre manifestazioni proprie delle lesioni in questa sede.

4. *Sindromi da alterata regolazione del ricambio idrico*. -

a) *Diabete insipido*: sindrome caratterizzata da poliuria, con eliminazione di urina a bassa concentrazione, polidipsia secondaria, senza lesioni renali. È in rapporto con l'assenza di secrezione e/o liberazione di adiuretina (ADH). V. DIABETE INSIPIDO.

b) *Polidipsia primitiva* (pseudodiabete insipido): è stata considerata come sindrome diencefalica, in base anche alla dimostrazione del centro della sete a localizzazione ipotalamica.

c) *Oliguria abituale*: caratterizzata da eliminazione di urina in minore quantità ma ad alta concentrazione, oligodipsia, senza lesioni renali.

d) *Sindrome di ipernatriemia neurogena* (Cooper e Crevier): riferita alla patologia ipotalamica da Peters (1948). È caratterizzata da adipisia (affezione del centro della sete), mentre può persistere la secrezione di ADH. La diuresi è scarsa, moderatamente ipertonica; spesso è marcato il dimagrimento. Si riscontrano: ipercloremia e ipersodiemia, iperazotemia e iperglicemia, mentre normale è la potassiemia.

5. *Disturbi trofici, vasomotori cutanei, della secrezione sudorale*. - Si possono osservare edemi (per alterata regolazione centrale del ricambio idrico), manifestazioni eritematose ed edemato-porfoidi, acrocianosi, sclerodermia, iperidrosi, ipersecrezione sebacea, vitiligo.

6. *Sindrome d'ipervasopressinismo e iponatriemia*. - Si può determinare, se l'apporto di acqua è esagerato, una sindrome di ritenzione idrica con iponatriemia. A volte essa si manifesta con sintomi neurologici predominanti (obnubilamento, coma, convulsioni), se un apporto idrico eccessivo determina un'iperidratazione cellulare (inappropriata secrezione di ADH).

7. *Intervento nella patogenesi di alcune miopatie*. - Non è improbabile che la disfunzione di determinati centri ipotalamici possa facilitare la genesi di alcune miopatie croniche, specie della distrofia miotonica o malattia di Steinert. V. DISTROFIE E ATROFIE MUSCOLARI MIOTONICHE ■ NEUROGENE.

8. *Disturbi della termoregolazione*. - Specialmente in rapporto con lesioni del tuber.

9. *Disturbi della regolazione del ricambio degli idrati di carbonio*. - Sembrano determinanti il ruolo del sistema nervoso autonomo (insufficienza adrenergica, ipervagotonia) ■ i disturbi della neuroregolazione ormonale (soprattutto inadattamento delle risposte corticotrope ■ somatotrope) nel determinismo della cosiddetta « ipoglicemia funzionale neurogena » (Klotz), che a volte sopravviene dopo shock emotivi violenti.

Anche le iperglicemie sono frequenti nelle affezioni del S.N.C., specie se acute, con partecipazione dell'ipotalamo.

10. *Disfunzioni diencefaliche e ipofisarie e affezioni*

tiroidee. - Dato che sindromi basedowiane sono spesso concomitanti con altri disturbi diencefalici, non è improbabile che alcune sindromi tiroidee possano essere secondarie a disfunzioni dei centri diencefalici e ipofisari (iperpituitarismo anteriore parziale).

11. *Sindrome da alterata regolazione diencefalica del ricambio dei grassi*. - Secondo Roussy e Mosinger i centri regolatori diencefalici possono regolare il ricambio dei grassi attraverso processi di fissazione e liberazione del grasso cellulare, di inibizione ■ di accelerazione del metabolismo del glicogeno, di inibizione e di accelerazione dei processi di combustione in generale.

L'azione dell'ipofisi si esplicherebbe attraverso la secrezione di due ormoni di origine ipofisaria anteriore: lipoitrina (Raab) e orofisina. La lipoitrina agirebbe direttamente sui centri liporegolatori del d. e, attraverso questi, sui centri regolatori spinali e, attraverso gli splancnici, sul fegato, favorendo l'accumulo di grasso nel fegato.

Nell'obesità questi ormoni sarebbero inattivi o scarsamente attivi per inecceitabilità o ipoecceitabilità dei centri diencefalici liporegolatori.

Si possono distinguere:

a) *obesità diencefalica semplice*: è stata riscontrata in numerose affezioni diencefaliche;

b) *distrofia adiposo-genitale di Babinski e Froelich*: si propende per l'importanza delle lesioni diencefaliche anche se non si confuta il ruolo esercitato dalle lesioni ipofisarie. Trattasi di un'obesità del tipo di quella che si riscontra nella sindrome di Laurence-Moon-Bardet-Biedl;

c) *obesità neurogena*: più comuni sono, però, le obesità indotte da fattori psicoaffettivi, che si accompagnano spesso ■ polifagia in rapporto con frustrazioni affettive, o ad ansietà. V. OBESITÀ;

d) *lipodistrofia e lipomatosi*: la tesi di una patogenesi diencefalica si basa sulla possibile associazione con altre sindromi ipotalamiche. La lipodistrofia progressiva di Barraquer-Simons è caratterizzata da abnorme distribuzione del grasso che si accumula nella metà inferiore del corpo, arti inferiori in ispecie, con magrezza nella metà superiore, a incominciare dalla faccia (v. LIPODISTROFIA);

e) *magrezza ipofisaria*: più che per la sindrome di Simmonds, per questa forma chiamata « cachessia cerebro-ipofisaria » è ammessa una patogenesi primitivamente diencefalica;

f) *magrezze ipotalamiche*: è stato precisato che la cachessia di Simmonds, che comporta un dimagrimento marcatissimo e un ipopituitarismo, più che dovuta ad una cachessia pituitarica (Simmonds, 1914), è dovuta a lesioni ipotalamiche (Sheehan), dato che l'affezione isolata dell'ipofisi non dà disordini ponderali (v. IPERPITUITARISMO E IPOPITUITARISMO).

12. *Disfunzioni diencefaliche e sindromi genitali*. - Il controllo nervoso del trofismo e della funzionalità delle ghiandole genitali si compie direttamente e soprattutto attraverso la regolazione diencefalica dell'attività dell'ipofisi.

Oltre a manifestazioni complesse, caratteristiche dell'associazione di turbe genitali e del ricambio lipidico, si possono osservare anche semplici manifestazioni genitali, cioè una sindrome di ipogenitalismo, per pure lesioni ipofisarie o diencefaliche (v. EUNUCOIDISMI).

Anche per la « pubertà precoce » e per la « macrogennitosomia precoce » di Pellizzi si ammette una patogenesi diencefalica. La sindrome di Pellizzi, che interviene in alcune affezioni della pineale (onde la tesi di un'ipofunzione dell'epifisi a base della sindrome) parrebbe dovuta alla percussione e alla sofferenza del d.

DIENCEFALO

Bibliografia

- Lunedei A., *Malattie del diencefalo*, in Introzzi P., *Trattato italiano di medicina interna*, 1964, Poligrafici, Bologna, p. 1051.
Ruch T. C., Fulton J. F., *L'ipotalamo*, in *Fisiologia e biofisica medica*, I, 1962, Universo, Roma, p. 245.
Sympos. Int. sul diencefalo, Relazioni e comunicazioni. 3-5 maggio 1956, Milano, Stab. Grafico Scotti, Milano.
Syndromes hypotalamiques et infundibulo-tubériens, in *Encyclopédie médico-chirurgicale*, I, 1962, Paris.
Swaab D. F., Schade J. P., *Integrative Hypothalamic Activity*, 1974, Elsevier, Amsterdam.

AGOSTINO RUBINO

DIENCEFALO-IPOFISARIE SINDROMI: v. IPOFISI.

DIENTAMOEBIA GENERE: v. AMEBA (I, 1402).

DIERESI

F. *dièrèse*, - I. *dieresis*, - T. *Diärese*; *Diäresis*, - S. *dieresis*.

La dieresi è l'atto mediante il quale il chirurgo apre una strada attraverso i tessuti per accedere all'organo o al tessuto cui mira l'intervento chirurgico e per isolare organi, tessuti o altre formazioni che debbano venire asportati.

I mezzi impiegati a questo scopo sono fondamentalmente di due tipi: meccanici e termici.

I mezzi meccanici a loro volta agiscono per taglio o per via smussa. Taglienti sono i bisturi e le forbici, di varia dimensione e di varia foggia a seconda dello scopo cui sono destinati; il modo con cui vengono appropriatamente maneggiati è caratteristico del loro impiego specifico. Nell'incisione cutanea, ad es., lo strumento deve iniziare e concludere il suo tragitto in posizione tale, rispetto alla superficie su cui agisce, da evitare la formazione di « codette » e cioè sezioni incomplete non utilizzabili come accesso ai tessuti sottostanti. Per eseguire incisioni precise e delicate, il bisturi viene tenuto come una matita mentre viene impugnato a piena mano per discontinuare tessuti consistenti quali cartilagini, aponeurosi, masse muscolari o tendini.

Se il bisturi viene utilizzato di punta, ad es. per l'incisione di ascessi tonsillari, è buona regola proteggere la lama con della garza che lasci scoperta solamente la parte di essa che deve penetrare nei tessuti onde evitare un approfondimento eccessivo.

Le forbici curve devono essere maneggiate con le punte rivolte verso l'alto per poter mantenere queste ultime sempre sotto il controllo diretto dell'operatore.

La via smussa (cioè la divulsione o d. dei tessuti per via smussa) presuppone l'esistenza di un piano di clivaggio e cioè di una zona perlopiù avascolare e di minor resistenza su cui agire per distaccare due formazioni anatomiche viciniori più consistenti. Per questa tecnica, comunemente impiegata per preparare formazioni vascolari o nervose, possono essere usati una pinza curva, tipo cistico, o la forbice stessa che introdotta chiusa viene poi aperta, oppure un tampone montato, ad es., su una pinza di Klemmer, o anche il dito dell'operatore che indubbiamente ha la massima sensibilità, anche se è assai discutibile l'eleganza di manovre chirurgiche non strumentali.

I mezzi termici agiscono discontinuando i tessuti che vengono carbonizzati o addirittura sublimati dal calore, il quale determina anche un alone più o meno ampio di necrosi da coagulazione con effetto emostatico.

Gli strumenti basati su questo principio sono essenzialmente il *termocauterio*, il *bisturi elettrico* e, di recente applicazione, il *laser*.

Il primo è costituito da un'ansa metallica appuntita o

di altra foggia, portata ad incandescenza dal passaggio di una corrente elettrica a bassa tensione ed elevata intensità. Attualmente il *termocauterio* è caduto in disuso; taluni lo usano ancora nell'intervento di appendicectomia per la sezione dell'appendice.

Il *bisturi elettrico* è alimentato da una corrente elettrica pulsata di cui possono essere variate l'intensità e la frequenza in modo da accentuare la proprietà di sezionare i tessuti (tomia) o quella di determinare l'emostasi (coagulazione). Questo strumento, riunendo comunque in sé ambedue queste caratteristiche, è di larghissimo impiego nell'attuale chirurgia e fa parte del corredo fondamentale di ogni camera operatoria.

In epoca recente è entrato nell'uso clinico il *laser* (v.). Esso consiste in un sottile fascio coerente di radiazioni luminose infrarosse che consente di concentrare su di una superficie minima livelli elevatissimi di energia termica. I tessuti vengono tagliati prevalentemente per sublimazione con un alone di necrosi da coagulazione praticamente inesistente pur avendosi una buona emostasi anche se limitata, ovviamente, ai vasi più sottili. Le superfici di taglio risultano estremamente nette, presentano un sanguinamento molto limitato e sono ben vitali, condizioni queste ottimali per un processo ideale di cicatrizzazione. Occorrono ancora esperienza e perfezionamenti ma certamente il laser offre in campo chirurgico prospettive molto interessanti.

V. anche: ELETTROCHIRURGIA.

LAMBERTO AGLIETTI

DIETADIONE: v. ANALETTICI (I, 1602).

DIETAZINA: v. ANTIPARKINSONIANI FARMACI (II, 360); FENOTIAZINA, DERIVATI DELLA.

DIETETICA

F. *diététique* - I. *dietetics* - T. *Diätetik* - S. *dietética*.

SOMMARIO

Generalità (col. 88). - Storia e sviluppo della dietetica (col. 88). - Principi nutritivi. Classificazione e funzioni generali (col. 90). - Bisogni nutritivi (col. 91): *Bisogni energetici*. - *Bisogni materiali*. - I bisogni nutritivi in rapporto all'età, agli stati fisiologici, al clima, all'attività fisica e mentale (col. 107): *Influenza dell'età*. - *Influenza degli stati fisiologici*. - *Influenza del clima*. - *Effetto dell'attività fisica e mentale*. - *Note di dietetica applicata* (col. 112): *Principi elementari per l'elaborazione della dieta*. - *Qualità e quantità degli alimenti*. - *Frequenza e distribuzione dei pasti*. - *Errori alimentari*. - *Educazione alimentare* (col. 120).

Generalità

La dietetica può essere definita come la branca della scienza dell'alimentazione che interpreta e applica all'uomo sano o malato, traducendole in prescrizioni alimentari giornaliere o settimanali, quelle conoscenze chimiche, biochimiche, fisiologiche, igieniche e socioeconomiche, che rappresentano i presupposti sui quali si fonda lo studio della nutrizione umana.

In questa voce, peraltro, si tratterà solo della d. dell'uomo sano (d. fisiologica) mentre si rimanda alla voce DIETOTERAPIA per quel che concerne la d. del malato.

Storia e sviluppo della dietetica

Sebbene solo in quest'ultimo secolo la d. abbia assunto reale dignità scientifica, ciononostante abbiamo testimonianze che l'uomo si è interessato all'argomento sin da tempi antichi. Se-

guendo lo Schneider (1963) la storia della d. può essere suddivisa in tre periodi: 1) periodo naturalistico (400 a.C.-1750 d.C.); 2) periodo chimico-analitico (1750-1900); 3) periodo biologico (dopo il 1900).

1. *Periodo naturalistico.* - La nascita della d. si può far coincidere con il primo fiorire della medicina nell'Ellade. Non è da credere però che la d. greca non fosse infarcita di pregiudizi e falsata da una serie infinita di ipotesi metafisiche.

Dopo Ippocrate (460-337 a.C.) di d. si occupa anche Celso (53 a.C.-7 d.C.) nella sua opera « De re medica », dalla cui prefazione si apprende dell'esistenza di due indirizzi dietetici: il razionalista, al quale egli si vanta di appartenere, fondato sulla teoria e sul principio, e l'empirico, fondato invece sull'esperienza. Egli, poi, discute sulla natura degli alimenti, classificandoli a seconda della loro « materia », che può essere fortissima, media o debolissima, e, infine, tratta della dietoterapia di numerose malattie.

Più tardi Galeno (130-200 d.C.) scrive, in modo decisamente assai moderno per l'epoca, sulle proprietà degli alimenti e sulle loro virtù dietoterapiche.

Successivamente, né la medicina araba né quella medievale dettero grande impulso allo sviluppo della d.; all'epoca medievale appartiene l'opera medica se non più famosa certamente più popolare della storia: il « Regimen sanitatis », apparso verso il 1100 ad opera della Scuola salernitana, nel quale sono riportate in versi innumerevoli prescrizioni dietetiche.

Tra la fine del XVI e l'inizio del XVII sec., Santorio (1561-1636), nato a Capodistria, lettore a Padova e amico di Galileo, nel « De statica medicina » avanza per primo l'ipotesi dell'esistenza, oltre che della fecale e dell'urinaria, di altre vie di eliminazione dei residui organici. Mediante una speciale sedia a bilancia, da lui stesso costruita, dimostra che dopo l'ingestione di un pasto si ha una progressiva diminuzione del peso corporeo, attribuibile a suo parere all'aumento della « perspiratio insensibilis ».

Sul finire del periodo naturalistico, nel 1747, un medico inglese, James Lind, compie su 12 marinai scorbutici una memorabile esperienza che gli consente di dimostrare l'efficacia curativa del succo di limone e l'assoluta inutilità degli altri presidi terapeutici allora in voga nelle diverse marine del mondo.

2. *Periodo chimico-analitico.* - Le basi scientifiche della fisiologia della nutrizione furono gettate da Antoine Laurent Lavoisier (1743-1794) con le sue fondamentali ricerche sui gas respiratori, sulle ossidazioni organiche e sull'origine del calore animale.

Nel sec. XIX, con il rapido sviluppo delle tecniche di determinazione del carbonio, dell'idrogeno e dell'azoto nelle sostanze organiche, gli studi sulla nutrizione ricevettero un impulso notevole ad opera di una valorosissima schiera di ricercatori. François Magendie (1783-1855) è il primo a riconoscere che gli alimenti contenenti azoto hanno proprietà affatto peculiari e diverse da quelli che ne sono privi e che l'azoto alimentare è l'unica fonte dell'elemento nell'organismo. Justus von Liebig (1803-1873), iniziatore degli studi sul metabolismo azotato, per primo avanza l'ipotesi che il valore nutritivo degli alimenti sia da porsi in relazione al loro contenuto in azoto. Gerard Mulder (1802-1880), analizzando una serie di sostanze organiche ricche di azoto, trova che tutte contengono dei costituenti azotati dalle caratteristiche molto simili cui dà il nome di « proteine », da *prôteios*, primario. Jean Baptiste Boussingault (1802-1884) compie esperienze di bilancio materiale valutando il contenuto di carbonio, idrogeno, ossigeno e azoto negli alimenti e negli escreti. Con Karl Voit (1831-1908) e i suoi allievi, Rubner, Atwater, Lusk e Cathcart, gli studi nutrizionali e sul metabolismo intermedio delle proteine entrano in una fase decisamente moderna.

Frattanto il Dumas, nel 1871, aveva osservato che bambini, alimentati con un latte sintetico costituito di soli protidi, glucidi e lipidi, in proporzioni identiche a quelle del latte vaccino, non riuscivano a sopravvivere. Risultati analoghi ottiene il Lunin nel 1881 alimentando gruppi di topi con una dieta a base di caseina purificata, lattosio, crema di latte e sali inorganici: poiché era sufficiente aggiungere alla razione piccole quantità di latte, egli giunse alla conclusione che nell'alimento naturale dovessero essere presenti dei principi nutritivi sino allora sconosciuti.

Nel 1897, Eijkman scopre che i polli alimentati con riso brillato si ammalano di una polinevrite assai simile a quella tipica del beri-beri, che può essere prevenuta o curata per semplice somministrazione di riso vestito.

3. *Periodo biologico.* - Quattro anni più tardi, un collaboratore di Eijkman, il Grijns stabilisce che nella pula del riso è contenuto non tanto un fattore capace di neutralizzare un'ipotetica sostanza tossica presente nella cariosside, quanto piuttosto un principio indispensabile al normale trofismo del tessuto nervoso.

Nel 1907 Holst e Fröhlich riescono a riprodurre sperimentalmente lo scorbuto nella cavia; nel 1912 Hopkins dimostra l'importanza dei cosiddetti fattori accessori della dieta; nello stesso anno, Funk estrae dalla crusca dei cereali e dal lievito una sostanza capace di prevenire e curare il beri-beri, che per i suoi caratteri di base azotata e per la presenza di un gruppo aminico, egli chiama « vitamina » (amina indispensabile alla vita); nel 1913 McCollum e Davis scoprono il « fattore liposolubile A » e nel 1915 il « fattore idrosolubile B »; nel 1918 E. Mellanby stabilisce irrefutabilmente che il rachitismo è dovuto ad una carenza vitaminica; nel 1920 Goldberger induce la pellagra nel cane.

Negli anni successivi vengono riconosciute e isolate molte sostanze ad attività vitaminica: al 1940, di quattro vitamine liposolubili e di otto idrosolubili era stato elucidato il ruolo metabolico e identificata la struttura chimica.

Contemporaneamente agli studi vitaminologici, in questo periodo, grande impulso hanno avuto le ricerche sul ruolo dei minerali e sulle interazioni metaboliche dei diversi principi nutritivi: ma, soprattutto negli ultimi anni, i nutrizionisti hanno orientato i loro studi all'approfondimento degli aspetti concernenti la vasta e complessa problematica della definizione dei bisogni nutritivi dell'uomo e della ricerca di nuove soluzioni ai problemi alimentari di un'umanità in rapidissima espansione, cui non fa riscontro un altrettanto rapido aumento delle risorse.

Principi nutritivi. Classificazione e funzioni generali

Tutti gli organismi viventi, sia del mondo animale che di quello vegetale, presentano, per quel che concerne la composizione chimica, una stretta affinità strutturale: in tutti è infatti possibile reperire, sia pure in diversa misura, alcuni composti organici fondamentali, le proteine, i glucidi, i lipidi, le vitamine, e una serie di costituenti inorganici, tra cui l'acqua.

Negli organismi viventi, questi costituenti si trovano in uno stato di « equilibrio dinamico », vale a dire in uno stato di incessante rinnovamento, assicurato da continui scambi con l'ambiente esterno.

Nel corso dell'accrescimento, poi, alla necessità di assicurare il continuo apporto degli elementi indispensabili al rinnovamento delle strutture preesistenti, si aggiunge la necessità di procurare altro materiale per la sintesi di nuove strutture.

A queste necessità gli organismi viventi sopperiscono sostanzialmente in due modi diversi (v. NUTRIZIONE):

- a) gli « autotrofi » operando la sintesi delle sostanze organiche a partire da materiale inorganico;
- b) gli « eterotrofi » operando la sintesi di nuove strutture organiche a partire da sostanze organiche preformate, introdotte dall'esterno.

Quale che sia la categoria cui gli organismi viventi appartengono, tutti posseggono, dunque, una caratteristica in comune: quella di dover disporre di un continuo apporto di materia e di energia dall'ambiente esterno.

A quelle sostanze organiche e inorganiche, che abbiamo visto entrare nella costituzione degli organismi viventi e che questi ultimi utilizzano come fonti energetiche e di cui necessitano per i processi di biosintesi o per assicurare il regolare svolgersi delle reazioni metaboliche (v. sotto), si dà il nome di *alimenti semplici* o di *principi nutritivi immediati* o di *nutrienti*.

Si ritiene opportuno precisare che la terminologia qui adottata non è universalmente accettata: il Sinclair (1948), ad es. definisce come *aliment* le sostanze (glicidi, lipidi, protidi) che nell'organismo vengono ossidate con liberazione di energia, e come *nutrient* le sostanze che, per essere sintetizzate dall'organismo in quantità inadeguate, debbono essere introdotte preformate dall'esterno in quantità relativamente assai piccole a meno che non sia disponibile un loro precursore. Tra i nutrienti egli annovera alcuni aminoacidi, alcuni acidi grassi polinsaturi, le provitamine, le vitamine e anche alcuni composti del ferro, del magnesio, dello zinco, etc., che evidentemente non rispondono pienamente alla definizione di *nutrient* da lui stesso proposta.

Tra i principi nutritivi immediati c'è chi annovera anche l'ossigeno atmosferico, in quanto elemento indispensabile delle reazioni cataboliche, di quelle reazioni, cioè, che trasformano l'energia potenziale chimica degli alimenti in energia attuale (v. sotto).

Gli alimenti semplici vengono d'abitudine distinti in:

- a) *energetici*: glicidi e lipidi;
- b) *plastici*: proteine e alcuni « minerali » (calcio, fosforo, ferro, etc.);
- c) *regolatori*: vitamine, elementi « oligodinamici ».

In realtà le funzioni dei principi nutritivi immediati sono tanto complesse e tanto intimamente correlate da non poter essere ristrette in una classificazione così semplicistica.

Infatti se è vero che l'organismo utilizza lipidi e glicidi a fini prevalentemente energetici, è anche vero che queste sostanze entrano nella costituzione di importantissime strutture cellulari.

D'altra parte le proteine, nutrienti plastici per eccellenza, nel loro *turnover* vengono ossidate con liberazione d'energia. Ma accanto alla funzione plastica e a quella energetica, le proteine svolgono altre azioni di non minore rilevanza. Anzitutto una funzione catalitica e regolatrice dei processi biochimici: gli enzimi, o quantomeno la parte apoenzimatica, e molti ormoni sono di natura proteica; né vanno dimenticate inoltre le funzioni di difesa (anticorpi) e quelle di trasporto.

Analoghe considerazioni possono farsi per altri principi nutritivi: per il calcio e per il fosforo, ad es., alla cui ben nota funzione plastica si associano funzioni catalitiche di estrema importanza; per le vitamine del gruppo B, alle quali non può disconoscersi anche funzione plastica, dal momento che entrano nella costituzione di una serie di coenzimi, strutture ponderalmente valutabili dell'organismo.

Bisogni nutritivi

Come accennato sopra, l'esistenza degli organismi viventi dipende dall'apporto continuo dall'ambiente esterno di sostanze chimiche, le quali, una volta penetrate nel mezzo interno, vanno incontro ad una serie ordinata di trasformazioni materiali ed energetiche, cui si dà nome di reazioni « metaboliche ».

In altre parole, l'esistenza degli organismi viventi dipende dall'apporto di materia e di energia in quantità tali da soddisfare quelle esigenze fisiologiche genericamente note come *bisogni nutritivi*.

Pertanto, i bisogni nutritivi possono essere definiti come la necessità da parte degli organismi viventi di disporre in quantità adeguate di tutte quelle sostanze organiche e inorganiche capaci di assicurare e regolare lo svolgimento delle incessanti e complesse trasformazioni materiali ed energetiche, che consentono loro di accrescersi al massimo in relazione alla potenzialità genetica individuale, di reintegrare prontamente e totalmente le usure cui vanno incontro le loro strutture, di riprodursi e di operare nell'ambiente esterno.

In base alla definizione appena data si desume che i bisogni nutritivi possono classificarsi in: a) *energetici*; e b) *materiali*.

Bisogni energetici

1. *Considerazioni generali.* - Per far fronte alle loro esigenze energetiche, gli organismi viventi possono ricavare energia utilizzabile da diverse fonti.

Gli organismi autotrofi utilizzano l'energia radiante (organismi fotosintetici o fototrofi) (v. FOTOSINTESI CLOROFILLIANA) o l'energia chimica derivante dall'ossidazione di composti inorganici, come sali ferrosi, idrogeno solforato, ammoniaca (organismi chemiosintetici o chemiotrofi). Gli eterotrofi utilizzano, invece, l'energia chimica che si libera nell'ossidazione di composti organici in precedenza biosintetizzati da altri organismi viventi.

L'energia (v.) è definita come la capacità di un sistema materiale di eseguire un lavoro ed ha le stesse dimensioni di questo. L'energia che il sistema possiede viene infatti misurata in base al lavoro che esso è in grado di compiere. Molteplici sono i fenomeni fisici e chimici che si accompagnano a liberazione di energia: saranno pertanto molteplici le forme in cui essa può manifestarsi, alcune delle quali rapidamente convertibili l'una nell'altra, ma tutte trasformabili in calore.

Le forme di energia cui sono interessati gli organismi viventi sono essenzialmente cinque: *radiante, chimica, meccanica, termica, elettrica*.

Gli organismi eterotrofi (ma entro certi limiti e con gli opportuni aggiustamenti il discorso potrebbe essere esteso anche agli autotrofi) possono essere considerati come sistemi materiali che assumono dall'esterno sostanze chimiche a struttura complessa e restituiscono all'ambiente altre sostanze chimiche a struttura più semplificata nonché una certa quantità di lavoro e di calore.

Indubbiamente gli organismi viventi, oltre che energia chimica, energia termica e lavoro meccanico, scambiano con l'ambiente energia anche in forme diverse; queste, peraltro, pur potendo avere un ruolo fisiologico rilevante (ad es. l'energia elettrica), hanno scarsa importanza nel contesto del bilancio energetico totale.

Come è noto esiste un limite alla convertibilità di una forma di energia nell'altra (2° principio della termodinamica), la maggior parte dell'energia dissipandosi in calore nel corso di queste trasformazioni. Poiché, d'altra parte, gli organismi viventi trasformano l'energia chimica degli alimenti in lavoro meccanico, con un rendimento non inferiore al 25%, si deve presumere che essi (al contrario delle macchine termiche, cui vengono spesso e a torto equiparati) abbiano la capacità di trasformare l'energia chimica direttamente in energia meccanica senza dover passare attraverso la forma intermedia di energia termica. Se così non fosse, anziché di 37 °C, la temperatura dell'organismo dovrebbe aggirarsi per lo meno sui 110 °C, ad un livello cioè assolutamente incompatibile con la vita.

Infatti la quantità di energia che può essere trasformata in lavoro da una macchina termica, cioè il suo rendimento limite, è calcolabile con la seguente formula:

$$\rho = \frac{T_2 - T_1}{T_2} \quad (1)$$

dove T_2 è la temperatura assoluta della sorgente di calore e T_1 la temperatura assoluta del refrigerante.

Nel caso degli organismi viventi il refrigerante è costituito dall'aria ambiente che si trova ad una temperatura media di

15 °C. Dalla relazione (1) si ricava dunque che, per un rendimento del 25%:

$$T_2 = \frac{T_1}{1 - p} = \frac{273,2 + 15}{1 - 0,25} = 384,2 \text{ °K} = 111,0 \text{ °C}$$

Appare evidente che gli organismi viventi, per poter funzionare a temperatura costante e soprattutto poco elevata, in soluzione acquosa diluita nonché a valori di pH poco variabili, debbono essere dotati di meccanismi molecolari molto efficienti, che consentono loro di liberare e utilizzare l'energia chimica con rendimenti assai elevati pur in queste condizioni.

Come si è visto in precedenza, in ogni trasformazione energetica solo una parte dell'energia può essere trasformata in lavoro (energia libera o utilizzabile), tutto il resto venendo degradato in calore (energia legata o non utilizzabile). In un sistema isolato, dunque, la quantità d'energia utilizzabile tende a diminuire; in altre parole, in un sistema che non ha scambi energetici con l'esterno, l'energia si conserva degradandosi; una delle conseguenze biofisiche più importanti è che il senso verso il quale decorre una reazione chimica è quello verso il quale si ha una diminuzione dell'energia libera. Una reazione di sintesi, nel corso della quale si ha un aumento dell'energia libera, può svolgersi solo a spese di un'altra reazione che fornisca l'energia necessaria. L'accoppiamento di una reazione endoergonica ad una esoergonica è una delle caratteristiche più rilevanti della materia vivente.

Sebbene le reazioni chimiche tendano all'equilibrio termodinamico, va tuttavia sottolineato che le singole reazioni biochimiche non procedono mai sino al suo raggiungimento, in quanto esso è incompatibile con l'esistenza stessa degli organismi viventi, tenuto conto che un sistema in equilibrio termodinamico non ha la capacità di produrre lavoro.

Gli organismi viventi, viceversa, sono sistemi aperti che si trovano in una particolare condizione di equilibrio, detto *equilibrio dinamico* o *stato stazionario*, nel quale le reazioni esoergoniche cataboliche sono sempre bilanciate da reazioni endoergoniche anaboliche.

In conclusione, dal punto di vista energetico, gli organismi eterotrofi possono essere considerati come dei trasformatori dell'energia potenziale chimica in altre forme d'energia: lavoro meccanico, lavoro osmotico, energia elettrica, energia chimica del protoplasma, calore, etc. Essi sono attraversati da un flusso continuo di energia, e, nella misura in cui questa energia viene loro fornita sotto forma di energia chimica, da un flusso continuo di materia.

L'energia, come si è visto, si manifesta in forme molteplici e può essere misurata calcolando il lavoro che un sistema materiale riesce a produrre. In base al principio della conservazione dell'energia, in ogni trasformazione energetica la quantità totale di energia di un sistema rimane costante. Ne consegue che le diverse forme d'energia, quantitativamente convertibili l'una nell'altra nei limiti espressi dal 2° principio della termodinamica, sono equivalenti e possono pertanto essere espresse indifferentemente in una qualsiasi unità energetica.

I nutrizionisti hanno ritenuto conveniente esprimere l'energia in unità termiche e più precisamente in *chilocalorie* (kcal). La kcal è definita come la quantità di calore necessaria ad innalzare di 1 °C (da 14,5 °C a 15,5 °C) la massa di 1 kg d'acqua.

Nel 1969 il Comitato per la Nomenclatura della International Union of Nutritional Sciences, per ragioni che esulano dalla presente trattazione, ha formalmente raccomandato l'adozio-

ne del *joule* (J) in sostituzione della *caloria* (cal) come unità d'energia.

Si rammenta che 1 cal equivale a 4,184 J. In analogia con la kcal si ha il kJ (= 10³ J) e, poiché il contenuto energetico delle razioni alimentari supera abitualmente i 1000 kJ, si usa spesso il *megajoule* (MJ = 10⁶ J).

Per comodità si riportano qui sotto le equivalenze tra cal e J e loro multipli:

1 cal = 4,184 J	1 J = 0,239 cal
1 kcal = 4,184 kJ	1 kJ = 0,239 kcal
1000 kcal = 4 184 kJ	1 MJ = 239 kcal
= 4,184 MJ	

In questa sede, al fine soprattutto di evitare confusioni, si continuerà ad adottare come unità di energia la kcal, ponendo eventualmente tra parentesi il valore in kJ o in MJ.

2. *Contenuto energetico degli alimenti.* - Qualora glicidi, lipidi, protidi o alcol vengano bruciati istantaneamente e completamente, l'energia chimica di legame è convertita quantitativamente in calore (calore di combustione).

È quanto si può realizzare in laboratorio mediante la bomba calorimetrica di Berthelot.

In questo apparecchio una sostanza può essere combusta istantaneamente e interamente, in atmosfera di O₂ sotto pressione, e il calore, prodottosi nella combustione, accuratamente misurato (v. CALORIMETRIA).

Il calore di combustione, così calcolato, è di 4,1 kcal/g per i glicidi, di 9,3 kcal per i lipidi, di 5,65 kcal per le proteine e di 7,1 kcal per l'etanolo.

Non tutta l'energia contenuta negli alimenti è, peraltro, interamente utilizzabile dagli animali. Le ragioni di ciò vanno ricercate in diverse cause. In primo luogo la digestione degli alimenti (v.) e l'assorbimento dei principi nutritivi non sono mai completi, come è dimostrato, ad es., dalla presenza di residui indigeriti nelle feci. In secondo luogo non è completa l'utilizzazione metabolica delle sostanze assorbite e questo è particolarmente vero per le proteine. Nella bomba calorimetrica, glicidi e lipidi vengono bruciati sino ad anidride carbonica e acqua; gli stessi composti si liberano nel corso delle ossidazioni organiche: pertanto, per glicidi e lipidi, il calore di combustione nell'organismo (calore di combustione fisiologico) sarà eguale a quello determinabile nella bomba di Berthelot (calore di combustione fisico). Per contro, le proteine, quando vengono bruciate nella bomba, danno origine ad anidride carbonica, acqua, ac. nitrico, ac. solforico; quando sono ossidate nell'organismo danno luogo, insieme a CO₂ e H₂O, ad una serie di composti solforati e azotati (urea, creatinina, ammoniaca, ac. urico, ac. ippurico, etc.) che vengono escreti attraverso le urine: il calore di combustione di questi metaboliti corrisponde in media a 1,25 kcal per g di proteina ossidata. In base al principio della conservazione dell'energia, il calore di combustione fisiologico delle proteine sarà dato dalla differenza tra il loro calore di combustione fisico (5,65 kcal/g) e quello dei metaboliti urinari (1,25 kcal/g) e corrisponderà pertanto a 4,4 kcal/g.

È opportuno precisare che nelle urine, oltre ai suddetti metaboliti azotati, compaiono molti acidi organici e altre sostanze provenienti dal catabolismo dei glicidi e dei lipidi: dal punto di vista energetico l'escrezione di queste sostanze riveste scarsa importanza in condizioni normali essendo dell'ordine di pochi milligrammi al giorno. Al contrario, queste perdite possono divenire rilevanti in certe condizioni patologiche. Ad es. in un diabetico scompen-

sato l'escrezione urinaria di glicoso e corpi chetonici può raggiungere e superare le 350-400 kcal giornaliere.

Ove si consideri che, in un uomo sano a dieta mista, i glicidi vengono assorbiti per il 98%, i lipidi per il 97% e le proteine per il 91%, è possibile, partendo dai calori fisiologici di combustione, calcolare l'energia disponibile per g di principio nutritivo (fattori di Atwater):

- a) glicidi: $4,1 \times 0,98 = 4,0$ kcal/g
- b) lipidi: $9,3 \times 0,97 = 9,0$ kcal/g
- c) proteine: $4,4 \times 0,91 = 4,0$ kcal/g

Questi valori sono ovviamente largamente approssimati, ma applicabili con sufficiente precisione a individui che consumino una comune dieta mista. Nel caso, invece, la dieta fosse particolarmente ricca di materiale indigeribile, come pure nel caso di turbe dell'apparato gastroenterico o di insufficiente utilizzazione metabolica, i fattori di Atwater possono portare a sovrastimare l'energia disponibile e si deve perciò apportare qualche opportuna modificazione al calcolo del valore energetico della razione.

3. *Azione dinamico-specifica degli alimenti.* - Già nel 1790 Lavoisier, in una lettera al Black, professore di chimica e di medicina all'università di Edimburgo, precisava che in un uomo a digiuno e a riposo il consumo orario di O_2 alla temperatura di $26^\circ C$ ammontava a 1200 pollici cubici e saliva a 1800-1900 nella fase digestiva. Le osservazioni di Lavoisier trovarono conferma nelle ricerche di altri AA., i quali, in particolare, stabilirono che l'aumento della produzione di calore, che si rileva dopo un pasto in un animale a riposo, dipende dalla natura dell'alimento ingerito ed è soprattutto evidente per la carne.

A questo fenomeno fu dato il nome di *azione dinamico-specifica* (A.D.S.) dal Rubner (1885) e dai suoi allievi, in quanto essi ritenevano che fosse un effetto specifico delle proteine.

Il Rubner poté dimostrare nel cane che l'A.D.S. non si accompagna ad aumento della temperatura centrale dell'animale, che l'eccesso di calore viene dissipato dall'organismo alla neutralità termica, mentre, a temperature più basse, è utilizzato per la regolazione della temperatura corporea. Il Rubner osservò pure che l'A.D.S. è posseduta, sia pure in misura diversa, oltre che dai protidi, anche dai glicidi e dai lipidi. Murlin e Lusk (1915) stabilirono che, per ogni 100 kcal ingerite in forma di proteine, l'aumento del metabolismo di base è di 30 kcal; se in forma di glicidi l'aumento è di 6 kcal; se in forma di lipidi è di 4 kcal. Questa affermazione è stata ripresa tal quale da altri e viene ancor oggi riportata dogmaticamente quasi ovunque (cfr. ad es. Ganong, 1969). Peraltro, esistono molti dubbi al riguardo.

Cahn e Houget (1960) hanno trovato ad es. che nel coniglio a digiuno la somministrazione di glicidi, in quantità pari al doppio dei bisogni energetici dell'animale, fa aumentare il metabolismo di base di ca. il 50%; in questa specie animale (erbivora) l'A.D.S. dei glicidi raggiunge valori analoghi a quelli riscontrati nel cane (carnivoro) per ingestione di un pasto proteico. Garrow e Hawes (1972) hanno osservato nell'uomo un aumento della produzione di calore quantitativamente correlato al valore energetico della razione, ma del tutto indipendente dalla natura dei suoi costituenti.

L'aumento della produzione di calore si manifesta molto precocemente dopo un pasto (entro 5 sec. Passmore e Ritchie, 1957) e dura per diverse ore: l'A.D.S. di un pasto glicidico può cessare del tutto entro 3 h, mentre quella di un pasto proteico si può protrarre per oltre 16 h. È quindi assai ardua la sua valutazione nell'uomo, tenuto anche conto che in seguito all'ingestione di un pasto equilibrato, costituito, in valore calorico, per il 65% da gli-

cidi, per il 20% da lipidi e per il 15% da protidi, l'aumento del consumo di O_2 si aggira in media sul 10%, mentre le variazioni giornaliere del metabolismo di base vanno ben oltre questi valori, potendo superare il 20%.

Numerose ipotesi sono state avanzate per spiegare l'A.D.S., ma nessuna, a tutt'oggi, sembra reggere al vaglio della critica sperimentale. Si ritiene da alcuni (ad es. Passmore, 1971) che l'aumento del consumo di O_2 e della produzione di calore possano dipendere in parte dal lavoro secretivo delle ghiandole che secernono i succhi digestivi, almeno in una prima fase, e in parte dalle trasformazioni chimiche cui vanno incontro i principi nutritivi dopo l'assorbimento dall'intestino. Così ad es. gli aminoacidi, per essere utilizzati a fini energetici, devono essere prima trasformati in glicoso e chetoacidi. Questo processo richiede energia e pertanto l'utilizzazione degli aminoacidi come materiale energetico è meno efficiente. Il glicoso può essere ossidato direttamente a CO_2 e acqua con produzione di 38 moli di ATP/mole di glicoso. In via alternativa può però essere prima convertito in un grasso neutro e in un secondo momento essere utilizzato in questa forma. Questa trasformazione avviene in più tappe, alcune delle quali richiedono energia: l'utilizzazione del glicoso per questa via risulta perciò meno efficiente dell'ossidazione diretta: infatti la resa energetica è di sole 32,75 moli di ATP/mole di glicoso, la restante energia essendo dissipata in calore.

Bisogni materiali

1. *Isodinamia.* - Si è detto sopra (v. contenuto energetico degli alimenti) che, nell'organismo, glicidi, lipidi e protidi vengono ossidati con liberazione d'energia: ne scaturisce, pertanto, che, almeno in via teorica, i bisogni calorici potrebbero essere soddisfatti indifferentemente da uno dei tre principi nutritivi immediati. Sapendo che glicidi, lipidi e protidi forniscono, rispettivamente, 4,1, 9,3 e 4,4 kcal/g, le corrispondenti quantità isocaloriche sono facilmente calcolabili (tab. I).

Secondo la *legge dell'isodinamia*, formulata dal Rubner, i tre principi nutritivi possono sostituirsi fra loro in relazione al valore calorico di ognuno, ma la sostituzione può avvenire solo entro certi limiti.

La sostituibilità dei tre principi nutritivi trova una prima limitazione nel fatto che le proteine sono indispensabili non solo durante l'accrescimento ma in ogni altro periodo della vita. Infatti, poichè l'organismo non dispone di riserve proteiche, a differenza di quanto si verifica per i glicidi e in particolare per i lipidi, e poichè d'altra parte, l'unica fonte di N è rappresentata dai protidi, appare evidente la necessità del continuo apporto di proteine e di aminoacidi, per rinnovare le strutture via via usuranti.

Dimostrata l'insostituibilità delle proteine, si tratta ora di vedere se esse possano o meno coprire da sole i biso-

TAB. I. QUANTITÀ ISOCALORICHE DI GLICIDI, LIPIDI E PROTIDI

	Glicidi	Lipidi	Protidi
Glicidi g 1 =	1,00	0,44	0,93
Lipidi g 1 =	2,27	1,00	2,11
Protidi g 1 =	1,07	0,47	1,00

gni energetici dell'organismo, tenuto conto che i protidi hanno la capacità di convertirsi, almeno in parte, in glicidi e questi ultimi in lipidi.

Nell'uomo ciò è certamente impossibile; infatti, quando si consideri che i bisogni calorici per un individuo adulto ammontano in media a 3000 kcal, risulta che sarebbe necessario somministrare giornalmente 750 g di proteine, un quantitativo, cioè, tale da superare le capacità digestive ed escrettrici dell'uomo.

Resta da esaminare la possibilità di soddisfare i bisogni energetici con diete di soli protidi e glicidi o di soli protidi e lipidi.

Una dieta di protidi e glicidi potrebbe sembrare fisiologicamente adeguata, visto che i glicidi possono nell'organismo convertirsi in lipidi. In realtà non lo è, in quanto i grassi alimentari svolgono importanti e insostituibili funzioni. Intanto è stata dimostrata l'importanza di alcuni acidi grassi polinsaturi, presenti nei lipidi alimentari, come precursori delle prostaglandine. Sotto questo aspetto, maggiore importanza riveste l'ac. arachidonico, che sembra essere il composto fisiologicamente attivo; peraltro sia l'ac. linoleico che il linolenico possono essere rapidamente convertiti nell'organismo in ac. arachidonico. Inoltre, i grassi alimentari rappresentano il veicolo naturale di molte vitamine liposolubili, come la A, la D, la E, e la K. Nè va dimenticato che sebbene i trigliceridi siano relativamente insapori, tuttavia essi hanno la proprietà di assorbire aromi, che rendono la dieta maggiormente appetibile. Una dieta priva di grassi appare secca e di gusto sgradevole. E ancora, i lipidi alimentari svolgono un ruolo molto importante nel determinismo del senso di sazietà, il che spiega perché i grassi potrebbero essere vantaggiosamente utilizzati nel corso delle terapie dimagranti.

Una dieta di soli protidi e lipidi è anch'essa fisiologicamente inadeguata, perché fortemente chetogena. Infatti, in condizioni normali, l'acetil-CoA ($\text{CH}_3\text{CO-SCoA}$), che si forma nella β -ossidazione degli acidi grassi, è ossidato completamente nel ciclo di Krebs: l'accettore necessario a far entrare l'acetil-CoA nel ciclo è l'ac. ossalacetico. Nel caso questo accettore non sia disponibile in misura adeguata, due moli di acetil-CoA si condensano a formare acetoacetil-CoA ($\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO-SCoA}$). Questo composto viene deacilato nel fegato e convertito in ac. acetacetico, il quale, a sua volta, dà luogo alla formazione di ac. β -idrossibutirrico e di acetone. I corpi chetonici vengono allontanati dal fegato per via ematica e, qualora la produzione sia molto elevata, non possono essere metabolizzati interamente dai tessuti periferici; si accumulano quindi nel sangue, donde vengono eliminati per la via urinaria e in parte per la via respiratoria (acetone).

In tutte quelle condizioni in cui sia insufficiente l'ossidazione dei glicidi (diabete, digiuno, diete aglicidiche) o in cui si siano esaurite le loro riserve (lavoro muscolare intenso) e l'organismo utilizza quasi esclusivamente lipidi e protidi, appare la chetonemia. Si conferma così l'antica affermazione che i grassi bruciano al fuoco degli zuccheri.

2. Funzione dietetica dei glicidi e dei lipidi. - Si è già accennato che i glicidi e i lipidi alimentari hanno sostanzialmente una duplice funzione: energetica e plastica.

Energetica in quanto forniscono all'organismo l'energia necessaria al suo funzionamento e plastica in quanto partecipano alla costituzione di essenziali strutture cellulari: ac. nucleici (riboso e desossiriboso), glicolipidi del tessuto nervoso (galattoso e acidi grassi), membrane cellulari (fosfolipidi), strutture di protezione e di sostegno di numerosi organismi animali e vegetali (mucopolisaccaridi, cellulose, cere).

Accanto a queste ben note funzioni ne va ricordata

un'altra: l'azione di risparmio sulle proteine, azione questa, in effetti, assai più marcata per i glicidi che per i lipidi.

In conseguenza della semplice somministrazione di glicidi, nell'uomo e negli animali è stata osservata riduzione dell'eliminazione di N con le urine. Perché questa azione di risparmio dei glicidi sulle proteine possa esplicarsi, è necessario che essi siano introdotti contemporaneamente con i protidi o, al massimo, a distanza di non più di 4 ore.

Alla base di questo effetto specifico dei glicidi sul metabolismo proteico è, secondo Munro (1964), l'insulina, che, allontanando temporaneamente gli aminoacidi liberi dal torrente circolatorio, ne favorisce la deposizione nei muscoli in forma di proteine labili.

Secondo altri, questa azione di risparmio, esplicata dai glicidi, e in parte anche dai lipidi, potrebbe essere riferibile ad una azione ritardante sulla dinamica gastrointestinale, che comporterebbe un rallentamento dei tempi di svuotamento gastrico e dell'assorbimento: è noto come una digestione prolungata e un ritardato assorbimento possano migliorare l'utilizzazione delle proteine alimentari.

Altri AA. ritengono invece che i glicidi, somministrati contemporaneamente ai protidi, favoriscano la sintesi proteica, fornendo precursori necessari alla sintesi di aminoacidi non essenziali, eventualmente assenti dalla dieta. E infatti, in animali trattati con citrato d'ammonio marcato si è rilevato aumento della ritenzione dell'N solo nel caso della contemporanea somministrazione di glicoso: ciò starebbe ad indicare che l'esoso favorisce l'utilizzazione dell'N ammoniacale per la sintesi di aminoacidi (Hoberman e Graff, 1950).

I glicidi proteggono gli aminoacidi dalla demolizione: se ad un animale si somministrano contemporaneamente glicoso e glicina, quest'ultima è ritenuta in gran parte, anziché essere convertita rapidamente in urea (Handler, Kamin e Harris, 1949). *In vitro* è stato dimostrato che prodotti intermedi del metabolismo glicidico e lipidico, quali il lattato, il succinato e il piruvato, inibiscono la deaminazione degli aminoacidi. Senza contare che alcuni metaboliti dei glicidi e dei lipidi possono fornire legami altamente energetici per la fosforilazione degli aminoacidi o per altre tappe della sintesi proteica che richiedono l'apporto di energia.

3. Funzione dietetica delle proteine. - La razione alimentare di un uomo o di un animale deve necessariamente contenere un minimo di proteine, al di sotto del quale non è possibile andare pena la morte dell'individuo, né più né meno come nel caso del digiuno assoluto.

La reale importanza delle proteine consiste nel fatto che esse, senza eccezioni, partecipano a tutti i processi fisiologici a qualsiasi livello di organizzazione biologica, dai virus all'uomo. Le proteine rappresentano, inoltre, la sola fonte di N e di S degli organismi viventi. E infatti, mentre i lipidi, come si è visto, possono originarsi nell'organismo dai glicidi e questi ultimi dalle proteine, le proteine possono formarsi solo a partire dagli aminoacidi forniti con gli alimenti.

Malgrado la molteplicità delle loro funzioni, le proteine hanno molte caratteristiche in comune. Sono tutte costituite da un limitato numero di aminoacidi, sono tutte sintetizzate dalle cellule con un processo analogo e notevolmente complesso, che richiede un'elevata quantità d'energia e l'intervento di numerosi enzimi, sono tutte in equilibrio dinamico e pertanto si rinnovano continuamente.

Alla luce delle considerazioni suesposte è facilmente intuibile che l'organismo ha assoluta necessità di disporre di un continuo apporto di proteine dall'esterno.

L'organismo elimina azoto attraverso le urine, le feci e la cute. L'azoto eliminato con le feci proviene in parte dalle proteine alimentari e in parte dalle secrezioni digestive e dagli epiteli di sfaldamento: in un uomo adulto a dieta aproteica l'eliminazione d'azoto per questa via ammonta a ca. 1 g al giorno. L'azoto escreto attraverso le urine e la cute proviene dal catabolismo delle proteine.

La differenza fra l'azoto ingerito con gli alimenti e quello eliminato con le feci, le urine e la cute prende il nome di *bilancio dell'azoto*. Quando l'azoto eliminato risulta eguale a quello introdotto si dice che l'organismo è in «equilibrio d'azoto»; quando l'escrezione è inferiore all'introduzione il bilancio è *positivo*; nel caso inverso, infine, il bilancio è *negativo*.

Delle tre vie di eliminazione sopraindicate, la più importante dal punto di vista quantitativo è quella urinaria. L'organismo è capace di regolare l'eliminazione dell'N ai più diversi livelli di introduzione, ad ognuno dei quali il bilancio è in equilibrio. Ciò sta a significare che l'organismo tende a realizzare l'equilibrio dell'azoto, indipendentemente dalla quantità che ne ingerisce con gli alimenti, mantenendo il catabolismo a livello dell'introduzione.

Tuttavia, al disotto di un certo livello critico di introduzione, questa regolazione non è più possibile, cosicché, continuando l'organismo a perdere azoto, il bilancio diviene negativo. Appare evidente, quindi, che per raggiungere l'equilibrio dell'azoto è necessario l'apporto di un minimo di proteine; una volta però che l'equilibrio sia stato raggiunto, esso si può stabilire a diversi livelli, tanto più alti quanto maggiore è l'introduzione.

Durante l'accrescimento, la gravidanza e l'allattamento, il bilancio dell'azoto è di norma positivo, anche in condizioni di alimentazione proteica abbondante, in quanto l'organismo ne trattiene una parte per la sintesi di nuove strutture.

A questo punto, stabilita la necessità da parte degli organismi viventi di disporre di proteine in quantità adeguate (v. anche sotto), resta da prendere in considerazione un altro aspetto non meno importante del problema, quello cioè del valore nutritivo delle proteine. Due fattori, infatti, condizionano i bisogni proteici: il fattore *quantità* e il fattore *qualità*.

Il valore nutritivo di una proteina dipende sostanzialmente dalla sua digeribilità e dalla sua utilizzabilità a livello metabolico.

La digeribilità si esprime con un coefficiente detto di «utilizzazione digestiva» (C.U.D.):

$$\text{C.U.D.} = \frac{Na}{Ni} = \frac{Ni - (Nf - Nfe)}{Ni} \times 100$$

dove: Na = N assorbito; Ni = N ingerito; Nf = N fecale; Nfe = N fecale endogeno.

Il C.U.D. per i protidi di origine animale è molto alto (tra 90 e 98); per i protidi di origine vegetale è sempre minore e in relazione inversa con il contenuto di cellulosa dell'alimento.

L'utilizzazione metabolica di una proteina dipende dalla composizione in aminoacidi e in particolare dal contenuto di quegli aminoacidi che vengono definiti *essenziali* in quanto l'organismo non ha la capacità di sintetizzarli in misura adeguata. Essi sono: isoleucina, leucina, lisina, fenilalanina, metionina, treonina, triptofano e valina, nonché, limitatamente al periodo dell'accrescimento, arginina e istidina.

La fenilalanina (aminoacido aromatico) e la metionina

(aminoacido solforato) nell'organismo possono convertirsi, rispettivamente, in tirosina e cistina, aminoacidi non essenziali. È evidente che tirosina e cistina, se presenti nella dieta in quantità adeguate, esercitano un'azione di risparmio nei confronti dei due aminoacidi essenziali loro precursori.

Per il passato, in base alla distinzione degli aminoacidi in essenziali e non essenziali, le proteine alimentari venivano classificate in *complete* e *incomplete*.

Per *complete* venivano intese le proteine contenenti in giusta proporzione tutti gli aminoacidi essenziali; per *incomplete* quelle prive o carenti di uno o più di detti aminoacidi. Secondo questa distinzione, proteine complete sarebbero quelle dell'uovo, del latte e della carne, incomplete la zeina del mais (priva di lisina e povera di triptofano) e la gelatina (priva di triptofano).

Le proteine incomplete, da sole, non sono capaci di soddisfare i bisogni proteici di un individuo adulto o in accrescimento ed è quindi necessario integrarle con altre che forniscano gli aminoacidi mancanti.

L'aminoacido essenziale carente o del tutto assente in una proteina alimentare limita l'utilizzazione degli altri aminoacidi essenziali anche se presenti in eccesso, e viene pertanto chiamato aminoacido *limitante*.

Ad es., se a giovani ratti si somministra una dieta sintetica, soddisfacente dal punto di vista energetico e del contenuto di principi nutritivi, ma nella quale l'unica fonte di N è costituita da gliadina, proteina del frumento povera di lisina, si ha dapprima arresto dell'accrescimento e poi perdita di peso. È sufficiente aggiungere lisina in quantità adeguate per avere immediata ripresa dell'accrescimento. Questo sta a significare che, a causa dello scarso contenuto, la lisina limita l'utilizzazione degli altri aminoacidi essenziali, i quali, anziché essere impiegati a fini plastici, sono in massima parte ossidati: aumentando progressivamente la percentuale di lisina nella dieta, aumenta corrispondentemente l'utilizzazione plastica degli altri aminoacidi da parte dell'organismo.

La distinzione delle proteine in complete e incomplete appare oggi troppo semplicistica e limitativa. Attraverso l'identificazione dell'aminoacido limitante e la determinazione del suo contenuto è possibile stabilire una gerarchia tra le diverse proteine alimentari, attribuendo ad ognuna di esse un punteggio numerico, detto *indice chimico* o *proteico* (*chemical score*).

Per calcolare l'indice chimico di una qualsiasi proteina, se ne deve determinare anzitutto la composizione quantitativa in singoli aminoacidi essenziali (nonché in tirosina e cistina). Dopodiché, di ogni aminoacido si calcola il contenuto percentuale rispetto a quello dello stesso aminoacido in una proteina di riferimento. Questa può essere rappresentata o da una combinazione ideale di aminoacidi (CTP, combinazione tipo provvisoria della FAO, 1958) o dalle proteine dell'uovo intero (FAO/WHO, 1965). L'aminoacido della proteina in esame, il cui contenuto percentuale, rispetto alla proteina di riferimento, è minore, rappresenta l'aminoacido limitante, e il relativo valore percentuale rappresenta l'indice chimico.

L'indice chimico consente di formulare previsioni circa l'utilizzazione degli aminoacidi, soltanto ad assorbimento avvenuto, senza però fornire alcuna indicazione sulla digeribilità della proteina.

Malgrado l'indubbia utilità di questo indice, per stabilire il reale valore nutritivo di una proteina è più opportuno utilizzare i cosiddetti indici biologici. Tra questi si ricorda il *coefficiente di efficacia proteica* o P.E.R. (*protein efficiency ratio*), che è basato sullo studio delle curve di accrescimento di lotti di animali (in genere ratti) alimentati con diete contenenti la proteina di cui si vuole

saggiare la qualità. Il P.E.R. indica il guadagno in peso corporeo per g di proteina ingerita:

$$\text{P.E.R.} = \frac{\text{aumento di peso in g}}{\text{quantità di proteina ingerita in g}}$$

Per una corretta determinazione di questo indice, la razione deve essere soddisfacente dal punto di vista energetico e la proteina in esame deve essere somministrata in quantità corrispondenti ai bisogni dell'animale (né in eccesso né in difetto).

I valori che si ottengono con questo metodo sono applicabili anche ad animali onnivori monogastrici come l'uomo, in termini ovviamente relativi e non assoluti.

Il P.E.R. è l'indice biologico di più agevole determinazione, presenta però due inconvenienti: in primo luogo sussiste sempre il pericolo della non diretta corrispondenza tra l'aumento del peso corporeo e l'aumento delle proteine dell'organismo; in secondo luogo questo coefficiente non è selettivo, non consentendo di distinguere la reale influenza di ognuno dei due fattori che condizionano il valore nutritivo di una proteina, e cioè della digeribilità e della utilizzabilità a livello metabolico.

I valori di P.E.R. sono più elevati per gli alimenti di origine animale: il campo di variazione è compreso tra 3,8 (uovo intero) e 2,8 (latte vaccino). Il P.E.R. per gli alimenti di origine vegetale varia tra 0,8 e 2,3.

Oltre che sulle curve di accrescimento, gli indici biologici possono basarsi sullo studio del bilancio dell'azoto. In questo caso è necessario raccogliere quantitativamente e separatamente urine e feci e su di esse procedere a determinazioni del contenuto di N. L'esperienza va eseguita in due fasi:

— in una prima fase, si calcola l'eliminazione di N con le urine e con le feci in animali alimentati con una dieta aproteica, si da valutare esattamente l'N d'origine endogena eliminato con gli escreti;

— in una seconda fase, si somministra una dieta equilibrata, contenente la proteina in esame in quantità tale da assicurare l'equilibrio dell'N e si determina anche qui l'N eliminato con le urine e con le feci.

Per *valore biologico* di una proteina s'intende la quantità di azoto assorbito che è stata ritenuta dall'organismo; il valore biologico (V.B.) si esprime pertanto così:

$$\text{V.B.} = \frac{\text{N ritenuto}}{\text{N assorbito}} = \frac{\text{Ni} - (\text{Nf} - \text{Nfe}) - (\text{Nu} - \text{Nue})}{\text{Ni} - (\text{Nf} - \text{Nfe})} \times 100$$

dove: Ni = N ingerito; Nf = N fecale; Nfe = N fecale endogeno; Nu = N urinario; Nue = N urinario endogeno.

Con il nome di *utilizzazione proteica netta* o N.P.U. (*net protein utilization*) si indica un coefficiente che esprime contemporaneamente la digeribilità di una proteina e il suo valore biologico:

$$\text{N.P.U.} = \text{C.U.D.} \times \text{V.B.} = \frac{\text{N assorbito}}{\text{N ingerito}} \times \frac{\text{N ritenuto}}{\text{N assorbito}}$$

semplificando si ha che:

$$\text{N.P.U.} = \frac{\text{N ritenuto}}{\text{N ingerito}} = \frac{\text{Ni} - (\text{Nf} - \text{Nfe}) - (\text{Nu} - \text{Nue})}{\text{Ni}} \times 100$$

Quando si procede allo studio dei bisogni di proteine dell'organismo o quando si voglia stabilire il valore nutritivo di una proteina, oltre che dell'apporto in aminoacidi essenziali, occorre tener conto di altri fattori. Tra questi, gli aminoacidi non essenziali, necessari alla biosintesi delle

proteine e di altri composti azotati dell'organismo. Infatti, in alcuni casi, nella dieta può divenire limitante l'N non essenziale. Allison (1958) e Snyderman *et al.* (1962) hanno ad es. dimostrato che, per assicurare in un adulto l'equilibrio dell'azoto con proteine dell'uovo o del latte, bisogna somministrarne una quantità più che doppia di quella effettivamente necessaria a soddisfare i bisogni di aminoacidi essenziali. Si è ritenuto pertanto opportuno riferire il contenuto di aminoacidi essenziali in una proteina al contenuto totale di aminoacidi: questa relazione si esprime con il rapporto E/T, cioè in mg di aminoacidi essenziali (E) per g di N totale (T).

Il rapporto E/T è in genere maggiore per le proteine d'origine animale; per molte proteine vegetali, peraltro, il rapporto è discretamente elevato, raggiungendo in qualche caso valori molto prossimi a quelli delle proteine animali.

Un altro fattore deve essere preso in considerazione: il valore energetico della razione. È stato ampiamente dimostrato (cf. Munro, 1964) che se la razione alimentare è insoddisfacente dal punto di vista energetico, si riduce l'utilizzazione delle proteine. Keys *et al.* (1950) in soggetti adulti hanno osservato che la riduzione del contenuto energetico della razione da 3500 a 1600 kcal *pro die*, operata solo a spese di glicidi e lipidi, si accompagna ad aumento dell'eliminazione di N per le urine, fino a negatività del bilancio. Tale fenomeno persiste per tutto il periodo di somministrazione della dieta ipocalorica. D'altra parte, ritenzione di N fino a positività del bilancio si può avere nell'adulto semplicemente aumentando il valore energetico di una razione, già in partenza soddisfacente sotto il profilo calorico e qualitativo. Risultati analoghi ottennero Munro e Naismith (1953) nel ratto e Rosenthal e Allison nel cane (1951) e nel ratto (1956).

Dai risultati di queste esperienze appare evidente come una razione energeticamente insufficiente possa di per sé sola indurre uno stato di deplezione proteica e pertanto aggravare un'eventuale situazione di carenza.

Nella valutazione del contenuto proteico di un regime dietetico è utile perciò esprimere detto contenuto non tanto in valori ponderali quanto in termini di «calorie nette d'origine proteica per 100 kcal della razione» (NDpCal% = *net dietary protein calories per cent*); tenendo conto anche dell'aspetto qualitativo, questa relazione si esprime nel modo seguente:

$$\text{NDpCal\%} = \frac{\text{Calorie d'origine proteica} \times 100}{\text{Calorie totali metabolizzabili}} \times \text{NPU}$$

Una razione che fornisca meno dell'8% delle calorie in forma di proteine utilizzabili è insoddisfacente per il bambino, se meno del 7,5% è insoddisfacente per la gestante e la nutrice, se meno del 5% è insoddisfacente per l'adulto.

Tra i fattori che influiscono sul valore nutritivo delle proteine, oltre ai glicidi e ai lipidi (v. sopra), vanno ricordati le vitamine e i sali minerali.

Per quanto concerne le prime, si deve distinguere tra un effetto secondario proprio di tutte le vitamine e un effetto specifico peculiare per alcune di esse.

In via generale, le carenze vitaminiche sono caratterizzate da un rallentamento dell'accrescimento e quindi da diminuita utilizzazione delle proteine.

Alcune vitamine del gruppo B intervengono invece direttamente sul metabolismo delle proteine: la riboflavina e la niacina nelle reazioni di deaminazione ossidativa degli aminoacidi, la piridossina nelle reazioni di transaminazione, i folati e le cobalamine nelle reazioni di transmetilazione. Le cobalamine entrano inoltre nella costituzione del

cosiddetto *fattore proteico animale* (F.P.A.), che sembrerebbe giocare un ruolo importante nei fenomeni dell'accrescimento animale.

In alcune proteine si troverebbero poi delle sostanze a struttura tripeptidica, le *strepogenine*, le quali agendo sinergicamente con gli aminoacidi ne favorirebbero l'utilizzazione.

Sulla utilizzazione metabolica delle proteine intervengono anche gli elementi minerali, in particolare il sodio, il potassio e il fosforo.

Fattori esogeni non alimentari che possono influire sul valore nutritivo delle proteine sono ancora il calore e gli antibiotici.

Tutti i trattamenti termici che provocano diminuzione della digeribilità degli alimenti si accompagnano ad una corrispondente diminuzione del valore nutritivo delle proteine.

Il trattamento termico può influenzare sfavorevolmente la qualità proteica di quegli alimenti che contengano in gran quantità zuccheri riducenti. Difatti, sotto l'azione del riscaldamento, le molecole di aminoacidi e di zuccheri possono condensarsi, dando luogo ad un composto di addizione tra il gruppo amminico libero di un aminoacido e il gruppo aldeidico o chetonico di uno zucchero; attraverso meccanismi di disidratazione e di scissione si formano delle premelanoidine, le quali per condensazione e successiva polimerizzazione danno origine a delle melanine insolubili (reazione di Maillard). Ovviamente in questo processo di imbrunimento non enzimatico si ha riduzione della qualità proteica del prodotto, a causa dell'inattivazione di alcuni aminoacidi essenziali, quali la lisina e l'arginina (diamminoacidi).

Non sempre però il trattamento termico influisce sfavorevolmente sul valore nutritivo delle proteine: infatti l'autoclavatura della soia permette la liberazione simultanea di tutti gli aminoacidi; con l'idrolisi enzimatica, al contrario, la metionina si libera assai più lentamente rispetto agli altri aminoacidi e, pertanto, il valore nutritivo ne risulta notevolmente diminuito rispetto all'autoclavatura.

In condizioni standard ben definite, alcuni antibiotici (come la penicillina, la bacitracina, la terramicina e l'eritromicina), se somministrati con la dieta, possono influenzare positivamente l'utilizzazione delle proteine alimentari, pur non possedendo effetti specifici sulla sintesi proteica.

Esperienze eseguite sugli animali con miscele purificate di aminoacidi hanno dimostrato che l'efficacia di queste miscele è condizionata dalla contemporaneità dell'assunzione di tutti gli aminoacidi. Ad es. se ad un ratto si somministrano contemporaneamente, oltre che in adeguata misura, i dieci aminoacidi considerati indispensabili per questo animale, esso si accresce normalmente; nel caso, invece, la miscela venga ripartita in due dosi, ciascuna di cinque diversi aminoacidi, e queste due dosi vengano somministrate a qualche ora di distanza l'una dall'altra, l'accrescimento si arresta. In esperienze simili è anche possibile dimostrare la necessità che siano presenti contemporaneamente non solo gli aminoacidi essenziali, ma anche i non essenziali. Infatti se l'N non essenziale della razione non è sufficiente, risulta molto limitata l'utilizzazione di proteine anche di valore nutritivo elevato.

Come si è accennato più sopra, il valore nutritivo delle diverse proteine alimentari è condizionato dal contenuto di aminoacidi essenziali; si è visto anche come alcune proteine siano addirittura prive di uno o più aminoacidi essenziali. Peraltro, in natura, non esiste alcun alimento che sia completamente privo di un aminoacido essenziale; infatti gli alimenti sono costituiti da miscele di proteine che tendono a integrarsi vicendevolmente. Ad es. nel mais,

oltre alla zeina, priva di lisina e povera di triptofano, esiste una globulina, la zeanina, che avendo un contenuto discreto di lisina, compensa in parte la totale assenza dell'aminoacido nell'altra proteina.

Quello della mutua integrazione costituisce un aspetto assai importante delle proteine sotto il profilo nutrizionale: infatti il valore biologico di una miscela di due proteine è sempre superiore alla media dei valori biologici delle singole proteine. Ad es., le proteine del frumento sono carenti di lisina e quelle dei fagioli carenti di aminoacidi solforati; miscelando i due alimenti si ottiene un prodotto con valore biologico più elevato di quello calcolabile aritmeticamente, in quanto le proteine dell'uno forniscono gli aminoacidi carenti dell'altro e viceversa. Al limite, se due proteine fossero prive di due diversi aminoacidi essenziali (ad es. di lisina l'una e di triptofano l'altra) ma contenessero in adeguata misura tutti gli altri, il loro valore biologico sarebbe zero; per contro una miscela 1:1 di queste due proteine avrebbe valore biologico 100, in quanto l'aminoacido mancante dell'una sarebbe compensato dal corrispondente aminoacido dell'altra e viceversa.

Nelle pagine precedenti si è fatto rilevare che ad una corretta impostazione della razione ottimale di proteine concorrono diversi fattori: alcuni inerenti le proteine stesse (*quantità e qualità*), altri inerenti la razione alimentare globale, che deve essere soddisfacente sia dal punto di vista energetico che del contenuto di altri principi nutritivi.

Nel tentativo di giungere ad una soddisfacente definizione dei bisogni proteici in passato sono state proposte diverse espressioni, quali ad es. quelle di bisogno *minimo*, di bisogno *medio*, di bisogno *ottimale* (FAO, 1958). Tali espressioni si rivelano, per altro, di scarso interesse pratico: infatti, se è vero che i bisogni di proteine di un determinato individuo adulto, in buono stato di salute e di nutrizione, si collocano ad un ben preciso livello e solo a quello, è anche vero che questo livello varia notevolmente tra un individuo e l'altro. Ne consegue che nel definire i bisogni nutritivi di un gruppo di popolazione occorre tener conto di questa variabilità interindividuale.

È sulla base di questi fatti che i bisogni di principi nutritivi vengono usualmente espressi, a livello di aggregazione, in termini di *razioni raccomandate*, intendendo per razione raccomandata di un nutriente il livello di assunzione «atto a mantenere in buono stato di salute quasi tutta la popolazione» (FAO/WHO, 1965, 1967, 1970); in particolare, la FAO/WHO suggerisce di determinare i livelli raccomandabili sulla base dei bisogni individuali medi, maggiorati del doppio della deviazione standard.

Il concetto di razione raccomandata merita comunque ulteriori precisazioni.

È nozione comune che i consumi energetici in difetto o in eccesso rispetto agli effettivi bisogni dell'organismo si accompagnano a modificazioni del peso corporeo e sono potenzialmente dannosi.

Nella formulazione delle *razioni raccomandate di calorie* è quindi necessario procedere ad un'attenta valutazione dei bisogni energetici «medi» della popolazione, distribuita per sesso e per classi d'età.

Nel caso delle proteine, invece, mentre sappiamo perfettamente che un loro eventuale deficit è causa di gravi turbe metaboliche, non disponiamo di prove certe che stiano a dimostrare che un loro eccesso sia, almeno entro certi limiti, di danno per l'organismo. Partendo da questa considerazione, la FAO/WHO ha recentemente proposto (1973) di formulare le *razioni raccomandate di proteine* non tanto sulla base dei bisogni *medi* della popolazione,

TAB. II. LIVELLI PROTEICI DI SICUREZZA PROPOSTI DALLA FAO/WHO, DISTRIBUITI PER SESSO E PER ETÀ, E RELATIVE CORREZIONI IN RELAZIONE ALLA QUALITÀ PROTEICA DELLA RAZIONE

(da FAO/WHO, 1973)

Classi d'età	Peso corporeo (kg)	Livelli proteici di sicurezza		Livelli corretti per proteine di diversa qualità (g/pro capite/pro die)		
		g/kg pro die	■ pro capite pro die	Indice proteico 80*	Indice proteico 70*	Indice proteico 60*
Lattanti 6-11 mesi	9,0	1,53	14	17	20	23
Bambini 1-3 anni	13,4	1,19	16	20	23	27
4-6 anni	20,2	1,01	20	26	29	34
7-9 anni	28,1	0,88	25	31	35	41
Adolescenti — maschi						
10-12 anni	36,9	0,81	30	37	43	50
13-15 anni	51,3	0,72	37	46	53	62
16-19 anni	62,9	0,60	38	47	54	63
— femmine						
10-12 anni	38,0	0,76	29	36	41	48
13-15 anni	49,9	0,63	31	39	45	52
16-19 anni	54,4	0,55	30	37	43	50
Uomo adulto	65,0	0,57	37	46	53	62
Donna adulta	55,0	0,52	29	36	41	48
Gestante (1)			+9	+11	+13	+15
Nutrice (2)			+17	+21	+24	+28

* La correzione per regimi proteici di qualità diversa rispetto alla proteina di riferimento si opera moltiplicando per 100 i livelli proteici di sicurezza e dividendoli per l'indice chimico della proteina effettivamente consumata. Ad es. per la classe d'età 6-11 mesi, il livello proteico di sicurezza ammonta a 14 g di proteina di riferimento, corrispondente a $(14 \times 100)/70 = 20$ g di proteina avente indice proteico 70. A titolo di esempio si riportano gli indici di alcune proteine: uovo intero = 100; latte di donna = 100; latte di mucca = 85; semi di soia = 74; sesamo = 50; mais = 49; miglio = 63; riso brillato = 67; frumento intero = 53.

(1) a partire dalla seconda metà della gravidanza.

(2) per i primi 6 mesi d'allattamento.

quanto di stabilire, per i due sessi ■ per le diverse classi d'età, i livelli di consumo capaci di soddisfare i bisogni fisiologici della maggior parte degli individui in buono stato di salute (*consumi proteici di sicurezza*). Ovviamente questi *livelli di sicurezza* sono necessariamente più elevati dei *bisogni proteici medi*.

Nella tab. II sono indicati i livelli proteici di sicurezza proposti dalla FAO/WHO (1973) per le diverse classi d'età e per i due sessi.

V. anche: ACQUA (I, 305); BIOELEMENTI (II, 2243); IDRI-CO-MINERALE RICAMBIO; VITAMINE.

Bibliografia

- Allison J. B., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1958, **69**, 1059.
 Cahn T., Houget J., *C. R. Acad. Sci.*, 1960, **251**, 452.
 FAO, *Protein Requirements*, Report of a FAO Expert Committee, FAO Nutr. Stud. No. 16, 1958 Roma.
 FAO WHO, *Protein Requirements*, Report of a Joint FAO/WHO Expert Group, FAO Nutr. Meet. Rep. Ser. No. 37, Roma; WHO Techn. Rep. Ser. No. 301, 1965, Genève.
 FAO WHO, *Requirements of Vitamin A, Thiamine, Riboflavine, and Niacin*, Report of a Joint FAO/WHO Expert Group, FAO Nutr. Meet. Rep. Ser. No. 41, Roma; WHO Techn. Rep. Ser. No. 362, 1967, Genève.

FAO/WHO, *Requirements of Ascorbic Acid, Vitamin D, Vitamin B₁₂, Folate, and Iron*, Report of a Joint FAO/WHO Expert Group, FAO Nutr. Meet. Rep. Ser. No. 47, Roma; WHO Techn. Rep. Ser. No. 452, 1970, Genève.

FAO/WHO, *Energy and Protein Requirements*, Report of a Joint FAO/WHO Ad Hoc Expert Committee, FAO Nutr. Meet. Rep. Ser. No. 52, Roma; WHO Techn. Rep. Ser. No. 522, 1973, Genève.

Ganong W. F., *Review of Medical Physiology*, 1969, 4 ed., Lange, Los Altos.

Garrow J. S., Hawes S. F., *Brit. J. Nutr.*, 1972, **27**, 211.

Handler P., Kamin H., Harris H., *J. Biol. Chem.*, 1949, **179**, 283.

Hoberman H. D., Graff J., *J. Biol. Chem.*, 1950, **186**, 373.
 Keys A., Brozek J. et al., *The Biology of Human Starvation*, I, 1950, Univ. Minnesota Press, Minneapolis.

Munro H. N., *General Aspects of the Regulation of Protein Metabolism by Diet and by Hormones*, in Munro H. N., Allison J. B., *Mammalian Protein Metabolism*, I, 1964, Academic Press, New York, London, p. 381.

Munro H. N., Naismith D. J., *Biochem. J.*, 1953, **54**, 191.

Murlin J. R., Lusk G., *J. Biol. Chem.*, 1915, **22**, 15.

Passmore R., *Proc. Nutr. Soc.*, 1971, **30**, 122.

Passmore R., Ritchie F. J., *Brit. J. Nutr.*, 1957, **11**, 79.

Rosenthal H. L., Allison J. B., *J. Nutr.*, 1951, **44**, 423.

Rosenthal H. L., Allison J. B., *J. Agr. Food Chem.*, 1956, **4**, 792.
 Rubner M., *Sitzungsber. Königl. Bayer. Akad. Wissenschaft Phys.-Math. Kl.*, 1885, **15**, 452.

DIETETICA

Schneider H., *What Has Happened to Nutrition?*, in Ingle D. J. ed., *Life and Disease*, 1963, Basic Books, New York.
 Sinclair H. M., *Vitamins Hormones*, 1948, 6, 101.
 Snyderman S. E., Holt L. E. et al., *J. Nutr.*, 1962, 78, 57.

GIOVANNI BATTISTA PANATTA

I bisogni nutritivi in rapporto all'età, agli stati fisiologici, al clima, all'attività fisica e mentale

La razione alimentare deve coprire, come è stato già illustrato, i bisogni nutritivi dell'organismo. Questi variano sotto il profilo sia quantitativo che qualitativo in funzione di vari fattori quali, in particolare:

- a) l'età;
- b) alcuni stati fisiologici, quali la gestazione e l'allattamento;
- c) il clima;
- d) l'attività fisica svolta sia come lavoro che come sport.

Influenza dell'età

1. *Sul bisogno energetico.* - Il bisogno energetico dell'individuo adulto può subire modifiche con il passare degli anni per i seguenti motivi:

- 1) riduzione del metabolismo basale;
- 2) diminuzione dell'attività fisica;
- 3) variazioni di peso o di composizione corporea;
- 4) incremento nella prevalenza di malattie e invalidità.

La diminuzione della massa corporea attiva, nella cosiddetta età di mezzo, e la conseguente riduzione del dispendio energetico basale comporta in questo periodo della vita una tendenza all'aumento di peso per accumulo di grasso.

Per quanto riguarda l'attività fisica, mentre si hanno soltanto insignificanti modifiche dai 20 ai 40 anni, dopo questa età le variazioni sono più sensibili nel senso di una riduzione di tale attività evidente anche nelle occupazioni che richiedono un modesto impegno fisico. Tenendo conto di questi dati, il Comitato di esperti congiunto FAO/WHO per i bisogni energetici e proteici ha raccomandato di considerare invariato il bisogno energetico dell'uomo e della donna dai 20 ai 39 anni di età e di prendere, in considerazione una diminuzione del 5% per ogni decade di età fra i 40 e i 59 anni e del 10% dai 60 ai 69, suggerendo infine una ulteriore riduzione del 10% per l'età di 70 anni e oltre (tab. III).

2. *Sui bisogni qualitativi.* - L'influenza dell'età sulle modifiche dei bisogni qualitativi è limitata in particolare al periodo dell'accrescimento e riguarda soprattutto le proteine. Il maggior bisogno di proteine durante lo sviluppo è dovuto essenzialmente a due fattori: deposizione di nuova sostanza tessutale, come è dimostrato dall'aumento di peso, e aumento delle concentrazioni di N nell'organismo per effetto della cosiddetta « maturazione » dell'organismo.

L'apporto proteico con la dieta, pertanto, è, a parità di peso, superiore nei primi mesi di vita per decrescere gradualmente con il passare degli anni. Nella tab. II sono riportati i bisogni proteici in funzione dell'età e delle varie condizioni fisiologiche per tre diversi livelli di valore biologico delle proteine stesse secondo il Comitato di esperti FAO/WHO.

Per quanto riguarda gli altri bisogni qualitativi, le razioni giornaliere raccomandate, comprese quelle italiane, prevedono qualche lieve riduzione con il passare degli anni soltanto per alcuni principi alimentari come la niacina, la tiamina, la riboflavina.

Si tratta però di modeste riduzioni che automaticamente accompagnano la prevista riduzione calorica, cioè globale,

TAB. III. BISOGNO ENERGETICO MEDIO GIORNALIERO DI SOGGETTI ADULTI MODERATAMENTE ATTIVI, ALLE DIVERSE ETÀ (IL PESO CORPOREO È QUELLO DELL'UOMO DI RIFERIMENTO)

(da FAO/WHO, 1973)

Età (anni)	uomo di 65 kg kcal (MJ)	donna di 55 kg kcal (MJ)	% del riferimento
20-39	3000 (12,5)	2200 (9,2)	100
40-49	2850 (11,9)	2090 (8,7)	95
50-59	2700 (11,3)	1980 (8,3)	90
60-69	2400 (10,0)	1760 (7,4)	80
70-79	2100 (8,8)	1540 (6,4)	70

della dieta. Va anzi sottolineato che spesso nei soggetti anziani possono verificarsi stati di subcarezza vitaminica sia per la riduzione calorica del loro regime alimentare sia per concomitanti fenomeni di malassorbimento secondario in un certo senso proprio dell'età.

Influenza degli stati fisiologici

Due stati fisiologici propri del sesso femminile, la gestazione e l'allattamento, modificano i bisogni energetici.

La gestazione comporta un maggiore bisogno energetico da un lato per l'accrescimento del feto e della placenta nonché di altri tessuti materni interessati, dall'altro per l'aumento del costo energetico dei movimenti della madre, il cui peso corporeo è aumentato.

Nell'ultimo trimestre di gestazione il metabolismo basale risulta aumentato di ca. il 20%. Poco meno della metà dell'intero costo energetico di una gravidanza (valutato in circa 80.000 kcal) viene immobilizzato sotto forma di deposito di grassi il cui peso si aggira intorno ai 4 kg su un guadagno totale di peso di 12,5 kg.

Il grasso, la cui deposizione s'inizia nel primo periodo della gravidanza, costituisce una riserva fisiologica di energia che può essere impiegata nell'ultimo periodo di gravidanza quando i bisogni del feto aumentano rapidamente ovvero durante l'allattamento. Quest'ultimo comporta, secondo le stime del Comitato *ad hoc* di esperti FAO-WHO (1973), un bisogno energetico extra di ca. 550 kcal al giorno.

La gestazione e l'allattamento comportano un aumento considerevole del bisogno di proteine: di conseguenza la dieta dovrà contenere, in aggiunta all'apporto normale, un supplemento commisurato come segue:

gestazione: prime	10 settimane	1 g	al giorno
successive	10	4 g	al giorno
»	9	8 g	al giorno
»	9	9 g	al giorno

Tali supplementi sono stati calcolati come proteine del latte o delle uova; per proteine di origine diversa occorre fare le opportune correzioni come precisato nella tab. II.

Influenza del clima

L'influenza del clima sulla dieta viene spesso sopravvalutata.

È comunque opinione molto diffusa che il clima freddo stimoli l'appetito e che, viceversa, il caldo lo deprima,

sebbene non esistano sufficienti osservazioni sperimentali che dimostrino questo assunto.

In prima approssimazione sembrerebbe logico pensare che quando la temperatura ambientale si eleva la quantità di calore necessario prodotto dall'organismo corporeo debba diminuire e che accada il contrario quando la temperatura ambientale decresce.

In realtà non dobbiamo dimenticare che la temperatura corporea è regolata soprattutto da un meccanismo fisico anziché chimico. La costanza della temperatura corporea è determinata, cioè, non tanto dall'aumento o dalla diminuzione, a seconda dei casi, della quantità di calore prodotto bensì dalla regolazione del calore disperso sia mediante i processi naturali di vasocostrizione, vasodilatazione ed evaporazione, sia mediante mezzi artificiali che vanno dalla composizione del vestiario ai vari sistemi di aerazione, riscaldamento e condizionamento dell'aria nei locali di soggiorno e di abitazione.

In un clima caldo appare evidente come sia più indicato aumentare la dispersione di calore anziché diminuirne la produzione introducendo una quantità troppo modesta di alimenti.

È in base a questo concetto che nelle zone tropicali il regime alimentare, riferito a quella categoria di abitanti che sia paragonabile per censo alla media europea, non è sensibilmente inferiore, per l'aspetto calorico, a quello degli abitanti delle zone a clima temperato.

È stato anche accertato che il metabolismo basale nei tropici non è molto diverso rispetto alle zone a clima temperato; sembra che la diminuzione si aggiri intorno al 10%. Ciò significa che il lavoro muscolare ai tropici richiede un quantitativo leggermente inferiore di alimenti. Sebbene sia difficile dettare norme, sembra tuttavia opportuna una diminuzione delle razioni raccomandate intorno al 5-10% in località nelle quali la temperatura media annuale sia superiore ai 25 °C.

Poiché in clima caldo i lavori che comportano una considerevole attività muscolare danno luogo ad una notevole sudorazione (in casi estremi è stata riscontrata l'eliminazione anche di 10 litri al giorno) è indispensabile che venga reintegrata la quota idrica insieme a quella salina.

A questo riguardo è da tenere presente che Harvey e McCance dimostrarono nel 1954 che la perdita del 5% di acqua corporea provoca malessere, la perdita del 10% è invalidante e quella del 25% è mortale. Per quanto riguarda i sali deve essere in particolar modo ripristinata la perdita del cloruro di sodio la cui carenza porta alla comparsa di crampi muscolari.

Nei climi freddi, essendo necessaria una maggiore produzione di calore, è preferibile che la maggior quantità di calorie da introdurre sia rappresentata dai grassi.

Per una stessa località l'influenza della stagione sulla quantità e qualità del bisogno alimentare è, in linea di massima, analoga a quella del clima, sebbene di entità minore.

È da ricordare, a questo proposito, che il consumo di cibi e bevande calde nella stagione fredda e viceversa di cibi e bevande fredde nella stagione calda riveste un significato psicologico più che fisiologico.

Un litro di acqua gelata, infatti, sottrae appena 37 kcal al corpo e un volume eguale di una bevanda calda, ingerita a 45 °C apporta soltanto 8 kcal, quantità del tutto trascurabili.

Effetto dell'attività fisica e mentale

L'effetto dell'attività fisica sul regime alimentare riguarda soprattutto l'apporto calorico di quest'ultimo. Circa la metà del dispendio energetico di una persona che svolge un'attività fisica moderata viene utilizzata per mantenere

in vita il proprio organismo e costituisce il metabolismo basale. L'aliquota restante viene utilizzata dai muscoli per l'esecuzione di lavoro consistente in gran parte nel far muovere la massa corporea e in misura minore in lavoro esterno.

È opportuno non dimenticare, a questo proposito, che i muscoli utilizzano energia anche per mantenere la posizione del corpo. Con discreta approssimazione il dispendio energetico giornaliero di un individuo che sia impiegato in una società di tipo urbano può essere diviso in tre periodi di circa 8 h ciascuno e cioè un periodo di riposo a letto, un periodo trascorso lavorando e un periodo dedicato ad attività ricreative e comunque non lavorative. Il dispendio energetico delle ore trascorse a letto è all'incirca quello del metabolismo basale, vale a dire 500 kcal per 8 h. Per quanto concerne, invece, il dispendio energetico dovuto al lavoro e alle attività ricreative, esso è determinato dal tipo e dalla natura di questi.

Un lavoro sedentario comporta un dispendio di ca. 900 kcal in 8 h; per un lavoro che richieda un'attività fisica moderata le kcal necessarie salgono approssimativamente a 1200, per arrivare a 1800, sempre per un periodo di 8 h, in caso di lavoro che comporti un considerevole impegno fisico.

A titolo orientativo si riporta di seguito una classifica di varie attività lavorative elencate in funzione dell'impiego energetico chiesto, ripresa dal rapporto FAO/WHO « Energy and Protein Requirements » n. 52, 1973.

Attività leggere:

Uomini: impiegati, professionisti, commessi di negozio.

Donne: impiegate, casalinghe (le cui case siano per altro fornite di elettrodomestici), insegnanti e professioniste.

Attività moderate:

Uomini: operai di industrie leggere, studenti, operai dell'industria edile (esclusi quelli addetti ai lavori pesanti), molti agricoltori, militari non impiegati in esercitazioni, pescatori.

Donne: operaie di industrie leggere, casalinghe senza l'aiuto di elettrodomestici, studenti, commesse dei magazzini all'ingrosso.

Attività pesanti:

Uomini: talune categorie di agricoltori, manovali, boscaioli, reclute militari e militari impegnati in esercitazioni, minatori, operai delle acciaierie.

TAB. IV. DISPENDIO ENERGETICO (in kcal/8 h) E BISOGNO ALIMENTARE CORRISPONDENTE (in kcal/24 h) PER VARIE ATTIVITÀ FISICHE

(da « Report on Recommended Intakes of Nutrients for the United Kingdom », 1969)

	ATTIVITÀ		
	sedentario	moderate	pesanti
	kcal/8 h	kcal/8 h	kcal/8 h
Dispendio energetico in letto	500	500	500
al lavoro	900	1200	1800
in attività non lavorative	800-1800	800-1800	800-1800
	kcal/24 h	kcal/24 h	kcal/24 h
Bisogno energetico alimentare	2200-3200	2500-3500	3100-4100
Bisogno energetico raccomandato per il gruppo	2700	3000	3600

Donne: talune categorie di lavoratrici agricole, danzatrici, atlete.

Attività eccezionalmente pesanti:

Uomini: spaccapietre, fabbri.

Donne: addette ai lavori di costruzione.

Nella tab. IV sono riportati i dispendi energetici riferiti a uomini, per varie attività fisiche, con i corrispondenti bisogni alimentari.

Per quanto riguarda le attività intellettuali non risulta a tutt'oggi dimostrato che esse comportino un apprezzabile aumento del bisogno energetico. Quest'ultimo può risultare leggermente aumentato per un incremento della tensione muscolare che talvolta accompagna il lavoro intellettuale.

Bibliografia

Dept. of Health and Social Security, *Report on Public Health and Medical Subjects n. 120 Recommended Intakes of Nutrients for the United Kingdom* (1969), H.M.S.O., London.

FAO/WHO Energy and Protein Requirements, *Report of a Joint FAO/WHO and ad hoc Expert Committee, FAO Nutr. Meet. Rep. Ser. N. 52*, Roma; *WHO Techn. Rep. Ser. N. 522*, 1973, Geneva.

Food and Nutrition Board - National Research Council, *Recommended Dietary Allowances, 8th revision* (1973), National Academy of Sciences, 1974, Washington.

Mason E. D., Jacob M. K., Munkyr V., *Indian J. Med. Res.*, 1965, 53, 309.

McCance R. A. et al., in Davidson S., Passmore R., Brock J. F., *Human Nutrition and Dietetics*, 1972, Churchill, Livingstone, London.

Patwardhan V. N., *Nutrition in India*, 1962, Hind Kitabs, Bombay.

ERMANN LANZOLA

Note di dietetica applicata

Principi elementari per l'elaborazione della dieta

Si è visto, nei paragrafi precedenti, che i bisogni nutritivi variano in funzione di vari fattori, quali l'età, il peso fisiologico, l'attività fisica, etc.; orbene, si può pervenire ad una stima dei bisogni alimentari, energetici e materiali, di qualsiasi individuo di ambo i sessi, partendo dai bisogni alimentari propri di un « uomo » e di una « donna » di riferimento ed applicando di volta in volta, per i singoli casi concreti, gli opportuni fattori di correzione.

Secondo il rapporto del Comitato di esperti della FAO/WHO sui bisogni energetici e proteici, l'uomo e la donna di riferimento sono soggetti ipotetici di età, dimensioni corporee e attività fisica definiti, utilizzati allo scopo di calcolare i bisogni energetici di popolazione mediante opportune correzioni da apportare in base ai singoli pesi corporei, alle diverse attività fisiche e all'età.

Questi soggetti sono inquadrati come segue:

a) *Uomo di riferimento*: ha un'età compresa tra 20 e 39 anni e pesa 65 kg. È in buona salute e fisicamente abile ad un lavoro attivo. La sua giornata è così ripartita: per 8 h è occupato ad un lavoro che comporta un'attività fisica moderata; trascorre 8 h a letto dormendo o riposando, 4-6 h stando seduto o muovendosi per attività molto leggere, e infine è impegnato per 2 h in passeggiate, in ricreazione attiva o in lavori domestici.

b) *Donna di riferimento*: ha anch'essa un'età tra 20 e 39 anni, è in buona salute e pesa 55 kg. Può essere impiegata per 8 h in lavori domestici, in un'attività di tipo indu-

TAB. V. BISOGNI ENERGETICI DI UOMINI E DONNE IN FUNZIONE DEL PESO CORPOREO E DELL'ATTIVITÀ FISICA. VALORI ESPRESSI IN KCAL. ETÀ 20-39 ANNI

(da FAO/WHO, 1973, modificata)

Peso corporeo kg	Attività leggera		Attività moderata		Attività pesante		Attività molto pesante	
	uomini	donne	uomini	donne	uomini	donne	uomini	donne
40		1440		1600		1880		2200
45		1620		1800		2120		2480
50	2100	1800	2300	2000	2700	2350	3100	2750
55	2310	2000	2530	2200	2970	2600	3410	3000
60	2520	2160	2760	2400	3240	2820	3720	3300
65	2700	2340	3000	2600	3500	3055	4000	3575
70	2940	2520	3220	2800	3780	3290	4340	3850
75	3150		3450		4050		4650	
80	3360		3680		4320		4960	

La correzione per l'età va eseguita sul valore corrispondente al peso e all'attività considerata tenendo presenti le seguenti percentuali di decremento per le classi di età sottoriportate:

40-49	95%	del valore trovato
50-59	90%	» » »
60-69	80%	» » »
70-79	70%	» » »

TAB. VI. PESI CORPOREI OTTIMALI

(da B. Suy-Grand in « Science et vie » - n. hors-serie, 1972)

ALTEZZA (cm)	UOMINI Circonferenza del polso (in cm)			DONNE Circonferenza del polso (in cm)		
	16	16-20	20	14	14-18	18
180	65-70 kg	68-75 kg	72-81 kg	61-65 kg	64-70 kg	68-76 kg
170	58-62 »	61-67 »	64-73 »	54-58 »	56-63 »	60-68 »
160	51-54 »	54-59 »	57-64 »	48-51 »	50-55 »	54-61 »

stiale leggera, ovvero in un altro lavoro moderatamente attivo. Trascorre anch'essa 8 h a letto, riposando o dormendo, 4-6 h sta seduta o si muove per attività molto leggere e per 2 h passeggia, svolge un'attività ricreativa o è occupata in lavori domestici.

I bisogni energetici dell'uomo e della donna di riferimento sono stati rispettivamente fissati in 3000 e 2200 kcal giornaliere.

Sebbene lo scopo primario dell'uomo e della donna di riferimento sia quello di consentire il calcolo dei bisogni nutritivi, soprattutto energetici, di popolazioni e non di singoli soggetti, tuttavia il concetto può essere applicato, con una certa cautela, anche per conoscere i bisogni energetici di individui con caratteristiche diverse da quelli di riferimento, adottando opportune correzioni che più frequentemente si riferiscono all'età e al peso.

A proposito di quest'ultimo parametro occorre fare attenzione a non prendere per buono il peso effettivo, reale, del soggetto bensì il peso che il soggetto dovrebbe avere, se non l'ha, in base alla sua altezza e, se possibile, anche alla propria costituzione corporea.

Per quanto riguarda l'attività fisica la necessità di apportare correzioni non si verifica così spesso, in quanto al giorno d'oggi si può dire che la grande maggioranza della popolazione svolge un'attività fisica moderata, analoga come intensità a quella prevista per i due soggetti di riferimento; tale correzione, peraltro, si rende necessaria qualora i soggetti in esame svolgano un'attività fisica scarsa oppure intensa sia sotto forma di lavoro che di attività sportiva.

Nella tab. V sono riportati i bisogni calorici, in funzione del grado di attività fisica svolta, per entrambi i sessi e per classi di peso corporeo.

Le correzioni per l'attività fisica possono essere apportate tenendo presente la classifica basata sull'entità dello sforzo richiesto dalle singole attività specificate a col. 110 e i valori riportati nella tab. V e tenendo comunque presente che secondo Christensen i bisogni calorici corrispondenti alle varie attività fisiche, elencate in ordine alla loro intensità, sono i seguenti:

Attività fisica eccezionalmente pesante:	oltre 12,5 kcal/min
» » molto pesante	» 10,5 kcal/min
» » pesante	» 7,5 kcal/min
» » moderata	» 5,0 kcal/min
» » leggera	» 2,5 kcal/min

Per determinare il peso ottimale si può impiegare la classica formula di Lorentz:

$$P_u = A - 100 - \frac{A - 150}{4}$$

$$P_d = A - 100 - \frac{A - 150}{2}$$

dove P_u = peso ottimale per l'uomo; P_d = peso ottimale per la donna

A = statura in cm

che consente di ottenere risultati sufficientemente approssimati soprattutto se si tiene conto della costituzione dell'individuo (normotipo, longitipo, brachitipo) cioè a dire, in ultima analisi, della componente scheletrica. Più semplicemente si può ricorrere a tabelle, quale ad es. la tab. VI, nella quale i pesi ottimali sono il risultato di indagini condotte da compagnie di assicurazione americane e sono correlati, a parità di ogni altro fattore, con il minore tasso di mortalità. In tale tabella è tenuto anche conto della costituzione scheletrica, determinata dalla circonferenza del polso.

Stabilito, dunque, quale è il bisogno energetico di un uomo o di una donna, rimane da vedere come tale bisogno vada coperto mediante apporto di protidi, lipidi e glicidi, ovvero, in altri termini, quale è la percentuale calorica da assegnare rispettivamente ai protidi, ai lipidi e ai glicidi.



Fig. 1. Percentuali di proteine apportate dai vari gruppi di alimenti, in un regime alimentare normale.

DIETETICA

Ricordando che 1 g di protidi e 1 g di glicidi sviluppano circa 4 kcal nette nell'organismo umano e che i grassi forniscono 9 kcal è anche facile trasformare tali percentuali in valori ponderali. Nello schema seguente viene trascritta una ripartizione consigliata, ai fini di un buon equilibrio alimentare, tra protidi, lipidi e glicidi.

	% delle calorie alimentari giornaliere
Protidi totali	10-12%
Lipidi	25-30%
Glicidi	55-65%

La percentuale delle proteine animali sulle proteine totali non deve essere inferiore al 25% e mantenersi possibilmente sul valore ottimale del 50%. La percentuale delle kcal da alcol (da sottrarre all'aliquota dei glicidi) non deve superare il 10%.

Utilizzando le tavole di composizione degli alimenti (v. ALIMENTI) è pertanto possibile elaborare delle diete adeguate alle necessità di singoli individui o di collettività omogenee.

Bibliografia

- Christensen E. H., in Floyd & Welford, *Ergonomics Soc., Sympos. on Fatigue*, 1953, Lewis, London.
 Durnin J. V. G. A., Passmore R., *Energy, Work and Leisure*, 1967, Heinemann, London.
 Goodhart R. S., Shils M. E., *Modern Nutrition in Health and Disease*, 1973, Lea & Febiger, Philadelphia.

ERMANN LANZOLA

Qualità e quantità degli alimenti

In una alimentazione sana, equilibrata, basata su cibi in gran parte naturali, il problema della qualità degli alimenti occupa un posto di rilevante importanza. Agli alimenti si richiedono in pratica tre tipi di qualità:

- 1) qualità nutritive, cioè valore nutritivo, calorico, proteico, minerale, vitaminico;
- 2) qualità organolettiche, cioè le proprietà con cui gli alimenti impressionano gli organi di senso, vale a dire la vista, il gusto, l'odorato e il senso tattile;
- 3) qualità economiche e di simbolo, che possono essere espresse in termini di criteri socioeconomici.

È proprio in funzione di questi tre tipi di qualità che il consumatore opera una scelta nell'acquisto degli alimenti e vale pertanto la pena di esaminarle in breve una per una.

1. *Qualità nutritive.* - Si tratta di qualità misurabili. Un alimento deve apportare una certa quantità di calorie e di principi alimentari («nutrienti») indispensabili allo sviluppo e al mantenimento dell'organismo umano. Nei grafici delle figg. 1 e 2 è illustrato l'apporto percentuale, rispettivamente di proteine e di calorie, provenienti da vari gruppi di alimenti, in un regime alimentare normale.

Spesso, purtroppo, il valore nutritivo di un alimento non viene tenuto nel giusto conto dal consumatore, che si lascia invece trascinare nell'acquisto da altre considerazioni e da altri fattori legati alle qualità precisate al punto 2) e soprattutto al punto 3).

Ciò deriva dal fatto che l'uomo non ha realmente coscienza dei suoi effettivi bisogni nutrizionali, cioè a livello biochimico, se non in particolari eccezionali situazioni come ad es. in caso di grave denutrizione (fame) o disidratazione (sete). In effetti l'uomo, avendo conservato, anche

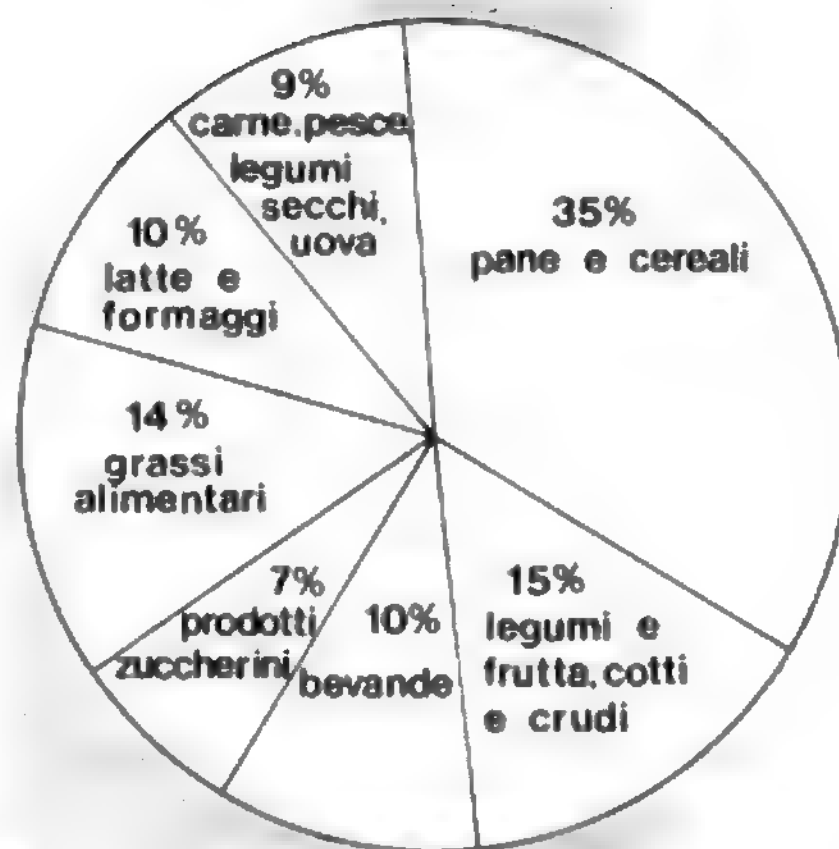


Fig. 2. Percentuali caloriche apportate dai vari gruppi di alimenti, in un regime alimentare normale.

nel settore nutrizionale, l'attitudine fisiologica dell'individuo primitivo che, analogamente agli animali selvaggi, non poteva regolare i propri pasti ad orari predeterminati, è tuttora in grado di resistere per alcune settimane senza mangiare, e per un tempo molto più lungo se riceve un apporto alimentare pari a ca. 1/4 dei propri bisogni.

Così si spiega, ad es., il fenomeno apparentemente contrastante che si verifica in numerose situazioni per cui meno si mangia e meno si ha fame e, viceversa, più si mangia e più si potrebbe mangiare.

Recenti ricerche sulla bioenergetica hanno dimostrato che modifiche del tono muscolare, della temperatura corporea, dell'emotività, dell'entità delle secrezioni digestive ed endocrine possono comportare l'adattamento e la sopravvivenza dell'uomo a variazioni di $\pm 50\%$ dell'apporto alimentare che gli è proprio.

2. *Qualità organolettiche.* - Una sostanza che sia sprovvista di «gusto» non sembra neppure un alimento. Nella comune accezione la parola gusto sta a designare il complesso delle percezioni che nascono dalla bocca al momento del contatto con l'alimento; in realtà si tratta di due tipi di percezione del tutto diverse e cioè sapore e odore. Quattro sono i sapori fondamentali che vengono distinti: dolce, acido, amaro e salato, e per ciascuno di essi vengono apprezzate anche differenze di concentrazione. La capacità di apprezzare gli odori è molto più selettiva: sono infatti decine di migliaia gli odori che possono essere apprezzati e distinti gli uni dagli altri. È noto che le sensazioni che derivano dai caratteri organolettici degli alimenti possono variare secondo lo stato ormonale; il desiderio o la sazietà per il sodio, ad es. dipendono dallo stato delle ghiandole surrenali, mentre il tasso degli ormoni sessuali è capace di far variare le singole soglie di percezione.

Tenendo conto della considerevole complessità di una nomenclatura basata sulle qualità organolettiche, alcuni AA. hanno proposto di distinguere soltanto 2 categorie di alimenti:

- 1) alimenti a gusto standardizzato, senza variazioni, che il consumatore trova così come se li attende;

2) alimenti di tipo artigianale con impronta speciale del gusto, diversa da produttore a produttore e da zona a zona.

Queste due categorie di alimenti, lungi dall'essere in antitesi tra loro, si compensano vicendevolmente.

3. *Qualità economiche e di simbolo.* - L'uomo riceve dall'ingestione di alimenti una sensazione di benessere in generale e piacevoli sensazioni gustative in particolare. Si determina così un legame psicologico con il cibo che ne influenza la scelta e porta sovente ad acquistare gli alimenti più costosi ma non sempre più nutrienti. A questa scelta non sono estranee neppure malintese implicazioni sociali, che portano a identificare in questo o in quell'alimento di elevato valore economico un simbolo di prestigio. È anche a queste correlazioni psicologiche, per altro molto complesse e profonde, tra l'uomo e il cibo, che sono attribuibili alcuni errori alimentari cui sarà accennato in seguito.

Per quanto riguarda la qualità degli alimenti, intesa in senso merceologico, essa non presenta particolari difficoltà di apprezzamento se si tengono presenti alcuni criteri che definiscono tale qualità per ciascun alimento. Si veda, a tale proposito, la voce ALIMENTI.

Frequenza e distribuzione dei pasti

I concetti e le abitudini che riguardano la distribuzione dei pasti nel corso della giornata appaiono notevolmente diversi tra i vari popoli, in funzione di tradizioni radicate nel tempo, legate a particolari condizioni socioeconomiche e culturali.

Sotto il profilo scientifico il problema è stato affrontato nel 1935 da Haggard e Greenberg negli U.S.A., dove, come è noto, si consumano abitualmente 3 pasti al giorno. A questo proposito venne programmata una serie di esperienze su diverse categorie di persone quali analisti di laboratorio, insegnanti, bambini, operai: i risultati evidenziarono che l'efficienza muscolare, l'incremento di efficienza nell'eseguire determinati lavori, l'assenza sia del senso di fatica sia dell'irritabilità, venivano raggiunti nel più alto grado quando venivano consumati 5 pasti al giorno, tre dei quali erano i soliti pasti convenzionali (colazione, pranzo e cena) e gli altri due erano spuntini consumati durante gli intervalli.

Tali risultati sono stati di volta in volta confermati e smentiti da altri AA. La discordanza può tuttavia essere messa in relazione con il fatto che in nessuna di queste esperienze si è cercato di dare il giusto rilievo al fattore psicologico il quale, viceversa, può spiegare molti, se non tutti, i benefici risultati ottenuti con una frequente distribuzione dei pasti.

Nella distribuzione dei pasti, peraltro, hanno importanza non soltanto la frequenza con cui gli stessi vengono consumati ma altresì la natura e il tipo degli alimenti consumati.

Hutchinson, in una rassegna dei risultati ottenuti intorno a questo problema, sottolinea i seguenti punti:

1) gli spuntini rimangono nello stomaco per un tempo relativamente più lungo rispetto ai pasti normali, ma non esiste alcuna dimostrazione che a causa di ciò si verifichi un maggiore assorbimento;

2) l'ingestione di cibo non è mai seguita da un aumento dell'attività fisica; può essere, invece, seguita da una diminuzione di questa se la quantità consumata in una sola volta è considerevole;

3) fatta eccezione, ma non sicuramente, per la 1ª colazione, l'ingestione di alimenti non è seguita da alcun aumento significativo della produttività lavorativa o delle *performances* atletiche;

4) lunghi periodi tra i singoli pasti possono dare luogo a

condizioni nervose quali stanchezza, irritabilità, e diminuita concentrazione;

5) ai pasti abbondanti fanno generalmente seguito mancanza di coordinazione e indisposizione per il lavoro sia fisico che mentale, di natura molto complesse;

6) l'efficienza più elevata viene pertanto raggiunta molto probabilmente consumando pasti piccoli ma frequenti;

7) un regime dietetico di 6 pasti al giorno, tipico al giorno d'oggi di molte popolazioni, rappresenta verosimilmente la soluzione migliore prevenendo da un lato gli effetti sfavorevoli di lunghi intervalli fra i pasti e, dall'altro, il consumo di pasti troppo abbondanti.

Pyke, al quale bisogna riconoscere una considerevole esperienza per quanto concerne l'alimentazione dei lavoratori in Gran Bretagna, conclude, invece, con le affermazioni seguenti:

a) posto che il regime alimentare sopperisca ai bisogni dell'individuo, il numero dei pasti nei quali tale regime viene ad essere suddiviso non sembra di importanza capitale;

b) i nutrizionisti devono tenere a mente che l'efficienza lavorativa oltre che dalla dieta è influenzata da numerosi altri fattori.

Si può pertanto proporre come regola che ciascun pasto copra i bisogni energetici fino al momento del pasto successivo. In questo modo si evita, da un lato, immagazzinamento di energia sotto forma di grasso e, d'altro lato, viene ad essere limitata la distruzione tessutale legata alla mobilitazione dei protidi per il dispendio energetico. A seguito dei risultati delle misure riguardanti il dispendio energetico in funzione di svariate attività è possibile calcolare tali bisogni. Secondo Passmore il dispendio energetico è di 1 kcal/min durante il sonno. Per attività non lavorative tale dispendio ammonta a 2-3 kcal/min, e infine, durante il lavoro, è di 1,5-3 kcal/min.

Ad es. per un soggetto che svolga un lavoro sedentario dalle 8 di mattina a mezzogiorno e dalle 13 alle 17, che dorma dalle 22 alle 6 e consumi i propri pasti alle 7, alle 12 e alle 20 e che conduca un'attività fisica considerevole nelle ore in cui non lavora, si può stimare che il dispendio energetico sia il seguente:

540	kcal	dalle	7	alle	12
1180	»	»	12	»	20
1020	»	»	20	»	7

Il totale è di 2640 kcal e la ripartizione in pasti potrebbe essere la seguente:

1ª colazione	20%	delle	calorie
2ª colazione	40%	»	»
cena	40%	»	»

Tuttavia, ricordando che l'uomo si trova in condizioni fisicamente scadenti nel periodo di tempo immediatamente successivo ad un pasto abbondante, il pasto del mezzogiorno potrebbe essere ridotto al 35% delle calorie e quello della sera aumentato al 45%.

La riduzione calorica del pasto di mezzogiorno potrebbe per altro essere compensata da spuntini di modesta entità nelle pause del lavoro. Tali spuntini dovrebbero essere poveri di proteine e ricchi di glicidi e, pertanto, la razione protidica del pasto di mezzogiorno (soprattutto proteine animali: carne, pesci, uova, e formaggi) dovrebbe essere lasciata inalterata cioè restare intorno al 35-40% delle razioni raccomandate.

È evidente, tuttavia, che per raggiungere tale equilibrio, al fine della tutela della propria salute, è indispensabile che ogni individuo abbia una conoscenza adeguata dei problemi alimentari.

Errori alimentari

Come ben dice Mischa Titiev, non esiste società, inclusa quella occidentale, nella quale la scelta degli alimenti sia stata fatta sulla base della maggior convenienza nei riguardi delle necessità nutritive del corpo umano tenuto conto delle disponibilità alimentari esistenti nel proprio ambiente. Gli antropologi, infatti, trovano che le scelte « le preferenze per i vari alimenti sono basate, più spesso di quanto non si creda, su valori simbolici, convenzionali, che nulla hanno a che vedere con le proprietà nutritive. Come esempio di questa dissociazione tra errate abitudini alimentari e potere nutritivo degli alimenti può essere citato il caso, paradossale, verificatosi alcuni anni or sono, della destinazione alla produzione di sapone, da parte del Pakistan, di intere partite di formaggio rilavorato inviato dagli Stati Uniti d'America in quella regione, quale contributo per alleviare la fame, in quanto il sapore e la consistenza di tale tipo di formaggio non erano accettati alla popolazione soccorsa.

Del resto l'alimentazione è un'operazione tanto fondamentale da divenire comprensibile che, ancora ai nostri giorni, caratterizzati dall'impronta delle conquiste scientifiche e tecnologiche, questo processo, mediante il quale cibi estranei al nostro corpo divengono carne della nostra carne, sia rimasto, almeno parzialmente, avvolto nell'alone di magie e di preconcetti ereditati dal passato.

Gli errori che vengono commessi in alimentazione possono essere dovuti: a) ad ignoranza; b) a motivi religiosi o di superstizione; c) a malafede; d) a motivi psicologici e sociali.

Appartengono al primo gruppo quegli atteggiamenti che portano ad escludere dall'alimentazione determinati cibi, ad es. perché « fanno ingrassare » o perché « non nutrono » o perché « provocano il rachitismo », ignorando che molto spesso certe condizioni, come l'obesità, sono il risultato di quantità consumate di cibi più che della loro qualità e che in un'alimentazione multivariata ogni alimento può trovare il suo posto.

In questa categoria rientrano i tipici errori di chi crede che gli alimenti surgelati siano meno nutritivi dei corrispondenti cibi freschi o di chi pensa che mangiare la testa dei pesci faccia bene al cervello; in effetti che il nostro cervello contenga un'elevata quantità di fosforo, analoga a quella presente nei pesci, non significa che esso vada in carenza se la dieta ne è deficiente o che il cervello dei ritardati mentali o degli smemorati contenga meno fosforo di quanto ce ne sia in quello degli individui intelligenti o dotati di buona memoria. Talora gli errori vengono effettuati dal profano per una cattiva interpretazione di determinati risultati scientifici. Così ad es. la nozione che pochi milligrammi di tiamina dimostrano di svolgere un'azione sorprendente su un piccione polinevritico e che la carenza di Vit. A o di Vit. D provoca danni gravi in un bambino può portare a ritenere che qualche tavoletta di ac. ascorbico rappresenti un'ottima terapia del raffreddore o che qualche milligrammo di tiamina, preso quotidianamente, guarisca i reumatismi.

L'ignoranza in molti casi viene spesso coperta da pseudodottrine come quella riguardante la dieta vegetariana o la dottrina macrobiotica orientale, secondo cui l'uomo appare sottomesso a forze antagoniste qualificate (Yin e Yang) e il regime alimentare che viene proposto si confonde con la filosofia. In questo ultimo caso per altro ci si trova in pieno nella seconda categoria di errori, alla quale appartiene anche il « tabù » presente in certe religioni, verso la carne di maiale.

Che questi errori possano riuscire perniciosi alla salute dell'uomo non vi è dubbio. Nel caso della dieta macro-

biotica si è giunti persino a riscontrare qualche caso di scorbuto.

Gli errori del terzo gruppo infine possono essere provocati dalla malafede di produttori che ricorrono a forme di propaganda tali da creare confusione di comprensione (tipica la propaganda per certi oli di semi, definiti magri [sic!] o leggeri, che genera nel pubblico la convinzione che trattasi di oli a potere calorico meno elevato rispetto agli altri oli di semi o all'olio di oliva e pertanto dotati della proprietà di non fare ingrassare a parità di quantità). Altro tipo di propaganda scorretta è quella relativa a prodotti, ad es. cioccolate, che fornirebbero una quantità considerevole di « energia » inducendo in questo modo il consumatore ad identificare « energia » con « vigore ». A questo stesso gruppo appartengono però anche gli errori che trovano la loro origine nell'atteggiamento psicologico che porta a differenziare le classi sociali anche in base a determinati simboli di prestigio. In questo modo il salmone affumicato diventa il segno distintivo di una classe sociale superiore, mentre la trippa appartenerrebbe al mondo delle classi sociali inferiori.

Sebbene la scienza dell'alimentazione abbia raggiunto numerose e importanti conquiste, l'atteggiamento dell'uomo comune di fronte ai problemi alimentari, anche nei paesi ad elevato tenore di vita, rimane in molti casi vincolato da preconcetti e da abitudini, talora perfino da superstizioni, che soltanto una idonea, intelligente opera di educazione alimentare potrà concorrere a far superare. Ed è sorprendente che ai giorni nostri, mentre si avvia ad essere superato il tabù del sesso, rimanga ancora, in gran parte inesplorato, il tabù dell'alimentazione.

Bibliografia

- Clarke R. P., De Jongh H., Joki J. N., *Manpower*, 1943, 1, 30.
Haggard H. W., Greenberg L. A., *Diet and Physical Efficiency*, 1935, Yale Univ. Press, New Haven.
Haldi J., Wynn W., *J. Nutr.*, 1947, 33, 287.
Hutchinson R. C., *Nutr. Abstr. Rev.*, 1972, 22, 283.
Pyke M., *Industrial Nutrition*, 1950, Macdonald & Evans, London.
Pyke M., *Food and Society*, 1968, Murray, London.
Tremolieres J., Serville Y., Jacquot R., *Manuel élémentaire d'alimentation humaine*, II, 1972, ESF, Paris.

ERMANNO LANZOLA

Educazione alimentare

« Persuadere la gente a seguire abitudini alimentari corrette assomiglia un po' al lancio di un ponte attraverso un fiume. Da un lato vi è l'educatore con un considerevole bagaglio di cognizioni in campo nutrizionale, che egli considera utile divulgare. Dall'altro vi è il pubblico, preso dalle proprie occupazioni, che segue la propria strada e non avverte la necessità degli insegnamenti dell'educatore. L'educatore è pertanto costretto a trovare un metodo di comunicazione, un mezzo che lo porti a dividere le proprie conoscenze con la gente ma in maniera tale che esse possano essere assimilate altrimenti non risultano di alcun aiuto. Senza comunicazione non vi può essere educazione ».

Con queste espressioni s'inizia una pregevole guida dedicata alla preparazione e all'uso di mezzi visivi per l'educazione nutrizionale preparata dalla FAO nel 1968 e in queste frasi sono in realtà condensati gli scopi e le difficoltà dell'educazione alimentare.

Questa, come si è già accennato, ha come obiettivo fondamentale quello di divulgare nel pubblico a vari livelli sociali e alle varie età, dall'età scolare agli individui adulti, i principi di una sana, corretta nutrizione. Intesa in questo senso l'educazione alimentare è tanto più necessaria in quanto gli alimenti e l'alimentazione sono oggetto, si potrebbe dire da sempre, di preconcetti e di idee errate.

In particolare modo oggi la diffusione dei *mass-media* e l'esasperata propaganda come mezzo di concorrenza tra imprese varie, appartenenti ad un medesimo settore, in molti

casi contribuiscono a disorientare e a diseducare il consumatore anziché a completare in modo obiettivo le sue conoscenze. Né è da credere che l'educazione alimentare sia utile soltanto alle classi meno abbienti e socialmente meno evolute; è invece proprio nelle classi sociali economicamente più elevate, nelle quali spesso si osservano regimi alimentari di abbondanza se non addirittura di spreco, che l'educazione alimentare può portare a correggere abitudini errate e svolgere così un ruolo di primo piano nella prevenzione di molte malattie croniche di tipo degenerativo.

Secondo Beal (1959) e Bohlen e Rogers (1962) gli stadi progressivi attraverso i quali passa l'educazione in generale sono costituiti da:

- 1) informazione: il soggetto viene informato di una nuova idea o di un nuovo procedimento;
- 2) interesse: l'informazione è stata uno stimolo sufficientemente forte da provocare la ricerca di ulteriori informazioni sullo stesso argomento;
- 3) valutazione: il soggetto compie un confronto tra i vantaggi e gli svantaggi che gli possono derivare da tutto ciò che ha appreso;
- 4) esperienza: l'utilità di quanto gli è stato insegnato viene saggiata in via sperimentale, con una prova sia pure modesta;
- 5) adozione (o rifiuto): il soggetto inserisce o meno quanto ha appreso nelle sue abitudini ordinarie.

Anche l'educazione alimentare può dirsi completa solo quando viene raggiunto lo stadio n. 5.

L'educazione alimentare può essere svolta a vari gradi di intervento dalle scuole elementari sino all'università: per quanto riguarda quest'ultima, particolare attenzione viene rivolta alle facoltà di medicina dalle quali devono uscire medici sufficientemente preparati in scienza dell'alimentazione, che possano fungere da educatori alimentari a livello elevato.

È appena il caso di accennare che l'educazione alimentare, dopo un'ampia premessa sui principi generali della nutrizione umana, deve sottolineare in modo particolare gli aspetti più attinenti alle varie situazioni e condizioni locali: essa, pertanto, sarà diversa a seconda che sia rivolta a popolazioni ad elevato tenore di vita, caratterizzate per lo più da errori dietetici per eccesso, ovvero a popolazioni di zone nelle quali esistono fenomeni di carenza che possono essere corretti mediante un'alimentazione razionale sia pure condotta nell'ambito delle disponibilità alimentari esistenti.

Per quanto riguarda l'educazione di coloro che già sono in possesso di un diploma professionale, i vari comitati, istituti *ad hoc* dalle organizzazioni internazionali, nonché gli studiosi riuniti in un seminario dedicato a questo argomento nel 1970 si sono trovati d'accordo nel proporre il seguente programma:

- 1) Nozioni basilari di scienza dell'alimentazione ivi compresi accenni alla storia e all'evoluzione dei concetti che la informano; fisiologia, biochimica, microbiologia e patologia in relazione alla nutrizione applicata; composizione degli alimenti; bisogni quantitativi e qualitativi; malattie da carenza.
- 2) Cognizioni elementari sull'importanza degli aspetti economici, agricoli e sociologici nei riguardi degli alimenti e della nutrizione.
- 3) Conoscenza delle tecniche d'indagine dei problemi nutrizionali quali: inchieste sullo stato di nutrizione, sulle disponibilità alimentari, indagini sui consumi e sulle abitudini alimentari, rapporti tra tali studi e le inchieste economiche, sociologiche, agricole e demografiche.
- 4) Conoscenza delle misure pratiche che possano essere adottate per migliorare i consumi alimentari e la nutrizione, e dei principi che governano e condizionano l'educazione alimentare.
- 5) Cognizioni sulla pianificazione, l'amministrazione, la valutazione dei programmi nel quadro della politica alimentare.

Per i bambini che frequentano le scuole, se lo scopo dell'educazione alimentare rimane ovviamente immutato, i metodi da seguire appaiono notevolmente diversi e correlati all'età dei bambini stessi. I bambini cominciano a imparare attraverso i contatti pratici con il mondo che li circonda e pertanto l'insegnante può, per iniziare, riportarsi proprio a quello che i bambini mangiano abitualmente aiutandosi con semplici questionari che abituano il bambino a tenere conto degli alimenti che ingerisce. Successivamente, con l'ausilio di mezzi audiovisivi, anche semplici, quali registratori, cartoni disegnati,

carte da gioco con figure che rappresentano i vari alimenti, etc., i bambini vengono portati gradualmente ad apprendere i principi di una sana, corretta alimentazione.

Le conoscenze sulla nutrizione umana, assimilate sino dall'infanzia, potranno essere utili all'individuo adulto anche per difendersi dalle distorsioni che presentano molti messaggi pubblicitari nel settore alimentare.

Soltanto il cittadino che ha acquisito una buona conoscenza dei principi e delle norme della nutrizione umana può, infatti, non recepire messaggi pubblicitari volutamente scorretti o per lo meno inesatti, che vengono impiegati per convincere all'acquisto di prodotti alimentari.

Bibliografia

- Beal G. M., Bohlen J. M., *The Diffusion Process*, Ames, Iowa State College, Special Rep. n. 18, 1957, in Brumer E. D. et al., *A Review of Adult Education Research*, Chicago Adult Education Association of the U.S.A., 1959, p. 15.
- FAO, *Rep. of the Symposium on Education and Training in Nutrition in Europe*, Bad Hamburg Germany 2-11 dec. 1959, Rome Nutr. Meet. Rep. Ser. n. 26.
- FAO/WHO Expert Committee on Nutrition Sixth Rep., Rome FAO Nutrition Meet. Rep. Ser. n. 32, 1962.
- Holmes A. C., *Visual Aids in Nutrition Education. A Guide to their Preparation and Use*, 1968, FAO, Roma.
- Joint UNICEF/WHO Seminar on the Teaching of Nutrition in Mediterranean Countries, Hacettepe 10-18 dec. 1970.
- Platt B. S., Angadette A., Maynard L. A., *Report of a Joint FAO/WHO/UNICEF Survey of Education and Training in Nutrition*, 1962, FAO, Roma.
- Rogers E. M., *Diffusion of Innovations*, 1962, Free Press, New York.

ERMANN LANZOLA

DIETILAMIDECARBOPIRIDINA: V. NICETAMIDE.

DIETOTERAPIA

F. *diétothérapie*. - I. *dietotherapy*. - T. *Diätkur*. - S. *dietética*.

SOMMARIO

Definizione e premesse generali (col. 122). - Dieta liquida (col. 126). - Dieta priva di glutine (col. 127). - Dieta vegetariana (col. 128). - Dieta a basso residuo (col. 129). - Dieta ipocalorica (col. 129). - Dieta antiallergica (col. 132). - Dieta iposodica (col. 133). - Dieta ipoproteica (col. 134). - Trattamento dietetico in dialisi (col. 136). - Dieta ipolipidica (col. 136).

Definizione e premesse generali

Il considerevole progresso avveratosi nel corso degli anni più recenti nel settore della Scienza dell'alimentazione, della nutrizione umana e delle discipline affini, nonché una migliore più approfondita conoscenza dei vari processi fisiologici, fisiopatologici e metabolici che hanno luogo nell'organismo umano sia in condizione di salute ottimale che in diversi stati morbosi, hanno portato nell'ambito della dietetica (v.) ad una più precisa individuazione della *dietoterapia* dalla dietetica fisiologica.

La d. è quella branca della dietetica che riguarda le prescrizioni di alimenti a scopo terapeutico: in alcuni casi peraltro, come certe malattie del metabolismo, una d. determinata può svolgere nel contempo anche una funzione di *dietoprevenzione*: così la d. dell'obesità rappresenta anche un efficace mezzo di prevenzione nei riguardi del diabete mellito per il quale l'obesità stessa rappresenta uno dei principali fattori di rischio.

L'uso di prescrizioni di alimenti a scopo terapeutico risale a tempi antichi, ma è soprattutto con Ippocrate che vengono assegnati alle diete compiti specifici, terapeutici e profilattici.

È evidente che i tempi non consentivano di andare oltre un concetto miracolistico delle virtù della dieta nella quale più che la quantità aveva importanza il tipo e la qualità degli alimenti. Anche questo concetto prevalente della qualità degli

DIETOTERAPIA

alimenti è all'origine dei regimi *vegetariano* (esclusivamente costituito da vegetali) e *vegetariano* (meno ristretto del precedente), che hanno resistito fino ai giorni nostri pur essendo privi di fondamento scientifico.

Prescrizioni dietoterapiche si trovano nella medicina romana ad opera particolarmente di Celso (53 a. C. - 7 d. C.) che distinse gli alimenti in forti, medi e deboli e formulò alcune prescrizioni quali pane abbrustolito, carne arrostita e vini secchi negli stati febbrili, selvaggina nell'apoplezia e alimenti leggeri, vischiosi e senza acidi nell'ulcera gastrica.

Anche la medicina araba dedicò una considerevole importanza alla d. tanto da predicare per bocca di Rhazes (medico arabo vissuto tra l'850 ed il 923) che quando si può guarire con la dieta non si deve prescrivere alcun rimedio.

Nel secolo scorso, mentre già fervevano ricerche scientifiche nel settore della dietetica fisiologica, le informazioni sulla d. rimasero purtroppo ancora vincolate a pregiudizi e a criteri miracolistici al punto che, a seguito delle teorie dello psichiatra Trelot, il digiuno veniva considerato come rimedio sovrano per molte affezioni, comprese molte malattie infettive, quali la febbre tifoide, ed il concetto di *dieta* finì per identificarsi con la limitazione alimentare generica o con l'esclusione di alimenti determinati.

Sino ai primi anni di questo secolo le prescrizioni dietetiche principali consistevano (Richet) nella proibizione delle anmelle e del vino rosso ai gottosi, nella limitazione dei cibi grassi e degli zuccheri agli obesi, nell'esclusione del pane e degli zuccheri dalla dieta del diabetico, nonché nell'esclusione delle uova ai litiasici e della carne ai nefritici.

Molte antiche prescrizioni, più o meno aggiornate, sono purtroppo tuttora in vigore e in molti casi è dato di assistere alla proibizione drastica delle uova agli epatici, della carne ai nefritici, alla riduzione esagerata di amidi e zuccheri ai diabetici.

Non sono evidentemente questi i concetti moderni di una d. ragionata: questa infatti può essere stabilita soltanto partendo dai dati relativi alla patogenesi delle malattie, ed in effetti scopo della d. è proprio quello di interferire a livello del metabolismo biochimico onde ottenere modificazioni consone ad un ripristino dello stato di salute dell'individuo.

Si è già accennato come in qualche caso la d. possa identificarsi in una dietoprevenzione; al di fuori di questi casi, peraltro, possono trovare attuazione regimi dietetici che sebbene non possano essere classificati dietoterapici, rientrano nel campo più vasto della « dietologia clinica » in quanto hanno come finalità la neutralizzazione o la prevenzione di difetti metabolici costituzionali (tab. I).

Al di fuori dei casi accennati nei quali cioè d. e dietoprevenzione possono sovrapporsi o confondersi non esistono diete specifiche preventive. In realtà, la prevenzione della malnutrizione per difetto o per eccesso, e delle alterazioni metaboliche quali il diabete, si identifica con una nutrizione appropriata, cioè a dire con un regime alimentare equilibrato in tutti i principi nutritivi e adeguato alle necessità dell'individuo, regime alimentare che va inserito, pertanto, nel quadro più vasto delle buone abitudini e regole di vita.

La d., dunque, consiste nella prescrizione di una dieta normale modificata che deve peraltro apportare un numero di calorie sufficienti a mantenere il peso corporeo in limiti normali, i vari principi alimentari in quantità adeguata tale da evitare la comparsa di carenze nutrizionali e infine — ciò che non è meno importante — deve essere, nei limiti del possibile, psicologicamente accettabile per il paziente soddisfacendone i gusti e i desideri. Ad es., diverse diete cui si ricorre in alcune forme di gastropatia sono carenti di ac. ascorbico ed in altri casi si dimentica che alcuni pazienti possono presentare delle idiosincrasie per determinati alimenti. È appena il

TAB. I. DIFETTI METABOLICI COSTITUZIONALI E RACCOMANDAZIONI DIETETICHE PER LA LORO NEUTRALIZZAZIONE O PREVENZIONE

Difetti metabolici	Raccomandazioni
Fenilchetonuria	Preparazioni dietetiche e prodotti dietetici a basso tenore di fenilalanina
Galattosemia	Limitazione del latte o sua sostituzione con latti trattati con galattosidasi
Intolleranza al lattosio	Esclusione del latte o impiego di latte in cui il lattosio è stato sostituito dal glicoso e dal maltoso
Favismo (carenza di glicoso-6-fosfatodeidrogenasi)	Esclusione delle fave
Ipercolesterolemia	Grassi a elevato rapporto P/S
Intolleranza al glutine	Esclusione di cereali e sfarinati contenenti glutine.

caso di accennare, inoltre, che la dieta costituisce soltanto uno dei fattori della terapia in generale e che non sono molte le malattie nelle quali essa può svolgere un ruolo di primaria importanza. Queste forme morbose possono essere schematicamente comprese nei seguenti raggruppamenti: 1) malattie da carenza alimentare; 2) febbre e ustioni; 3) alterazioni del metabolismo, quali il diabete e l'obesità; 4) affezioni dell'apparato digerente; 5) affezioni dell'apparato cardiocircolatorio; 6) malattie renali.

Nelle tabb. II e III sono indicate, rispettivamente alcune malattie appartenenti ai gruppi suddetti, nonché alcuni sintomi di altre malattie con i relativi consigli dietetici.

Per quanto attiene, in particolare, alle malattie da carenza cioè a dire alla malnutrizione per difetto, questa può essere distinta in base al fattore nutritivo alla cui deficienza è attribuibile lo stato patologico. Il numero dei principi nutritivi, per la specie umana, è di circa 50 e quindi, in teoria, ad ognuno

TAB. II. CONDIZIONI PATOLOGICHE MIGLIORABILI CON LA DIETA
(da Davidson, Passmore e Brock)

Alterazioni	Malattia	Dietoterapia
Iperazotemia	Malattie renali	Ipoproteica
Ipoazotemia	Sindrome nefrosica	Iperproteica
Edema generalizzato	Malattie cardiache, renali ed epatiche	Iposalina
Digestione alterata di grassi	Malattie del pancreas, ostruzioni biliari	Ipolipidica
Assorbimento alterato di grassi	Sindromi da malassorbimento	Ipolipidica ed iperproteica
Diminuita tolleranza al glicoso	Diabete mellito	Ipoglicidica ed ipocalorica
Eccessiva secrezione gastrica di HCl e pepsina	Ulcera peptica	Dieta specifica dell'ulcera peptica

di essi dovrebbe corrispondere un relativo stato di malnutrizione.

Per semplicità, tuttavia, le malnutrizioni vengono classificate secondo gruppi analoghi di fattori nutritivi:

- a) malnutrizione calorica
- b) » proteica
- c) » lipidica
- d) » vitaminica e da fattori affini
- e) » idro-minerale.

Una seconda classificazione tiene conto dell'origine della malattia nutritiva e pertanto distingue:

a) malnutrizioni primarie, cioè di origine dietetica o alimentare.

b) malnutrizioni secondarie o condizionate, cioè prodotte da meccanismi che, indipendentemente dall'apporto dietetico, alterano il fabbisogno, l'assorbimento, l'escrezione ed il metabolismo dei singoli principi nutritivi. Tra i fattori responsabili i principali sono i seguenti:

1) variazioni del fabbisogno nutritivo per gravidanza, accrescimento, convalescenza, attività fisica elevata, alta temperatura e forte umidità dell'ambiente esterno, febbre, terapie speciali, etc.;

2) anormale assorbimento di principi nutritivi, come può verificarsi per malattie gastrointestinali, malattie epatobiliari, terapie speciali, etc.;

3) ostacolata utilizzazione dei principi nutritivi (epatopatie, tumori, malattie metaboliche, ipotiroidismo, etc.);

4) aumentata perdita di principi nutritivi (poliuria, sudorazione eccessiva, emorragie, diarrea, vomito, ascite, allattamento, etc.);

5) aumentata distruzione di principi nutritivi (acloridria, tossicosi esogene, terapie speciali, etc.).

In tutti i casi di malnutrizione da carenza compito della d. è quello di rifornire l'organismo del principio o dei principi alimentari carenti, affiancando, quando ne ricorra il caso, gli altri interventi terapeutici, tesi a rimuovere le cause della malnutrizione secondaria.

V. anche: MALNUTRIZIONE.

La d. viene attuata, come si è già accennato, mediante vari tipi di dieta che in gran parte possono essere classificati in un certo numero di categorie, in funzione dell'elemento caratterizzante le diete stesse. Tuttavia, nell'ambito di queste categorie l'elaborazione e l'applicazione dei singoli regimi dietetici è compito del dietologo e del dietista.

TAB. III. SINTOMI SUSCETTIBILI DI TRATTAMENTO DIETETICO

(da Davidson, Passmore e Brock)

Sintomi	Malattie corrispondenti	Consigli dietetici
Disfagia	Malattie varie della faringe e dell'esofago	Diete semiliquide
Dispepsia	Cause svariate compresa l'ulcera peptica	Diete a basso contenuto di scorie
Nausea	Epatopatie, malattie biliari, etc.	Dieta ipolipidica
Stitichezza cronica	Cause varie	Dieta ad elevato contenuto di scorie
Diarrea cronica	Cause varie	Dieta a basso contenuto di scorie

Una prima classificazione è basata sulle finalità della dieta: avremo quindi una dieta per obesi, per cardiopatici, per nefropazienti, per epatici, etc. Una seconda classificazione tiene conto delle modifiche apportate alla dieta per l'esclusione, la riduzione o l'aumento di determinati alimenti o principi nutritivi, come ad es.: dieta antialergica, dieta senza glutine, dieta senza lattosio, dieta iposodica, dieta ipoproteica, dieta iperproteica, dieta ipercalcica, etc. Una terza classificazione riguarda lo stato fisico: dieta solida, dieta liquida. Infine le diete possono essere distinte in funzione del loro apporto calorico: dieta normocalorica, ipocalorica, ipercalorica.

Vengono qui di seguito descritti i principali regimi dietoterapici che trovano pratica applicazione, nonché quelli attinenti le malattie nelle quali la d. assume una importanza fondamentale.

Dieta liquida

La dieta liquida viene impiegata essenzialmente nei casi di infiammazione acuta del tubo gastroenterico e dopo interventi operatori sul medesimo.

Questo tipo di dieta cui è stato fatto ricorso per generazioni e generazioni nel trattamento degli ammalati ha ricevuto un nuovo impulso durante la seconda guerra mondiale per accelerare la riparazione di danni ai tessuti e quindi ridurre il periodo di convalescenza dei feriti: in queste condizioni, infatti, giacché il bilancio negativo di azoto risultante dalla distruzione di tessuti poteva essere corretto totalmente o parzialmente con una dieta iperproteica e ipercalorica, l'impiego di una dieta liquida, che avesse queste caratteristiche, era da preferirsi per i diversi vantaggi che come vedremo offre questo tipo di dieta (migliore possibilità di adeguare la composizione della dieta alle esigenze individuali; maggiore tollerabilità, più facile digeribilità dei suoi costituenti e più rapido assorbimento, etc.).

I progressi compiuti nel settore della tecnologia alimentare, da un lato con l'avvento degli alimenti omogeneizzati e dall'altro con la disponibilità di principi alimentari puri, quali gli idrolizzati proteici, hanno notevolmente accresciuto il valore delle diete liquide che sono divenute in tal modo un importante mezzo dietoterapico anche per la semplicità che le caratterizza e per la possibilità di conoscere con precisione gli ingredienti che le compongono ed eventualmente di variarli, come già si è accennato, in funzione delle necessità ed esigenze del paziente cui sono destinate.

Le diete liquide devono essere trattate con molta cura, al fine di evitare contaminazioni batteriche, e mantenute in frigorifero, dopo la loro preparazione, fino al momento dell'impiego.

Tra le diete liquide entrate in uso in un recente passato ricordiamo una di quelle impiegate da Moorhouse e Kark (1957), costituita da un certo numero di principi nutritivi in acqua distillata. Tali nutrienti erano: un idrolizzato proteico, una emulsione costituita da olio di semi di arachide (36%), da olio di cocco (4%), da glicoso o fruttosio, e da quattro soluzioni diverse di elettroliti, minerali e oligoelementi oltreché da vitamine idro- e liposolubili. Questa dieta liquida veniva preparata ogni mattina e variata secondo le prescrizioni dietetiche del medico, in funzione della necessità di ciascun paziente. Essa veniva somministrata per via orale, con un bicchiere, o mediante sonda direttamente nello stomaco. Diversi pazienti poterono essere alimentati in questo modo anche per mesi.

Le diete liquide per via orale, *chimicamente definite* (*chemically defined oral diets*), attualmente impiegate, derivano dalle diete destinate all'alimentazione parenterale totale (v. NUTRIZIONE PARENTERALE), in seguito al successo di queste ultime, presentando inoltre su queste il vantaggio

di poter essere somministrate per via fisiologica. La maggior parte di queste diete apporta tutti gli aminoacidi essenziali e non essenziali, in genere secondo lo spettro aminoacidico presente nelle proteine dell'uovo; alcune diete contengono anche idrolizzati proteici. Gli zuccheri sono in genere rappresentati da disaccaridi ■ da oligosaccaridi, che presentano sui monosaccaridi il vantaggio di un minore rischio di provocare diarrea o sintomi tipo *dumping*.

Quasi tutte le diete orali chimicamente definite sono prive di grassi e contengono elettroliti, sali minerali, oligoelementi nonché vitamine idro- e liposolubili. Molte di esse sono anche aromatizzate. I principi alimentari che esse apportano non richiedono praticamente un processo digestivo, vengono rapidamente assorbiti anche attraverso un tratto relativamente modesto di intestino e danno luogo a scarsi residui cosicché l'escrezione fecale è molto ridotta di volume ■ di frequenza.

Il valore di queste diete per il trattamento nutrizionale di pazienti di competenza sia chirurgica che medica è oggi ormai ampiamente dimostrato. Per quanto riguarda i pazienti chirurgici basti pensare che la maggior parte di essi, senza che intervengano complicazioni, perde dal 4 all'8% del peso corporeo durante il decorso postoperatorio. Nei casi complicati la perdita può ammontare al 15-25%, con squilibri proteici ed elettrolitici. La denutrizione fa aumentare le probabilità di infezioni, ritarda la rimarginazione delle ferite, espone al rischio di edema, blocco renale, complicanze respiratorie. Le diete orali chimicamente definite sono pertanto indicate sia in fase preoperatoria, per prevenire la malnutrizione particolarmente in quei pazienti che presentano rischi di complicazioni chirurgiche, sia nella fase postoperatoria, in quanto possono fornire un valido contributo alla guarigione riducendo nel contempo la lunghezza del periodo di ospedalizzazione. Oltre ai casi chirurgici, poi, esse possono essere indicate in diverse malattie, quali sindromi di malassorbimento, malattie infiammatorie del pancreas ■ dell'intestino, malattie cardiocircolatorie, traumi, neoplasie intestinali e sindromi neurologiche.

Studi sono tuttora in corso per migliorare queste diete sia sotto il profilo dell'apporto di aminoacidi (è infatti ormai generalmente ammesso che il bisogno di aminoacidi in soggetti ammalati è diverso sia quantitativamente che qualitativamente da quello raccomandato in condizioni fisiologiche), sia sotto il profilo dell'apporto di grassi, con particolare riguardo agli acidi grassi essenziali, sia infine sotto il profilo dell'apporto in elettroliti, altri sali minerali e vitamine.

Dieta priva di glutine

Le diete prive di glutine trovano impiego nel trattamento del morbo celiaco o steatorrea idiopatica e di altri disturbi metabolici di tipo analogo (v. GEE E HERTER, MALATTIA DI; MALASSORBIMENTO, SINDROME DA) in quanto, come è noto, mentre l'amido è ben tollerato dalle persone affette da simili disordini, le proteine del frumento non lo sono. Peraltro i difetti metabolici dai quali dipende la mancata utilizzazione delle proteine del frumento, ■ cioè in pratica, del glutine, non sembrano interferire con l'utilizzazione di altre proteine vegetali, come quelle ricavate dai semi di cotone. La completa esclusione del glutine dalla dieta rappresenta un obiettivo estremamente impegnativo in quanto, come è noto, la farina di frumento entra nella composizione del pane, della pasta, dei biscotti, dei prodotti di pasticceria in genere. Il glutine — con caratteristiche peculiari per ognuna delle specie di cereali sottoindicati — è inoltre contenuto nella segale, nell'avena e nell'orzo. Il riso ed il mais non contengono glutine,

che è assente anche nelle patate e nei legumi. L'esclusione dalla dieta deve essere totale poiché anche quantità molto piccole di questa proteina non vengono tollerate dai pazienti affetti dalle malattie suddette. La d. può in questi casi giovare anche di prodotti dietetici preparati dall'industria con farine non contenenti glutine, quali la farina di semi di cotone, di mais, di riso, di tapioca, di patata, ovvero con amidi senza glutine dei cereali. Oltre agli alimenti contenenti frumento, segale, avena, orzo o farine di questi cereali sono da proibire anche la birra ed altre bevande derivate dal malto.

Dieta vegetariana

La dieta vegetariana non ha di per sé indicazioni terapeutiche precise; anche la terminologia è impropria in quanto comprende, nella sua accezione più vasta, anche alimenti di origine animale, quale latte, derivati del latte ■ uova.

Tale dieta rappresenta, per la verità, un'eredità del passato, quando il trattamento dietoterapico era basato in molti casi su dati empirici irrazionali.

È da rilevare, peraltro, che vengono ancora oggi suggerite da fonti diverse, ma senza fondamento scientifico, diete vegetariane, quali la dieta macrobiotica o Zen (v. anche: DIETETICA, *errori alimentari*).

È appena il caso di ricordare che nel decennio scorso in America si è diffusa, particolarmente fra i giovani, la tendenza a seguire regimi dietetici di tipo vegetariano associati a modi di vita ispirati alla filosofia orientale. Le motivazioni che portano a diventare vegetariani sono diverse: in particolare, possono essere legate alla preoccupazione di assicurare uno stato di salute ottimale ed alla prevenzione di stati morbosi, o possono essere di ordine etico in relazione ad un orientamento filosofico della non violenza sull'animale, oppure di ordine metafisico, ecologico, economico, o infine essere sostenute da semplice curiosità.

La dieta vegetariana viene comunque ricordata in questa sede per il suo elevato contenuto in cellulosa o fibra: è superfluo sottolineare, tuttavia, che quando si voglia trarre vantaggio dagli effetti positivi di una dieta ricca di *fibra alimentare*, non è necessario seguire una dieta strettamente vegetariana, bensì è sufficiente non far mancare nel regime alimentare verdura, frutta ■ pane confezionato con farina non eccessivamente abburrattata.

In questi ultimi anni, anche a seguito dei lavori di Painter e Burkitt (1971) si è assistito ad un risveglio di interesse per il ruolo favorevole svolto dalla fibra alimentare in varie condizioni patologiche del tratto intestinale, quali la diverticolosi intestinale, ed in altre malattie, sia a scopo dietoterapico che dietoprofilattico, quali le cardiopatie ischemiche ed il diabete (Trowell, 1972). Numerosi AA. ritengono che una scarsa introduzione di fibra possa rappresentare un fattore favorente nei riguardi di un certo numero di malattie tipiche del mondo civilizzato occidentale. Un esame critico di tali vedute indica tuttavia la necessità che ulteriori più approfondite indagini vengano svolte per attribuire un ruolo ben preciso a questo componente dietetico. A tale riguardo una delle difficoltà incontrate è proprio costituita dalla necessità di definire esattamente — anche ai fini dell'analisi chimica — il termine di fibra alimentare. Questa, come è noto, è costituita dai residui delle pareti delle cellule vegetali che non vengono idrolizzate dagli enzimi digestivi dell'uomo.

L'esatto meccanismo con il quale le fibre alimentari esercitano il loro effetto è ancora per alcuni aspetti incerto. Indubbiamente esse danno luogo ad un aumento della massa nel grosso intestino ■ quindi a feci più voluminose e più ricche di acqua. Questo aumento di massa, dovuto a materiale non digeribile, agisce tra l'altro come stimolo

meccanico, coadiuvando l'evacuazione. L'azione di batteri che attaccando questo materiale danno luogo alla produzione di acidi volatili, nell'ambiente del colon, aiuta altresì questo effetto lassativo.

La fibra alimentare contribuisce, inoltre, a ridurre la colesterolemia, sia probabilmente attraverso un effetto di interferenza sull'assorbimento intestinale del colesterolo contenuto negli alimenti sia per un aumento della sua escrezione con le feci.

Come è stato già accennato, una dieta ad elevato contenuto di fibra indigeribile non è che una dieta ordinaria, nella quale siano però previste razioni supplementari di frutta, verdura, fiocchi di cereali, pane integrale, prugne.

Dieta a basso residuo

Si tratta di una dieta con caratteristiche in certo senso opposte alla precedente, che trova indicazione pressoché esclusiva in pazienti chirurgici nel periodo postoperatorio, quando è necessario mantenere ridotta la quantità delle feci. È una dieta peraltro adeguata, sia sotto il profilo calorico che qualitativo. Un esempio di dieta di questo tipo è il seguente, che fornisce giornalmente ca. 2000 kcal, 80 g di proteine, 70 g di grassi e 360 g di carboidrati:

Carne, pesce o pollame	2 porzioni medie
uova	2
verdura cotta	2 porzioni
patate bollite ■ purè	2 porzioni
pane bianco	■ fettine sottili
latte bollito	1/4 di litro
burro	20 g

Dieta ipocalorica

La dieta ipocalorica è essenzialmente una dieta *dimagrante*. Mentre si rimanda alla voce *obesità* (v.) per quanto riguarda i diversi tipi di questa condizione patologica e le varie ipotesi etiopatogenetiche formulate per spiegarne l'origine, è utile ricordare qui che il fattore comune che porta all'obesità è costituito da uno squilibrio alimentare nel senso che il soggetto introduce alimenti in quantità superiore al proprio bisogno.

Non esistono, dunque, contrariamente a quanto ritengono molti pazienti obesi, «alimenti dimagranti», «prodotti dietetici dimagranti» o «diete dimagranti speciali», che non siano diete ad apporto energetico ridotto. Purtroppo esiste una difficoltà obiettiva nel trattamento dietetico dell'obeso, individuabile nello spirito di volontà e di adattamento di cui può essere capace il paziente nel seguire una dieta ristretta. È da questa difficoltà che nascono gli insuccessi, che conducono da una parte alle recidive a breve o a lungo termine e dall'altra alla frustrazione alimentare, dalla quale deriva infine — chiudendo così il circolo vizioso — la persistenza dell'obesità.

Il successo della terapia dietetica dell'obesità dipende, pertanto, sia dallo stesso ammalato, dalla sua disponibilità ■ dalla sua capacità di modificare profondamente il suo comportamento, sia dal medico che deve sapergli dare, oltre alle necessarie informazioni tecniche, la possibilità di un dialogo in completa fiducia che lo aiuti a comprendere le sue motivazioni reali, che lo diriga nelle scelte, che in poche parole gli faccia accettare il sacrificio di un regime alimentare ridotto quasi sempre prolungato nel tempo.

Sovente, infatti, il soggetto obeso consuma in eccesso un certo numero di alimenti, quali zucchero, pane, pasta, sciatto, alimenti fritti, dolciumi, cioccolata, alcolici di vario tipo, alcuni di questi presi irregolarmente fuori dai pasti. La dieta ipocalorica nell'obesità non può prescindere anche da una certa regolarità nell'orario dei pasti.

La quantità di calorie che il soggetto deve introdurre varia da paziente a paziente e l'entità delle restrizioni non può che essere stabilita dal medico in funzione delle condizioni e dello stato di salute del paziente medesimo.

Le *proteine* devono essere sufficientemente rappresentate per mantenere l'organismo in bilancio azotato; in genere viene considerato sufficiente il valore di 1 g/kg di peso corporeo desiderabile del soggetto, il che può anche rappresentare il 25% delle calorie totali da somministrare quotidianamente se si prende ad esempio una dieta ristretta di 1000 kcal per un soggetto con un peso corporeo desiderabile di 60 kg.

I *carboidrati* vanno drasticamente ridotti: non oltre 100 g nella suindicata dieta di 1000 kcal, mentre i *grassi*, per restare entro tale limite calorico giornaliero, non possono superare i 40 g.

Le diete ipocaloriche sono ovviamente carenti di vitamine e di sali minerali che devono essere invece assunti in normale quantità; pertanto il bisogno sia delle une che degli altri deve essere coperto mediante l'apporto di adeguati preparati integratori.

Non è indispensabile tuttavia che il soggetto obeso venga posto immediatamente ad una dieta drasticamente ridotta: la restrizione può anche essere effettuata progressivamente, per tappe successive; lo scopo principale, infatti, è quello di farlo mangiare meno e possibilmente meglio. Non è detto infatti che la dieta debba essere sgradevole, monotona, insipida. L'obeso deve essere incoraggiato a determinare da sé il proprio regime alimentare con l'ausilio delle tavole di composizione degli alimenti annotando ciò che consuma. In questo modo si può raggiungere l'obiettivo di assicurare una perdita di peso lenta, regolare, prolungata che ne garantisce la stabilizzazione successiva. Una diminuzione dell'apporto alimentare di ca. 1/3 è spesso sufficiente all'inizio del trattamento, salvo a procedere a riduzioni successive.

La conseguenza del regime ipocalorico, se viene integralmente rispettato, si evidenzia attraverso una progressiva perdita di peso, che può raggiungere 200 g al giorno sino ad arrivare al peso desiderabile ed al passaggio quindi ad un regime alimentare di mantenimento.

In linea generale, seguendo questi orientamenti, i criteri fondamentali ai quali ci si deve attenere nel trattamento dietetico degli obesi possono essere così schematizzati. La dieta concessa dovrebbe fornire soltanto 1500-2000-2500 kcal per bisogni — correlati al peso corporeo desiderabile — rispettivamente di 2000-2500-3000 kcal. Questa riduzione significa che l'obeso deve sopprimere per quanto possibile i lipidi (e cioè burro, olio e altri grassi); mangiare meno pane, pasta, zucchero, patate, legumi, castagne, etc.; consumare meno alcol o abolirlo completamente se gli è possibile; deve, invece, aumentare la quantità di verdura e mantenere quella dei protidi a livello normale, bere poco e salare modestamente le vivande.

La prima colazione sarà leggera e potrà consistere in una tazza di latte scremato e caffè senza zucchero o con edulcoranti non calorici, due fette di pane biscottato ■ un frutto: il pranzo consisterà in un piatto di carne o pesce, verdura, due fette di pane biscottato e frutta. La cena sarà più o meno simile al pranzo.

In pratica questo trattamento viene adottato seguendo numerose varianti, che possono essere escogitate oltre che dal dietista anche dallo stesso paziente una volta che sia stato informato dei principi elementari della dietetica e prenda la precauzione di valutare, con l'aiuto della bilancia, o anche mediante misure di volume (bicchiere, tazza, cucchiaino, etc.), la quantità dei cibi che consuma.

Alcuni dietologi usano ricorrere al seguente regime, in alcuni casi, abbastanza pratico. Ogni giorno è consentito al paziente di prendere, nella quantità che più desidera, un solo tipo di cibo. Ad es.: lunedì, carne; martedì, pesce; mercoledì,

TAB. IV. DIETA DI 1200 kcal

Prima colazione

Succo arancia	g 200 oppure	1) mele o pere, g 200 2) yogurt, g 100 + grissini, g 15 3) latte, g 180 4) thè + grissini, g 30
---------------	--------------	--

Pranzo

Pane	g 65	
Vitello o manzo magri	g 150 oppure	1) sogliola, g 150 + crescenza, g 35 2) pollo lesso, g 100 + emmental, g 30 3) pollo arrosto, g 120 4) prosciutto, g 50 + 1 uovo 5) emmental, g 50

Verdura	g 100	cetrioli, cipolle, crauti, finocchi, indivia, lattuga, melanzane, sedano, zucchine, pomodori
---------	-------	--

Pere o mele	g 100
Olio	g 10

Cena

Pasta o riso	g 40	
Pane	g 40	
Fontina	g 40 oppure	1) prosciutto magro, g 50 2) prosciutto magro, g 20 + 1 uovo 3) 1 uovo + mozzarella, g 25 4) crescenza, g 50 5) mozzarella, g 60 6) carne, g 80

Verdura	g 100	
Pere o mele	g 100 oppure	albicocche, arance, ciliegie, cocomero, melone, mandarini cachi g 50, fichi, susine, pesche

Burro	g 5
Olio	g 5

Caffè e thè si possono bere senza limitazioni purché si usi saccarina; 5 g di olio corrispondono ad un cucchiaino da caffè.

Sono escluse bevande alcoliche o dissetanti tipo Coca Cola, aranciata, etc.

pasta; giovedì, frutta; venerdì, verdura; sabato, patate; domenica dieta libera. L'esperienza ha dimostrato che per quanto grande sia l'appetito dell'obeso, questo non potrà assumere più di 600 g di carne o 1000 g di patate, restando quindi ampiamente al di sotto delle calorie assegnate.

Per quanto riguarda le diete molto ristrette, se ne riporta, a titolo di esempio, una da 1200 kcal (tab. IV).

Nel compilare le diete ipocaloriche si può fare ricorso anche a prodotti dietetici a basso contenuto energetico; questi possono essere distinti in due categorie:

1) alimenti nei quali lo zucchero è stato sostituito da edulcorante non calorico (esistono in commercio marmellate, biscotti a ridotto contenuto glicidico);

2) alimenti che contengono sostanze, quali agargomma, derivati della cellulosa, farina di semi di guar, che mentre non danno apporto energetico inducono un senso di sazietà per l'aumento di volume che subiscono nello stomaco.

Alcuni di questi alimenti per obesi vanno bene anche per i diabetici, ma non sempre quelli per diabetici sono adatti agli obesi, come ad es. i prodotti a base di sorbitolo che non possono essere considerati a basso contenuto energetico.

V. anche: OBESITÀ.

Dieta antiallergica

Le allergie alimentari (v. ALIMENTI, *patologia da alimenti*; ALLERGIA) possono presentarsi clinicamente sotto forma di reazioni a carico della cute (orticaria, eczema), delle mucose (edema di Quincke), dei vasi sanguigni (emicranie), dei sistemi respiratorio (rinite spastica, asma) e digerente (vomito, dispepsie, coliti). La risposta sintomatologica rimane generalmente la stessa per un medesimo soggetto anche nei riguardi di antigeni tra loro differenti, e lo stesso antigene può dare origine a sintomi diversi in soggetti diversi.

L'allergia alimentare può presentarsi in forma acuta (sino ad essere letale, come nell'anafilassi del lattante verso il latte di vacca), subacuta (edema di Quincke, orticaria, rinite spastica, asma) e infine cronica, come in certe forme interessanti l'apparato digerente.

Si ritiene che la sensibilizzazione agli allergeni di natura alimentare sia dovuta alla possibilità, ormai ampiamente dimostrata, che anche in soggetti normali siano assorbite proteine attraverso il tratto gastrointestinale, apparentemente inalterato, in quantità sufficienti a provocare, appunto, una sensibilizzazione. Tale assorbimento, anzi, sembra verificarsi più frequentemente di quanto non si creda.

Esperienze effettuate su animali da laboratorio confermano questa possibilità: dopo somministrazione di latte a cavie normali per via orale è possibile, infatti, dimostrare che questi animali risultano sensibilizzati ad iniezioni endovenose di latte.

Il trattamento delle allergie alimentari è in primo luogo diretto a prevenire l'introduzione degli allergeni alimentari, quando siano conosciuti; consiste, inoltre, nel desensibilizzare il paziente verso gli allergeni stessi e nella scelta di un appropriato regime alimentare.

Le allergie alimentari più frequenti sono quelle determinate dal consumo di certi pesci, di crostacei (gamberi), di molluschi (ostriche, muscoli), di determinate frutta come le fragole, di certi legumi quali i fagioli, di prodotti cereali-coli compreso il pane, ed anche dal consumo di carne, di latte e derivati, di uova. Non è sempre facile individuare l'allergene responsabile, specialmente quando non è unico. Occorre molto spesso ricorrere a test con vari allergeni per via cutanea, anche allo scopo di preparare un opportuno vaccino desensibilizzante mono- o polivalente.

Quando, tuttavia, non si arriva a determinare la natura dell'allergene in causa, l'unica misura da adottare rimane la d. che consiste nel limitare il regime a liste ristrette di alimenti. Si procede variando queste liste per eliminazioni successive, per cui tale d. è nota anche con il nome di *d. da eliminazione*.

In un primo tempo si concedono acqua, zucchero, un tipo di proteina animale (ad es., carne di vitello), un grasso da condimento (ad es., olio di mais), un tipo di verdura (ad es., carote), una specie di frutta (ad es., mele) ed una specie di cereale (ad es., riso); successivamente si restringe o si allarga questa lista, in funzione della comparsa o dell'assenza di reazioni allergiche, in modo da giungere, variando opportunamente i diversi costituenti, a circoscrivere progressivamente l'elemento responsabile.

I pazienti che risultino allergici a latte, uova, frumento o noccioline, vanno avvisati che questi alimenti possono essere contenuti in preparazioni alimentari e soprattutto dolciarie esistenti in commercio. Se si tratta di prodotti confezionati, tuttavia, gli ingredienti sono — a termine di legge — riportati in etichetta ed è bene, perciò, che il paziente si abitui a leggere ogni volta la lista degli ingredienti stessi per assicurarsi dell'assenza di componenti suscettibili di procurargli fenomeni allergici.

Nella d. dell'allergia restrizioni rigide nei riguardi di

uno o più componenti alimentari sono soltanto di rado permanenti. Appena è possibile, è opportuno apportare dei cambiamenti nel tentativo di allargare le scelte e quindi di rendere più semplice e facile l'elaborazione della dieta.

Una volta che il paziente non accusi più disturbi da allergia vengono saggiati di nuovo singolarmente i singoli componenti prima esclusi, ad intervalli di tre giorni, andando per tentativi in modo da accertare nel modo più preciso possibile l'identità dell'allergene o degli allergeni responsabili.

Lo stato di nutrizione dei pazienti affetti da allergie alimentari deve essere mantenuto in condizioni soddisfacenti anche ricorrendo a somministrazioni supplementari di preparati contenenti vitamine e sali minerali, al fine di compensare il diminuito apporto da parte di eventuali alimenti importanti esclusi dalla dieta.

V. anche: ALIMENTI, *patologia da alimenti*; ALLERGIA.

Dieta iposodica

Come è noto il cloruro di sodio, cioè in pratica il sale da cucina, svolge nell'alimentazione non soltanto il ruolo di rendere sapidi i cibi ma quello anche di componente essenziale della dieta.

Generalmente, peraltro, il consumo del sale viene regolato più sulla base del gusto, delle tradizioni, dell'abitudine che su quello delle necessità fisiologiche. Si verifica così che l'introduzione normale di sodio può variare individualmente da 2 a 10 g al giorno.

L'abitudine dell'uomo a consumare cibi salati è probabilmente dovuta al fatto che per decine di secoli il sale ha rappresentato il migliore conservativo alimentare disponibile. Di qui anche il suo particolare valore commerciale nell'antichità: è noto infatti che in epoca romana, ad es., il sale era impiegato anche come merce.

È da tenere presente, comunque, che la salatura dei cibi non è strettamente indispensabile — in condizioni ordinarie di attività e di clima — ai fini nutrizionali in quanto per questi ultimi è sufficiente il sodio presente in una dieta equilibrata. Del resto è noto che certi popoli primitivi ignorano l'impiego del sale come condimento.

Per ridurre l'introduzione di sodio a valori inferiori ad 1 g al giorno, ossia al valore minimo approssimativamente richiesto da un soggetto adulto normalmente attivo, in zone a clima temperato, occorre che le diete siano accuratamente studiate. Diete contenenti sodio in quantità inferiore a 0,3 g (\approx 13 mEq, essendo 1 mEq di Na = 23 mg) sono poco accettabili al gusto e difficilmente vengono tollerate da molti pazienti.

Le diete iposodiche possono essere distinte a seconda del loro contenuto di sodio in:

- diete ristrette (Na: 0,5 g, pari a 21,7 mEq);
- diete moderate (Na: 1,0 g, pari a 43,4 mEq);
- diete leggere (Na: 2,4-4,5 g pari a 104,3-195,6 mEq).

Per quanto riguarda la contemporanea presenza di cloro si può fare un'ulteriore suddivisione in:

- diete povere di sale, vale a dire povere di sodio e di cloro in egual misura;
- diete povere di sodio, ma con contenuto in cloro normale o elevato.

Le indicazioni fondamentali delle diete iposodiche sono: l'ipertensione arteriosa, lo scompenso congestizio di cuore, gli stati edematosi per malattie renali o epatiche. È appena il caso di segnalare che la d. di questi casi patologici, diversi tra loro, ha nel ridotto contenuto di sodio il fattore comune: per quanto riguarda gli altri componenti è evidente che la dieta dovrà essere adattata alle esigenze proprie di ogni malattia e di ogni malato. Pertanto dovrà essere tenuto presente di volta in volta, secondo i casi,

il contenuto in grassi (arteriosclerosi e ipertensione), il contenuto in potassio (grave insufficienza renale), l'apporto proteico (nefrosi ed epatopatie).

Nelle nefrosi si tende a ridurre l'apporto di Na e di K per prevenire la formazione di edemi ed eventuali complicazioni cardiache da iperpotassiemia. 500 mg di sodio al giorno sono compatibili con 100 g di proteine presenti nella dieta. Nei pazienti con edema si riscontra un miglioramento della diuresi riducendo questo ione a 250 mg. Tale restrizione è possibile soltanto se la dieta non contiene più di 70 g di proteine di valore biologico elevato. Nelle nefriti la restrizione di sodio assume un valore fondamentale fino a che scompare l'edema.

Nel corso di d. iposodica, in particolare con diete a contenuto estremamente ridotto di sodio, è indispensabile che venga controllata periodicamente la situazione elettrolitica dell'organismo, attraverso misure del cloro, del sodio e del potassio ematici, in special modo se viene contemporaneamente fatto uso di saluretici.

Per impiego indiscriminato di queste diete si possono infatti verificare alterazioni elettrolitiche e dell'equilibrio acido-base tra cui da tenere presente: l'ipopotassiemia con alcalosi metabolica frequentemente associata a ipocloremia, l'iponatremia da deplezione e l'iponatremia con ipocloremia (la cosiddetta *low salt syndrome*).

L'ipopotassiemia con alcalosi può verificarsi perché la carenza di cloro determina una perdita esagerata di potassio nonché un aumento degli scambi $\text{Na}^+ - \text{H}^+$, con impoverimento dell'idrogeno a cui segue un aumento del riassorbimento dei bicarbonati.

Nella tab. V viene riportata a titolo di esempio una dieta iposodica contenente soltanto ca. 200 mg di Na. Da tale dieta è completamente escluso il sale da cucina.

V. anche: IDRICO-MINERALE RICAMBIO; SODIO.

Dieta ipoproteica

La dieta ridotta in proteine ha, come indicazione fondamentale, la insufficienza renale cronica determinata dalla fibrosi glomerulare e dalla degenerazione dei tubuli (v. NEFROPATIE MEDICHE).

Quando nella evoluzione della glomerulonefrite cronica, dopo la fase nefrotica, caratterizzata da albuminuria, ipoproteinemia, ipercolesterolemia e sovente da edemi estesi (fase che, da un punto di vista dietoterapico, necessita di un maggior apporto di proteine), comincia ad instaurarsi uno stato di insufficienza renale con ritenzione di azoto, è opportuno che venga immediatamente ridotto l'apporto proteico per evitare che compaia precocemente uno stato di uremia (v.).

Un apparato renale, infatti, ancora capace di eliminare 8 g di azoto al giorno può andare incontro ad una rapida *defaillance* se è costretto ad eliminarne 16-20 g. Mano a mano che l'azoto ureico aumenta nel sangue, l'apporto proteico della dieta deve essere ridotto a 45-65 g al giorno. Carboidrati e grassi devono essere, viceversa, somministrati liberamente per coprire il fabbisogno calorico. Se i livelli di azoto nel sangue tendono ancora a salire, la quantità di proteine verrà ridotta a 35-40 g al giorno, a seconda della gravità del caso.

La restrizione dell'apporto di sodio assume in queste condizioni, come si è già accennato, una importanza fondamentale. Per favorire la clearance renale dei prodotti tossici si consiglia l'assunzione di quantità piuttosto elevate di liquidi (2500-3000 ml al giorno).

Generalmente, quando la filtrazione glomerulare scende a 1,5 ml/min il paziente va incontro a uno stato uremico di tale gravità che può essere rimosso solo mediante dialisi (v.). In molti casi si è visto che una dieta ben bilanciata

TAB. V. DIETA IPOSODICA (ca. 200 mg di Na)
(kcal \approx 2000; protidi 15%; glicidi 63%; lipidi 22%)

	Proteine (g)	Glicidi (g)	Lipidi (g)	kcal	Na (mg)
I^a Colazione					
succo di pompelmo, g 100	0,6	6,2	0	26	1
una mela, g 150	0,3	18,0	0	69	12
miele, g 30	0,18	24,3	0	101	3,3
pane asodico, g 40	3,5	27,1	0	116	1,2
caffè, una tazzina con zucchero, g 15	0	15	0	59	0,15
Pranzo					
riso al pomodoro senza sale, g 100	7,1	87,2	0,87	363,6	2,3
con olio, g 10	0	0	10	90	0
pollo ai ferri non salato, g 150 con	31	0	8	200	69
fagiolini all'olio e limone senza sale, g 150, olio, g 10	3,2	3,6	10	115,5	3
pane asodico, g 40	3,5	27,1	0	116	1,2
frutta fresca, g 200	1,8	17	0	80	4
Cena					
pasta in brodo non salata, g 50	5,2	14,4	0,7	185	7
olio, g 10	0	0	10	90	0
manzo magro, g 100	19,4	0,5	0,8	87	81
pomodori in insalata con origano e cipolline, non					
salati, g 200, con olio, g 10	1,6	9	10,6	136	14
pane asodico, g 40	3,5	27,1	0	116	1,2
frutta fresca, g 200	1,8	17	0	80	4
caffè, una tazzina con zucchero, g 15	0	15	0	59	0,15

può permettere a pazienti, in cui la funzionalità renale non è ancora compromessa fino al limite suddetto, di mantenersi in condizioni generali abbastanza soddisfacenti e di condurre una vita moderatamente produttiva.

Una dieta di questo tipo è quella di Giordano-Giovannetti basata sulla somministrazione di quantità minime di proteine di elevato valore biologico, sufficienti a mantenere il bilancio azotato positivo. L'apporto energetico viene fornito come lipidi e glicidi in quantità libera, fino ad arrivare a 2000-3000 kcal giornaliere. Le proteine, 20 g al giorno, vengono date come uova (uno), latte (3/4 di litro), pesce, pollo.

Attualmente una dieta relativamente ipoproteica è consigliata nella *cirrosi epatica* (v. CIRROSI), in cui sino a non molti anni or sono veniva raccomandata una dieta molto ricca di proteine. Questo ultimo indirizzo è stato abbandonato dal momento che è stato messo in evidenza in tale malattia un alterato metabolismo dell'ammonio ■ quindi la necessità di una dieta ipoproteica, al fine di prevenire il coma epatico ■ i disturbi nervosi. Occorre tuttavia affrontare il problema non trascurabile di dover somministrare quantità di proteine sufficienti ad assicurare i processi di rigenerazione del tessuto epatico senza provocare l'insorgenza di disturbi nervosi (encefalopatia epatica).

Il fabbisogno proteico viene stabilito in base a diversi fattori: bilancio azotato, peso del corpo, stato di nutrizione, malattie infettive e renali eventualmente presenti. In genere si aggira intorno a 50 g al giorno, di proteine di elevato valore biologico. Se il paziente dopo una settimana di trattamento dietetico non presenta fenomeni neurologici sarà bene incrementare l'apporto proteico di 10-15 g ad intervalli di 5-7 giorni fino ad arrivare ad 1 g di proteina per kg di peso corporeo. È importante non superare gli 85 g al giorno per evitare il rischio di coma. Se appaiono segni di encefalopatia epatica si effettuerà una riduzione di 25-35 g.

Trattamento dietetico in dialisi

Il trattamento dietetico nei pazienti sottoposti a dialisi (v.) si prefigge 3 scopi:

- 1) mantenere l'equilibrio proteico e calorico;
- 2) mantenere i livelli di Na^+ e K^+ su valori normali;
- 3) prevenire sia il sovraccarico di liquidi che la disidratazione.

Un apporto di 1 g di proteine al giorno per kg di peso corporeo mantiene il bilancio azotato positivo e permette di sostituire gli aminoacidi persi durante la dialisi. 3/4 di queste proteine saranno somministrate come uova, carne, pesce bianco, latte. L'apporto energetico fornito da glicidi e grassi deve essere pari a 35-45 kcal/kg di peso corporeo desiderabile. Si suggerisce un minimo di 150 g di pane senza sale, spalmato con burro, marmellata o miele, per incrementare l'apporto calorico. Il riso è un altro degli alimenti bene tollerati per il basso contenuto di K^+ . In genere questo ione va ridotto a 52 mEq/giorno se il bagno dialitico ne contiene 2,6 mEq/l. Si possono somministrare patate (anche se poco indicate), se vengono prima sbucciate e lasciate immerse in molta acqua per una intera notte e poi cotte in molto liquido. In questo modo si ottiene una riduzione del loro contenuto di K^+ fino al 50%. Frutta e verdura devono essere prescritte con moderazione.

L'apporto di Na^+ deve essere limitato a 65-87 mEq/giorno per evitare la ritenzione di liquidi con conseguente ipertensione ed edema. Particolare attenzione va fatta ai prodotti dietetici che possono contenere NaCl. L'apporto idrico sarà in rapporto all'emissione urinaria. Verrà dato un supplemento vitaminico.

Dieta ipolipidica

La dieta ipolipidica è essenzialmente indicata nei casi di alterato metabolismo dei grassi: è utile nell'arteriosclerosi, nelle coronaropatie ischemiche ed in generale nei soggetti anziani.

Per quanto riguarda l'arteriosclerosi è bene ricordare che essa è influenzata non soltanto dall'assunzione di grassi ma anche da quella di carboidrati e di alcol. L'eccesso di glicidi, infatti, viene convertito in lipidi, particolarmente in quei soggetti che presentano una predispo-

sizione genetica all'arteriosclerosi, con conseguente lipemia, definita, appunto, « lipemia indotta da carboidrati ».

Poiché la percentuale di colesterolo nel sangue è correlata con l'eccedenza di peso, la dieta deve tendere a mantenere o restituire al paziente il suo peso desiderabile.

La dieta consigliata nell'arteriosclerosi ha i seguenti requisiti:

1) basso contenuto di colesterolo (non oltre i 300 mg);
2) basso contenuto di grassi totali (non oltre il 25% delle calorie totali). È opportuno tenere presente che i grassi alimentari (che per ca. il 90% sono costituiti da trigliceridi) costituiscono la fonte maggiore dei trigliceridi presenti nei chilomicroni circolanti;

3) basso contenuto di grassi saturi (non devono superare ca. il 10% delle calorie totali). Come è noto è ormai ampiamente dimostrato che i grassi saturi sono i maggiori responsabili dell'ipercolesterolemia. Inoltre gli acidi grassi a catena più corta, come l'ac. laurico (con 12 atomi di carbonio), l'ac. miristico (con 14 C) e l'ac. palmitico (con 16 C), sembrano più attivi, nell'aumentare il colesterolo sierico, dell'ac. stearico (con 18 C). Secondo Keys gli acidi grassi saturi sono due volte più attivi nell'aumentare il colesterolo sierico di quanto non lo siano gli acidi grassi polinsaturi nell'abbassarlo;

4) contenuto di acidi grassi polinsaturi intorno al 10% delle calorie totali;

5) apporto calorico totale corrispondente al valore sufficiente a mantenere il peso corporeo desiderabile.

Per il trattamento dietetico nelle singole malattie, si rinvia alle rispettive voci (CUORE [IV, 1889]; DIABETE MELLITO [IV, 2348]; GOTTA; NEFROPATIE MEDICHE; OBESITÀ; etc.).

Bibliografia

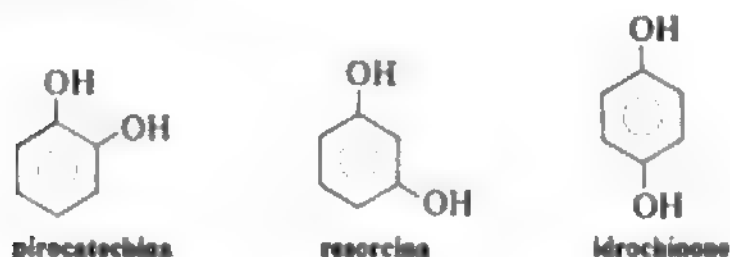
- Editorial, *Nutr. Rev.*, 1975, 33, 70.
Gambigliani-Zoccoli A., *La dieta povera di sodio*, 1967, Minerva Medica, Torino.
Giovannetti S., Maggiore Q., *Lancet*, 1964, 1, 1000.
Goodhart R. S., Shils M. E., *Modern Nutrition in Health and Disease*, 1973, Lea & Febiger, Philadelphia.
Kassirer J., Berkman P. et al., *Amer. J. Med.*, 1965, 38, 172.
Keys A., Anderson J. T., Grande F., *Metabolism*, 1965, 14, 747.
Moorhouse J. A., Kark R. M., *Amer. J. Med.*, 1957, 23, 46.
Muller J. F., *J. Amer. Diet. Ass.*, 1973, 62, 613.
Painter N. S., Burkitt D. P., *Brit. Med. J.*, 1971, 2, 450.
Struydenberg R., De Graffe J., Lemijer L., *J. Clin. Invest.*, 1965, 44, 326.
Trowell H. C., *Rev. Europ. Etud. Clin. Biol.*, 1975, 17, 345.
ERMANN LANZOLA, ANTONELLA GRIZIOTTI E CARLA ROGGI

DIFENIDRAMINA: v. ANTISTAMINICI (II, 395).

DIFENOLI

Sin.: fenoli bivalenti; diossibenzeni; diidrossibenzeni. - *fr.* *diphénols*. - *1.* *dihydroxybenzenes*. - *T.* *Diphenole*. - *s.* *dioxibencenos*.

Sostanze organiche derivate dal benzene (v.) per sostituzione di 2 atomi di idrogeno del nucleo aromatico con 2 gruppi ossidrilici. A seconda che uno degli ossidrilici sostituenti sia in posizione *orto*, *meta* o *para* rispetto all'altro, si hanno 3 difenoli isomeri: *pirocatechina* (*o*-diossibenzene), *resorcina* (*m*-diossibenzene) e *idrochinone* (*p*-diossibenzene):



I d. ricordano in molte delle loro proprietà chimiche il fenolo ([v.] v. anche: FENOLI). La presenza del secondo gruppo ossidrilico aumenta la solubilità in acqua, e, quando gli ossidrilici sono nelle posizioni *orto* e *para*, i composti divengono facilmente ossidabili: essi, pertanto, sono degli energici riducenti.

Le loro attività biologiche sono, in genere, simili a quelle del fenolo, ma meno intense; possono aumentare considerevolmente con l'introduzione di radicali alchilici. Nell'organismo vengono coniugati in gran parte con ac. solforico e con ac. glicuronico.

Nei vegetali i d. possono esplicare la funzione di trasportatori di idrogeno (v.).

Tutti e tre i d. sono importanti costituenti di farmaci. I d., per le loro spiccate proprietà riducenti, vengono usati in fotografia e nella *stabilizzazione* di sostanze facilmente ossidabili (grassi, vitamine).

V. IDROCHINONE; PIROCATECHINA; RESORCINA.

ALDO CESTARI

DIFFERENZIAMENTO

fr. *différentiation*. - *1.* *differentiation*. - *T.* *Differenzierung*. - *s.* *diferenciación*.

Si può definire il differenziamento come il processo mediante il quale le cellule si specializzano, acquistando o esaltando la capacità di compiere una particolare funzione.

Molto spesso la specializzazione funzionale comporta una modificazione morfologica che può consistere nel cambiamento di forma, nella comparsa nell'elemento differenziato di strutture particolari (come ad es. le miofibrille o le neurofibrille), ■ nella produzione di formazioni extracellulari (come le fibre collagene o la sostanza fondamentale dei tessuti di sostegno) (fig. 1); il d. non va però identificato con la comparsa di cambiamenti morfologici della cellula: questi infatti non si osservano necessa-

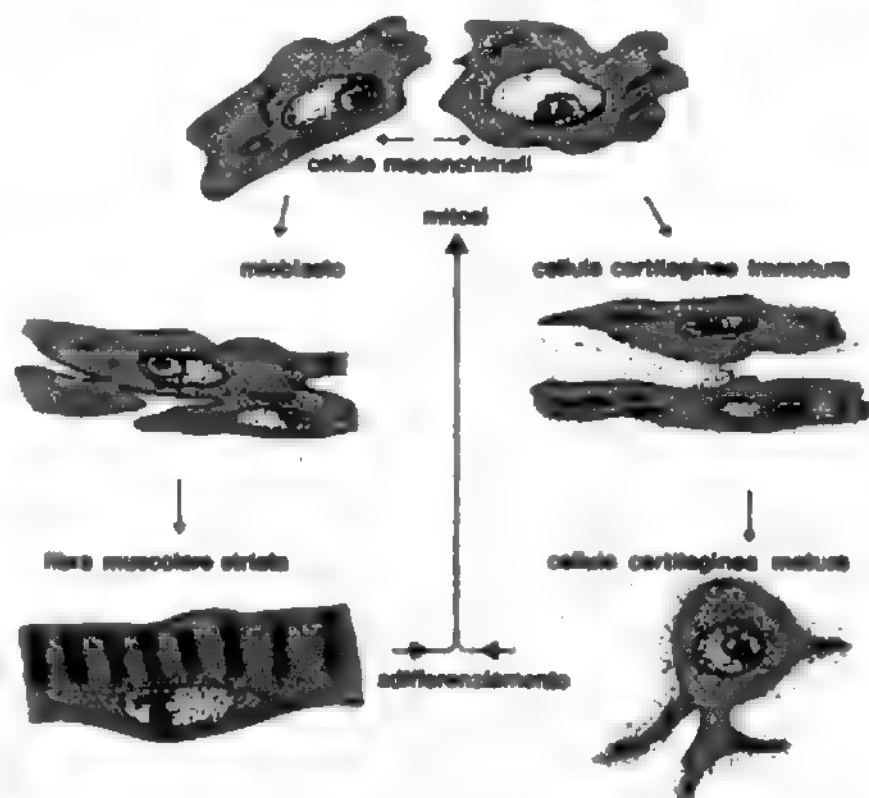


Fig. 1. D., da una cellula mesenchimale, di due tipi cellulari diversi (fibre muscolare e cellula cartilaginea). Ambedue producono notevoli quantità di proteine, che però nel caso del muscolo (actina e miosina) restano all'interno della cellula, mentre nella cartilagine (collagene) sono riversate all'esterno. Anche la forma cellulare si modifica con il differenziamento. (Da Waddington, 1966, ridisegnata).

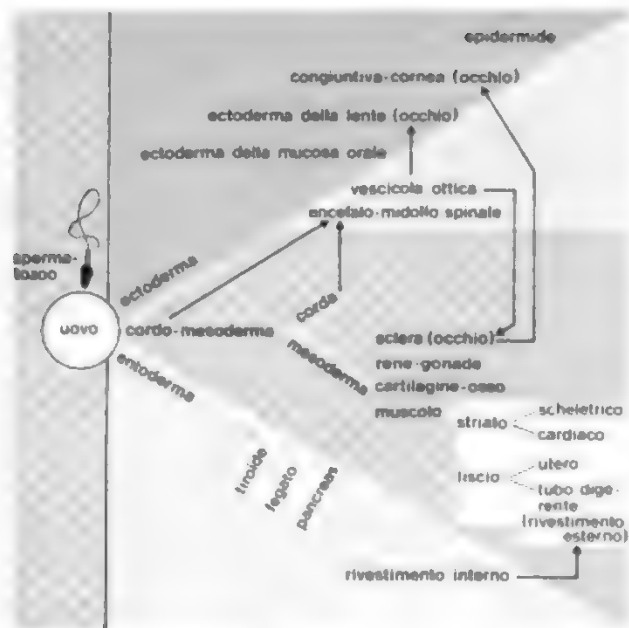


Fig. 2. Rappresentazione schematica del progressivo d. dei diversi tessuti e organi (nei vertebrati) a partire dall'uovo fecondato. Si noti la doppia origine dell'occhio, da ectoderma e mesoderma. (Da Willier).

riamente, e rappresentano comunque la manifestazione visibile di un d. biochimico, cioè a livello molecolare, che precede quello morfologico.

Esso si svolge soprattutto durante lo sviluppo embrionale, e ne rappresenta uno degli aspetti più importanti; da una sola cellula, l'uovo fecondato o zigote, derivano infatti, con il d., elementi profondamente diversi gli uni dagli altri: negli organismi più complessi miliardi di cellule, appartenenti a centinaia di tipi diversi (fig. 2).

Questo vale naturalmente per gli organismi pluricellulari, nei quali si rende necessaria una divisione del lavoro e di conseguenza una elevata specializzazione; in termini evolutivi infatti la unicellularità ha rappresentato una condizione di vita primitiva. L'associarsi di innumerevoli cellule a costituire organismi sempre più complessi ed efficienti, e non solo più « voluminosi », non è teoricamente concepibile, né praticamente attuabile, senza una divisione dei compiti tra le cellule e la formazione di gruppi di cellule (tessuti e organi) con funzioni diverse e specializzate.

È a questo punto opportuno chiarire il significato che va

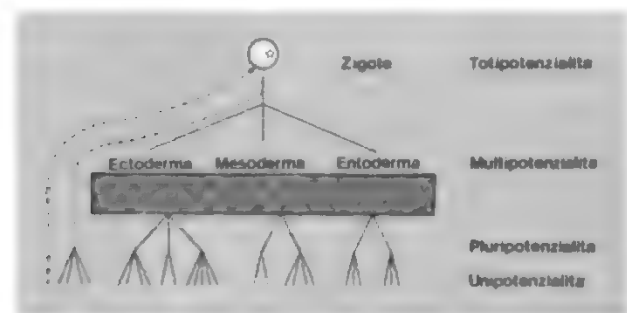


Fig. 3. Rappresentazione schematica della restrizione progressiva delle potenzialità nel corso del d. (Da Rutter e coll., 1973).

dato al termine d., in quanto esso può apparire ambiguo ed essere usato in modo più o meno restrittivo (Balinsky). Quanto si è detto finora si riferisce ad es. al d. cellulare o « istologico » il cui inizio coincide, durante lo sviluppo, con la formazione degli abbozzi degli organi al termine della gastrulazione e porta le cellule a svolgere funzioni specifiche.

In senso più lato però si può parlare di un d. anche prima che le cellule acquistino le loro proprietà caratteristiche: le cellule della placca neurale non sono ancora capaci di funzionare come elementi nervosi, ma sono certamente già diverse dall'ectoderma dal quale derivano; quelle dell'ectoderma lo sono dalle cellule degli altri foglietti, e così via percorrendo a ritroso le tappe dello sviluppo. In questo senso il concetto di d. appare correlato a quello — più strettamente embriologico — di determinazione.

L'ambiguità del termine è quindi apparente e non sostanziale, perché il significato del d. inteso in senso letterale, cioè come progressiva diversificazione delle parti di un organismo, è in entrambi i casi lo stesso, e identico è il meccanismo fondamentale che lo regola.

Esso consiste nella sintesi preferenziale di proteine specifiche da parte di ciascun tipo cellulare. È noto che la specificità delle proteine è determinata dalle informazioni contenute nelle molecole di DNA nucleare, e che queste informazioni vengono trasmesse e rese operative (trascrizione e traduzione) nel citoplasma con l'intervento dei vari tipi di RNA.

Si dice abitualmente che le cellule differenziate di un organismo pluricellulare possono essere considerate come diversi fenotipi di uno stesso genotipo; esse contengono cioè lo stesso numero degli stessi geni, e le differenze non dipendono dalla quantità e qualità del DNA, che resta costante. La dimostrata equivalenza del genoma ha naturalmente tolto ogni valore alla vecchia teoria di Weissmann, secondo la quale durante lo sviluppo avverrebbe una progressiva ripartizione del corredo genetico polivalente dello zigote nei diversi tipi cellulari, ciascuno dei quali finirebbe col contenere solo una parte dei « determinanti » ereditari (in termini attuali, solo una parte dei geni presenti nella cellula indifferenziata).

Si ammette oggi invece che il genoma resti invariato, e che il d. consista in una progressiva (e non sempre e necessariamente irreversibile) restrizione delle sue potenzialità (fig. 3); in qualsiasi cellula differenziata esistono cioè tutti i geni contenuti originariamente nello zigote, solo che ne funzionano alcuni e ne sono « messi a tacere » altri: la cellula produrrà perciò la o le proteine specifiche che la caratterizzano e la mettono in grado di svolgere la sua particolare funzione.

La progressiva restrizione delle potenzialità di una cellula nel corso del d. è un fenomeno spesso reversibile; a questa conclusione si è portati da osservazioni che riguardano lo sviluppo embrionale, le colture *in vitro* e la rigenerazione. Ne è derivato il concetto di *sdifferenziamento* inteso, nella sua più larga accezione, come possibilità che una cellula differenziata torni, per effetto di vari fattori, ad uno stato indifferenziato dal quale potrebbe successivamente « ripartire » nella stessa direzione o in un'altra; sono stati usati, per indicare il fenomeno, i termini *anaplasia* e *metaplasia*.

Per quanto riguarda il primo punto, cioè lo sviluppo embrionale, significative esperienze dimostrano che nuclei di cellule differenziate, ad es. dell'epitelio intestinale di un anfibio, possono, trapiantati in un uovo nucleato ed attivato, consentirne lo sviluppo normale, fino all'adulto (v. EMBRIOLOGIA, *embriologia sperimentale*).

Le colture *in vitro* dimostrano d'altronde che, dopo un numero variabile di divisioni, le cellule perdono progressivamente le caratteristiche originali del tessuto di provenienza; questo fatto viene comunemente descritto dicendo che esse si sono sdifferenziate.

Altrettanto vale per i fenomeni rigenerativi; negli Anfibii ad es. l'arto amputato rigenera: tappa intermedia del processo è la formazione di un *blastema* costituito da cellule pluripotenti, in gran parte di tipo mesenchimale, che secondo alcuni derivano dallo sdifferenziamento delle residue cellule ossee, cartilaginee e muscolari. Dal blastema si riformano l'osso, la cartilagine, il derma, il sarcolemma e le guaine nervose del nuovo arto, ma non l'epidermide, i muscoli, i nervi e i vasi; secondo Weiss, che considera il d. « un processo di trasformazione unidirezionale e irreversibile », non si tratta perciò di un vero sdifferenziamento, ma di uno pseudo-differenziamento, cioè di una « modulazione » (ampia, ma che rimane sempre nell'ambito della unidirezionalità) delle possibilità di variazione di un determinato tipo di cellula.

Queste spiegazioni non sono però universalmente accettate; va considerata infatti anche la possibilità che il blastema derivi da cellule del mesenchima indifferenziate, rimaste nei tessuti anche dopo la fine dello sviluppo embrionale, le quali verrebbero stimulate alla moltiplicazione dai prodotti della lisi delle cellule adulte morte o danneggiate dal trauma.

Partendo dai presupposti accertati (equivalenza del genoma, d. inteso come sintesi di proteine specifiche in determinate cellule e in determinati tempi), lo studio del d. coincide con quello dei meccanismi che controllano e regolano, a vari livelli, la « espressione » dell'informazione genetica.

I termini generali del problema sono stati esposti nel paragrafo sul d. della voce CELLULA e nella voce EMBRIOLOGIA, *embriologia sperimentale*. L'argomento non può ritenersi esaurito né, considerandone la complessità, si può pensare di completarlo in questa sede; ciò comporterebbe infatti l'esame di una serie molto vasta ed eterogenea di fattori il cui meccanismo d'azione, se non fosse di volta in volta esposto dettagliatamente, risulterebbe incomprensibile. Verranno quindi solo aggiunti alcuni dati che possono risultare utili per una visione generale del problema e per stabilire un collegamento tra le due voci suddette.

Un concetto sul quale conviene richiamare l'attenzione è la gradualità del d. che, in termini genetici, significa la successiva attivazione (o derepressione) e la contemporanea inattivazione (o repressione) di determinati gruppi di geni; essa è stata studiata in molti sistemi biologici. Uno dei modelli più documentati e convincenti riguarda lo sviluppo del pancreas endocrino ed esocrino, ed è dovuto alle ricerche di Wessells e Rutter, che descrivono quattro livelli progressivi tra i quali si interpongono tre transizioni regolative (v. schema della fig. 4).

Da una condizione indifferenziata si passa ad uno stato « protodifferenziato » nel quale, ancor prima della istogenesi, è possibile mettere in evidenza, anche se in quantità ridotta, proteine specifiche del pancreas; ciò dimostra che ha già avuto inizio la sintesi di RNA messaggeri specifici. Il fattore di regolazione che determina questa prima transizione ha probabilmente interessato solo una parte dei geni dai quali dipende il d. completo.

Dallo stato protodifferenziato si passa, ad opera del secondo evento regolatore, allo stato differenziato durante il quale prosegue la sintesi delle proteine specifiche ed hanno inizio la sintesi dell'RNA ribosomale, la formazione dei ribosomi come organuli capaci di funzionare, e lo

sviluppo del reticolo endoplasmatico; gli studi « *in vitro* » mostrano che questo passaggio si verifica dopo due giorni di coltura, che occorre la presenza di mesenchima, e che si ha inizialmente un'intensa moltiplicazione cellulare.

Il quarto livello di d. è quello nel quale si raggiunge la condizione definitiva, propria dell'adulto; la cellula pancreaticca acquista cioè capacità di « modulazione » in risposta a fattori extracellulari (cataboliti, ormoni).

Naturalmente è molto difficile identificare i fattori dai quali dipende il passaggio dall'uno all'altro livello; ad es. il meccanismo della terza transizione regolativa è probabilmente diverso da quello delle prime due, e può agire a livello della trascrizione (sintesi di RNA messaggeri specifici) o della traduzione (sintesi proteica a livello ribosomale).

In molti altri casi è possibile seguire le tappe del d. studiando la comparsa progressiva delle proteine specifiche (di struttura o enzimatiche); alcuni di essi sono ricordati nella voce EMBRIOLOGIA, *embriologia sperimentale*. Qui ci limiteremo a ricordare che Moscona e il suo gruppo hanno compiuto una serie notevole di osservazioni sullo sviluppo della parte nervosa della retina; l'enzima glutamiosintetasi è in questo caso il più caratteristico « marcatore chimico » del d., ed è possibile non solo seguirne il normale aumento di attività durante lo sviluppo e studiare i fattori che modificano questa attività, ma

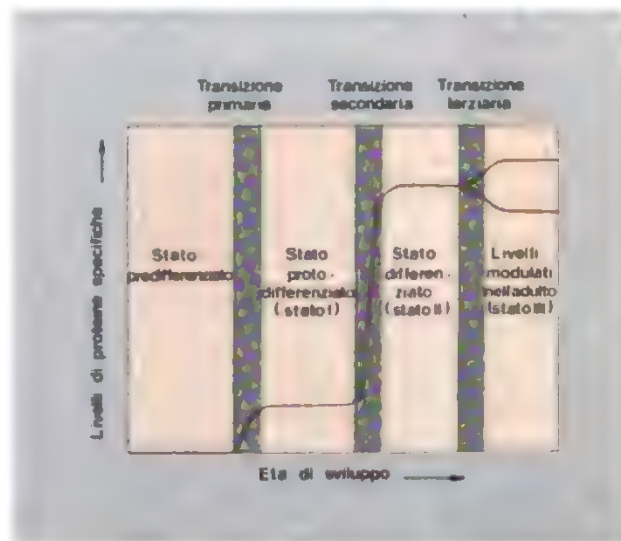


Fig. 4. Schema dei successivi livelli di d. del pancreas, e delle transizioni regolative interposte tra essi; spiegazione nel testo. (Da Wessells e Rutter, ridisegnata).

indurne la comparsa « precoce » con ormoni corticosteroidi (11 β -idrossicorticosteroidi). L'interesse particolare di queste ricerche deriva dal fatto che la retina rappresenta uno dei non molti sistemi nei quali si riesce ad influire sul d., anticipandolo, con un preciso intervento sperimentale a livello biochimico; esso fornisce perciò un modello per comprendere i meccanismi che regolano l'espressione genica durante lo sviluppo.

In rapporto alla concezione del d. come « esaltazione » di una funzione genericamente comune a tutte le cellule, è utile ricordare che Holtzer ha introdotto i termini comunemente impiegati, anche se non particolarmente rigorosi, di *housekeeping proteins* (proteine di uso corrente) per indicare le proteine (e gli enzimi) ubiquitari, necessari per la vita di qualunque cellula, in contrapposizione alle *luxury proteins* (proteine di lusso) presenti solo in un determinato tipo di cellule e legate allo svolgimento di

una specifica funzione. La sintesi delle proteine « di lusso » sarebbe diretta da geni amplificati, cioè selettivamente replicati durante lo sviluppo e perciò presenti nelle cellule differenziate in un grande numero di copie.

Protagonista di una serie recente, e non conclusa, di studi sul d. è la bromodesossiridina (BrdU), una sostanza che sembra inibirlo specificamente. La BrdU è un analogo della timidina, specifico precursore del DNA, nella cui molecola può essere « subdolamente » incorporata, alterandone le caratteristiche.

A basse concentrazioni essa non lede le cellule, che continuano a vivere e a riprodursi; ne impedisce però il d., o addirittura lo fa regredire; questo effetto è stato osservato in molti tipi cellulari, e si può dire che essa non influenza la sintesi delle proteine di uso comune e blocca solo quella delle proteine di lusso, proprie delle cellule specializzate.

Purtroppo non è chiaro il meccanismo con il quale la sostanza esercita quest'azione; essa infatti non solo interferisce direttamente nella sintesi proteica, sostituendosi alla timidina nel DNA, ma modifica in qualche modo anche la membrana cellulare, e perciò influisce sulle interazioni tra cellule e tessuti, che hanno un'importanza determinante nel d. (fenomeni di induzione).

Tra le molte ipotesi vi è quella di Holtzer, che è stato tra i primi a studiarne gli effetti e che ritiene che essa impedisca l'amplificazione genica responsabile della sintesi delle proteine di lusso; questa ipotesi però non è generalmente accettata, soprattutto perché non è affatto provato che i geni per la sintesi di queste proteine siano, nelle cellule differenziate, effettivamente replicati.

Un punto interessante riguarda il rapporto tra d. e moltiplicazione cellulare. I due fenomeni sono antagonisti, e si suol dire che una cellula « paga » la sua specializzazione con la diminuzione, e nei casi estremi con la perdita, della capacità di riprodursi; questa affermazione è senz'altro valida, ma va intesa in senso meno categorico che nel passato poiché si è visto che solo in pochi casi esiste una incompatibilità assoluta tra stato differenziato e possibilità di divisione.

Quanto si è detto vale per le capacità moltiplicative delle cellule completamente differenziate, perché durante il processo di d. (che come si è visto è graduale) il passaggio dall'uno all'altro livello di specializzazione appare quasi sempre legato ad una divisione cellulare. Ci si è quindi posto il problema se la mitosi rappresenti un evento obbligatorio perché possano avvenire le successive transizioni fenotipiche oppure se si tratti di una coincidenza.

Il problema non è risolto; sono state comunque avanzate diverse ipotesi per spiegare il meccanismo di una

eventuale interdipendenza, e, anche se non se ne può considerare provata nessuna, appare abbastanza verosimile che la divisione cellulare (più esattamente la replicazione del DNA che la precede) sia un momento favorevole per l'azione di fattori destinati a bloccare, o sbloccare, determinati geni provocando, tramite gli RNA, la comparsa di nuove, specifiche proteine.

Un ultimo aspetto sul quale è opportuno fermare l'attenzione, soprattutto come richiamo a quanto si è già detto altrove, riguarda la grande importanza che hanno nel d. e nella morfogenesi le interazioni reciproche tra cellule. Le notizie essenziali sono contenute nel paragrafo sulle associazioni e interazioni tra cellule (v. CELLULA) e in quello sui fenomeni di induzione (v. EMBRIOLOGIA, *embriologia sperimentale*). I fenomeni di induzione dimostrano che durante lo sviluppo una cellula può agire su un'altra modificandone l'espressione genetica, e perciò influenzando sul suo d. (fig. 5); questo avviene mediante uno scambio di « messaggi » (nella maggior parte dei casi di natura chimica) che non presuppone necessariamente la contiguità tra i due elementi: lo scambio infatti avviene anche quando tra essi è interposto un filtro, o quando sono a distanza.

Il contatto tra le cellule ha comunque una grande importanza, e questa constatazione ha portato anche gli embriologi ad interessarsi sempre più delle proprietà delle membrane, cioè delle superfici attraverso le quali esso avviene, e a studiare le modificazioni che esse subiscono quando più cellule si uniscono tra loro. Ne è derivato il concetto dell'esistenza sulla superficie cellulare di siti glicoproteici specifici dai quali dipende il riconoscimento e l'aggregazione specifica delle cellule.

Un prezioso strumento d'indagine per le ricerche più recenti è rappresentato dalle lectine, sostanze proteiche di origine sia vegetale che animale, che si legano a questi siti e modificano le proprietà della membrana. Di queste sostanze, che hanno in comune la capacità di favorire l'agglutinazione cellulare, la più usata nelle ricerche di embriologia è la concanavalina A, che provoca l'aggregazione di cellule embrionali preventivamente dissociate, mentre non ha generalmente effetto su quelle adulte.

Questo fatto dimostra che durante il d. la membrana cellulare si modifica, perché si modificano i siti glicoproteici dai quali dipendono il contatto e l'adesione tra le cellule; usando lectine con specificità diversa per i siti glicoproteici, sono stati ad es. messi in evidenza cambiamenti complessi della superficie cellulare durante il d. della retina nervosa.

Queste esperienze, attualmente in pieno sviluppo, possono fornire gli elementi per costruire un modello delle relazioni tra modificazioni della superficie cellulare ed espressione genetica.

Bibliografia

- Balinsky B. I., *Introduzione alla embriologia*, 1968, Zanichelli, Bologna.
 Berrill N. J., *Developmental Biology*, 1971, McGraw-Hill, New York.
 Brachet J., *Embriologia molecolare*, 1973, Mondadori, Milano.
 Davidson E. H., *Gene Activity in Early Development*, 1971, Academic Press, New York.
 Dvorak M., *Ergebn. Anat. Entwicklungsgesch.*, 1971, 45/4.
 Hamburger M., *Theories of Differentiation*, 1971, Arnold, London.
 Markert C. L., Ursprung H., *Developmental Genetics*, 1971, Prentice-Hall, Englewood Cliffs.
 Monroy A., Tsanev R. eds., *Biochemistry of Cell Differentiation*, (7th FEBS Meeting, Varna, 1971), 1973, Academic Press, New York.
 Pasternak C. A., *Biochemistry of Differentiation*, 1970, Wiley, London.

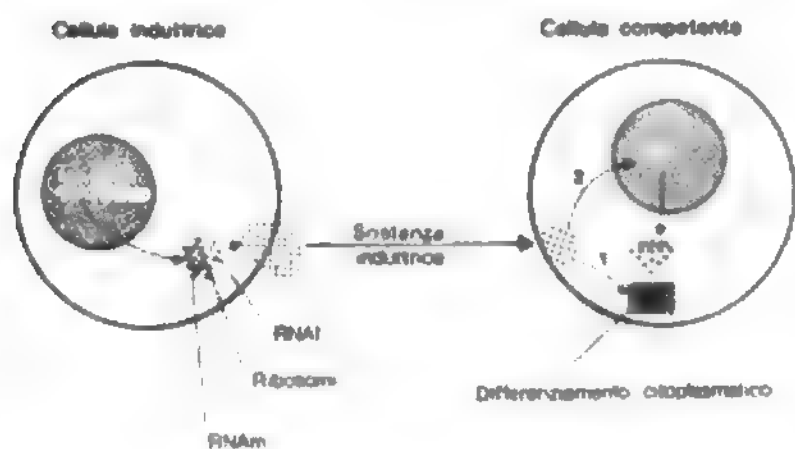


Fig. 5. Schema di due possibili meccanismi dell'induzione. 1) Circuito breve: la sostanza induttrice agisce modificando proteine già sintetizzate; 2) circuito lungo: la sostanza induttrice agisce interferendo nella sintesi proteica, probabilmente a livello della trascrizione. (Da Wolff, ridisegnata).

- Rutter W. J., Pictet R. L., Morris P. W., *Ann. Rev. Biochem.*, 1973, 42, 601.
 Schjeide O. A., De Vellis J. eds., *Cell Differentiation*, 1970, Van Nostrand-Reinhold, New York.
 Waddington C. H., *Principles of Development and Differentiation*, 1966, Macmillan, New York.
 Weiss P. A., *Differentiation*, 1973, 1, 3.

SALVATORE RUSSO-CAIA

DIFFUSIONE

F. *diffusion*. - I. *diffusion*. - T. *Diffusion*. - S. *difusión*.

Un sistema ad uno o più componenti che si presenti non omogeneo perché, ad es., la sua densità (v.) o la concentrazione di uno dei componenti risultano variabili da un punto all'altro, se viene abbandonato a sé stesso, tende ad uno stato di equilibrio, che raggiunge eliminando, in un tempo più o meno lungo, tali inomogeneità.

Il processo, interpretato in base alla costituzione molecolare dei corpi, presuppone spostamenti di molecole prevalentemente coordinati secondo certe direzioni (ad es., dai punti di maggior concentrazione verso quelli di minor concentrazione), che si sovrappongono a quelli di agitazione termica delle stesse molecole.

Si designa, genericamente, col nome di *diffusione* lo spostamento di materia che si può avere in conseguenza dei fenomeni suddetti.

La d. può avvenire tra solidi, favorita da una elevazione della temperatura, e porta in tal caso a vere e proprie *soluzioni solide* (leghe, nel caso dei metalli). Ma è naturalmente più importante nel caso dei fluidi (liquidi e gas), per i quali si possono distinguere i seguenti casi di d.:

a) *d. tra due liquidi diversi, miscibili tra loro*: in tal caso la loro superficie di separazione è attraversata in senso inverso da molecole dei due liquidi;

b) *d. tra un solvente puro e la soluzione di un corpo nel medesimo solvente*: in tal caso la soluzione tende a diluirsi e, contemporaneamente, aumenta la concentrazione dalla parte del solvente, inizialmente puro;

c) *d. tra un solido e un liquido in cui il primo possa sciogliersi*: in tal caso molecole del solido passano nel solvente e si spostano in seno a questo dai punti di maggior concentrazione (intorno al solido) verso quelli di minor concentrazione;

d) *d. tra un gas e un liquido*: in tal caso le molecole del gas migrano nel liquido dai punti dove il gas ha maggiore concentrazione verso quelli in cui ha concentrazione minore;

e) *d. tra due gas*: come nel caso dei due liquidi, si ha rimescolio più o meno intenso, che porta, infine, ad una miscela omogenea.

I fenomeni di d. libera considerati soddisfano alla legge generale della d. (legge di Fick):

$$dm = -D S \frac{dc}{dx} dt$$

la quale mostra che la quantità dm di un corpo, che, nel tempo dt , passa per d. attraverso la superficie S , è proporzionale alla superficie stessa, al tempo dt e al gradiente della concentrazione dc/dx che la sostanza, di cui si considera la d., presenta in direzione perpendicolare alla superficie considerata. Il segno *meno* sta ad indicare che lo spostamento avviene nel verso in cui la concentrazione diminuisce. D è il *coefficiente di d.*, caratteristico della coppia di sostanze che prende parte alla d., ed è funzione della temperatura.

I fenomeni di d. si producono anche attraverso una parete porosa: tipico il caso di gas e liquidi diversi, ini-

zialmente separati dalla parete porosa. In tal caso, dopo un certo tempo, si troveranno molecole di uno dei due corpi in seno all'altro, e viceversa. In generale diffonde in quantità maggiore, nel medesimo tempo, il corpo le cui molecole sono più piccole (di minore massa).

Anche la *dialisi* (v.) è un caso particolare di d. attraverso una parete porosa: in tal caso si possono separare le molecole più piccole, dei cristalloidi, da quelle più grosse, dei colloidali, che siano eventualmente presenti in uno stesso solvente.

In altri casi la d. può avvenire attraverso particolari membrane, semipermeabili (v. MEMBRANE), che si lasciano attraversare solo dal solvente e non dal soluto. Si ha allora l'*osmosi* (v. OSMOSI E PRESSIONE OSMOTICA).

I fenomeni di d. sono d'importanza fondamentale per la biologia. Essi sono alla base degli scambi di sostanze liquide o solide in soluzione, che avvengono fra punti diversi all'interno delle cellule, e fra ambiente interno ed esterno alla membrana cellulare (v. MEMBRANE BIOLOGICHE), nell'espletamento dei vari fenomeni vitali, che culminano in quello della divisione cellulare.

Fenomeni di d. presiedono pure alla respirazione cellulare, che avviene attraverso la dissoluzione dei gas nei liquidi, e la successiva d. dai punti a maggiore concentrazione a quelli con minore concentrazione: sono interessati in questo caso gli stessi liquidi protoplasmatici.

Teorie fisicomatematiche sulla d. nelle cellule sono state sviluppate con notevole accuratezza da Rashewsky: egli ha messo in evidenza anche l'esistenza di particolari forze connesse ai fenomeni di d. e ai gradienti di concentrazione che li condizionano. Tali forze espletano un ruolo fondamentale nei processi cellulari, insieme con quelle legate alla tensione superficiale (capillarità, etc.). Inoltre, se taluni metaboliti sono ionizzati, il flusso connesso alla loro d. può produrre cariche elettriche, e quindi differenze di potenziale elettrico. Per una dettagliata trattazione dei fenomeni di d. nelle cellule si rimanda alla voce MEMBRANE BIOLOGICHE.

I fenomeni di d. sono però di primaria importanza anche per il funzionamento caratteristico di taluni organi. Ad es., per gli scambi respiratori a livello degli alveoli polmonari, per l'eliminazione, o la distribuzione e l'assorbimento delle sostanze che percorrono l'intestino, per taluni processi a livello del rene, etc. Come è stato ben focalizzato da Dominguez, anche con trattazioni fisicomatematiche, occorre in questi ultimi casi distinguere fra il comportamento delle sostanze metabolizzabili e quello delle sostanze inerti, e inoltre considerare cosa avviene in uno stato stabile di d., oppure nei regimi transitori.

Infine i fenomeni di d. vanno tenuti presenti anche per la corretta interpretazione di molti risultati di misure di laboratorio, come ad es. quelle di sedimentazione naturale, o in un campo di forze centrifughe (v. CENTRIFUGAZIONE). Non mancano d'altra parte esempi di metodi di misura realizzati per particolari scopi, fondati sulla determinazione della costante di d. Citiamo fra tutti quelli per arrivare alla determinazione della grossezza dei virus (Miller e Price), mentre, conoscendo contemporaneamente anche la costante di sedimentazione, diviene possibile la determinazione del peso molecolare di virusproteine (Lauffer).

Ricordiamo infine che le conoscenze sulla d. e le sue leggi hanno ricevuto ulteriore sviluppo attraverso l'applicazione dei traccianti radioattivi.

Il termine d. può estendersi anche a casi diversi da quello del mutamento di distribuzione della materia sotto l'influenza di variabili fisiche (concentrazione, tem-

peratura, potenziale elettrico, etc.) così che si può parlare anche di d. delle onde sonore e delle radiazioni elettromagnetiche (specialmente ottiche) come di una riflessione disordinata che si verifica quando un fenomeno ondulatorio incide su una superficie riflettente irregolare le cui asperità hanno dimensioni dello stesso ordine di grandezza della lunghezza d'onda incidente.

Bibliografia

- Dognon A., *Physico-chimie biologique et médicale*, 1931, Masson, Paris.
 Glasser O., *Medical Physics*, II, 1950, Year Book, Chicago, pp. 164, 476, 1145.
 Glasstone S., *Physical Chemistry*, 1948, McMillan, New York.
 Jost W., *Diffusion in Solids, Liquids, Gases*, 1952, Academic Press, New York.
 Lauffer M. A., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1944, 66, 1188.
 Miller G. L., Price W. C., *Arch. Biochem.*, 1946, 10, 467.
 Rashewsky N., *Advances and Applications of Mathematical Biology*, 1940, Univ. Chicago Press, Chicago.
 Rashewsky N., *Mathematical Biophysics*, 1948, Univ. Chicago Press, Chicago.

ANGELO DRIO

DIFTERITE

F. *diphthérie*. - I. *diphtheria*. - T. *Diphtherie*. - S. *difteritis*.

SOMMARIO

Definizione (col. 147). - Cenni storici (col. 147). - Etiologia (col. 148). - Sintomatologia e forme cliniche (col. 149). - Anatomia patologica e patogenesi (col. 153). - Diagnosi (col. 155). - Prognosi (col. 156). - Terapia (col. 156). - Epidemiologia e profilassi (col. 157).

Definizione

La difterite è una malattia infettiva contagiosa, non molto diffusiva, determinata dal *Corynebacterium diphtheriae*, uno schizomicete produttore di una potente esotossina; è caratterizzata da tipiche lesioni infiammatorie pseudomembranose (fibrinose) nelle sedi d'impianto del microrganismo (mucosa faringea, laringea, nasale, più raramente altre mucose o la cute), determinate dall'azione necrotizzante della tossina, e inoltre spesso da lesioni a distanza, a carico del miocardio e del sistema nervoso (più raramente del fegato, rene, surrene) determinate dalla tossina assorbita e passata in circolo.

Cenni storici

Cenni sull'esistenza di una malattia delle tonsille pericolosa per la vita si ritrovano già in Ippocrate. Una malattia « ulcerosa » delle stesse, con possibilità di asfissia e morte specie in bambini, fu descritta da Areteo di Cappadocia. È soltanto nel XVII sec. peraltro che si comincia a diffondere, da parte di AA. italiani e spagnoli, la conoscenza più precisa di una malattia identificabile con la d., ed è di quel secolo l'introduzione della tracheotomia quale mezzo capace di salvare dall'asfissia i pazienti. Nel 1821 il Brétonneau per primo riconosce la malattia come entità autonoma, le dà il nome (dal gr. *diphthéra* 'membrana'), ne descrive accuratamente i vari quadri clinici e la diagnosi differenziale con la scarlattina. Trousseau nel 1866 dimostra le complicanze miocardiche e renali della malattia. Klebs nel 1880 scopre nelle « membrane » un batterio, che nel 1884 viene coltivato da Loeffler e porta quindi giustamente i nomi dei due batteriologi quale sinonimo dell'attuale nome. Nel 1895 O'Dwyer introduce l'impiego della « intubazione » come sostituto inerte della tracheotomia. Negli ultimi anni del secolo scorso e nei primi di questo fioriscono gli studi sulla tossina prodotta dal germe di Klebs-Loeffler, studi che portano nel 1913 alla pratica della reazione di Schick, atta a distinguere i soggetti recettivi alla tossina da quelli immuni, e nello stesso anno ai primi perfezionamenti di una immunizzazione attiva, mentre già dal 1894 Behring aveva scoperto nel siero antidif-

terico (antitossico) di cavalli immunizzati il mezzo di profilassi passiva immediata e soprattutto di terapia della d.

Il 1923 segna la scoperta di Ramon della « anatossina », tappa fondamentale per la profilassi immunitaria attiva, che, applicata su larga scala, ha indubbiamente contribuito a ridurre grandemente la morbosità per d. in tutti i paesi ove essa è stata resa obbligatoria. Nel 1947 è stata ottenuta una tipizzazione sierologica dei corinebatteri difterici. Nel 1951-52 Freeman ha dimostrato che il potere tossigeno è legato alla presenza di un fago temperato. Nel 1955 Niggemeyer ha identificato varie altre componenti tossiche del germe accanto alla « classica » esotossina (fattore necrotico, fattore di permeabilizzazione, emolisina).

Etiologia

Corynebacterium diphtheriae appartiene alla famiglia delle *Corynebacteriaceae*, la quale comprende anche i generi *Erysipelothrix* e *Listeria*. Il genere *Corynebacterium* (v. anche: CORYNEBACTERIUM GENERE) comprende, oltre agli altri corinebatteri patogeni per l'uomo (*C. ulcerans*, *C. acnes*) altre specie non patogene, quali *C. xerosis*, *C. hoefmanni* (*pseudodiphthericum*), saprofiti isolabili dalla cute e dalle mucose.

Caratteristiche morfologiche e tintoriali di tutti questi germi sono l'aspetto bastoncinoforme, di lunghezza variabile da 2 a 11 μ , con tendenza al polimorfismo nelle vecchie colture (forme a clava, donde il nome), la disposizione ad ammassi di tipo « a palizzata » o « a fiammiferi » o « a caratteri cinesi »; presentano inoltre (particolarmente ben visibili con adatte colorazioni: di Neisser, di Albert) degli addensamenti polari, o più raramente nel corpo batterico stesso granuli di « volutina » (granuli di Babes-Ernst). Per quanto concerne le proprietà culturali, il germe ha determinate esigenze nutritive, essendo lo sviluppo rigoglioso soprattutto in terreni con aggiunta di siero o di sangue (terreni di Loeffler, di Pergola, di Clauberg, etc.). La non costante produzione di tossina da parte di tutti i ceppi, e l'osservazione di una diversità di caratteri morfologici e biochimici in coltura ha portato Anderson nel 1931 ad un tentativo di classificazione dei ceppi stessi (che ha avuto fortuna per parecchi anni) in 3 tipi: *gravis*, *mitis* e *intermedius*, secondo la quale il tipo grave si troverebbe soprattutto nelle forme di d. grave, il tipo mitis nelle forme lievi, l'intermedio in forme lievi o gravi, ma spesso progressive (discendenti): tale classificazione ha perduto tuttavia il suo valore da quando è stato dimostrato che forme gravissime di d. possono essere collegate etiologicamente al tipo *mitis* e viceversa. Più importanti sono gli studi di Freeman, dimostranti la possibilità di trasformazione di ceppi atossici di *C. diphtheriae* in ceppi altamente tossigeni attraverso l'infezione fagica e l'induzione di uno stato di lisogenia. Per quanto concerne la resistenza del batterio agli agenti esterni, essa è notevole solo nei confronti dell'essiccamento e della bassa temperatura (sino a 1 anno nelle colture conservate al buio), mentre la luce solare lo uccide abbastanza rapidamente, il che spiega in parte la stagionalità (invernale) della malattia; il materiale patologico (pseudomembrane) essiccato può contenere a lungo germi viventi e patogeni e perciò gli oggetti (giocattoli, libri, etc.) che sono stati a contatto con un difterico possono rimanere infetti a lungo. Per contro i comuni disinfettanti uccidono il germe rapidamente.

Il germe esplica la sua azione patogena verso l'uomo (unica specie naturalmente colpita dalla malattia) per mezzo della sua tossina, una esotossina identificabile con una tossialbumina di p. m. 72.000 ca. contenente il 16% di N e lo 0,75% di S. Essa risulta patogena sperimentalmente, oltre che per l'uomo, anche per il cavallo, il cane, il gatto, il coniglio e la cavia. Recenti ricerche

hanno permesso di prospettare l'esistenza, accanto alla predetta tossina (che verrebbe denominata tossina A), di una tossina B, descritta da O'Meara nel periodo 1940-49, la quale, secondo Niggemeyer (1955), sarebbe in realtà costituita da due fattori: un fattore diffusore (B_1) ed un fattore necrotizzante (B_2); esisterebbe infine un'emolisina (o tossina C) non neutralizzabile dall'antitossina.

Sintomatologia e forme cliniche

Nella descrizione dei sintomi della d. è abituale distinguere quelli delle forme isolate (rinite, angina, laringite, etc), quelli delle cosiddette forme progressive e infine quelli delle localizzazioni a distanza (miocardite, paralisi postdifteriche) impropriamente denominate complicanze.

L'*angina difterica*, che è senza dubbio la forma più comune nei bambini di 2^a e 3^a infanzia e nell'adulto, si manifesta, dopo un periodo muto di incubazione di pochi giorni (comune a tutte le forme di d. e pure ad altre malattie a patogenesi esotossinica) con febbre più o meno elevata e dolore alle fauci, che si accentua nell'atto della deglutizione (il che può portare al rifiuto del cibo, impropriamente attribuibile ad anoressia): « l'ispezione del cavo orale e faringeo (che non va mai omessa in qualsiasi malattia!) dimostra l'esistenza di una faringite di tipo « pseudomembranoso » (il termine pseudomembrana ovviamente meglio si confà che quello di membrana per definire ciò che non è altro che il risultato della necrosi fibrinosa degli strati più superficiali della mucosa, inglobante leucociti e batteri): tale fenomeno s'inizia a volte con l'aspetto di una tonsillite essudativa lacunare, con deposito di sostanza bianco-grigiastra nelle cripte, che peraltro poi confluisce sino a ricoprire tutta la tonsilla spesso debordando anche dai margini tonsillari, per estendersi al velopendolo e agli archi palatini; altre volte s'inizia come un sottile indurimento, un velo tenue che ricopre la tonsilla interamente, per divenire successivamente sempre più denso e opaco sino ad assumere l'aspetto pseudomembranoso. L'essudato appare tenacemente aderente al tessuto sottostante e i tentativi di asportarlo meccanicamente danno luogo a dolore e a fenomeni emorragici. L'evoluzione successiva (nel corso di alcuni giorni) è peraltro verso la spontanea autolimitazione dai piani profondi, con spontaneo distacco (a piccoli e grossi lembi), mentre il colore inizialmente grigiastro diviene piuttosto bianco avorio. Dal cavo orale emana un odore particolare, che è stato definito « dolciastro », piuttosto caratteristico. Nel caso di assenza delle tonsille (per pregressa tonsillectomia) l'essudato è ugualmente presente, sui pilastri o sulla parete posteriore della faringe. Costante è inoltre la presenza di ingrossamenti linfonodali satelliti: in particolare si palpano linfonodi in sede angolomandibolare, bilaterale, di volume medio (1-2 cm di diametro) modicamente dolenti; la loro regressione è, come sempre avviene in casi consimili anche di differente etiologia, più lenta e tardiva, rispetto all'infiammazione mucosa: l'evoluzione di questa si ha nel corso di una settimana, in genere. Nei soggetti con diatesi essudativolinfatica e con ipertrofia tonsillare l'infiammazione può essere tale da determinare temporaneamente fenomeni anche gravi di impedimento alla deglutizione e persino alla respirazione, tuttavia sempre dominabili, a differenza di quelli determinati dalla laringite o crup difterico. Frequenti sono nell'angina le manifestazioni tossiche a distanza.

La *rinite difterica* colpisce prevalentemente i bambini della 1^a infanzia, ma può essere anche l'espressione secondaria di una forma di angina progrediente verso l'alto: nel primo caso la sintomatologia e la gravità sono

modeste, nel secondo invece sono collegate alla forma primaria faringitica. La rinite è di tipo sieromorragico, con tendenza a formazione di croste ed erosioni, o più spesso di tipo francamente pseudomembranoso, con formazione di essudato che, diversamente da quello faringeo, più facilmente si distacca, venendo espulso con uno starnuto sotto forma di stampo « a farfalla », che riproduce la forma della cavità nasali. Essa tende a protrarsi nel tempo, e pur non dando manifestazioni tossiche a distanza, può determinare facilmente nel lattante uno stato di distrofia *ex infectione*.

La *laringite difterica* o crup difterico rappresenta una localizzazione frequente particolarmente nel 2^o anno di vita e nella 2^a infanzia (età prescolare) e per lo meno le sue manifestazioni cliniche sono particolarmente gravi in tale età, date la ristrettezza del calibro laringeo e la conseguente ostruzione con sintomi dispnoici e asfittici. Si distinguono, nella *laringite difterica* (v. CRUP e PSEUDOCRUP) tre stadi: quello disfonico, caratterizzato da voce velata, rauca, disfonica, accompagnata da tosse pur afona, e da febbre incostante e non elevata; quello dispnoico, che ad esso segue, caratterizzato da dispnea prevalentemente inspiratoria, da stridore e da rientramenti inspiratori della parete toracica in corrispondenza dei punti di minore resistenza (giugulo, spazi intercostali, epigastrio), inoltre da agitazione del paziente che si pone a sedere sul letto assetato d'aria, con la fronte imperlata di sudore, e pone in atto tutti i muscoli ausiliari della respirazione; infine lo stadio asfittico, successivo, caratterizzato dalla diminuzione della forza degli atti respiratori, e dalla cianosi, con colorazione bluastra del prolabio, del naso, delle estremità (asfissia cianotica), e successivamente pallore diffuso (asfissia pallida) con bradicardia che precede di poco l'esito letale. Questa classificazione nei 3 stadi ha importanza prognostica, oltre che didattica, essendo la prognosi sempre più severa via via che il paziente si avvia allo stadio asfittico; va ricordato che già nei primi stadi si può avere un'asfissia improvvisa per distacco precoce di pseudomembrane e loro incuneamento a livello della glottide. E va ricordato che la laringite può in alcuni rari casi estendersi alla trachea e ai grossi bronchi, aggravando notevolmente la prognosi. Rare sono invece le manifestazioni tossiche a distanza, verosimilmente in rapporto con la scarsa vascolarizzazione dell'organo nei confronti della faringe.

La *congiuntivite difterica* è rara e si osserva prevalentemente nel neonato, in cui tale mucosa appare particolarmente vulnerabile, come è noto, anche per altre infezioni batteriche o virali; eccezionalmente si può osservare in altre età, associata eventualmente ad altre localizzazioni. Si manifesta con fotofobia, secrezione mucopurulenta, e formazione di pseudomembrane sulla congiuntiva palpebrale, difficilmente distaccabili e allora sanguinanti, a volte con palpebre di consistenza dura, quasi lignea, e sempre con risentimento del linfonodo satellite (pretragico). Può portare, eccezionalmente, a complicanze gravi quali le ulcerazioni corneali (in genere dovute a germi associati).

La *stomatite difterica* è caratterizzata dalla formazione delle pseudomembrane sulla mucosa delle labbra, ed eventualmente (più rara) della lingua, delle gengive; la forma nel suo complesso è rara e può tuttavia complicare un'angina.

L'*otite difterica* è pure molto rara, e può essere esterna (da trasporto, in genere con le mani, di corinebatteri provenienti da altri focolai) con secrezione saniosa e dolore locale, raramente formazione di pseudomembrane; oppure media, da propagazione di una rinite o angina,

di difficile diagnosi, essendo la malattia dominata dai sintomi della localizzazione primaria, con in più l'otalgia.

L'*onfalite difterica*, o d. della piaga ombelicale, è ovviamente tipica del neonato, e si verifica (per contagio da personale di assistenza portatore di corinebatteri; essa si manifesta con secrezione purulenta dalla ferita ombelicale, a volte con arrossamento della regione periombelicale di tipo flemmonoso; è sempre molto grave per assorbimento elevato di tossina e dà frequentemente le manifestazioni tossiche a distanza e anche infezioni setticopiemiche da germi associati.

La *vulvovaginite difterica* rappresenta, nelle bambine, un'altra delle possibili localizzazioni della d. neonatale, accanto all'onfalite, alla rinite e alla congiuntivite. Essa può manifestarsi con semplice secrezione mucosa, oppure in forma di pseudomembrane, con eventuale formazione anche di ulcerazioni; vi è sempre compromissione dei linfonodi inguinali.

La *d. cutanea* infine, unica localizzazione non mucosa del corinebatterio, è rara nei nostri climi; essa si verifica in genere solo su cute già lesa (da lesioni intertriginose, piodermitiche, traumatiche, da ustioni, etc.); è descritta come frequente ancor oggi in paesi sottosviluppati dove per l'appunto le manifestazioni d'infezione piodermitica sono abbastanza diffuse anche in rapporto con la scarsa igiene. L'aspetto della cute colpita dal corinebatterio può essere molto vario, anche proprio in funzione delle lesioni che ne hanno preceduto l'impianto: si va dalle piaghe estese sanguinanti che non tendono a granuleggiare, ma si ricoprono di un induto grigiastro o di vere pseudomembrane, sino a lesioni di tipo pseudoeczematoso o impetiginiforme la cui diagnosi è possibile solo con la coltura del germe. Anche la d. cutanea (che può colpire sia bambini sia adulti) può condurre a manifestazioni tossiche a distanza molto gravi.

Accanto a queste forme cliniche della d., che rappresentano localizzazioni isolate, vanno considerate ancora due forme: quella progressiva e quella maligna.

La *d. progressiva* sta a indicare una forma che s'inizia con manifestazioni a carico di una determinata mucosa (ad es. quella faringea) per estendersi progressivamente verso l'alto (con adenoidite o rinite) o verso il basso (con laringite ed eventualmente tracheobronchite pseudomembranosa). Si tratta di forme ad andamento sempre più grave rispetto a quelle isolate precedentemente prese in considerazione, sia per quanto concerne il rischio immediato (stenosi, asfissia) sia per quanto riguarda le manifestazioni tossiche a distanza.

La *d. maligna*, o d. ipertossica o angina difterica maligna (giacché di una localizzazione faringea sempre si tratta), è caratterizzata da un aspetto clinico del tutto particolare e inconfondibile per chi ne abbia osservato anche un solo caso. Dopo un'incubazione molto breve (1-3 giorni) si ha febbre elevata, dolore faringeo e un aspetto della faringe all'ispezione che permette di differenziare facilmente tale forma dall'angina difterica comune: le tonsille, gli archi palatini e il velopendulo appaiono edematosi, di aspetto quasi gelatinoso, l'essudato non è di colore grigiastro, ma verde-nerastro, e maleolente, con odore quasi putrefattivo; il sanguinamento è facile alle manovre di apertura della bocca o ai tentativi di asportazione dell'essudato. Inoltre, accanto a queste differenze nella sede locale di impianto del corinebatterio, altre ve ne sono per quanto si riferisce all'interessamento dei linfonodi satelliti (angolomandibolari) che nel caso della d. maligna sono notevolmente più tumefatti, non solo, ma si accompagnano nella loro tumefazione anche ad un edema gelatinoso del tessuto perilinfonodale e sotto-

cutaneo, così da ingrossare tutta la regione cervicale, e dare l'aspetto che è stato definito « collo proconsolare » o « collo cesareo » con uno spunto di malignità nei confronti dei cesari e dei proconsoli romani (in realtà non si tratta di grasso, come l'appellativo potrebbe indurre a ritenere, ma di edema). Infine, ultima e importante differenza nei confronti della semplice angina difterica, nella forma maligna sono precoci i sintomi dell'intossicazione esotossinica, sia a livello miocardico (con pallore, ipotensione arteriosa, epatomegalia dolente e vomito da insufficienza cardiaca destra) sia a livello nervoso (con paralisi del velopendulo); quelle « complicanze » cioè che abitualmente si verificano solo più tardivamente. La prognosi della d. maligna è gravissima e il paziente può morire nei primissimi giorni, o nella 2ª settimana per miocardite o ancora tra il 40° e il 50° giorno per paralisi postdifterica.

Le *manifestazioni tossiche a distanza* della d. (impropriamente chiamate complicanze) riguardano soprattutto il cuore e il sistema nervoso, inoltre il rene, il fegato e il surrene.

La *miocardite* si manifesta con sintomi soggettivi di astenia o prostrazione, con vomito e nausea e talvolta dolori addominali che possono fuorviare la diagnosi, con adinamia e indifferenza all'ambiente, con tachicardia iniziale, ma successivamente bradicardia che si accentua moltissimo con la manovra di Dagnini (riflesso oculocardico fortemente positivo), con polso piccolo, pressione arteriosa bassa, aia cardiaca ingrandita, attenuazione del I tono all'ascoltazione sul focolaio puntale, a volte ritmo pendolare o embriocardico, a volte ritmo di galoppo, con frequenti extrasistoli. La sofferenza miocardica viene confermata dall'esame elettrocardiografico che mette in genere sempre in evidenza disturbi di conduzione di varia entità (blocco atrioventricolare di I, II o III grado, blocco di branca, extrasistoli a salve, variabile origine degli impulsi). La miocardite costituisce un fenomeno sempre di notevole gravità prognostica, e si può osservare la morte improvvisa del paziente durante uno sforzo anche minimo, quale quello del mettersi a sedere sul letto, o del defecare. Richiede quindi un trattamento oculato e prolungato (v. sotto: *terapia*); può peraltro guarire senza lasciare alcun disturbo nei casi più fortunati e opportunamente curati.

La *paralisi postdifterica* rappresenta l'altra conseguenza più frequente e più pericolosa della localizzazione a distanza dell'esotossina del corinebatterio. Essa, che è sostanzialmente, come vedremo, una polinevrite, si manifesta raramente (nelle forme maligne) in maniera precoce, quasi contemporanea all'esordio della malattia (interessando allora di regola solo il velopendulo), più frequentemente tardiva, verso la 4ª settimana dalla localizzazione primitiva della malattia (angina in genere) sia nelle forme gravi maligne (in cui la sieroterapia arriva sempre troppo tardi) sia nelle forme così lievi da non essere state riconosciute o curate: in queste forme tardive il quadro clinico è molto più complesso e interessa sia i nervi cranici sia quelli spinali. Per quanto concerne questi ultimi, risulta compromessa in modo uniforme, simmetrico, e progressivo la motilità volontaria degli arti e della muscolatura del tronco, senza disturbi della sensibilità soggettiva né oggettiva: si va cioè da una iniziale astenia ingravesciente sino ad una paresi o paralisi flaccida, con diminuzione sino a scomparsa dei riflessi tendinei e cutanei e del tono muscolare, con incapacità alla motilità attiva degli arti e al mantenimento della posizione seduta e di quella eretta, tale da poter paragonare il paziente ad un fantoccio di stracci; con possibilità tuttavia di una regressione

completa della sintomatologia nel corso di settimane o mesi, sino al ritorno ad una situazione perfettamente normale. Per quanto riguarda l'interessamento dei nervi cranici, sono più frequentemente colpiti il III, VI, VII e IX paio, e del III facilmente il ramo ciliare; ne consegue, ad imprimere una fisionomia clinica tipica e caratteristica alla paralisi postdifterica, l'associarsi di disturbi dell'accomodazione (una vera « presbiopia » temporanea, con la conseguenza che il paziente non riesce più a leggere o ad infilare il filo nella cruna di un ago), di strabismo convergente con diplopia, dei sintomi tipici della paralisi del facciale (afflosciamento della guancia, stiramento della bocca dal lato sano, mancata chiusura della palpebra dal lato colpito, con lagofalmo, epifora, fenomeno di Bell) e soprattutto (uno dei primi e più allarmanti fenomeni) la paralisi del velopendolo con rinolalia aperta (incapacità a pronunciare la *b* e la *d* che vengono pronunciate come *m* ed *n*) e il reflusso del cibo (specie liquido) dal naso all'atto della deglutizione; spesso anche la paralisi dei costrittori della faringe, l'accumulo di mucosità nel retrobocca, le gravi conseguenze asfittiche da ostruzione della laringe o da aspirazione di liquidi nelle vie aeree. Il soggetto con paralisi postdifterica può morire appunto per complicanze respiratorie così insorte e aggravate dalla difficoltà alla emissione del muco con la tosse « astenica » (da vecchio) per l'associarsi della paresi del diaframma e dei muscoli addominali; con il concorso spesso anche del danno miocardico contemporaneo.

La nefropatia tossica da d. è rivelata dalla presenza di albuminuria e cilindria, con rara e minima eritrocituria, quale espressione di un danno tubulare possibile ad ogni stadio della malattia, sia precoce sia tardivo, e sempre regredibile. Ancora più rari e meno intensi sono i danni epatici, rivelabili da un eventuale modesto aumento della transaminasiemia, mentre l'ingrandimento e la dolenzia epatica sono invece da attribuire, come ricordato, all'insufficienza circolatoria. È stato supposto che nella d. tossica o maligna vi sia un danno surrenalico forse responsabile della grave ipotensione arteriosa e delle emorragie cutanee che talvolta alla d. maligna appunto si accompagnano (a questo proposito alcuni distinguono, nell'ambito della d. maligna, una forma prevalentemente « soffocante », una forma « miocardica » e una forma « emorragica »); tuttavia ogni confronto con il danno surrenalico grave delle sepsi da gramnegativi (sindrome di Waterhouse-Friderichsen) è da rigettare, così come il confronto con il danno surrenalico (causa prevalente di morte) che la tossina difterica induce nella cavia, e che non si osserva nell'uomo.

Altri dati strumentali (o di laboratorio) che si affiancano ai sintomi clinici della d., completandone il quadro, ma senza essere tuttavia specifici né del tutto costanti, sono una leucocitosi neutrofila all'esame del sangue periferico; una variazione del profilo elettroforetico delle proteine sieriche, con ipoalbuminemia; una diminuzione del tasso di protrombina; e, nelle paralisi postdifteriche, a volte delle modeste alterazioni liquorali (lieve pleiocitosi, più intensa iperalbuminorrachia).

Anatomia patologica e patogenesi

Le lesioni locali della d. (lesioni pseudomembranose) consistono in necrosi dell'epitelio della mucosa, formazione di uno strato fibrinoso sottostante, con maglie fitte di fibrina che inglobano cellule epiteliali, leucociti, emazie: la sottomucosa si presenta edematosa con infiltrazione infiammatoria perivasale. L'aderenza degli strati di fibrina alla sottomucosa è molto più intensa nelle mucose ad epitelio pluristratificato che in quelle ad epitelio cilindrico semplice. Nelle forme « maligne »

la lesione si approfonda nella sottomucosa, e vi sono fenomeni di trombosi vasali e necrosi dello stroma connettivale, con edema molto più intenso, che si propaga eccentricamente senza demarcazione netta. A livello dei linfonodi satelliti si hanno edema e congestione, e più raramente la presenza di focolai di necrosi marginale con essudazione fibrinosa; nelle forme maligne, edema gelatinoso perilinfonodale che si estende al sottocute circostante e trombosi vasali. A carico del miocardio, nei casi deceduti in fase precoce (d. maligna) si osserva degenerazione torbida o grassa delle fibre muscolari, sino ad una vera loro frammentazione, e inoltre la presenza di piccole emorragie sottoendocardiche o sottopericardiche; nei casi venuti a morte più tardivamente, alle predette alterazioni si associano fenomeni reattivi d'infiltrazione interstiziale: si tratta pertanto di una miocardiopatia prevalentemente degenerativa (miocardosi) piuttosto che di una miocardite in senso stretto. Alterazioni degenerative e piccoli fenomeni emorragici si possono osservare anche a livello del fegato, rene e surrene. Le lesioni del sistema nervoso che stanno alla base delle paralisi postdifteriche possono essere rappresentate da lesioni neuronali a livello midollare (del tipo della sofferenza acuta primaria di Nissl) e a livello dei nuclei bulbari, pontini e mesencefalici; ma più frequentemente e costantemente si tratta di lesioni dei nervi periferici, con scomparsa delle guaine mieliniche (e conservazione del cilindrasse); si possono osservare anche, più raramente, alterazioni regressive del tipo degenerazione torbida o grassa o cerea a livello muscolare (verosimilmente secondarie alla lesione nervosa, secondo alcuni AA. anche forse primitive e direttamente indotte dalla tossina).

Per quanto attiene alla patogenesi, a livello cellulare, delle predette multiple alterazioni tossico-degenerative, la conoscenza, oggi più completa, dei diversi fattori tossici, un tempo cumulati nella dizione di esotossina difterica, ci permette forse di renderci conto in maniera più approfondita del meccanismo patogenetico: la necrosi appare determinata verosimilmente dal fattore necrotizzante (B_2), mentre la componente emorragica si fa, più o meno opportunamente, risalire all'azione dell'emolisina (tossina C); al fattore diffusore (B_1) o permeasi si dà tutta la responsabilità dei casi di d. maligna, nel senso che alla presenza di questa tossina sarebbero dovuti episodi, spesso limitati cronologicamente e nello spazio (piccole epidemie scolari), in cui numerosi soggetti ammalano della forma maligna (non essendo in questi casi sostenibile l'ipotesi, un tempo pure ventilata, di una particolare recettività dei soggetti, o della diatesi essudativolinfatica o dell'incapacità alla formazione di antitossina): sarebbe cioè la presenza di questo fattore diffusore (presente solo in determinati ceppi di corinebatteri) a pro-

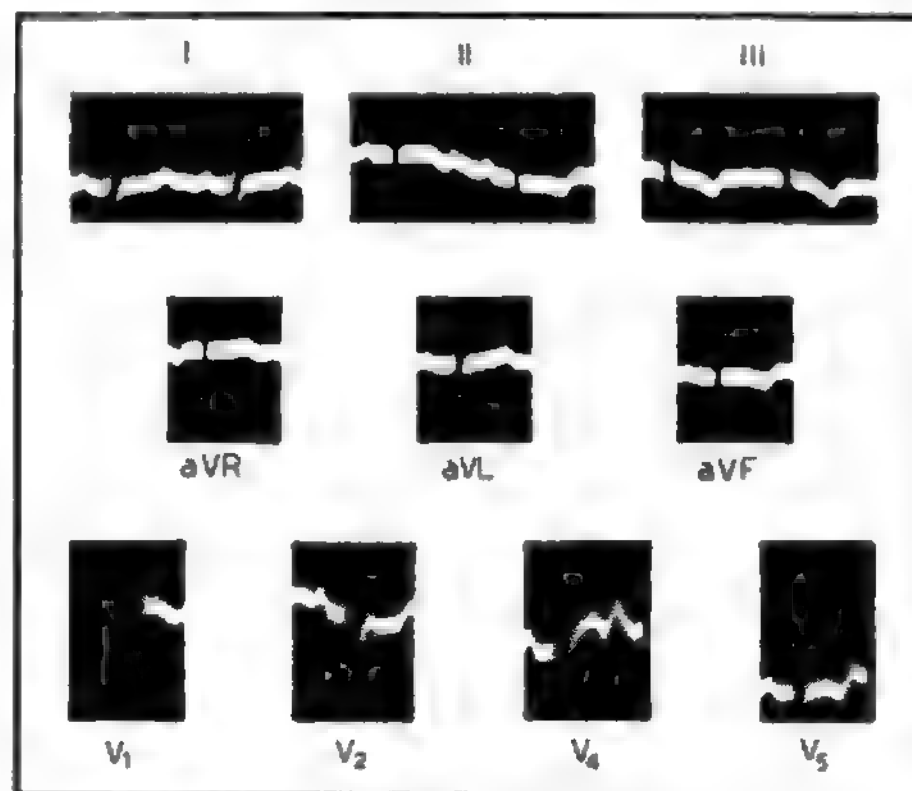


Fig. 1. ECG in un soggetto di 6 anni e mezzo affetto da d. Da notare le alterazioni della T, particolarmente in Dn, Dm e aVF e nelle precordiali.

DIFTERITE

vocare l'edema e la cospicua diffusione rapida per assorbimento della tossina A. Quanto all'intimo meccanismo, a livello sub-cellulare, biochimico, della tossina A, esso è stato oggetto di molti studi anche recentissimi, che non hanno portato tuttavia a risultati concordanti. Le varie ipotesi emerse sono: a) che la tossina agisca bloccando il sistema della fosforilazione ossidativa, attraverso una riduzione della sintesi dell'ATP, della fosfocreatina e di altri metaboliti; b) che essa blocchi i sistemi di trasporto attraverso la parete cellulare, bloccando il sistema dei citocromi; c) che essa inibisca la sintesi dei polipeptidi a partire dagli aminoacidi (a livello ribosomale).

Diagnosi

La diagnosi di d. deve essere posta, in via presuntiva, ogniqualvolta ci si trovi di fronte a manifestazioni di infiammazione delle mucose di tipo pseudomembranoso, o anche a manifestazioni di tipo mucoemorragico che non tendono alla guarigione, o a manifestazioni cutanee saniose e torpide che ugualmente non guariscono, e che si verificano in soggetti non vaccinati contro la d. ■ Schick-negativi. Sarà ovviamente solo la ricerca del corinebatterio nell'essudato, diretta con l'esame microscopico e colturale in adatti terreni di coltura, a dare la conferma (per la reazione di Schick ■ la vaccinazione v. sotto: *epidemiologia e profilassi*). Va ricordato tuttavia che il corinebatterio non è l'unico agente microbico capace di determinare una essudazione fibrinosa, e che manifestazioni simili si possono avere per altre cause. In particolare un'angina pseudomembranosa può essere causata da un'etiologia pneumococcica che peraltro non determina mai un interessamento degli archi palatini e del velopendolo, restando l'infiammazione strettamente limitata alle tonsille; oppure da un'etiologia virale, da virus della mononucleosi infettiva (virus di Epstein e Barr): in tale caso si tratta più frequentemente di una semplice angina essudativa, ma l'essudato può confluire dando l'aspetto similifterico (oltre alla negatività della coltura dell'essudato valgono in tal caso per la diagnosi differenziale la linfopatia generalizzata e non soltanto satellite, la epatosplenomegalia, la linfomonocitosi ematica, la positività della reazione di Paul-Bunnell-Davidsohn). Una rinite difterica può essere simulata, nel neonato, da una forma luetica, ugualmente mucoemorragica, presente peraltro già al momento della nascita (poiché deriva da lesioni ulcerative prenatali del setto) e associata spesso ad altri segni della lue congenita (penfigo palmoplantare, ragadi, osteocondrite, etc.). Una congiuntivite difterica va pure differenziata da altre forme neonatali (specie quella gonococcica e quella da *Chlamydozoon oculogenitale*) se purulenta, mentre il carattere pseudomembranoso permette di diagnosticarla con sicurezza quasi matematica. Per quanto concerne la laringite o crup difterico e la sua differenziazione dal crup (o laringite stenotomica) di altra etiologia e dallo pseudocrup, si rinvia alla voce CRUP E PSEUDOCRUP. Difficili problemi diagnostici possono essere posti dalle altre localizzazioni, e in particolare da quella cutanea, poiché altri germi, dai comuni piogeni al piociano, possono intrattenere forme consimili, e per il fatto che raramente la forma acquista il carattere tipico fibrinoso. In tutti questi casi comunque è buona regola ricercare attentamente il corinebatterio nel materiale patologico, sia nello striscio ottenuto direttamente, e colorato con il blu di metilene (che mette in evidenza la presenza di numerosi elementi bastonciniiformi disposti a palizzata) ■ meglio con le colorazioni di Neisser e Albert (v. BATTERIOLOGIA) (che dimostra la presenza negli elementi microbici dei granuli di volutina); sia con la semina in adatti terreni di coltura (di Loeffler; di Pergola; di Claiberg) che già dopo 12 h o poco più permettono

lo sviluppo e l'identificazione dei corinebatteri; il potere tossigeno degli stessi può essere determinato con il metodo dell'immunoprecipitazione in agar.

Difficile può essere la diagnosi di alcune forme di paralisi postdifteriche, nelle quali (a distanza di 1 mese dall'angina, spesso passata inosservata) il corinebatterio può essere ormai scomparso dalla faringe. Trattandosi di una paralisi flaccida, la diagnosi differenziale va posta con le altre paralisi di questo tipo, dovute a lesioni che colpiscono cioè il neurone periferico: *in primis* con la poliomielite che peraltro è meno simmetrica nella distribuzione delle paralisi, colpendo spesso un solo arto, ■ due arti, ma non in forma uguale, bensì con predilezione per segmenti differenti; che meno frequentemente colpisce i nervi cranici, tranne che nelle forme respiratorie, e che ha sempre un'impronta simpaticotonica, a differenza della ipervagotonia delle paralisi postdifteriche. Poi va posta diagnosi differenziale con la sindrome di Guillain-Barré (poliradiculonevrite) nella quale si hanno tuttavia (accanto alla simmetria delle lesioni paralitiche) anche un andamento tipico ascendente (o molto più raramente discendente) della paralisi stessa, l'associarsi di disturbi sensitivi (parestesie, ipoestesia) ■ soprattutto una netta dissociazione albuminocitologica liquorale, con lieve pleiocitosi e notevole aumento dell'albumina (come è stato già ricordato, anche nelle paralisi postdifteriche si può osservare, in qualche caso, un accenno a tale dissociazione, per quanto di lieve entità, ■ ciò documenta la possibilità dell'esistenza in esse, accanto al chiaro danno nevritico, anche di un'occasionale compartecipazione radicolitica).

Prognosi

La prognosi della d. non curata è sempre grave, e se è vero che ci sono casi in cui la lesione mucosa locale tende anche spontaneamente alla guarigione, non è men vero che delle angine che così guariscono molte danno luogo successivamente alla paralisi; che la laringite mette sempre in immediato pericolo la vita del paziente per l'instaurarsi dell'asfissia da stenosi; che la rinite tende a protrarsi a lungo determinando spesso uno stato di distrofia anche grave del lattante ■ può anch'essa determinare delle paralisi; che paralisi postdifteriche si verificano, unitamente ad altri disturbi tossici (specie a carico del miocardio), anche nelle forme di onfalite e di d. cutanea; che la congiuntivite può portare, come ricordato, a complicanze cheratitiche gravi; che infine la d. maligna porta in una buona percentuale di casi a morte precoce o tardiva (per miocardite ■ per paralisi ■ sue complicanze respiratorie) anche se opportunamente curata. È peraltro indubbio che la prognosi del singolo caso deve tenere conto anche e soprattutto della precocità di instaurazione del trattamento terapeutico, essendo tanto più severa quanto più il trattamento è stato tardivo.

Terapia

Il cardine della terapia della d. è rappresentato dall'impiego, precoce e generoso, del siero antitossico (v. anche: SIERI IMMUNI). Ad esso si aggiungono con vantaggio (ma senza alcuna possibilità di sostituirlo) l'uso di antibiotici attivi sul corinebatterio, un trattamento sintomatico della miocardiopatia e delle paralisi, e un trattamento chirurgico dell'ostruzione laringea. Il siero antitossico è ottenuto dal cavallo (che rappresenta l'animale di grossa taglia più atto alla produzione di anticorpi) e solo eccezionalmente (per soggetti precedentemente trattati con siero di cavallo) si usa il siero di bue.

La dose di siero, o meglio la dose di unità di antitossina da somministrare al soggetto affetto da d., varia

nell'opinione dei diversi AA.: relativamente modesta per i tedeschi, molto elevata per i francesi. Tutti peraltro concordano che essa deve essere in funzione sia della forma clinica, sia soprattutto della precocità e tardività dell'intervento. In forme iniziali di rinite possono essere sufficienti dosi di 10.000 U.A., nelle laringiti e nelle angine semplici (non maligne) da 20 a 40.000 U.A., mentre appare necessario ricorrere a dosi maggiori (80.000) nelle forme progressive, e più ancora (200.000) nelle forme maligne. È importante che tutto il siero sia introdotto nel più breve tempo possibile (nelle prime 24 h), sia pure per via intramuscolare, non essendo necessario, come da alcuni sostenuto, ricorrere alla via venosa. È chiaro che l'effetto di ripulitura sulle lesioni locali non potrà essere immediato (per ragioni anatomopatologiche), ma l'effetto del siero (che persiste nell'organismo per almeno 8-10 giorni) continuerà a manifestarsi neutralizzando la tossina: inutile quindi ripeterne la somministrazione, che non farebbe se non accentuare il rischio dello « shock anafilattico » (dovuto a anticorpi reaginici o IgE), e quello della « malattia da siero » (malattia da immunocomplessi: albumina eterologa + anticorpi antialbumina, caratterizzata da febbre, orticaria, artralgie e che può comparire in 8^a-10^a giornata). Naturalmente la somministrazione del siero deve essere preceduta da una rigorosa anamnesi riguardante altre eventuali precedenti somministrazioni di siero di cavallo (antidifterico o antitetanico, etc.) o di una sensibilizzazione ad esso: in tal caso è necessario che la sieroterapia sia effettuata con grande cautela, seguendo il metodo di Besredka, con ripetute e progressivamente crescenti dosi iniettate prima per via intradermica (0,10 ml) poi per via sottocutanea, di 1/2 in 1/2 h, sotto trattamento antistaminico, e in ambiente ospedaliero o clinico (dove sempre il difterico deve essere ricoverato) pronti ad intervenire con l'adrenalina nel caso di eventuale shock anafilattico (v. ANAFILASSI) e con i cortisonici nel caso di eventuale malattia da siero (v. SIERO, MALATTIA DA; v. anche: IMMUNOCOMPLESSI, MALATTIA DA).

L'antibioticoterapia (che, giova ripeterlo, non può sostituire la sieroterapia) è utile per sterilizzare il più presto possibile il paziente dal corinebatterio: alla penicillina, inizialmente usata (e che appare dotata di azione *in vitro* sul germe) si sono sostituiti successivamente altri antibiotici forse ancora più attivi (come dimostrano le ricerche sulla sterilizzazione dei portatori): particolarmente l'eritromicina e la spiramicina.

La terapia sintomatica è particolarmente indicata nelle forme miocardiche e paralitiche. Vengono usati sia gli ormoni surrenalici estrattivi sia (nelle paralisi) il prednisone a piccole dosi (0,5 mg/kg/die), utili anche le vitamine del complesso B (B₁, B₂, B₆, B₁₂). Nell'insufficienza cardiocircolatoria si discute sull'opportunità dell'impiego della digitale, dai più rifiutata in quanto possiede notoriamente un'azione dromotropa negativa che può aggravare i disturbi della conduzione; più indicati, ma con ocutezza, gli strofantinici, e inoltre i preparati contenenti ATP. Importante il prolungato e assoluto riposo a letto, evitando qualunque anche piccolo sforzo (quindi da proscrivere la ginnastica nella paralisi!). Il crup difterico è oggi di pertinenza del gruppo « anestesia-rianimazione » e all'intubazione con il tubo di O'Dwyer si sostituisce facilmente la tracheotomia (v. CRUP E PSEUDOCRUP; TRACHEOTOMIA).

Epidemiologia e profilassi

La d. è malattia endemico-epidemiche, con esacerbazioni epidemiche, che tendono a divenire sempre più rare, in rapporto evidente con la vaccinazione. È malattia solo umana, a contagio diretto o mediato da veicoli

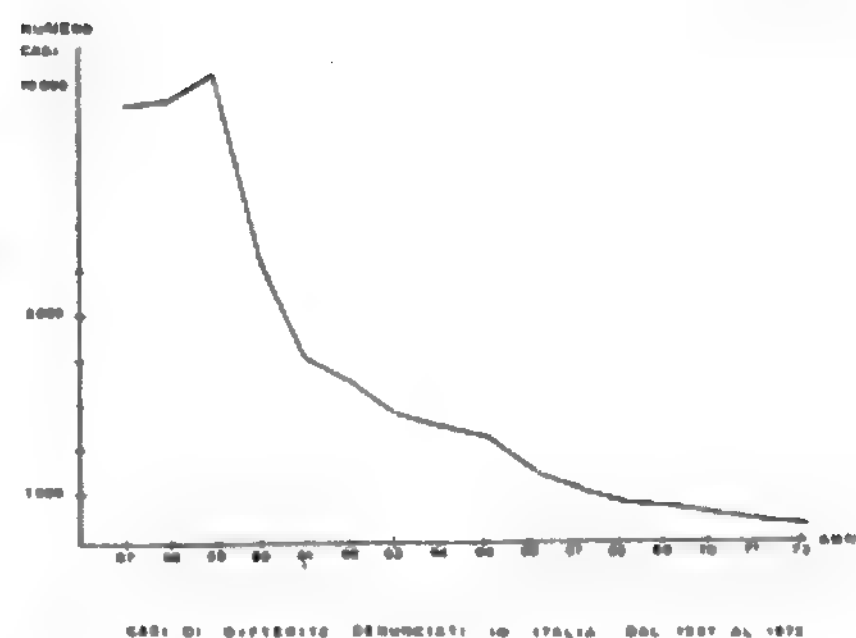


Fig. 2. Grafico dimostrante la diminuzione della morbosità per d. in Italia, dopo l'introduzione della vaccinazione obbligatoria.

inanimati (giocattoli, libri, etc.); è prevalente nell'infanzia; non è molto diffusiva, e ciò appare in relazione all'esistenza di soggetti non recettivi per probabile « immunizzazione silenziosa » (*stille Feiung* degli AA. tedeschi) da infezioni subliminali (ciò valeva per lo meno in epoca prevaccinale). Di tale stato di non recettività (che non esclude l'infezione allo stato di portatore sano, importante ai fini epidemiologici) è espressione la negatività della *reazione di Schick*, la quale viene attuata iniettando, per via intradermica, nella faccia volare dell'avambraccio, una dose pari a 1/50 di DML di tossina difterica, contenuta in 0,1 ml (e iniettando nell'avambraccio controlaterale, per controllo, un'uguale dose di tossina inattivata al calore): i soggetti nei quali non compare, nel corso di 24-48 h, alcuna reazione, sono considerati Schick-negativi, ossia protetti (e si dimostra che essi contengono nel proprio sangue un tasso anticorpale uguale o superiore a 1/30 U.A./ml), mentre quelli in cui compare una reazione eritematosa e infiltrativa sono Schick-positivi e recettivi alla malattia. Studi eseguiti in epoca prevaccinale su masse di popolazione hanno dimostrato che l'85% ca. dei neonati è Schick-negativo (per immunità trasmessa passivamente dalla madre), mentre tale percentuale si riduce al 10% al 6° mese, per raggiungere nuovamente percentuali elevate verso il 10-15° anno, indipendentemente dalla malattia (da cui il concetto della *stille Feiung*). Attualmente nella maggior parte dei paesi civili si attua la vaccinazione antidifterica (v. anche: VACCINI) di massa, obbligatoria, a partire dal 4° mese, con l'anatossina di Ramon (tossina resa atossica mediante trattamento con formolo, ma che ha mantenuto il suo potere antigene e quindi immunizzante). In Italia tale vaccinazione viene attuata associando all'anatossina difterica quella tetanica, con 3 iniezioni di anatossina precipitata all'allume, al 4°, 5° e 10° mese. La morbosità in Italia, che era dai 10.000 ai 30.000 casi sino al 1960, è attualmente (1975) scesa a meno di 2500 casi annui; essa è scesa allo zero in paesi che forse attuano la vaccinazione con maggiore rigore.

Bibliografia

- Giunchi G., Sorice F., *Malattie infettive*, 1973, Vallardi, Soc. Ed. Editrice, Milano.
 Hottinger A., in Gsell O., Mohr W., *Infektionskrankheiten*, II/1, 1968, 1 ed., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, p. 174.
 Tolentino P., *Malattie infettive*, 1964, 2 ed., Minerva Medica, Torino.

PAOLO TOLENTINO

DIGERENTE APPARATO

DIGERENTE APPARATO

*F. appareil digestif. - I. digestive system. - T. Verdauungs-
apparat. - S. apparato digestivo.*

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Anatomia umana, anatomia comparata, embriologia	DIGERENTE APPARATO; EMBRIOLOGIA
Fisiologia	DIGERENTE APPARATO; ALIMENTAZIONE (I, 1096, e relativo quadro sistematico); ALIMENTI (I, 1121, e relativo quadro sistematico); ASSORBIMENTO (II, 1461); DEFECAZIONE; DEGLUTIZIONE; DIGESTIONE; DIETETICA; DUODENALE SUCCO; FECI; GASTRICO SUCCO; GASTROINTESTINALI ORMONI; MASTICAZIONE; NUTRIZIONE; SALIVA; SUZIONE
Semeiotica	DIGERENTE APPARATO; ADDOME (I, 482)
Radiologia	DIGERENTE APPARATO
Anatomia, fisiologia, semeiotica, radiologia, patologia dei vari organi dell'apparato digerente	ADDOME (I, 471, e relativo quadro sistematico); APPENDICE CECALE (II, 558); BOCCA (III, 35); DENTI (IV, 2120, e relativo quadro sistematico); DUODENO; ESOFAGO; FARINGE; FEGATO E VIE BILIARI (e relativo quadro sistematico); GENGIVE; INTESTINO TENUE E CRASSO (e relativo quadro sistematico); LABBRA; LINGUA; PALATO; PANCREAS; PERITONEO E MESENTERE; RETTO E ANO; SALIVARI GHIAIOLI; STOMACO; SUZIONE (Nota: in ciascuna trattazione figurano, inoltre, i rimandi alle voci sui diversi processi morbosi e sulle varie sindromi)

SOMMARIO GENERALE

ANATOMIA	col. 159
FISIOLOGIA	col. 181
SEMEIOTICA GENERALE	col. 185
SEMEIOTICA RADIOLOGICA	col. 190

ANATOMIA

SOMMARIO

Generalità di anatomia macroscopica (col. 160). - Embriologia (col. 169). - Anatomia comparata (col. 177).

Generalità di anatomia macroscopica

L'unità elementare strutturale e funzionale degli organismi pluricellulari è la cellula, particella di protoplasma risultante di un insieme di popolazioni molecolari ordinate nello spazio secondo un piano comune a tutta la sostanza vivente. Per il mantenimento ed il funzionamento dei loro meccanismi, atti a svolgere le loro attività, le cellule richiedono una certa quantità di energia che attingono da materiali assunti nel microambiente che le circonda. Per l'assunzione di questi materiali non si creano, negli organismi unicellulari, altri problemi che non siano di membrana, in quanto l'assunzione stessa si svolge direttamente dalla biosfera. Altri problemi si creano invece negli organismi pluricellulari, nei quali la maggior parte delle cellule non ha rapporti diretti con l'ambiente esterno. Si definiscono pertanto complessi apparati atti ad assumere i materiali dalla biosfera e a distribuirli nell'ambiente interno ad ogni singola cellula.

Destinato all'assunzione è l'apparato digerente [a. d.], da intendersi, come tutti gli apparati, come un gruppo di lavoro formato da parti ben definite morfologicamente, gli organi (fig. 1), che funzionano come dispositivi ad attività precisa e limitata, articolati tra loro al fine di collaborare ad un'azione più complessa della loro propria.

Poiché a livello dell'a. d. si effettua un trasferimento di materiale dalla biosfera all'ambiente interno degli apparati circolatorio e linfatico, il dispositivo base dell'a. d. è rappresentato da due estese superfici limitate tra i due ambienti interessati allo scambio: l'una superficie potremo definire « lato biosfera » e l'altra « lato sangue e linfa ». L'immensità dell'assorbimento è bene espressa dall'estensione di queste superfici; quella « lato biosfera » corrisponde ad es. nell'intestino tenue dell'uomo a 4,5 m²; non minore rappresentazione hanno, nell'a. d., quei dispositivi che sono deputati al trasporto dei materiali dalla biosfera verso le superfici di scambio e quegli altri che sono deputati a rendere i cibi, quali sono in natura, assorbibili; a questi fini esistono, nell'apparato, organi specializzati i quali sia con un'azione meccanica di riduzione in piccoli pezzi, sia con un'azione fisicochimica di impasto e di trasformazione a mezzo di enzimi, operano a trasformare i materiali assunti nella biosfera in una massa poltigliosa di facile trasporto e assorbimento. Sono ancora organi costitutivi dell'apparato altri dispositivi atti ad immagazzinare i rifornimenti alimentari e a raccogliere e a eliminare la quota parte degli alimenti che non è stata assimilata.

Le basi architetture e strutturali degli organi dell'a. d. rispondono alle finalità di questi dispositivi. Esse si esprimono in un'architettura tubulare molto lunga con pareti a quadruplici strato (fig. 2): a) una tonaca mucosa nella quale sono variamente rappresentati epiteli di rivestimento e protezione non assorbenti ed epiteli assorbenti; e inoltre ghiandole unicellulari e pluricellulari che in parte per la loro grandezza si pongono fuori della mucosa rimanendo congiunte ad essa mediante condotti escretori; b) una tonaca sottomucosa ricca di vasi arteriosi e venosi nei quali sono ampiamente rappresentati anastomosi artero-venose e dispositivi di blocco che sovrintendono alla regolazione della circolazione sanguifera nella mucosa correlativamente alle tipiche intermissioni funzionali del canale alimentare nei cicli digestivi; c) una tonaca muscolare che provvede ai meccanismi di transito e di triturazione di materiale con mezzi meccanici; d) una tonaca di rivestimento avventiziale che sovrintende ai rapporti con gli organi vicini ovvero una tonaca peritoneale che provvede alla stessa funzione. In tutte le tonache è ampiamente rappresentato il sistema circolatorio sanguifero

e linfatico e il sistema nervoso periferico; quest'ultimo costituisce nel canale alimentare province quantitativamente e qualitativamente di grande rilievo.

Nell'a. d., il sistema di lavoro impiegato è quello a «catena», organizzato, sostanzialmente, nelle pareti di un lungo tubo che si svolge dalla regione della faccia, ove inizia con l'apertura orale, alla regione caudale del corpo ove termina in un'apertura anale o cloacale. Lungo questo tubo si svolge il transito degli alimenti e la loro trasformazione e il loro assorbimento; e ogni operazione, sia che richieda movimento, secrezione o assimilazione, è regolata in maniera parzialmente automatica (fig. 3).

La bocca con i suoi annessi, la faringe e l'esofago costituiscono la porzione anteriore o superiore dell'a. d. e provvedono all'assunzione e alle prime trasformazioni degli alimenti. Lo stomaco svolge funzioni di immagazzinamento e di trasformazioni chimiche oltre che fisiche. L'intestino tenue e il crasso, con le ghiandole annesse, provvedono essenzialmente all'assorbimento, e il retto infine è deputato all'eliminazione delle scorie in forma di feci.

Vediamo ora quali sono le strutture e l'architettura dell'a. d.

La *bocca* (v.) è un insieme di segmenti scheletrici dello splancnocranio e di parti molli cutanee, mucose, muscolari e ghiandolari disposte a limitare una cavità impari e mediana, la cavità buccale, aperta in avanti all'esterno attraverso la rima buccale ed in dietro nella faringe, attraverso l'istmo delle fauci. Sull'impalcatura muscolo-scheletrica è disteso un rivestimento mucoso che non ha funzioni assorbenti ma protettive ed inoltre sensoriali, in quanto è ricco di terminazioni nervose libere ed incapsulate. Il rivestimento limita uno spazio alto e largo circa 4 cm, lungo 7 cm; ad arcate dentali in combaciamento statico la cavità è virtuale e diviene reale ove si abbassi la mandibola o si introduca in essa del cibo. Si studiano con la bocca: le labbra (v.), le guance, le arcate alveolo-gengivo-dentarie, la lingua (v.), il palato duro e molle, le ghiandole salivari (v. SALIVARI GHIANDOLE) maggiori rappresentate dalla parotide, dalla sottomascellare e dalla sottomandibolare. Gli eventi fisiologici che si succedono ordinatamente nella cavità buccale (la masticazione [v.], l'insalivazione e la fase orale della deglutizione [v.]) sono regolati e coordinati dai centri nervosi nevrassiali; la muscolatura striata masticatoria è innervata dal nervo trigemino e collabora con i muscoli striati delle labbra, delle guance, della lingua, innervati dai nervi cranici del VII e del XII paio. Le contrazioni muscolari iniziano volontariamente e proseguono automaticamente in virtù della coordinazione promossa dagli stimoli raccolti dai recettori della mucosa gengivale, palatale e del periodonto, e infine dai recettori gustativi situati essenzialmente nella mucosa della lingua. Le ghiandole salivari minori e maggiori sono innervate dal parasimpatico tramite il VII ed il IX paio dei nervi cranici e inoltre dall'ortosimpatico, tramite il ganglio cervicale superiore; le secrezioni sono coordinate anche attraverso le modificazioni del flusso sanguifero delle ghiandole, regolato a mezzo di numerosi dispositivi di blocco e anastomosi artero-venose.

Le *fauci* seguono immediatamente la bocca. Esse sono due aree triangolari poste nella zona di transizione dalla bocca alla faringe e hanno grande significato per la funzione che svolgono al tempo della deglutizione e inoltre perché vi prendono alloggio le tonsille palatine; sono limitate in avanti da due archi palatoglossi, in dietro da due archi palatofaringei, in basso dal dorso della lingua ed in alto dal palato molle. Le tonsille palatine, organi

linfoidi, collaborano con la tonsilla linguale posta alla base della lingua, con la tonsilla faringea e tubarica a formare un insieme che svolge funzioni di difesa, immunitarie, all'ingresso dei grandi apparati della vita vegetativa.

La *faringe* (v.) è un organo muscolomembranoso, canaliforme, situato al davanti della colonna vertebrale cervicale, nel quale concorrono la cavità buccale attraverso le fauci, la cavità nasale tramite le coane, nonché la tuba di Eustachio che provvede alla aerazione dell'orecchio medio; dalla faringe si passa in laringe e rispettivamente in esofago. L'organo è formato di robusti strati muscolari e fasciali e di un rivestimento mucoso a epitelio misto, parte prismatico vibratile, parte pavimentoso stratificato. La faringe è l'organo che provvede a regolare il transito alimentare verso l'esofago al momento della deglutizione e a convogliare l'aria dalla cavità nasale alla laringe e all'orecchio medio. Svolge queste funzioni in base a una coordinazione automatica della sua complessa muscolatura striata messa in opera, insieme a quella delle fauci e della bocca, da dispositivi nervosi posti nel suo spessore. I centri e le vie nervose che regolano la coordinazione appartengono al IX ed al X paio dei nervi cranici in prevalenza, ma vi partecipano anche il VII ed il V paio.

L'*esofago* (v.), che continua la faringe, è un organo tubulare di 2-3 cm di diametro e di 25-26 cm di lunghezza, esteso longitudinalmente attraverso il collo e il mediastino posteriore fino nell'addome, ove sbocca nello stomaco. L'esofago ha un rivestimento non assorbente, ma di protezione; ha inoltre un avvolgimento muscolo-membranoso parzialmente striato e parzialmente, per la prima volta, liscio. L'organo è destinato a convogliare rapida-

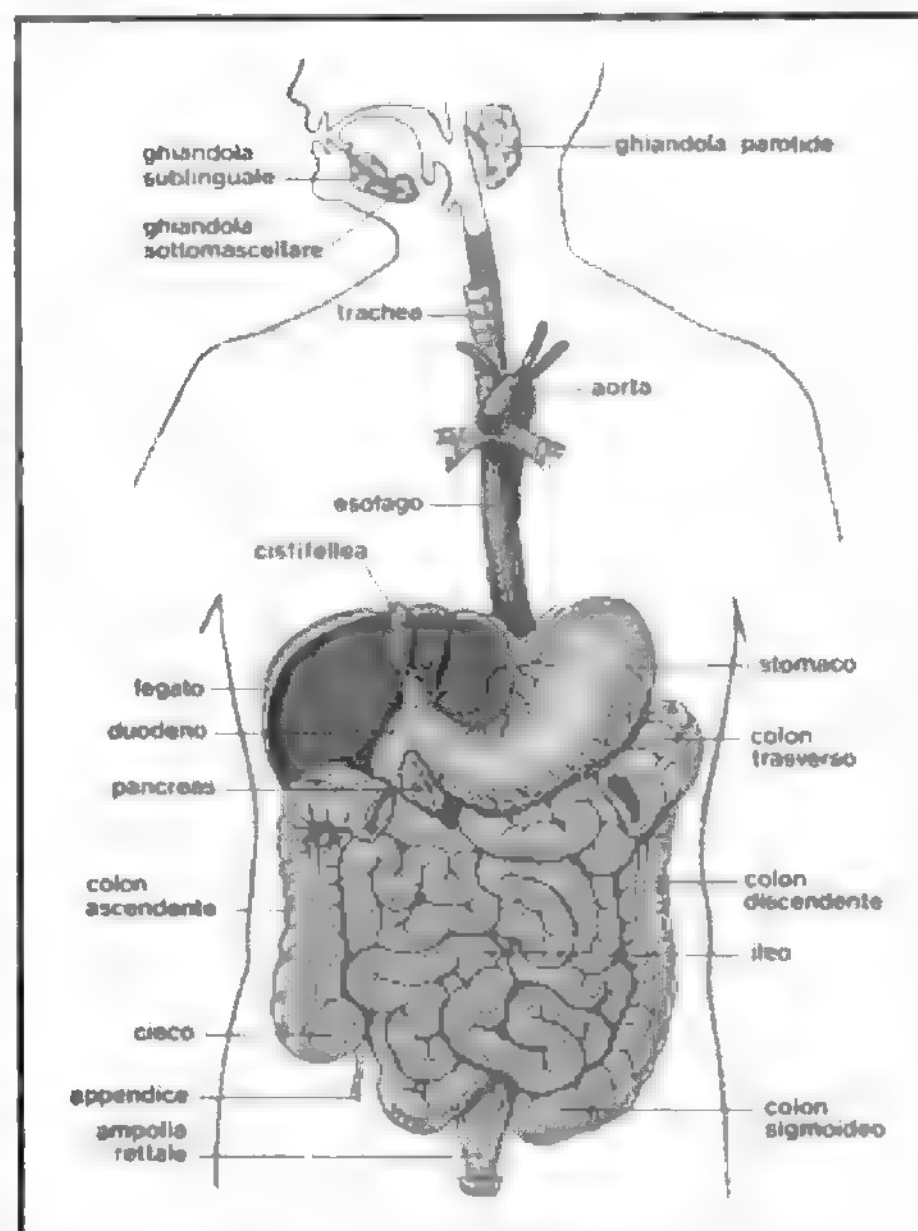
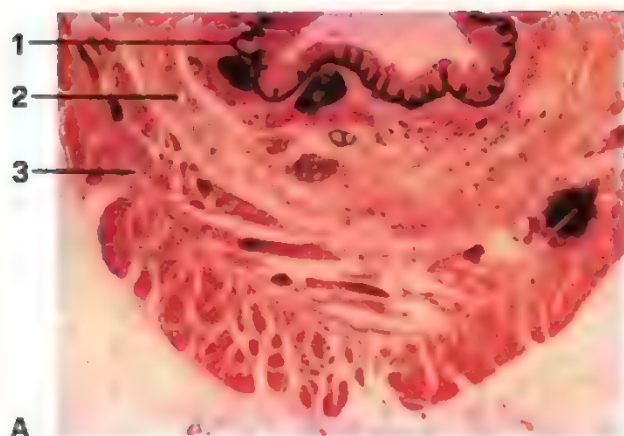


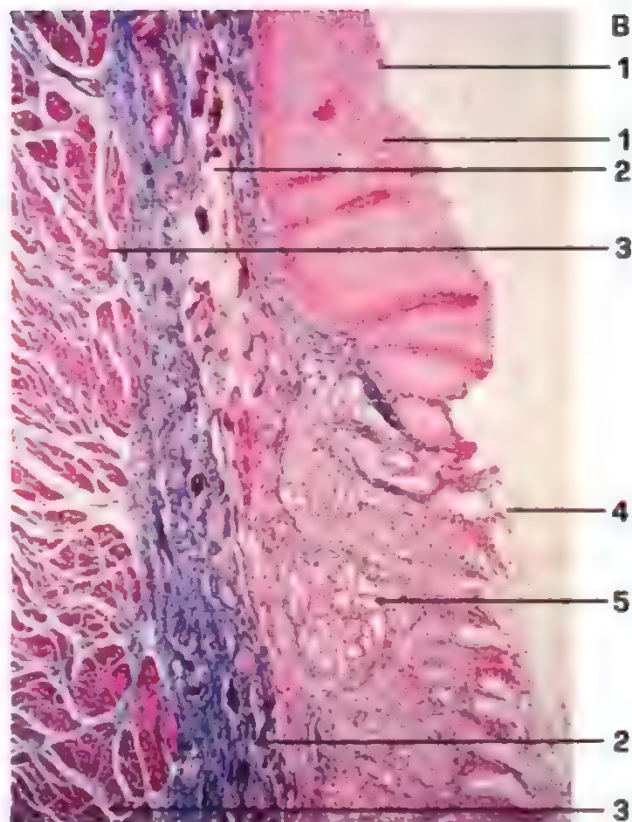
Fig. 1. Gli organi dell'a. d.

DIGERENTE APPARATO

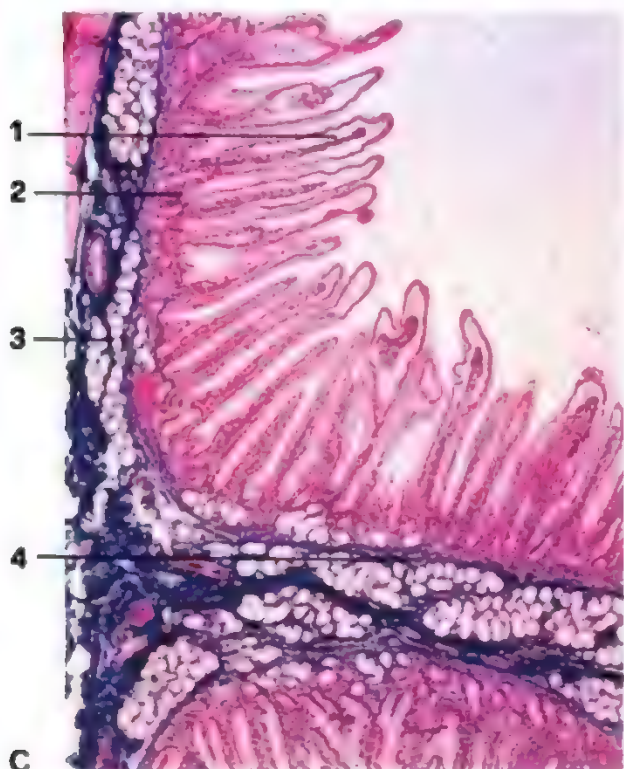


A

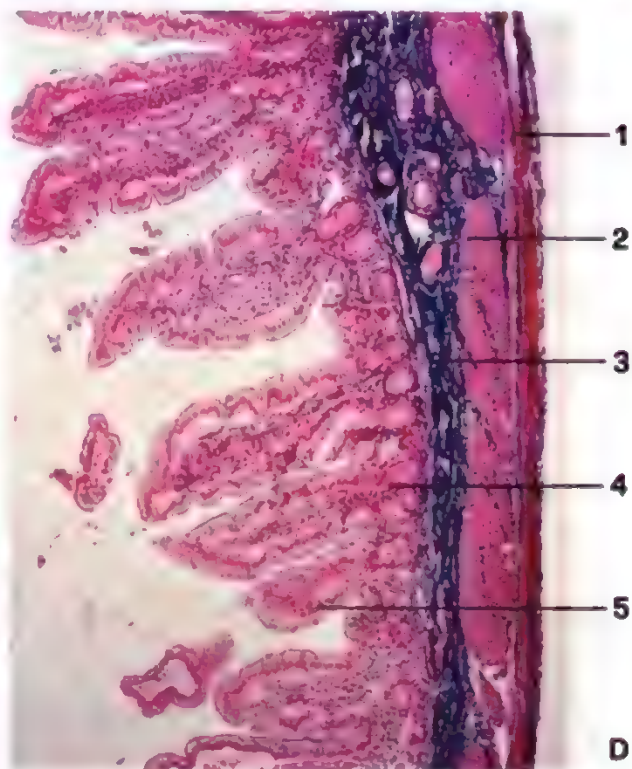
Fig. 2. Istologia dei vari segmenti del tubo digerente umano. A) Esofago (sezione trasversale). 1) Tonaca mucosa; 2) tonaca sottomucosa; 3) tonaca muscolare. B) Stomaco (sezione longitudinale a livello del cardias). Le mucose esofagea e gastrica appaiono nettamente delimitate. 1) Mucosa esofagea; 2) tonaca sottomucosa; 3) tonaca muscolare; 4) mucosa cardiaca; 5) ghiandole cardiache. C) Duodeno. 1) Villi intestinali; 2) ghiandole intestinali; 3) ghiandole duodenali nella tonaca sottomucosa; 4) ghiandole duodenali nello spessore di una piega circolare. D) Intestino tenue (ileo). 1) Fasci muscolari longitudinali; 2) fasci muscolari circolari; 3) tonaca sottomucosa; 4) ghiandole intestinali; 5) villi intestinali. E) Intestino crasso. 1) Tonaca mucosa; 2) tonaca sottomucosa; 3) tonaca muscolare. F) Intestino retto (zona intermedia). L'epitelio di rivestimento è di tipo pavimentoso stratificato; la tonaca propria si solleva in papille. 1) Epitelio di rivestimento; 2) tonaca propria. (Da Zaccheo, Cattaneo, Grossi).



B



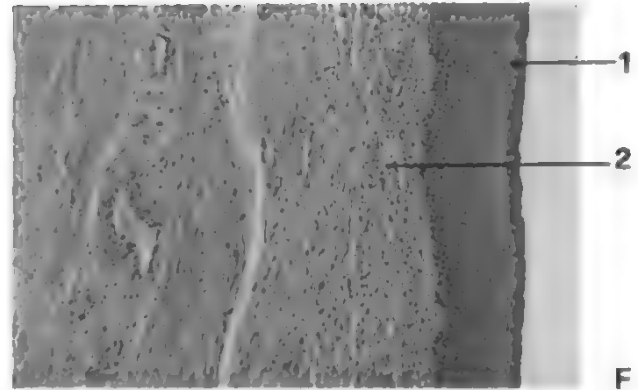
C



D

mente il bolo alimentare e i liquidi dalla faringe allo stomaco mediante onde di contrazione regolate da centri nervosi posti nel nucleo ambigu, attraverso vie nervose che appartengono al X ed all'XI paio dei nervi cranici. La sua struttura istologica è illustrata nella fig. 2, A.

Lo stomaco (v.) è il primo segmento del canale alimentare posto immediatamente al disotto del diaframma entro la cavità addominale e avvolto dal peritoneo. È un organo cavo che per l'architettura sacciforme, la struttura muscolare liscia, e la ricchezza ghiandolare della sua parete



(figg. 2, B e 4) è idoneo a trattenere gli alimenti assunti *una tantum*, secondo le abitudini e l'opportunità, sino ad un massimo di 1200-1500 ml; nonché a trasformarli in una massa poltigliosa detta chimo, con un'azione coordinata muscolare e ghiandolare tenuta sotto controllo nervoso e sotto controllo ormonale. 600 ml di succhi fortemente acidi e ricchi di pepsina vengono aspersi nel giro di 3-4 h sui boli alimentari da milioni e milioni di ghiandole tubulari semplici, caratterizzate dalla presenza di tre diversi tipi cellulari; il chimo viene sospinto nel duodeno da un sistema muscolare « a pompa » proprio alla porzione terminale dell'organo, l'*antro pilorico*. Il reflusso del cibo dallo stomaco all'esofago viene impedito dall'architettura del tratto intermedio gastroesofageo. Le strutture muscolari, ghiandolari e vascolari dello stomaco sono innervate da plessi nervosi intrinseci, mioenterico e sottomucoso, relativamente indipendenti dagli influssi del vago e del plesso celiaco, che pure intervengono nella coordinazione dell'attività muscolare e secretoria.

L'*intestino tenue* (v. INTESTINO TENUE E CRASSO) è il segmento più lungo del canale alimentare; è anche il più libero e il più mobile, in quanto totalmente avvolto dal peritoneo e ancorato alla parete addominale solo da una piega sierosa molto lunga detta *mesentere* (v. PERITONEO E MESENTERE). Nell'intestino, il chimo proveniente dallo stomaco transita mescolato ai succhi digestivi secreti a tempo debito dalla parete stessa dell'organo e dalle due ghiandole annesse, il fegato e il pancreas. La poltiglia si muove lentamente sotto la spinta di un dispositivo muscolare liscio, coordinata da una provincia nervosa intramurale estesissima, mioenterica e sottomucosa; e viene aspersa dalle secrezioni regolate anche da una costellazione di ghiandole endocrine unicellulari disposte soprattutto nel duodeno (fig. 2, C e D). La mucosa è estesa fino a 4,5 m² e sfrutta nella sua opera di assorbimento un largo corredo di enzimi localizzabili a livello delle membrane plasmatiche delle superfici epiteliali; nel suo spessore decorrono fittissime reti capillari sanguifere e linfatiche.

Nell'intestino si distinguono: un breve tratto iniziale di 30 cm di lunghezza, il *duodeno* (v.), e un tratto lungo alcuni metri, il *tenue mesenteriale*. Il primo è situato profondamente nella cavità addominale, in uno spazio connettivo viscerale retroperitoneale, il secondo invece è intraperitoneale. Il duodeno si differenzia dal tenue mesenteriale anche perché riceve gli sbocchi delle vie biliari e dei dotti pancreatici che riversano, nella cavità dell'organo, attraverso uno sfintere, rispettivamente la bile e il succo pancreatico. Ambedue i tratti dell'intestino tenue si caratterizzano, nell'ambito dell'a. d., per l'estensione della superficie esposta verso la cavità; e questa estensione eccezionale viene raggiunta con vari accorgimenti,

quali la lunghezza stessa del tubo, l'abbondanza delle pieghe della mucosa e della sottomucosa, il numero sterminato dei rilievi villosi della mucosa (fig. 5), la formazione di piccolissimi microvilli della superficie epiteliale. Si distingue inoltre questo organo per gli innumerevoli capillari sanguiferi nei quali già a riposo circola un litro di sangue per minuto e per le ricche reti linfatiche che convogliano al dotto toracico una notevole quota dei prodotti dell'assorbimento. Manca la muscolatura striata ed

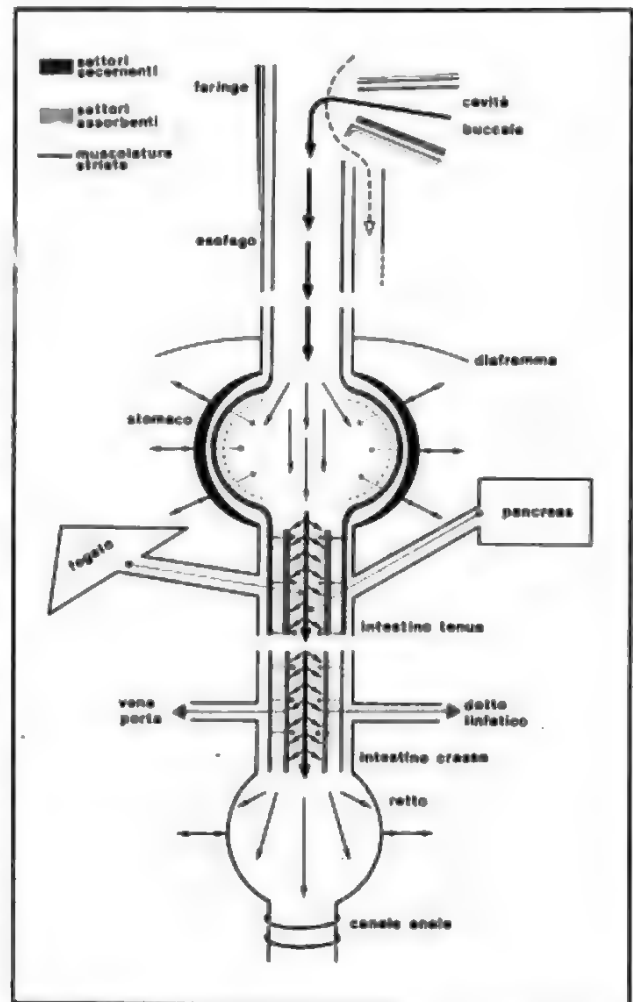


Fig. 3. Rappresentazione schematica dell'a. d. e delle sue principali funzioni.

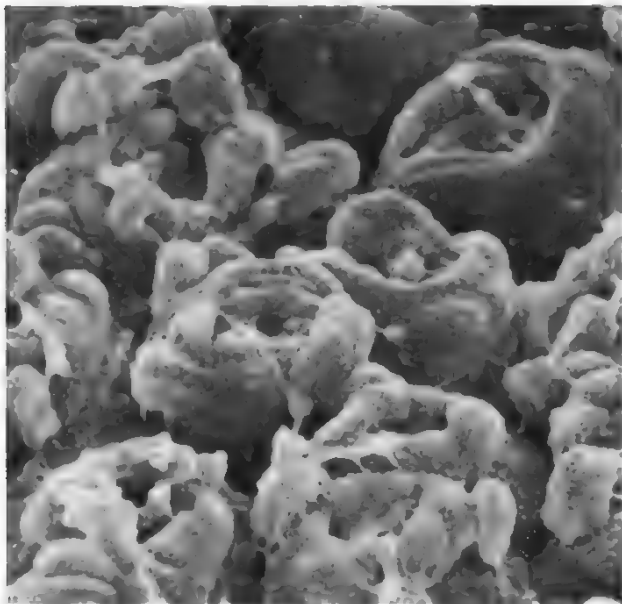


Fig. 4. Stomaco di ratto. Parte ghiandolare bene evidenziata per un leggero stato di gastrite. 800 \times . (Da Clementi).

invece è presente la muscolatura liscia ordinata in tonache longitudinali e circolari.

Come nello stomaco, due plessi nervosi intrinseci, nei quali si contano a milioni i neuroni intramurali, stanno sotto il controllo del nervo vago e del plesso celiaco; in questi stessi nervi decorre un importante corredo di fibre nervose di senso che trasportano ai centri gli stimoli meccanici e chimici in partenza dalla parete intestinale. In modo particolare nel duodeno, ma in tutto l'intestino tenue, si trovano ghiandole unicellulari a secrezione interna alle quali è deputata la secrezione di enterogastrone, urogastrone, secretina, pancreozimina, colecistochinina, serotonina, villichinina, etc.

L'intestino crasso (v. INTESTINO TENUE E CRASSO) è l'ultimo segmento del canale alimentare. Esso è lungo in media 1,80 m ed ha un diametro di 5-7 cm, la superficie esterna è percorsa longitudinalmente da tre sottili strisce a struttura muscolare longitudinale dette *tenie*; e nell'intervallo tra queste si increspa in rilievi sacciformi, intervallati a solchi, detti *haustra coli*. Il crasso, nell'ordine orale-aborale, è distinto in segmenti: il cieco con l'appendice o processo vermiforme; il colon ascendente, trasverso e discendente, iliaco e sigma; e infine l'intestino retto. Quest'ultimo tratto è distinto in *retto pelvico* ed in *canale anale*. Il crasso riceve, attraverso la valvola ileocecale, il materiale residuo dall'assorbimento intestinale; assorbe 300-400 ml di acqua ed elimina 100-150 g di scorie residue, le feci, a livello dell'ano. L'intestino crasso ha una struttura (fig. 2, E) molto simile a quella dell'intestino tenue, dal quale si differenzia per l'assenza dei villi, per le caratteristiche essenzialmente mucose delle ghiandole, per la riduzione della muscolatura longitudinale e per l'incompletezza del rivestimento peritoneale. Il cieco, con l'appendice vermiforme, è avvolto completamente dal peritoneo ed è libero nella fossa iliaca di destra; il colon invece è solo parzialmente intraperitoneale, tranne che nella porzione trasversa. Appoggiato sulla parete a livello del colon ascendente e discendente, il crasso inquadra il pacchetto delle libere anse intestinali. L'intestino retto (v. RETTO E ANO), nei suoi ultimi 3 cm, è contenuto in uno spa-

zio connettivo viscerale del perineo. Questo tratto, che prende nome di canale anale, è ricco oltre che di muscolatura liscia, di muscolatura striata e funziona da dispositivo contrattile in parte volontario e in parte involontario, regolando così l'eliminazione delle feci.

Gli organi ghiandolari annessi al canale alimentare sono: le ghiandole salivari maggiori, il fegato e il pancreas.

Le ghiandole salivari (v. SALIVARI GHIANDOLE) maggiori sono in numero di tre, pari e simmetriche. Esse collaborano con le ghiandole salivari minori, poste nel contesto delle mucose labiale, geniena, palatinale, glossopalatinale, linguale, tonsillare, a riversare nella cavità buccale secreti che tutti insieme mescolati formano un liquido, la saliva, nella quantità di mezzo litro giornaliero, destinato a intridere i cibi, sciogliere le sostanze alimentari, permettere l'apprezzamento del gusto, ed iniziare la digestione dell'amido. La saliva è inoltre essenziale a facilitare l'articolazione della parola. Le ghiandole salivari sono tre paia: parotide, sottomascellare e sottomandibolare, fornite rispettivamente del dotto di Stenone, del dotto di Wharton e del dotto del Bartolino. Sono ghiandole tubuloacinosi ramificate con una superficie secernente eguale a 5000 cm²/ml; nell'uomo la parotide è sierosa, prevalentemente sierosa la sottomascellare, prevalentemente mucosa la sottomandibolare. In tutte e tre le ghiandole il sistema vascolare presenta un complesso sistema di dispositivi di blocco e di anastomosi artero-venose atto a modificare



Fig. 5. Villi intestinali di ratto. 1.800 \times . (Da Clementi).

l'afflusso di sangue. La funzione salivare si svolge sotto controllo del sistema parasimpatico, rappresentato nel VII e nel IX paio dei nervi cranici, attraverso un meccanismo riflesso, che ha i suoi punti centrali nei calici gustativi, in recettori buccali di altra natura e nei centri olfattivi.

Il *fegato e le vie biliari* (v. FEGATO E VIE BILIARI) costituiscono un sistema situato nella cavità addominale, sotto il diaframma; il fegato è esteso nell'ipocondrio destro e nell'epigastrio fino all'ipocondrio sinistro. Il fegato è un organo voluminoso del peso di 1500 g che riceve direttamente, tramite il sistema venoso portale, il sangue refluo dalla milza e una quota parte dell'assorbimento intestinale, la metabolizza, in parte la espelle nel canale alimentare, e in parte la immette nel sistema venoso della cava inferiore. La sua struttura è assai complessa anche se essenzialmente è quella propria a tutte le ghiandole. Esso risulta di milioni di unità microscopiche variamente designate, *lobuli* e *acini epatici*; in ognuna di queste unità, funzionali e morfologiche, si realizza la struttura base del fegato, complesso tubulare che ordina spazialmente in modo caratteristico le cellule epatiche, i sinusoidi epatici e i canalicoli biliari. Nasce nei canalicoli un complesso sistema tubulare, il *sistema biliare*, che attraverso colangioli, dotti biliferi e dotti epatici raggiunge il coledoco e riversa nel duodeno un prodotto di secrezione detto *bile*. Annessa a questo vi è la *vescica biliare* con il dotto cistico, che, in derivazione alla prima, funziona da contenitore accessorio. Oltre che alla secrezione biliare il fegato provvede a una quantità di funzioni nel metabolismo dei lipidi, protidi e glicidi.

Il *pancreas* (v.) è un organo ghiandolare situato nella cavità addominale, nello spazio viscerale connettivo retroperitoneale a livello delle vertebre L1-L2. Ha la struttura di una ghiandola salivare atta ad espellere nel duodeno un succo digestivo contenente tripsina mediante due dotti, pancreatico principale e accessorio. Nel pancreas sono presenti organi endocrini microscopici, le *isole pancreatiche del Langerhans*, responsabili della secrezione dell'insulina, del glucagone e di sostanze gastrinosimili.

Embriologia

Nell'embrione umano, il canale alimentare e le ghiandole annesse si individualizzano verso la 3ª settimana di sviluppo a partire dalla porzione intraembrionale del lecitocoele; il canale vitellino che collega l'abbozzo del canale alimentare con la porzione extraembrionale del lecitocoele, vale a dire il sacco vitellino, si oblitera e scompare alla 7ª settimana. Il canale alimentare percorre longitudinalmente tutto il corpo dell'embrione e inizialmente termina a fondo cieco ad ambedue le estremità: infatti è chiuso dalla *membrana faringea* a livello dell'estremità cefalica dell'embrione, sul fondo della piccola fossetta detta *stomodeo*, ed è pure chiuso, a livello dell'estremità caudale, dalla *membrana cloacale*. La membrana faringea, in corrispondenza della quale entoderma ed ectoderma si contattano in assenza di mesoderma, si dissolve molto precocemente, all'inizio della 4ª settimana; quella cloacale ne segue il destino alla 9ª settimana soltanto (fig. 6).

Lo sviluppo del tratto anteriore del canale alimentare e della membrana faringea fino alla sede futura del duodeno è caratterizzato da una morfogenesi alquanto complessa per due differenti motivi. Il primo motivo fa riferimento alla partecipazione del contorno dello stomodeo allo sviluppo dell'a. d.; riassorbitasi la membrana faringea, il rivestimento epiteliale endodermico del canale alimentare si continua nel rivestimento ectodermico della fossetta buccale e ambedue partecipano, assieme a grossi processi mesodermici, alla formazione della cavità buc-

cale primitiva, dalla quale si differenziano la cavità buccale definitiva e la cavità nasale. Il secondo motivo di complessità fa riferimento all'evoluzione della porzione branchiale dell'intestino anteriore che in minima parte dà origine alla faringe e all'esofago, trasformandosi anche nell'orecchio medio, nella tonsilla palatina, nelle ghiandole tiroide e paratiroidi, nel timo, nel corpo ultimo branchiale e nell'apparato polmonare nonché, in alcune specie, in un completo apparato respiratorio.

Lo sviluppo del tratto medio del canale alimentare o ansa vitellina, raccolto nella regione del tronco, ha quale caratteristica principale uno straordinario incremento di lunghezza longitudinale: darà origine all'intestino mesenterico e a una parte del crasso, vale a dire alle porzioni assorbenti del canale alimentare. Esso è inoltre coinvolto in una serie di traslocazioni spaziali prima di raggiungere la topografia definitiva.

Lo sviluppo del tratto caudale del canale alimentare, intestino terminale, partecipa con l'apparato urogenitale a una intricata morfogenesi.

La *bocca definitiva* deriva, con la cavità nasale, dalla bocca primitiva; questa trae origine dallo stomodeo con il concorso dell'intestino branchiale a partire dalla 4ª settimana, dopo la scomparsa della membrana faringea (v. BOCCA). Mentre dallo stomodeo derivano soprattutto le regioni della volta della cavità buccale, il pavimento della cavità stessa si forma a partire dall'intestino branchiale.

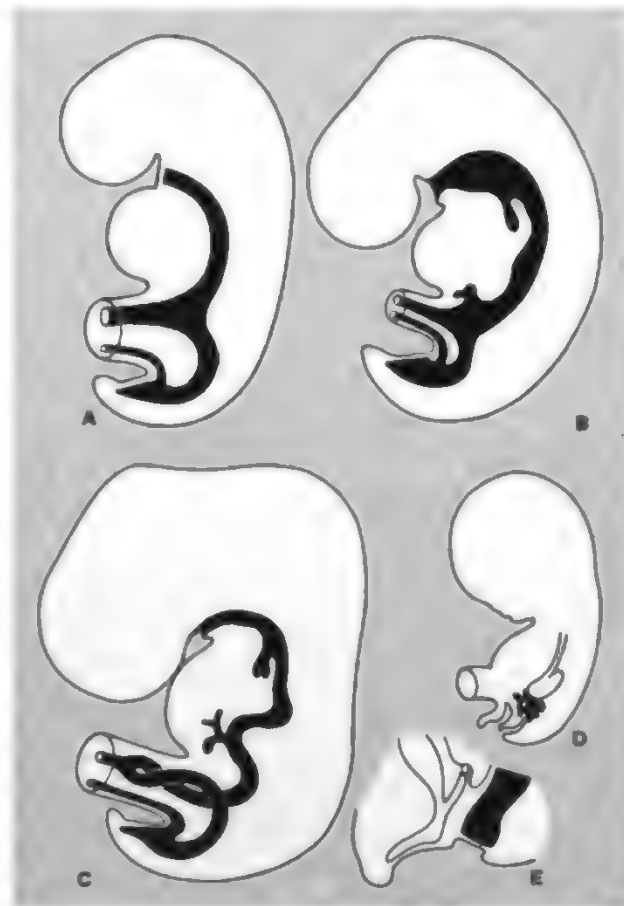


Fig. 6. Lo sviluppo dell'a. d. nel 1° e nel 2° mese di vita uterina. A) 4ª settimana; B) 5ª settimana; C) 6ª settimana; D) 7ª settimana; E) 8ª settimana, si ha la separazione dell'intestino retto dal seno urogenitale.



Fig. 7. Embrione umano di 4,8 mm. Si apprezzano gli archi branchiali.

La lingua è appunto un organo branchiale. Tra la 6ª e l'8ª settimana si definiscono gli abbozzi delle ghiandole salivari maggiori.

Caudalmente allo stomodeo il segmento craniale dell'intestino anteriore, *intestino branchiale*, mostra verso la 4ª settimana, in embrioni di 3-4 mm, ispessimenti bilaterali del mesoblasto disposti in serie sulla parete della testa, con asse maggiore ventro-dorsale. Tali ispessimenti sono rivestiti all'esterno dall'epidermide e all'interno dall'epitelio del canale alimentare: essi sono definiti *archi branchiali* (fig. 7). Tra l'ispessimento di un arco e quello del successivo rimangono delle depressioni ove l'epitelio interno ed esterno si contattano, essendovi assente il mesoderma. Le depressioni visibili dall'esterno prendono nome di *solchi branchiali* ed invece quelli visibili dall'interno prendono nome di *tasche branchiali*. Le une e le altre fanno spicco a partire dalla 4ª settimana (fig. 8).

Nell'uomo gli archi branchiali chiaramente riconoscibili sono quattro: il I, detto mandibolare, il II detto ioideo, il III ed il IV.

Le formazioni ora descritte sono transeunti. Nello spessore del I arco branchiale si sviluppa la *cartilagine del Meckel*, destinata a dare origine al martello e all'incudine e funzionante da supporto dello sviluppo della mandibola; nel I arco si sviluppano il I arco aortico, il nervo mascellare inferiore, i muscoli massetere, temporale, miloioideo, il ventre anteriore del digastrico, il tensore del velo e del timpano. Nello spessore del II arco branchiale si sviluppa la cartilagine del Reichert, destinata a dare origine alla staffa, al processo stiloioideo, ai piccoli corni dell'osso ioide; vi si sviluppano il nervo facciale, i muscoli pelliccioli del collo, della testa, il muscolo stiloioideo, il ventre posteriore del muscolo digastrico, il muscolo stapideo, il II arco aortico. Nello spessore del III arco si sviluppano i grandi corni e il corpo dell'osso ioide, il muscolo stilo-faringeo, i muscoli del palato molle, i muscoli costrittori della faringe, il III arco aortico, il nervo glossofaringeo. Nello spessore del IV arco si formano le cartilagini della laringe, il IV arco aortico e il nervo vago. Non si vedono nell'uomo un V e un VI arco branchiale pure essendoci gli archi aortici corrispondenti.

Per quanto riguarda il II, il III e il IV solco branchiale, a seguito dell'importante accrescimento del II arco, essi vengono ad essere nascosti e situati profondamente in un'insenatura ectodermica, il *seno cervicale*, del quale ogni traccia scompare entro la fine del 2° mese. Il I solco branchiale fornisce l'epitelio del meato acustico esterno.

La I tasca branchiale dà origine alla tuba uditiva e alla cassa del timpano che si abbozza in 4ª settimana; la II tasca dà origine alla fossetta sopratonsillare e alla tonsilla palatina che si abbozza in 12ª settimana ma si differenzia istologicamente in 20ª settimana; la III tasca dà origine all'abbozzo principale del timo, presente in 6ª settimana e istologicamente differenziato in 10ª, e inoltre, alla paratiroide inferiore; la IV e la V tasca danno origine alla paratiroide inferiore e al corpo ultimo branchiale in 6ª settimana: il corpo partecipa alla formazione della tiroide.

In avanti, poiché le estremità ventrali degli archi branchiali non raggiungono la linea mediana e ne sono tanto più discosti quanto più caudali, si definisce un'area mesobranchiale che dà origine alla massima parte del pavimento della cavità buccale. In questa regione si sviluppa la lingua; una porzione orale si sviluppa dagli archi mandibolari ed è ricoperta dall'ectoderma, una porzione faringea si sviluppa dall'estremità ventrale del II arco branchiale con contributi del III e del IV. In embrioni di 5 mm alla 4ª settimana, il corpo della lingua presenta tre abbozzi: due pari e uno impari mediano. La porzione faringea della lingua allo stesso stadio è rappresentata da un rilievo mediano situato tra le origini dei due archi ioidei ed è detto *copula*. Tra il tubercolo impari e la copula vi è il punto di origine del diverticolo tiroideo (che corrisponde nell'adulto al forame cieco della lingua). Nel corso della 7ª settimana i vari abbozzi della lingua incominciano a fondersi; la linea di giunzione tra la parte orale e la parte faringea corrisponde al solco terminale. Intorno all'8ª settimana, si differenziano i muscoli linguali e gli organi del gusto, più tardivamente le papille fungiformi e foliate; gli organi dello smalto e le papille dentali si definiscono invece in 10ª settimana contemporanea-

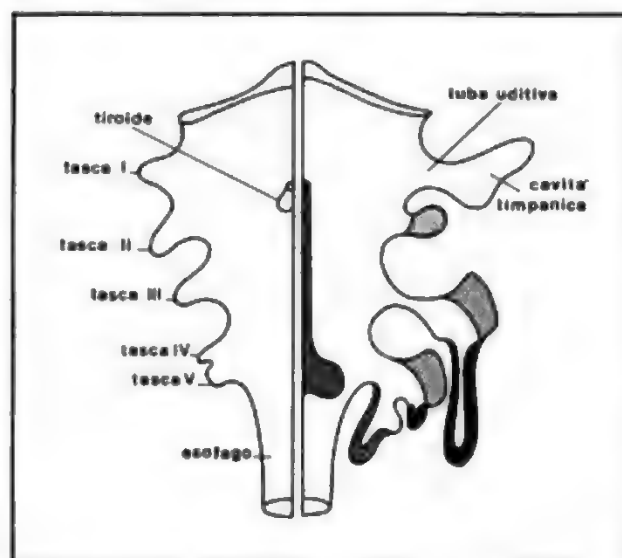
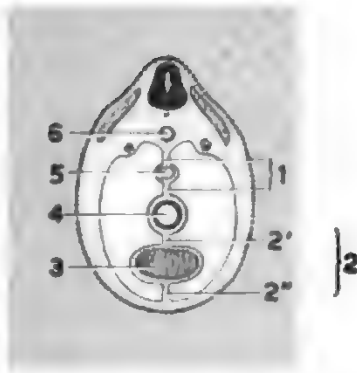


Fig. 8. Evoluzione dell'intestino branchiale. A sinistra: tasche branchiali. A destra: derivati degli archi branchiali. In verde: tonsilla palatina. In rosso: tiroide. In arancione: paratiroide 3ª e 4ª. In nero: timo. In grigio: timo rudimentale. In blu: corpo ultimo branchiale.

Fig. 9. Sezione schematica trasversale del corpo a livello del segmento superiore dell'addome per dimostrare la posizione dei due mesi. 1) Mesogastrio dorsale. 2) Mesogastrio ventrale di cui: 2') piccolo omento; 2'') legamento falciforme. 3) Fegato. 4) Stomaco. 5) Pancreas dorsale. 6) Aorta. (Da Clara, ridisegnata).



mente alle labbra mentre più tardive a comparire sono le guance.

Tutto ciò che rimane dell'intestino branchiale si trasforma nella faringe definitiva.

L'esofago deriva dall'estremità caudale dell'intestino branchiale; l'allungamento del canale, che è cortissimo in 4ª settimana, è rapidissimo successivamente in direzione caudale, in accordo con il differenziarsi del collo e l'accrescimento del cuore e dei polmoni. L'abbozzo dell'apparato polmonare è già presente sul pavimento della faringe in 3ª-4ª settimana. Nel corso del 2º mese la primitiva cavità esofagea, in seguito ad attiva proliferazione dell'epitelio di rivestimento, è quasi totalmente scomparsa e si riforma soltanto in embrioni di 30 mm; l'epitelio, dapprima cubico, diviene pavimentoso stratificato a partire dal 5º mese e allo stesso stadio compaiono le ghiandole.

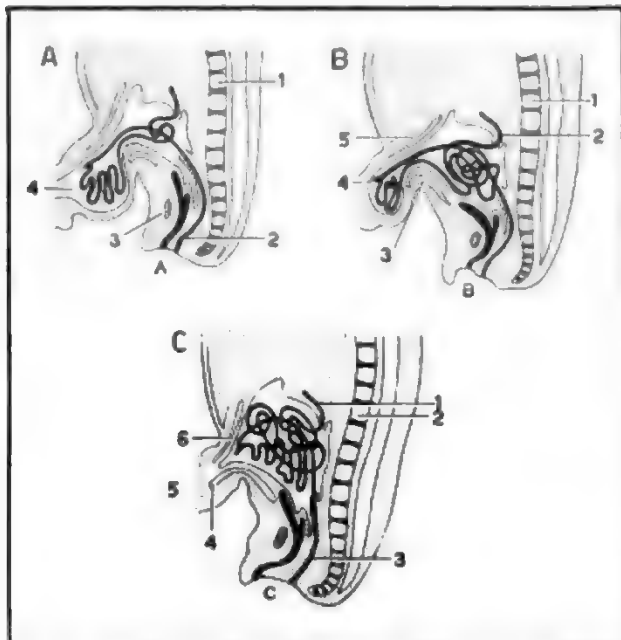


Fig. 10. Sezioni sagittali schematiche attraverso la metà inferiore del tronco con il decorso dell'intestino tenue. A) Embrione di 30 mm. Pieno sviluppo dell'ernia intestinale nel recesso ombelicale. B) Embrione di 35 mm; è in corso la reposizione dell'intestino. C) Embrione di 40 mm; la reposizione è completa. A): 1) I vertebra lombare. 2) Retto. 3) Sinfisi pubica. 4) Ernia nel recesso ombelicale. B): 1) I vertebra lombare. 2) Duodeno. 3) Arteria ombelicale. 4) Cieco. 5) Vena ombelicale. C): 1) duodeno. 2) I vertebra lombare. 3) Retto. 4) Arteria ombelicale. 5) Cordone ombelicale. 6) Vena ombelicale. (Da Pernkopf, ridisegnata).

Il primo abbozzo dello stomaco dall'intestino anteriore si forma in embrioni di 5 mm, in 4ª settimana e ha la forma di un fuso. L'abbozzo è situato dapprima nella regione cervicale; tra la 4ª e la 7ª settimana si sposta 16 segmenti più in basso, nell'addome; il processo di discesa dello stomaco, come quello del cuore, dei polmoni e del diaframma è correlativo all'allungamento della porzione cefalica del tronco. Nello stesso periodo di tempo, il margine posteriore del fuso che abbozza lo stomaco cresce assai più di quello anteriore e così si definisce una grande e una piccola curvatura. La prima, rivolta originariamente indietro, in seguito alla rotazione di tutto l'organo di 90° verso sinistra si volge appunto a sinistra e, viceversa, a destra rimane la piccola curvatura. Alla nascita la capacità fisiologica media dello stomaco è di 7 cm³, alla fine del 1º mese è di 90 cm³ e solo a 10-21 anni si raggiungono i 1200 cm³. Le fossette gastriche della mucosa si definiscono alla 7ª settimana e le ghiandole alla 14ª settimana; le prime contrazioni muscolari avvengono al 4º mese, le prime secrezioni al 5º mese.

Il duodeno origina dalla parte terminale dell'intestino anteriore; facendo seguito direttamente allo stomaco, è dapprima rettilineo e mediano, si incurva quindi ad ansa e si ribatte a destra contro la parete addominale posteriore in embrioni di 10 mm. Il lume dell'organo è occluso in embrioni di 13-16 mm e diviene pervio al 3º mese. Al 2º mese compaiono i primi villi e successivamente le ghiandole del Brunner; la tonaca muscolare circolare si evidenzia alla 6ª settimana ed al 3º mese la longitudinale. Dal duodeno origina tra la 3ª e la 5ª settimana il gettone epatopancreatico.

L'intestino medio e posteriore, in embrioni di 5 mm alla 4ª settimana, è un tubo che dal duodeno si porta alla cloaca rimanendo sul piano mediano entro la cavità celomatica; dal suo tratto intermedio si diparte il peduncolo del sacco vitellino. Muovendo dal piloro, dopo la breve curva duodenale, l'intestino medio descrive una lunga ansa intestinale primitiva vitellina o ombelicale al cui sommo corrisponde appunto il peduncolo vitellino.

Durante lo sviluppo, le pieghe peritoneali, che uniscono il canale alimentare alle pareti della cavità addominale, vanno incontro a particolari trasformazioni per gli spostamenti e l'accrescimento dei vari tratti dell'intestino medio. La cavità peritoneale è la porzione posteriore della cavità celomatica intraembrionaria che precocemente si estende ai due lati dell'intestino, quando questo si separa dal sacco

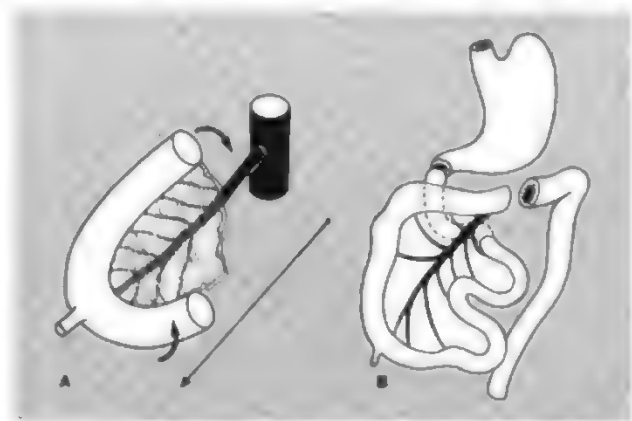


Fig. 11. Rotazione dell'ansa vitellina primitiva sull'asse dell'arteria mesenterica superiore in senso antiorario (A) e raggiungimento (B) della posizione semidefinitiva dopo una rotazione di 180°.

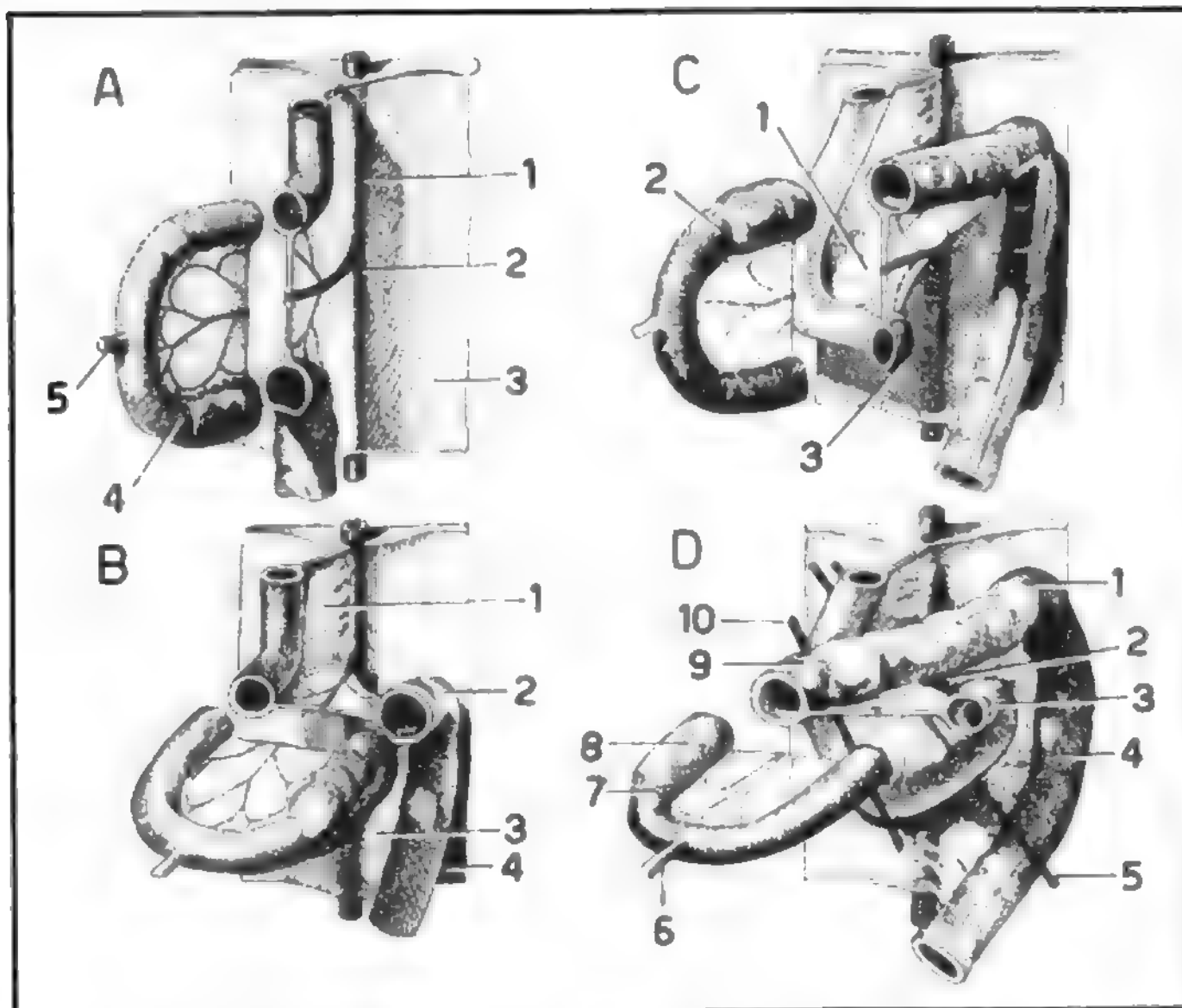


Fig. 12. Schema della rotazione dell'ansa vitellina. A): 1) aorta addominale. 2) Arteria mesenterica superiore. 3) Peritoneo parietale. 4) Valvola del colon. 5) Dotto onfalo-enterico. B): 1) mesentero dorsale. 2) Flessura del colon. 3) Mesocolon. 4) Peritoneo parietale. C): 1) meso-duodeno. 2) Valvola del colon. 3) Flessura duodenodigiunale. D): 1) flessura sinistra del colon. 2) Recesso duodenodigiunale. 3) Flessura duodenodigiunale. 4) Colon discendente. 5) Sonda fra duodeno e mesocolon. 6) Dotto onfalo-enterico. 7) Valvola del colon. 8) Futuro colon ascendente. 9) Colon trasverso. 10) Sonda fra duodeno e colon. (Da Braus, secondo Fredet, ridisegnata).

vitellino, come 2 fessure pari; le placche laterali del mesoderma si dividono così, come abbiamo già detto, in una lamina parietale o somatopleura ed in una viscerale o splanchnopleura. Per la formazione di queste fessure l'intestino resta separato dalle pareti dell'addome; soltanto dorsalmente e ventralmente persistono 2 pieghe mesodermiche: mesentero dorsale e ventrale. Nel caso della fig. 9 vengono illustrati i rapporti delle due pieghe mesodermiche a livello dello stomaco (mesogastrio dorsale e ventrale).

Nell'ansa intestinale primitiva vitellina si distinguono, rispetto al peduncolo vitellino, un braccio prossimale e uno distale. Il primo darà origine all'intestino tenue e al crasso fino alla seconda metà del colon trasverso; la porzione distale darà origine alla seconda metà del colon trasverso, al colon discendente, fino al retto. Una piega peritoneale, il mesentero dorsale, collega l'ansa alla parete addominale posteriore. Nel corso della 5ª settimana, allungandosi l'intestino molto più rapidamente del tronco, l'ansa diviene così lunga che fuoriesce dalla cavità celomatica intraembrionale e protrude, *ernia ombelicale fisiologica*, nel celoma del cordone ombelicale (fig. 10). La porzione erniata dell'intestino medio si spiralizza alquanto, e solo in embrioni di 10 settimane può rientrare nella cavità celomatica intraembrionale, divenuta relativamente più grande; tuttavia è costretta ad adattarsi cambiando completamente il suo orientamento. Nel corso del rientro descrive una serie di complesse rotazioni che conducono il braccio prossimale dell'ansa a spostarsi verso destra e quello distale verso sinistra. Successivi spostamenti conducono all'acquisizione della situazione definitiva, il che determina tutta una serie di accollamenti del mesentero dorsale, destinato a seguire i movimenti del suo margine di attacco intestinale, con il peritoneo parietale e con altre pieghe. Da ciò dipende la definitiva posizione intra- od extraperitoneale degli organi (figg. 11 e 12). Tra

la 5ª settimana e la nascita l'intestino aumenta di lunghezza mille volte ed il tenue diviene sei volte più lungo del crasso; inizialmente il tenue è più largo del crasso e il rapporto si inverte al 5º mese. Nel corso della 6ª e 7ª settimana, per proliferazione dell'epitelio, il canale si occlude e solo una tardiva degenerazione restaura il lume; tuttavia il fenomeno è meno evidente che nel duodeno. I villi intestinali compaiono in 8ª settimana, le ghiandole in 12ª.

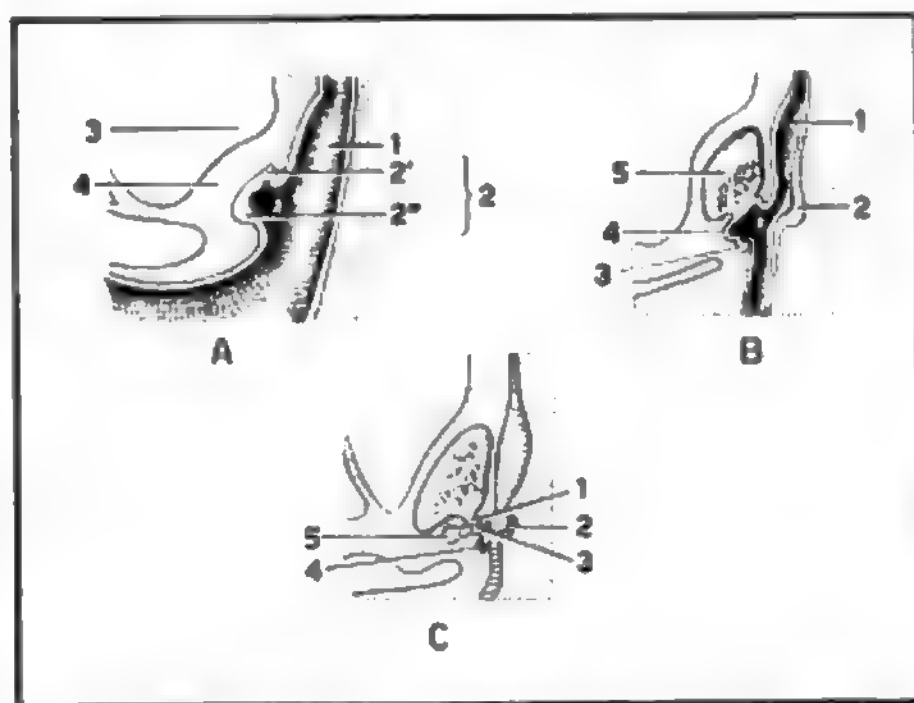


Fig. 13. Rappresentazione schematica dello sviluppo del fegato nell'uomo. A) Embrione con 23 somiti. B) Embrione di 4,9 mm. C) Embrione di 7,5 mm. A): 1) stomaco. 2) Diverticolo epatico, con: 2') parte epatica e 2'') parte cistica. 3) Cavità pericardica. 4) Setto trasverso. B): 1) stomaco. 2) Pancreas dorsale. 3) Pancreas ventrale. 4) Porzione cistica. 5) Fegato. C): 1) dotto epatico. 2) Pancreas dorsale. 3) Dotto coledoco. 4) Pancreas ventrale. 5) Vasi biliari e dotto cistico. (Da Keibel-Mall, secondo Lewis, ridisegnata).

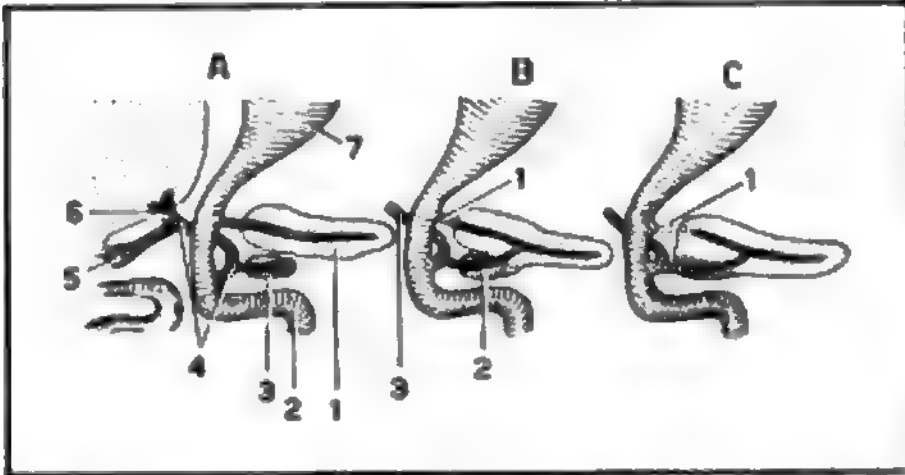


Fig. 14. Schema dello sviluppo del pancreas. A) Gli abbozzi dorsale e ventrale ancora separati. B) I due abbozzi fusi coi loro dotti escretori anastomizzati, ma con sbocchi indipendenti. C) Fusione completa. Il dotto escretore dorsale è regredito; quando permane forma il dotto pancreatico accessorio. A): 1) pancreas dorsale, 2) Flessura duodenodigunale, 3) Pancreas ventrale, 4) Coledoco, 5) Cistifellea e dotto cistico, 6) Dotto epatico, 7) Stomaco. B): 1) dotto pancreatico minore, 2) Pancreas ventrale, 3) Coledoco. C): 1) dotto pancreatico minore obliterato. (Da Clara, ridisegnata).

La peristalsi intestinale si fa evidente in 12^a settimana, la secrezione enzimatica a metà della vita fetale. A partire dal 3° mese si forma nella cavità un impasto di muco, di bile e di cellule epiteliali desquamate: il *meconio*.

L'intestino posteriore col suo tratto distale partecipa alla costituzione della cloaca che, in embrioni di 6 somiti, è un'espansione caudale a fondo cieco dell'endoderma intestinale. Tra l'intestino posteriore e l'allantoide che da esso prende origine, nel corso dell'8^a settimana, uno sperone mesenchimatico, lo *sperone perineale*, che si approfonda a dividere la cloaca in due porzioni: l'una darà origine al retto, l'altra al seno urogenitale. Anche la membrana cloacale viene ad essere suddivisa in due parti e quella posteriore prende nome di membrana anale: la sua perforazione conduce alla formazione dell'ano.

L'abbozzo epatobiliare (fig. 13) s'origina come gettone cellulare endodermico, in 3^a settimana, dalla porzione terminale dell'intestino anteriore, subito cranialmente al peduncolo vitellino. Il diverticolo epatico dà origine al fegato e alle vie biliari. L'abbozzo epatico che si espande nel mesenchima del mesogastrio anteriore, a questo stadio è in questa sede detto *setto trasverso* (entità che formerà il diaframma), è formato di cordoni cellulari e condivide con le vene vitelline e le vene ombelicali, formandosi tra i cordoni una rete sinusoidale che rimane a congiungere i vasi adveenti con i vasi reveenti. Il fegato cresce rapidamente di volume tra il 2° ed il 3° mese, tanto che in 10^a settimana occupa quasi tutta la cavità addominale e rappresenta il 10% del peso corporeo. Al 5° mese vi ha inizio la produzione di bile. V. FEGATO E VIE BILIARI.

Il pancreas (v.) prende origine dall'endoderma duodenale in 5^a settimana, con due abbozzi dorsale e ventrale (fig. 14): quest'ultimo destinato a dare origine alla metà inferiore della testa. Tra la 10^a e 12^a settimana si accrescono, si estendono e si ramificano dei tubuli in seno al mesenchima; tra le cellule dei tubuli e degli acini si sviluppano altri elementi cellulari raccolti in gruppi il cui accrescimento diviene particolarmente importante a partire dal 4° mese; tali gruppi corrispondono alle isole del Langerhans e in esse si individualizzano elementi di tipo diverso.

Anatomia comparata

L'a. d. ha un piano di organizzazione comune a tutti i Vertebrati e tuttavia presenta differenze specifiche nelle varie classi.

La rima buccale e il cavo buccale differiscono notevolmente.

Nei Ciclostomi manca una cerniera scheletrica; l'apertura buccale è foggata a ventosa e funziona da organo succhiatore, con l'ausilio di una lingua muscolare differenziata che agisce come lo stantuffo di una pompa. Sia sulle pareti della cavità buccale sia sulla lingua sono presenti denti cornei. Nei Gnatostomi esistono le due arcate mascellari inferiore e superiore e due pieghe cutanee, le labbra, delimitano la bocca. Nei Pesci, negli Anfibi e nei Rettili le labbra sono poco sviluppate e sono assenti nei Cheloni e negli Uccelli; le labbra ricompaiono nei Mammiferi, nei quali acquistano notevole sviluppo tanto che compare il vestibolo buccale. Nei confronti del palato, sono privi di questo diaframma tra cavità nasale e buccale, i Pesci e gli Anfibi; il palato è incompleto nei Rettili e negli Uccelli, completo nei Mammiferi.

Nella bocca possono esservi *denti cornei* e *denti ossei* (fig. 15). I denti cornei sono presenti nella superficie interna della ventosa buccale e della lingua, nei Ciclostomi; lungo i margini orali delle larve dei Batraci anuri; negli Uccelli e nei Cheloni, lungo i margini superiore ed inferiore della bocca si costituiscono le *ranfoteche*; nelle balene si formano sul palato i *fanoni*, lamine cornee frangiate. Denti ossei non esistono nei Ciclostomi, nei Cheloni in alcuni Batraci, quale il *Bufo*, in alcuni Pesci quali gli storioni, in alcuni Rettili, negli Uccelli, nei Cetacei misticeti, nelle echidne, nei formichieri americani e nei pangolini.

Quando esistono, i denti ossei sono situati sul margine libero delle arcate alveolari, pur non essendo escluse altre sedi. Il numero dei denti nei Mammiferi non supera i 60 e così nei Marsupiali; nei Placentati non supera i 44. La dentatura è *omeodonte*, a denti tutti simili, ovvero *eterodonte* a denti dissimili: la prima è tipica degli Anfibi e dei Rettili, la seconda dei Mammiferi. La dentatura può essere *polifiodonte*, susseguendosi più dentizioni, ovvero *difiodonte* con due dentizioni soltanto; nello stesso soggetto si osservano variazioni in questo senso a seconda del numero dei denti. Nei Marsupiali, nei Sirenidi e nei Maldentati la dentatura è *monofiodonte*. I denti possono essere *brachiodonti*, ad accrescimento limitato, od *ipsiodonti*, ad accrescimento continuo, come negli elefanti, nei roditori per gli incisivi e nel maschio del narvalo per il dente a spada. I denti sono fissati al margine distale dell'articolo scheletrico, condizione *acrodonte* di alcuni Pesci, Batraci e Rettili; sono fissati lungo il margine interno dell'articolo scheletrico come negli Ofidi, condizione *pleurodonte*, ovvero impiantati in cavità alveolare, condizione *tecodonte*, come nei Mammiferi, nei Loricati ed in alcuni Teleostei. Rispetto alle cuspidi della corona, i denti si classificano nel modo seguente: *secodonti* (le cuspidi taglienti dei Carnivori), ovvero *banodonti* (le cuspidi arrotondate degli Onnivori), ovvero *lofodonti* a creste trasversali, tipiche degli Equidi, ovvero *selenodonti*, a pliche longitudinali dei Ruminanti. È pressoché generalmente accettata l'ipotesi che un dente conico iniziale (*protocono*) nella filogenesi si sia complicato per aggiunta di due coni più piccoli (*paracono* anteriore e *metacono* posteriore) fino al raggiungimento di una triconodontia. Ulteriore morfogenesi si determina per aggiunta di un *protoconide* ed un *metaconide* nei molari inferiori e di un *ipoconide* e di un *entoconide* nei molari inferiori.

Facendo riferimento alla lingua, essa è lunga, voluminosa e muscolosa nei Ciclostomi. Nei Pesci è una semplice piega del pavimento buccale sostenuta dallo scheletro dell'arco ioideo, priva di muscoli intrinseci e di ghiandole, deputata a funzioni tattili e gustative. La lingua è presente e muscolosa negli Anfibi, tranne che negli Aglossi ed in alcuni Urodelti: può compiere movimenti indipendenti dalle strutture scheletriche di attacco; nei rospi, ad es., nei quali è inserita con la porzione anteriore e libera posteriormente, essa viene proiettata per contrazione muscolare fuori della bocca, per catturare gli insetti. Negli Ofidi e nei Sauri è ricca di terminazioni nervose. Negli Uccelli, tranne che nei pappagalli, è priva di muscoli intrinseci, tuttavia può essere sospinta e retratta, in particolare nei picchi e nei colibri, per certe particolarità muscoloscheletriche relative all'osso ioide. Nei Mammiferi la lingua è lunghissima e filiforme nei formichieri e nel pangolino; nell'uomo è squisitamente muscolosa ed atta all'espressione verbale. La lingua è fornita di robusti epiteli di rivestimento negli Uccelli granivori ed insettivori; di papille corneificate nei Carnivori e negli Ungulati; è fornita di ghiandole a secrezione vischiosa nei rospi.

Le ghiandole salivari sono presenti nei Ciclostomi, assenti

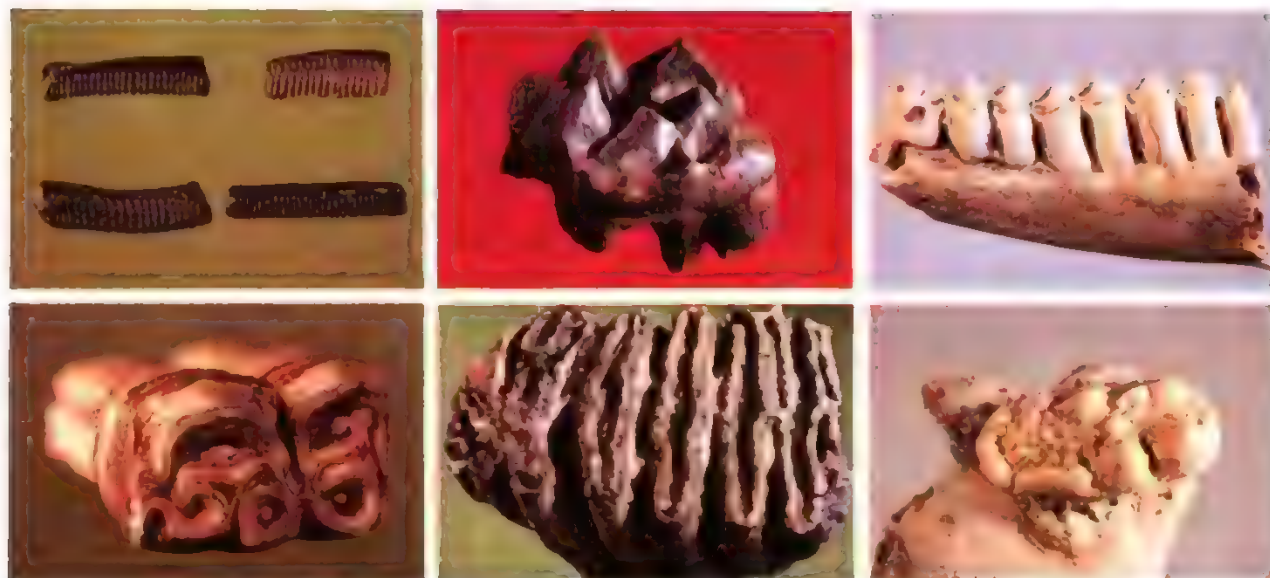


Fig. 15. In alto, a sinistra: denti di razza (*Raja antiqua*); Miocene di Anversa. Le razze, che si nutrono di molluschi e di altri animali raccolti sul fondo, hanno una dentatura costituita da elementi a superficie trititante, riuniti a formare placche a mosaico che rivestono ogni mascella. In alto, al centro: molare di *Anthracotherium magnum*, dalle ligniti oligoceniche di Cadibona (Savona). È un molare poco specializzato, di tipo bunodonte (con cuspidi conico-piramidali). Questi molari sono tipici degli attuali mammiferi onnivori; erano presenti negli Ungulati primitivi, che poi hanno sviluppato molari specializzati per la dieta vegetariana (molari selenodonti e lofodonti). Gli Anthracoteridi sono un gruppo estinto di Suiformi con caratteristiche intermedie tra quelle dei Suidi e quelle degli Ippopotamidi. In alto, a destra: frammento di mandibola di cervo (*Cervus elaphus*) con i tre molari e l'ultimo premolare. Pleistocene di San Sidero (Maglie, Lecce). I molari dei Cervidi e dei Ruminanti in genere sono di tipo selenodonte, con cuspidi fuse in creste semilunari longitudinali. In basso, a sinistra: molare di *Equus asinus hydruntinus*, piccolo Equide i cui resti sono molto comuni nei depositi pleistocenici dell'Italia meridionale. Fasi finali della glaciazione di Würm (Pleistocene); Grotta Romanelli (Castro, Lecce). Gli Equidi hanno sviluppato una dentatura con molari di tipo seleno-lofodonte, con cuspidi fuse in creste allungate a direzione varia. È una dentatura specializzata per un regime a base di vegetali che richiedono una lunga masticazione. In basso, al centro: molare di *Elephas (Archidiskodon) meridionalis*; Villafranchiano (Pleistocene inferiore) di Foiano (Val di Chiana). I molari degli elefanti attuali e pleistocenici hanno un'ampia superficie trititante costituita da un certo numero di lamine trasversali di dentina rivestita di smalto, immerse in una massa di cemento. In basso, a destra: molare tuberculato di orso delle caverne (*Ursus spelaeus*). Fasi iniziali della glaciazione di Würm (Pleistocene); Grotta del Bandito (Roaschia, Cuneo). È un molare di tipo semplice, con superficie masticatoria costituita da molti tubercoli accessori e da cuspidi meno taglienti di quelle dell'orso bruno attuale. Questi caratteri sono indicativi di un regime essenzialmente vegetariano.

nei Pesci, ricompaiono nei Tetrapodi. Negli Anfibi sono a secrezione mucosa, mucosa ed in parte sierosa nei Sauropsidi; negli Ofidi si differenziano ghiandole velenifere. Negli Uccelli le ghiandole sono poco sviluppate nei gruppi a vita acquatica. Nei Mammiferi sono molto grandi e secernono un succo contenente plialina.

Facendo riferimento all'esofago, quest'organo nei Ciclostomi non si può distinguere dallo stomaco essendo il canale rettilineo. L'organo è invece presente nei pesci cartilaginei (Condroitti) e nei pesci ossei (Osteitti) tranne che nella carpa nella quale il canale si porta diritto dalla faringe all'intestino medio. Negli Anfibi e nei Rettili l'esofago è corto. Negli Uccelli l'esofago è di varia lunghezza correlativamente alla lunghezza del collo. Presenta una dilatazione, detta *ingluvie* o gozzo, ove il cibo soggiorna più o meno a lungo venendovi rammollito dal secreto delle ghiandole. Nei Mammiferi, l'esofago è lungo e si pone nella cavità toracica giungendo fino a quella addominale.

La morfologia dello stomaco è differente nelle varie classi dei Vertebrati. Esso manca nei Ciclostomi, negli Olocefali, nei Dipnoi ed in alcuni Teleostei. Negli Uccelli è differenziato in un *proventricolo* o stomaco ghiandolare, anteriore, e in un *ventriglio* o stomaco muscolare, posteriore. Quest'ultimo si caratterizza per lo straordinario spessore della muscolatura nonché per l'esistenza di strutture fibrose, i *dischi tendinei*, ed inoltre per una spessa cuticola, sollevata in denticoli, propria dello strato corneo. In alcuni Mammiferi lo stomaco è complesso e concamerato, precisamente nei Cetacei, in alcuni Roditori e nei Ruminanti. Nel bue si descrive uno stomaco anteriore che comprende il *rumine* e la *rete*, uno stomaco medio, *omaso* o libro o psalterio, lo stomaco posteriore rappresentato dall'*abomaso*. L'epitelio è pavimentoso stratificato nello stomaco anteriore e medio; sono presenti villi nel rumine, creste den-

tellate nella rete, pieghe nell'*omaso*; l'*abomaso* è percorso da pieghe spirali oltre a essere ricco di ghiandole. Nel rumine gli alimenti sono macerati e fatti fermentare dalla flora batterica; nella rete sono inumiditi e quindi risospinti nella cavità buccale per una nuova masticazione alla quale segue il passaggio diretto nell'*omaso* dove il cibo viene pressato tra le pieghe di questo e trasferito infine a chimificarsi nell'*abomaso*. Nel cammello la parete del rumine e della rete presenta estroflessioni che definiscono piccole celle atte a immagazzinare acqua. Anche nel cavallo si ha una differenziazione del segmento superiore dello stomaco che forma il cosiddetto *sacco cieco*, simile nella struttura all'esofago. Segue lo stomaco ghiandolare nettamente delimitato.

Per quanto riguarda l'intestino, anche questo organo, come lo stomaco, presenta notevoli differenze nelle varie specie dei Vertebrati. Nei Ciclostomi l'intestino medio e terminale corre diritto e solo una plica leggermente spiralizzata delle tre tonache mucosa, sottomucosa e muscolare caratterizza la superficie interna; la porzione distale ha termine con un ano separato dalle vie urogenitali. Nei Pesci cartilaginei la piega spirale (valvola spirale) è assai più lunga. Nei Pesci ossei la valvola spirale scompare, ma l'intestino si allunga, descrive anse ed acquista appendici cieche in vario numero forse destinate ad aumentare la superficie intestinale (appendici piloriche). Negli Anfibi l'intestino si allunga, si avvolge, compaiono pieghe trasversali, ghiandole negli Urodoli e la porzione terminale si allarga terminando in cloaca come nei Condroitti. Nei Rettili l'intestino è rettilineo nei Serpenti, ricco di anse nei Cheloni; si forma un cieco ed esiste la cloaca. Negli Uccelli l'intestino medio è molto convoluto ed esistono di regola due lunghi ciechi; alla cloaca è annessa la borsa di Fabrizio, organo linfoide.

Nei Mammiferi, ad esempio nei Carnivori, l'intestino è corto mentre negli Erbivori è lunghissimo. L'intestino del bue è lungo 45 m. Il colon descrive nello spessore del mesenterio una spira detta labirinto che forma complessivamente un disco. Nel cavallo è lungo circa 20 m, ma il decorso è più semplice ed invece nel maiale vi è nuovamente un labirinto.

Il *pancreas* è presente in tutti i Vertebrati. Nei Ciclostomi è incluso nella parete intestinale; poco voluminoso nei Pesci diviene cospicuo nei Tetrapodi. È una ghiandola a secrezione esterna ed interna. In alcuni Pesci ossei il tessuto endocrino è concentrato in una o poche masse separate dal pancreas esocrino, invece che diviso in tante piccole isole incluse. Vari tipi di cellule compongono il pancreas esocrino dei Mammiferi. Negli Urodela sembrano essere presenti solo le cellule B; nei Pesci e negli Anuri le cellule A e B. Tuttavia i due tipi cellulari sembrano appannaggio del pancreas degli Amnioti, Sauropsidi soprattutto e Mammiferi.

Nei diversi Vertebrati la forma più comune del fegato è quella bilobata (come nei Mammiferi) con un lobo destro più voluminoso di quello sinistro. Negli Anamni in genere si sviluppa come una ghiandola di tipo tubolare ramificato, mentre negli Amnioti, per l'irregolarità del decorso dei tubuli anastomizzati a rete, la ghiandola assume il caratteristico aspetto labirintico.

Dall'abbozzo epatico s'originano molto precocemente durante la morfogenesi numerosi gettoni epatici canalizzati nei Pesci cartilaginei e negli Anfibi ed invece solidi negli Uccelli e nei Mammiferi.

Mentre negli Uccelli la condizione più comune è quella d'una ghiandola retiforme, è solo nei Mammiferi che compare il tipico *lobulo epatico*, di forma prismatica, e provvisto d'una vena centrolobulare, d'una doppia circolazione arteriosa e venosa e d'una rete di canalicoli biliari.

Nel caso dei cordoni, tra le cellule che li costituiscono si formano spazi fessurali da cui s'origina successivamente la rete dei condottini biliari.

Bibliografia

- Benninghoff A., Goerttler K., *Lehrbuch der Anatomie des Menschen*, 1964, Urban & Schwarzenberg, München.
 Chiarugi G., *Istituzioni di anatomia dell'uomo*, 1968, 9 ed., Vallardi, Milano.
 Didio L. J. A., Anderson M. C., *The Sphincters of the Digestive System*, 1968, Williams & Wilkins, Baltimore.
 Fumagalli Z., *Guida allo studio dell'anatomia*, 1972, Vallardi, Milano.
 Langman J., *Medical Embryology*, 1969, Williams & Wilkins, Baltimore.
 Testut L., Latarjet A., *Trattato di anatomia umana*, 1959, UTET, Torino.
 Zaccheo D., Cattaneo L., Grossi C. E., *Anatomia microscopica degli organi dell'uomo*, 1973, UTET, Torino.

GUIDO FILOGIAMO

FISIOLOGIA

Compito dell'a. d. è quello di preparare e modificare gli alimenti (v.) in modo da renderli suscettibili di essere assorbiti (v. ASSORBIMENTO) e di provvedere all'immissione nel sistema circolatorio dei materiali così preparati; questi serviranno a fornire l'energia di cui l'organismo ha bisogno per il compimento delle sue funzioni e a riparare le perdite dei tessuti e delle sostanze di deposito, perdite occorrenti nel catabolismo normale e in quello patologico.

I processi fondamentali con i quali l'a. d. adempie a tali compiti si possono schematizzare nel modo seguente: a) scissione degli alimenti, sostanze complesse eterogenee all'organismo, in sostanze semplici omogenee utilizzabili; b) trasformazione in cristalloidi dei colloidali, i quali non sono atti a traversare le membrane cellulari; c) solubilizzazione degli alimenti insolubili in acqua; d) immissione nel sistema vascolare dei prodotti elaborati; e) espulsione delle scorie alimentari.

Tutti questi processi sono di natura meccanica e chi-

mica, per quanto riguarda la digestione (v.), e di natura fisicochimica (controllati, però, da un'attività vitale) per quanto riguarda l'assorbimento.

Vi sono stretti rapporti fra processi meccanici e processi chimici nelle varie fasi digestive, in quanto la permanenza maggiore o minore del bolo alimentare in una data regione del tubo gastroenterico modifica in maniera evidente i processi chimici di scissione delle sostanze alimentari; non solo, ma i movimenti di rimescolamento, impressi alle sostanze contenute nel canale intestinale, consentono un più intimo contatto fra succhi digestivi e materiale alimentare. Ciò trova conferma, in clinica, nell'osservazione che le turbe della motilità intestinale si ripercuotono sulla digestione chimica dei cibi ingeriti, e nella constatazione che le turbe di secrezione dei succhi digestivi si accompagnano a quelle della motilità gastro-intestinale.

I primi atti delle funzioni dell'a. d. sono quello dell'*assunzione del cibo* nella bocca e quello della *masticazione* (v.); se l'alimento è liquido viene assunto o per suzione (v.), come avviene nel lattante, o per gravità, secondo il comune uso di bere in recipienti; gli alimenti liquidi non soggiornano che brevemente nella bocca, perché vengono subito deglutiti (v. DEGLUTIZIONE), mentre quelli solidi sono sottoposti a masticazione e insalivazione. La *masticazione* ha lo scopo di tritare l'alimento in modo da trasformarlo in una poltiglia più o meno fine a seconda della natura del boccone; questa riduzione in piccoli frammenti era considerata dagli antichi come atto fondamentale della digestione, che veniva identificata con uno smiuzzamento del cibo in particelle talmente piccole da riuscire a penetrare negli stomi intestinali. Tale concezione è stata in seguito completamente abbandonata essendosi dimostrato che nessuna sostanza corpuscolata può, dall'intestino, passare in circolo (a mucosa intestinale integra); ciò non toglie che l'antico detto *prima digestio fit in ore* conservi ancora molto di vero. La masticazione si compie con una serie di movimenti volontari di innalzamento della mandibola contro i mascellari superiori, di abbassamento della mandibola stessa, e ancora movimenti di avanzamento, retrazione e lateralità. L'*innalzamento* è operato dai *muscoli temporali, masseteri e pterigoidei* che, successivamente, rilasciandosi, provocano l'*abbassamento* dell'osso; questo movimento è potenziato dall'azione dei *pterigoidei esterni*, del ventre anteriore dei *digastrici*, del *platisma*, e dei *genioloidi*; all'*avanzamento* e ai *movimenti di lateralità* presiedono i *pterigoidei esterni*, a seconda che si contraggano contemporaneamente o alternativamente, mentre la *retrazione* è operata dai *pterigoidei interni*. Si associano, nella masticazione, i movimenti della *lingua*, il cui ufficio è anche quello di rimescolare il boccone portandolo fra le due arcate di *denti* che sono strumenti passivi della triturazione. Il tempo di masticazione, e la formazione del *bolo* da deglutire, differiscono notevolmente in rapporto allo stato fisico dell'alimento; ad. es.: se si tratta di biscotti, di gallette o simili, si procede alla loro masticazione fino a che i frammenti diventino di ca. 2-3 mm di diametro e siano bene imbevuti di saliva; se si tratta invece di carne cruda o semicruda, i frammenti sono molto più grossi e non è necessario l'intervento di molta saliva perché si prestino alla deglutizione.

Insieme alla masticazione ha luogo l'*insalivazione* ad opera della *saliva* (v.), prodotto delle ghiandole parotidi, sottomascellari e sottolinguali, la quale, oltre a diluire i cibi solidi e a concorrere alla loro trasformazione in poltiglia, inizia la degradazione chimica dei polisaccaridi essendo fornita di un'*amilasi* (ptialina) e anche di una *inver-*

tasl (enzima idrolizzante il saccarosio). Comunque, nel cavo orale il cibo si trattiene troppo poco perché la secrezione salivare abbia un effetto digestivo di una certa importanza, anche se, dopo prolungata masticazione (ad es., di crosta di pane), sia dimostrabile la presenza di esosi liberi.

Alla masticazione e insalivazione segue la *deglutizione* del bolo, che viene spinto, attraverso i pilastri palatini, nella *faringe* mediante un movimento volontario. Dalla faringe, per un atto riflesso, il bolo viene proiettato nell'*esofago*, che percorre in un tempo più o meno lungo per arrivare fino al *cardias* e allo *stomaco* (v. DEGLUTIZIONE).

A digiuno, in condizioni normali, la cavità gastrica è virtuale per effetto dell'attività tonica della tunica muscolare che determina una retrazione delle pareti. Man mano che lo stomaco va riempiendosi di cibo, i vari boli sopravvenienti si stratificano gli uni sugli altri. Precisamente, i primi si dispongono lungo la piccola curvatura a riempire quello spazio che è stato detto *Magenstrasse*; quando questo è ricolmo, gli altri boli che sopraggiungono s'insinuano fra la piccola curvatura e la grande, respingendo quest'ultima più lontano dalla prima. Contemporaneamente si verifica la secrezione delle *ghiandole gastriche* e il secreto imbeve uniformemente, per l'azione dei movimenti dello stomaco, tutto il contenuto; i movimenti sono essenzialmente quelli *peristaltici*, che s'iniziano come onde dalla regione del *cardias* per propagarsi verso il *fondo* e l'*antro pilorico*, e quelli *antiperistaltici* decorrenti in senso opposto. Il *succo gastrico* diluisce il contenuto dello stomaco, lo acidifica e inizia la digestione proteica degradando le proteine ad albumose e peptoni mediante l'enzima proteolitico *pepsina*; esso, inoltre, coagula il latte trasformando il caseinogeno in caseina mediante il *labfermento* (*chimosina*). Nel succo gastrico esiste anche un fermento lipolitico (*lipasi*), attivo, però, soltanto su alcuni grassi emulsionati, quali quelli del tuorlo d'uovo e del latte.

Di solito la durata della *digestione gastrica* di un pasto principale e abbondante oscilla fra le 4 e le 6 h. Lo *svuotamento dello stomaco* ha luogo per opera dell'attività muscolare delle pareti e dello sfintere pilorico, il quale, mentre di solito è tonicamente chiuso, si dilata attivamente quando gli perviene un movimento peristaltico più intenso di quelli che concorrono a produrre il rimescolamento della massa alimentare (*chimo*). Questa perviene, in tal modo, nell'intestino, ove subisce la *digestione intestinale* che avviene per l'attacco enzimatico di tre secreti: il *succo pancreatico*, il *succo enterico* e la *bile*. Tutti e tre hanno reazione alcalina e neutralizzano, perciò, l'acidità del chimo, che diventa alcalino. Gli enzimi del succo pancreatico, proteolitici (*tripsina*, *chimotripsina*, *carbossipeptidasi*), lipolitici (*lipasi*) e amilolitici (α -*amilasi*) proseguono l'azione dei precedenti fermenti degradando le *proteine* a *polipeptidi* e *aminoacidi*, idrolizzando i *grassi neutri* ad *acidi grassi* e *glicerina*, e scindendo i *polisaccaridi*, sfuggiti alla digestione gastrica, in *maltoso*. Gli enzimi del succo enterico completano i processi chimici digestivi a carico dei *glicidi* trasformando il *maltoso* in *glicoso* (*maltasi*), il *saccarosio* in *glicoso* e *levuloso* (*invertasi*), il *lattoso* in *glicoso* e *galattoso* (*lattasi*). Il succo enterico inoltre perfeziona l'idrolisi totale, fino ad aminoacidi, dei prodotti della digestione proteica presenti nell'intestino; ciò avviene ad opera di un sistema di enzimi, l'*erepsina*, nel quale sono presenti *aminopeptidasi*, *tri-* e *dipeptidasi*.

La bile facilita la lipolisi emulsionando i grassi i quali, in goccioline più numerose e più piccole, presentano una maggiore superficie all'attacco enzimatico delle lipasi; la bile inoltre facilita l'assorbimento dei grassi formando

con essi, mediante i propri sali, o delle emulsioni submicroscopiche sufficientemente minute da poter essere assorbite come tali, oppure dei complessi di coordinazione detti *acidi coelinici*, che sono idrosolubili e diffusibili.

In tutti questi processi l'azione digestiva dei succhi è favorita dai *movimenti intestinali* che rimescolano il contenuto rendendolo uniforme. L'*intestino tenue*, a digiuno, non compie movimenti, che inizia, invece, non appena viene disteso dagli alimenti; le contrazioni si propagano, allora, come onde, dal duodeno verso la valvola ileocecale, con frequenza varia, maggiore all'inizio (15-20 al min), e minore verso l'estremità cecale (5-10 al min). Ne deriva che la progressione del contenuto intestinale è rapida nel primo segmento del tenue e più lenta verso l'ileo, e poiché in questo tratto si compie l'assorbimento dei principi alimentari, si verifica il fatto che la progressione del contenuto intestinale rallenta a misura che la sua consistenza aumenta e la quantità diminuisce. Oltre ai *movimenti peristaltici*, si verificano nell'intestino anche i cosiddetti *movimenti pendolari*, che servono ad assicurare un buon rimescolamento del contenuto, e i *movimenti segmentari*. Nel *crasso* non ha più luogo la digestione delle varie sostanze, ma si verifica riassorbimento dell'acqua, fermentazione di sostanze idrocarbonate (scissione del celluloso) e putrefazione di sostanze proteiche (produzione di amine, di derivati fenolici, etc.). Alcune di queste sostanze, tossiche, vengono assorbite e avviate al fegato per trasformazioni chimiche disintossicanti, altre rimangono nelle feci (v.) impartendo loro il caratteristico colore (*urobilina* e *stercobilina*) e odore (*scatolo*, etc.). Le masse fecali così formate si arrestano nella parte superiore del *sigma* per discendere nel *retto* quando l'accumulo è tale da determinare il bisogno della defecazione (v.).

Nel tenue avviene l'*assorbimento* dei principi alimentari, quel fenomeno, cioè, per il quale i prodotti della digestione passano attraverso la mucosa del tubo digerente e penetrano nei vasi sanguigni o in quelli linfatici. Si è discusso a lungo se l'assorbimento sia un puro fenomeno fisico, basato su processi di diffusione (v.) e di osmosi (v. OSMOSI E PRESSIONE OSMOTICA), o se ad esso partecipino processi vitali che sfuggono alle leggi fisiche da noi conosciute. Quest'ultima concezione è quella comunemente accettata, perché sostenuta da dati di fatto difficilmente interpretabili in altro modo, quale, ad es., la differente velocità di assorbimento di soluzioni equimolecolari di esosi diversi, il fatto che i pentosi vengono assorbiti meno rapidamente degli esosi, l'esaltazione delle combustioni da parte dell'intestino durante l'assorbimento, etc. Le sostanze proteiche vengono assorbite sotto forma di peptidi e di aminoacidi; i glicidi sotto forma di monosaccaridi e di maltoso; per i grassi la questione dell'assorbimento intestinale è più complessa e dibattuta, per quanto l'opinione predominante ammetta che avvenga sotto forma di composti idrosolubili, dati dall'unione di sali biliari con acidi grassi (v. sopra).

Il contenuto intestinale, che ha subito il processo dell'assorbimento, viene espulso con l'atto della *defecazione* che consta di tre fasi: 1) inibizione del tono degli sfinteri e contrazione dell'elevatore dell'ano; 2) moti peristaltici del colon e del retto; 3) azione del torchio addominale.

Controllo nervoso e umorale dei processi digestivi

Tutti i processi digestivi sono regolati da fattori nervosi estrinseci ed intrinseci.

I fattori nervosi estrinseci si compendiano nei sistemi di innervazione para- e ortosimpatica; quelli intrinseci nei plessi in-

tramurali di cui i più importanti sono il plesso sottomucoso o di Meissner e il mioenterico o di Auerbach.

Le funzioni orto- e parasimpatiche, a livello dei vari distretti del sistema digerente, si possono così riassumere: per le ghiandole salivari l'innervazione parasimpatica ha funzione secretoria e vasodilatatrice, l'attività secretoria si accompagna infatti a liberazione di bradikina, polipeptide vasodilatatore; l'innervazione ortosimpatica ha funzione vasocostrittrice, mentre agisce sull'attività secretoria in maniera variabile a seconda del tipo di ghiandola, delle condizioni funzionali, etc. Per lo stomaco, intestino, pancreas e vie biliari, in generale le funzioni del parasimpatico sono: stimolazione della peristalsi e della secrezione gastrointestinale; stimolazione della secrezione e vasodilatazione pancreatica; stimolazione del rilassamento dello sfintere di Oddi e della contrazione della cistifellea. Le funzioni ortosimpatiche in generale, invece sono: inibizione della peristalsi, vasocostrizione, mantenimento del tono degli sfinteri per quanto riguarda le vie biliari.

La regolazione nervosa dei processi digestivi avviene principalmente:

- a) mediante riflessi incondizionati;
- b) mediante riflessi condizionati;
- c) mediante stimoli di tipo vegetativo legati a sensazioni di ira, ostilità, ansietà, stress, etc.

I processi digestivi sono regolati anche da ormoni gastrointestinali (v. GASTROINTESTINALI ORMONI): la *gastrina* elaborata nella mucosa dell'antro stimola la secrezione gastrica dell'ac. cloridrico e quella dell'insulina; l'*enterogastrone* prodotto nella mucosa del digiuno inibisce la secrezione e motilità dello stomaco; la *secretina*, anch'essa di origine digiunale, stimola la secrezione di un succo pancreatico, povero di enzimi, e di insulina; la *pancreozimina* elaborata nella mucosa digiunale stimola la secrezione di enzimi da parte delle cellule pancreatiche; la *colecistochinina*, che con la pancreozimina costituisce probabilmente un unico ormone, fa contrarre la cistifellea; la *villichinina* e la *enterochinina* prodotte nella mucosa intestinale stimolano rispettivamente i movimenti dei villi e la secrezione degli enzimi intestinali.

Bibliografia

- Davenport H. W., *Physiology of the Digestive Tract*, 1966, Year Book, New York.
 Ganong W. F., *Fisiologia medica*, 1970, Piccin, Padova.
 Keele C. A., Neil E., *Fisiologia applicata di Samson Wright*, 1974, Universo, Roma.
 Moruzzi G., Rossi C. A., Rabbi A., *Principi di chimica biologica*, 1966, 4 ed., Libreria Univ. Tinarelli, Bologna.
 Nassif E. S., *Fisiologia del sistema digerente*, in Mountcastle V. B., *Trattato di fisiologia medica*, 1973, Piccin, Padova.
 Spadolini I., *Fisiologia umana*, 1950, 3 ed., UTET, Torino.

CESARE ARDY

SEMEIOTICA GENERALE

I criteri di semeiotica dell'a.d. si sono profondamente modificati negli ultimi anni. L'introduzione nella pratica diagnostica, di nuove tecniche strumentali specialistiche ha provocato in breve tempo nella semeiotica gastroenterologica dei salti qualitativi paragonabili a ciò che la cardiologia ha via via conosciuto nel passato con l'affermazione dell'elettrocardiologia, dell'emodinamica, etc. Giunta in relativo ritardo all'appuntamento con le tecnologie più sofisticate, la semeiotica digestiva ha subito un cambiamento così rapido da renderle spesso difficile il riconoscersi con i protocolli di appena dieci anni prima.

L'endoscopia digestiva è soltanto il settore più appariscente di questo sviluppo semeiologico. Il salto di qualità è qui evidente, ad es., considerando i segni morfologici da ricercare nella diagnostica corrente delle gastriti: contro gli incerti riferimenti di semeiotica radiologica di pochi anni fa, l'odierna diagnosi specialistica viene affidata all'esame gastroscopico di tutta la mucosa e all'esame istologico di biopsie multiple, precisandosi così sia il tipo che l'estensione delle lesioni. Parallelamente, i segni isto-

logici della mucosa hanno assunto un ruolo decisivo nell'esplorazione semeiologica del colon e lo studio semeiologico di una sindrome da malassorbimento non può prescindere da una biopsia intestinale (v. anche: BIOPSIA). Il protocollo d'emergenza dell'emorragia digestiva trova un momento obbligato e fondamentale nella esofagogastroduodenoscopia. L'importanza della laparoscopia nella diagnosi di cirrosi del fegato (Coppo e Agnolucci) viene oggi riconosciuta perfino dai gastroenterologi anglosassoni, per il passato così restii all'applicazione sistematica di questa tecnica d'esplorazione morfologica. L'osservazione diretta dei segni macroscopici e istologici viscerali, confinata nel passato ai rilievi chirurgici o autoptici, è divenuta esperienza quotidiana del gastroenterologo. Una moderna unità di degenza specialistica per 40 malati digestivi pratica ed esamina una media di 2000-3000 prelievi biotipici annui.

Un apporto altrettanto importante alla semeiotica morfologica delle malattie digestive è recentemente venuto dalle tecniche radiologiche (v. sotto). Da una parte si è affinato lo standard degli esami tradizionali, aumentando il dettaglio e la precisione del segno radiografico. Dall'altra le tecniche di angiografia selettiva hanno conosciuto un'applicazione di ampiezza prima sconosciuta nello studio delle sindromi da lesioni occupanti spazio nel pancreas o nel fegato, dei disturbi di tipo vascolare, delle flebopatie portali. La semeiotica vascolare dell'a.d. non conosce oggi distretti « ciechi », ed è integrata con preziosi metodi manometrici portali (Chiandussi). La semeiotica morfologica ha infine trovato un'altra area di espansione con le tecniche scintigrafiche, entrate nella routine delle epatopatie e delle pancreatopatie. Non va dimenticato l'importante contributo dato alla semeiotica morfologica da ricercatori italiani che hanno introdotto nel passato metodologie nuove come la splenoportografia (Abeatici e Campi), e tecniche nuove per la puntura-biopsia epatica del fegato (Menghini e Orlandi) e per la biopsia gastroduodenale (Cheli). Lo studio strumentale dei segni morfologici ha oggi la sua punta più avanzata nella microscopia elettronica del fegato e della mucosa intestinale, che sposta le frontiere d'indagine dai segni di una patologia classica a modificazioni più fini e a risposte subcliniche dell'apparato digerente agli stimoli ambientali (Crucioli, Torsoli et al.; Jezequel e Orlandi; Labò et al.).

La semeiotica funzionale digestiva ha d'altra parte avuto gli sviluppi più interessanti con le acquisizioni sugli ormoni intestinali, sulla motilità del tubo digerente, sui suoi regimi pressori. Alcune sofisticate tecniche di studio di questa nuova semeiologia non sono ancora giunte all'applicazione di routine, ma tali studi hanno gettato nuova luce su segni clinici, funzionali e radiologici per l'innanzi insufficientemente interpretati (Cassano, Torsoli e Perlmann; Labò et al.). La determinazione della gastrinemia è divenuta un importante presidio specialistico e la ceruleina, (v. sotto: *semeiotica radiologica*) primo di una serie di interessanti polipeptidi individuati dal gruppo di Erspamer, è entrata nei test di stimolazione colecistica e pancreatica.

È vanto di tutto questo settore di ricerche l'aver riavvicinato la semeiotica clinica alla fisiologia dell'a.d. rinnovando in molti aspetti le basi di entrambe le discipline.

La semeiotica funzionale del fegato è campo tradizionale per proposte di nuovi test di laboratorio. Possono essere elencate oggi più di 120 prove, ematologiche e urinarie, correlate alle molteplici funzioni metaboliche dell'organo. Il valore pratico di molti test è tuttavia limitato, e nella diagnostica corrente si osservano spesso scarsa chiarezza ed errori di scelta. La reazione di Takata e altri test di eucolloidità serica, ad es., sono frequentemente ed impro-

priamente utilizzati nello studio semeiologico seriato delle epatiti acute (v. EUCOLLOIDALITÀ, PROVE DI). È sintomatico constatare che, mentre laboratori periferici propongono al medico pratico complesse batterie di test enzimatici, i gruppi specialistici più qualificati seguono protocolli enzimologici più semplici e selezionati, evitando ridondanze e diversificando l'esplorazione semeiologica verso altre metodologie strumentali a seconda della situazione clinica. La disponibilità di un gran numero di test funzionali di indubbio interesse fisiopatologico ma di incerto significato clinico non comporta infatti necessariamente una maggiore informazione. Essa può al contrario rendere oscuro il linguaggio dei segni. È qui evidente l'assenza di un approccio critico al dato di laboratorio e alla sua reale potenzialità informativa. La connessione tra test funzionali e quadro clinico (Dioguardi *et al.*) o segni istologici (Orlandi *et al.*) è complessa e incerta. I problemi connessi alla standardizzazione dei dati di laboratorio e alla difficile comparabilità di metodi diversi sono stati sollevati in Italia sia da clinici (De Ritis, Coltorti e Giusti) che da biostatistici e biologi (Grisler e Pellegrino; Vanzetti). L'accuratezza e precisione di alcuni test di laboratorio d'interesse gastroenterologico, ad es. la colesterolemia, sono spesso insoddisfacenti così da mettere in ombra il significato semeiologico di oscillazioni minori di tali test funzionali. La validità dei segni funzionali è condizionata dall'adozione di severi criteri di controllo di qualità (Saracci).

Considerando panoramicamente il complesso armamentario semeiologico strumentale che si va rapidamente sviluppando in gastroenterologia è evidente il problema di un suo raccordo con la semeiotica tradizionale dei disturbi digestivi. Alla base di tutta l'esplorazione semeiologica resta infatti l'accurata raccolta dei dati anamnestici e obiettivi (Dioguardi e Sanna; Gentilini) dai quali s'origina ogni successiva scelta. Le basi tradizionali della semeiotica gastroenterologica non vanno tuttavia considerate un patrimonio cristallizzato da accettare passivamente come eredità immutabile. Proposto ancor oggi in forma puramente didascalica e assiomatica, il segno o sintomo va invece costantemente riconsiderato nella sua reale affidabilità e nel suo reale valore evocativo per la ricerca di altri segni o disturbi.

La raccolta dell'anamnesi gastroenterologica e dei rilievi obiettivi è consegnata allo studente in una forma standardizzata del tutto simile a quella di cinquanta anni or sono. La sua struttura, comune a molte scuole italiane ed estere, è ispirata alle esigenze di un lavoro accademico. Essa presenta numerosi aspetti didattici positivi, ma nella pratica quotidiana si palesano serie limitazioni, ad es. come modificare anamnesi ed esame obiettivo di fronte a circostanze mutevoli di lavoro. Il rigido schema tradizionale viene trovato non pratico e spesso scartato. La qualità media dell'anamnesi decade, in assenza di modelli alternativi e di motivazioni più moderne (McIntyre). È straordinario che così poca attenzione sia data dai medici alla qualità di questo fondamentale contatto orientativo con il malato, da cui proviene gran parte delle informazioni di base nel lavoro clinico.

Alcuni aspetti dell'anamnesi sono peculiari del malato digestivo. Le funzioni vegetative intestinali, ad es., appartengono alla categoria di concetti ed espressioni inaccettati nella conversazione sociale e sostituiti da altre parole: « digestione » per defecazione, « dilatazione » per eruttazioni e ventosità intestinali, senso di bocca amara per alitosi, etc. Altre notazioni vengono confessate vincendo un pudore indotto fin dall'infanzia, come il colore delle feci o delle urine, l'autoconstatazione tattile di formazioni patologiche anali esterne, l'assunzione di una dieta ipercalorica

in alcune debolezze dietetiche specie per le donne. Un elevato consumo di alcol, notazione socialmente degradante, è confessione difficile di fronte ad altri malati. Ne consegue la necessità pratica di un colloquio senza testimoni, una cautela psicologica nelle domande, una chiarezza nell'informazione. Non a caso viene costantemente richiamata per la gastroenterologia la necessità di un atteggiamento medico di tipo empatico (Palmer; Roth). Atteggiamenti medici di insofferenza per sindromi cosiddette « funzionali » o verso un'insufficiente capacità di comunicazione del malato costituiscono seri *handicap* attitudinali da parte del medico. In gastroenterologia il colloquio con il paziente è fin dall'inizio parte integrante della terapia e dell'educazione sanitaria.

Altri aspetti attuali della storia clinica e dell'esame obiettivo, pur non specifici della gastroenterologia, vanno ricordati per la profonda influenza che vi stanno esercitando. Le esigenze di comprensibilità (leggibilità, linguaggio), di correttezza e adeguatezza delle note, di una struttura standardizzata, di evidenza dei punti chiave e di concisione portano a considerare schede programmate, con o senza computer (Laurence). L'aspetto realmente innovatore di queste proposte non è correlato alle appariscenti tecnologie di elaborazione, che vi hanno soltanto un ruolo ancillare e opzionale, ma alle nuove motivazioni che vi sono implicite. Tradizionalmente considerate come raccolta « completa » e promemoria per il medico curante e strumento di informazione tra medici, storia clinica e obiettività divengono occasione d'indagine in campo classificativo e terapeutico.

L'insufficiente raccordo tra metodi tradizionali e recenti tecnologie e la carenza di una continua verifica dell'attendibilità dei segni si manifestano spesso in gastroenterologia con entusiasmo acritico per nuovi test e nuovi strumenti. Ne consegue un uso eccessivo di tecniche avanzate, un dispendio inutile di energie, un ingiustificato rischio per il malato. L'impiego massiccio di indagini strumentali inducenti rischio fa necessarie con maggiore urgenza che per il passato sia una quantificazione dell'incidenza di reperi « falsi positivi » e « falsi negativi » di ogni manovra, sia una più obiettiva valutazione del rischio. Sulla valutazione del rapporto informazione/rischio dovrebbe essere basata ogni decisione che il medico prende con il malato.

La quantificazione introduce nello studio dei segni alcuni fattori non considerati nella semeiotica tradizionale, come l'errore dell'osservatore e le condizioni oggettive dell'esperimento. Questa linea di ricerca può essere ovviamente affrontata secondo profili d'indagine a diverso livello di sofisticazione. La percussione e palpazione del fegato e della milza comportano, ad es., una variabilità significativamente più ampia di valutazioni tra osservatori che una lastra radiologica senza contrasto (Walk; Blendis, McNeilly *et al.*). Il grado di affidabilità del metodo può essere di qualche interesse quando la diagnosi di epatosplenomegalia porti ad accertamenti diagnostici come una biopsia epatica, una laparoscopia, una splenoportografia.

I segni istologici di epatite rilevabili su prelievo per puntura-biopsia sono soggetti ad un errore di appena il 6%, mentre tale errore si eleva al 67% per i segni di cirrosi (Soloway *et al.*). Considerando che il rischio del prelievo biotico, valutabile in generale al 0,017%, è in realtà maggiore nella cirrosi che nel fegato non fibrotico (Jezequel e Orlandi) l'opportunità dell'accertamento risulta profondamente diversa da una situazione all'altra. L'introduzione da parte del clinico di decine di questi dati in un programma di calcolo può fornire a tutto un gruppo di medici un protocollo continuamente aggiornato e modulabile di scelte ad elevato rapporto informazione/rischio nella ricerca dei segni (Schwartz *et al.*).

Su un altro terreno metodologico, lo studio prospettivo dei segni e sintomi della cirrosi del fegato chiarisce il loro reale valore prognostico (Winkel *et al.*). Altrettanto importante è l'applicazione dell'analisi bayesiana ai segni digestivi, ad es. per i segni di benignità o malignità dell'ulcera gastrica (Lusted). Informazioni di questo tipo introducono una immagine nuova della semeiotica digestiva, che tende ad influenzare profondamente la nosologia e la clinica gastroenterologiche, come avviene per le malattie del colon (Cassano *et al.*). Vengono anche proposti in tal modo alla pratica clinica concetti profondamente innovatori. L'«albero delle decisioni» diagnostiche, tradizionalmente affidato al «giudizio clinico» dell'occasionale esperienza personale, viene così basato su un *pool* collegiale di dati nel quale è riversata l'informazione continuamente raccolta da un gruppo di medici secondo gli schemi logici che il clinico trae dall'esperienza. Il protocollo, è bene sottolinearlo, non sovrachia l'esperienza clinica ma ne garantisce la disponibilità e l'aggiornamento a tutto il gruppo. Queste proposte non sembrano lontane dalla gastroenterologia attuale. Esse sviluppano concetti già oggi applicati nelle indagini policentriche controllate, allorché diversi gruppi di clinici si accordano sui criteri di ammissione e di *follow-up* nel corso di un trattamento (Feinstein; Lusted), e nei numerosi tentativi italiani ed esteri per protocolli comuni nelle malattie del fegato, del pancreas e del colon.

Il gastroenterologo deve naturalmente guardarsi anche in questo campo dell'entusiasmo acritico verso i sistemi di calcolo sofisticati. Essi debbono essere utilizzati come servomeccanismi al servizio di un discorso eminentemente clinico, non come occasioni di elegante elaborazione matematica in cui la logica e l'informazione clinica rischiano di perdersi. Il rischio di tali entusiasmi è d'altra parte già presente ogni volta che il clinico affida fideisticamente il suo giudizio ad una semplice formula di significatività statistica senza tener presente che essa può essere diversa dalla significatività clinica (Orlandi e Marubini). Negli ultimi anni i criteri di calcolo biostatistico applicato a problemi clinici hanno perso quella rigidezza di schemi che sollevava giuste perplessità nel gastroenterologo. Di contro, sono ora più chiare le vere motivazioni di questo tipo di approccio: la necessità di dare all'osservazione clinica maggiore validità scientifica, attenuandone l'episodicità tradizionale. Non a caso ciò comporta anche una migliore eticità del lavoro clinico.

Abbiamo esaminato alcune linee attuali di sviluppo della semeiotica dell'a.d., e i problemi che vi si connettono. Il carattere eminentemente interdisciplinare della gastroenterologia ne risulta sempre più esaltato. Una giusta utilizzazione di nuove tecnologie apporta maggiori possibilità di informazione. Le tendenze evolutive di maggior rilievo sembrano però legate ad una nuova considerazione degli aspetti etici e scientifici dell'attività clinica.

Per la semeiotica fisica e funzionale dei singoli segmenti ed organi annessi all'a.d.: v. COLOSCOPIA (IV, 705); DUODENALE SUCCO; DUODENO; DUODENOSCOPIA; ESOFAGO; ESOFAGOSCOPIA; FECI; FEGATO E VIE BILIARI; GASTRICO SUCCO; GASTROSCOPIA E GASTROFOTOGRAFIA; INTESTINO TENUE E CRASSO; PANCREAS; RETTOSIGMOIDOSCOPIA; STOMACO; v. anche: ADDOME (I, 482); LAPAROSCOPIA; SONDAGGIO.

Bibliografia

- Abeatici S., Campi L., *Acta Radiol. (Stockholm)*, 1951, 36, 383.
 Blendis L. M., Mc Neilly W. J. *et al.*, *Brit. Med. J.*, 1970, 1, 727.
 Cassano C., Torsoli A., Perlmann P., *Colite ulcerosa e morbo di Crohn del colon*, 1972, Pozzi, Roma.
 Cheli R., *La biopsie gastrique par sonde*, 1966, Masson, Paris.
 Chiandussi L., *L'ipertensione portale*, in *La medicina d'oggi*, 1974, E.M.S., Torino.

- Comparato E., Merlitti A., Orlandi F., *Rass. Med. Pic.*, 1968, 2, 19.
 Coppo M., Agnolucci M. T., *Aggiorn. Clinicot.*, 1969, 10, 1.
 Cruciani V., Torsoli A. *et al.*, *Rendic. R. Gastroent.*, 1970, 2, 184.
 De Ritis F., Coltorti M., Giusti G., *Lancet*, 1972, I, 685.
 Dioguardi N., Sanna G. P., *Semeiotica fisica*, 1970, Universo, Roma.
 Feinstein A. R., *Clinical Judgement*, 1967, Williams & Wilkins, Baltimore.
 Gentilini P., *Il fegato*, 1974, Universo, Roma.
 Grisler R., Pellegrino F., *Recenti Progr. Med.*, 1970, 49, 5 (XXI).
 Ideo G., De Franchis R. *et al.*, *Klin. Chem.*, 1972, 10, 74.
 Jezequel A. M., Orlandi F., in *Liver and Drugs*, 1972, Academic Press, New York, p. 145.
 Labò G., Barbara L. *et al.*, *Il duodeno, motilità e secrezione*, 1967, Cappelli, Bologna.
 Laurence W., *Medical Records, Medical Education and Patient Care*, 1969, Western Res. Univ. Cleveland.
 Lusted L. B., *Introduction to Medical Decision Making*, 1968, Thomas, Springfield.
 McIntyre N., *J. Roy. Coll. Physicians, London*, 1974, 8, 267.
 Menghini G., Orlandi F., *La puntura-biopsia epatica*, 1957, Pensiero Scientifico, Roma.
 Orlandi F., Marubini E., in *Liver and Drugs*, 1972, Academic Press, New York, p. 229.
 Palmer E. D., *Clinical Gastroenterology*, 1963, 2 ed., Hoeber, New York.
 Roth J.L.A., in Bockus H. L. ed., *Gastroenterology*, 1963, 2 ed., Saunders, Philadelphia.
 Saracci R., *Applic. Biomed. Calcolo Elettron.*, 1968, 3, 169.
 Schwartz W. B., Gorry G. A. *et al.*, *Amer. J. Med.*, 1973, 55, 459.
 Soloway R. D., Baggenstoss A.H., *Amer. J. Dig. Dis.*, 1971, 16, 1082.
 Vanzetti G., *Minerva Med.*, 1967, 58, 2724.
 Walk L., *Digestion*, 1968, 1, 289.
 Winkel P., Paldam M., Tygstrup N. and Copenhagen Study Group of the Liver, *Comp. Biomed. Res.*, 1970, 3, 657.

FRANCESCO ORLANDI

SEMEIOTICA RADIOLOGICA

SOMMARIO

Cenni storici (col. 190). - Indicazioni e controindicazioni (col. 191). - Tecnica (col. 192): Preparazione del paziente. - Sostanze di contrasto. - Norme generali di tecnica per un corretto esame del tubo digerente. - Descrizione schematica di un esame radiologico standard del tubo digerente. - Elementi di anatomia radiografica (col. 199). - Elementi di fisiologia generale (col. 204): Attività secretoria, digestiva e assorbente. - Farmacodiagnostica (col. 207). - Il tubo digerente del bambino: caratteri radiologici generali (col. 210).

Di solito il termine *a. d.* viene adoperato indifferentemente per indicare sia il solo tubo digerente, dalla cavità orale al retto, sia il tubo digestivo più le ghiandole annesse (ghiandole salivari, fegato, pancreas). Nel presente capitolo si parla solo del tubo digerente vero e proprio. Le ghiandole annesse vengono trattate in altra parte di questa Enciclopedia (v. FEGATO E VIE BILIARI; PANCREAS; SALIVARI GHIANDOLE).

Cenni storici

L'applicazione dei raggi X allo studio del tubo digerente ebbe inizio subito dopo la scoperta di W. K. Roentgen (1895): infatti già nel 1896 il Cannon, allora studente del primo anno della Scuola di Medicina dell'Università di Harvard, vide su uno schermo fluorescente l'ombra dello stomaco opacizzato con capsule gelatinose contenenti sottomitrato di bismuto. Nel giugno del 1897 Roux e Balthazar dimostrarono i movimenti dello stomaco, in cui poterono distinguere una parte adibita a deposito degli ingesti (grossa tuberosità) e una parte motrice contrattile (antro) avente la funzione di spingere nell'intestino il contenuto gastrico.

Seguirono in rapida successione gli esperimenti del Béchère

DIGERENTE APPARATO

(1902), del Rieder (1905) e dell'Holzknecht e dei suoi collaboratori e allievi (Jonas, Kaufmann, Schwarz, Haudeck), che fra il 1909 e il 1926, insieme con radiologi di altre nazioni (Carmann, Barklay, Cole, Case, Åkerlund, Forsell, Berg, Schinz), gettarono le basi della radiologia clinica del tubo digerente. In questo campo, nei primi tre decenni del 1900, l'Italia annovera fra i suoi più illustri rappresentanti i nomi di Busi, Bertolotti, Maragliano, Perussia e dei loro allievi.

Per i caratteri e i limiti di questa Enciclopedia non è possibile descrivere in modo completo e dettagliato i progressi compiuti dalla radiologia del tubo digerente negli anni successivi. La difficoltà è accresciuta dal fatto che molti argomenti sono in continua evoluzione. In sintesi si può dire che i progressi, dopo il periodo aureo del terzo e quarto decennio del nostro secolo (cioè dal 1940 ad oggi), riguardano solo in piccola parte i quadri radiologici classici; infatti, se si escludono le metodiche angiografiche e quelle radioisotopiche (queste ultime applicate solo al tubo gastroenterico, non alle ghiandole annesse), non sono molte le novità radiodiagnostiche in campo clinico.

I progressi concernono invece specialmente la *radiofisiologia* e la *radiofisiopatologia*. Questi progressi sono stati facilitati e/o incrementati dalla *cinefluorografia* mediante l'intensificatore elettronico di brillantezza, successivamente collegato alla televisione (sistema IB-TV), metodo che ha reso possibile la registrazione simultanea delle immagini radiologiche e delle pressioni intraluminali con una quantità di radiazioni molto minore di quella occorrente adoperando il metodo della roentgencinematografia diretta.

Indicazioni e controindicazioni

Le *indicazioni* di un esame radiologico del tubo digerente possono essere stabilite di volta in volta dal medico internista o direttamente dal radiologo. La « procedura » è per lo più legata all'ambiente in cui il radiologo esplica il suo lavoro: nelle cliniche universitarie, negli ospedali, negli ambulatori mutualistici, l'indicazione dell'esame e il relativo quesito diagnostico provengono dal medico generico o specialista. Negli ambulatori privati l'indicazione e i quesiti diagnostici possono essere formulati anche soltanto dal radiologo nel caso che il paziente richieda l'esame senza la preventiva consultazione del clinico. In questi casi, in cui il paziente non voglia o non possa preventivamente consultare l'internista, il radiologo deve « orientarsi » da sé, con un interrogatorio e un esame obiettivo, che serva nello stesso tempo alla formulazione del quesito diagnostico, a stabilire la indicazione ed, eventualmente, la controindicazione dell'indagine.

La specificazione del quesito clinico, importante nella maggior parte degli esami radiologici, costituisce un'esigenza particolarmente avvertita nello studio del tubo digerente: infatti è ovvio che, data la grande estensione del canale alimentare, esso non può essere esplorato in ogni tratto con la medesima diligenza e con la stessa ricchezza di documentazioni radiografiche.

In contrasto con la specificazione del quesito clinico può sembrare a prima vista l'esigenza del radiologo di esaminare *tutto* il tubo digerente. La contraddizione è, per la verità, solo apparente. Certo, il radiologo, in linea di massima, deve rispondere prima di tutto al quesito dell'internista; ma poi non gli si può impedire di ricercare ed aggiungere altri elementi diagnostici a quelli accertati o sospettati. Le associazioni morbose sono frequenti nell'a. d.; ed è noto che non di rado le malattie si manifestano con segni *indiretti* e *a distanza*, clinicamente non caratteristici o poco appariscenti, ma che possono essere facilmente diagnosticati con i raggi X. È merito della radiologia aver individuato tante sindromi associate e averne scoperto talora le relazioni patogenetiche: valga come esempio molto dimostrativo la triade di Saint (costituita da litiasi biliare, ernia gastrica iatale e diverticolosi del

colon), in cui il *primum movens* suole essere la calcolosi biliare, causa delle altre alterazioni mediante riflessi vagovagali.

Le *controindicazioni* dell'esame radiologico del tubo digerente sono poche e quasi tutte non completamente preclusive. Ovviamente nelle stenosi e nelle occlusioni a livello esofageo, gastrico e duodenale, il bario può essere somministrato impunemente per la ragione che esso se non è vomitato può essere facilmente aspirato.

Una prima controindicazione è rappresentata dalla *emorragia recente*: ma con una buona attrezzatura tecnica e in pazienti ospedalizzati la controindicazione non è assoluta. Un'altra controindicazione tradizionale è l'*occlusione intestinale*, specie per quanto concerne la somministrazione del pasto opaco. Ma anche qui bisogna distinguere fra occlusione del grosso e del tenue intestino. Nessuna limitazione nelle occlusioni del crasso se, a parte le indicazioni fornite dalla clinica e dall'esame radiologico diretto, l'esame viene eseguito per clisma. Al riguardo si deve soltanto usare la precauzione di iniettare il liquido a bassa pressione e in quantità non eccessiva, per evitare il pericolo della rottura del tratto di intestino sovradisteso. Esclusa un'occlusione a livello colico, sorge il problema della pericolosità della somministrazione della sostanza di contrasto *per os*. Orbene, è stato dimostrato (Nelson e Christoforidis) che anche la comune sospensione acquosa di solfato di bario, purché non molto concentrata e in non grandi quantità (sono tollerate dosi di 80-100 ml), non è pericolosa, per via dell'ulteriore diluizione che la sostanza di contrasto subisce nel liquido presente sempre in notevoli quantità nelle occlusioni e nelle stenosi di alto grado. A ogni modo, in pazienti non ospedalizzati, in luogo del solfato di bario, si possono adoperare sostanze di contrasto idrosolubili (v. CONTRASTO, MEZZI DI).

L'uso del solfato di bario è da proscrivere nel sospetto di fistole, specialmente esofagee, che potrebbero provocare come conseguenza non trascurabile la penetrazione del sale opaco nell'albero tracheobronchiale e/o nel mediastino. In questi casi è tassativo l'uso di *sostanze idrosolubili sterili*.

In conclusione, quindi, non vi sono controindicazioni assolute all'esame del tubo digerente *per os*, purché eseguito con le cautele cui abbiamo accennato. Esistono invece limitazioni, che assumono talora il carattere di vere e proprie controindicazioni, concernenti alcuni *esami superflui*, come quelli eseguiti, ad es., per la conferma di una diagnosi clinica di appendicite in bambini e donne adulte in età fertile, stante il pericolo, non immaginario, di danni genetici. In questi casi, ove l'esame fosse necessario o irrecusabile, le osservazioni radioscopiche e la documentazione radiografica devono essere molto limitate. E, come cautela di ordine generale, là dove è possibile (ad es., nello studio degli organi dell'addome superiore), si devono proteggere scrupolosamente le gonadi con adeguate schermature.

Tecnica

Preparazione del paziente

Come si è già accennato, la preparazione varia a seconda del quesito clinico. Se l'esame ha inizio *per os*, il paziente dev'essere digiuno da almeno 12 h. Se prende bismuto o altre sostanze radiopache, ne sospenda l'uso almeno per 3 giorni. Ad ogni modo, prima di somministrare il bario, il radiologo deve accertarsi che l'intestino non contenga sostanze medicamentose opache.

La pulitura dell'intestino è necessaria se l'esame ha inizio con il *clisma opaco* (v.). Particolarmente accurata, ed eseguita



Fig. 16. Tumore polipoide del fondo gastrico sporgente nella bolla gassosa (freccie).

eventualmente con apposite apparecchiature (macchina di Henderson), dev'essere la preparazione del malato da sottoporre ad esame del crasso col metodo del doppio contrasto (opaco e gassoso).

Sostanze di contrasto

La sostanza di contrasto abitualmente adoperata per lo studio del tubo digerente (*per os* e *per clisma*) è il *solfato di bario* (v. BARIO; CONTRASTO, MEZZI DI) colloidale disciolto in acqua. Nell'esame *per os* il sale opaco può essere mescolato ad altre sostanze che ne correggano il sapore in modo da renderlo abbastanza gradevole al palato (zucchero, sostanze aromatiche, polvere di cacao, latte condensato, polvere di mandorle, miele, etc.). Questi additivi (ad eccezione del cacao, che può essere causa di manifestazioni allergiche, e dello zucchero in soggetti diabetici), secondo noi, a parte la maggiore gradevolezza, hanno anche il vantaggio di rendere il pasto opaco abbastanza simile al normale pasto alimentare, e pertanto in grado di eccitare in qualche modo le secrezioni del tubo gastroenterico e delle ghiandole annesse: azione di cui non è provvisto il solfato di bario assoluto, cioè una sostanza inerte, la quale agisce soltanto o principalmente sui meccanocettori.

La manipolazione del solfato di bario, specialmente per quanto attiene alla *consistenza*, è variabile in rapporto all'organo da esplorare, ai tempi dell'esame ed ai quesiti da risolvere: così, ad es., il bario deve avere una densità elevata quando si tratti di studiare i rapporti dell'esofago con gli organi vicini, e una consistenza maggiore del normale nello studio delle pliche mucose dello stomaco. Il pasto opaco di densità normale è invece costituito da una sospensione del bario in acqua, nella proporzione di 1:3. Delle modalità di somministrazione del pasto normale si dirà fra breve. Per quanto riguarda le sostanze

opache idrosolubili (del cui impiego si è accennato) si rimanda a: CONTRASTO, MEZZI DI.

Un breve cenno sulle *sostanze di contrasto trasparenti*. Queste sono costituite da gas (aria atmosferica, ossigeno, ac. carbonico). In condizioni normali l'aria può essere presente nel tubo gastroenterico in quantità sufficiente per il rilievo di taluni reperti: una evenienza non rara è, ad es., la dimostrazione di neoplasie del fondo gastrico, che aggettano nella tuberosità occupata dalla cosiddetta *bolla gassosa* (fig. 16).

Nella maggior parte dei casi però il gas dev'essere introdotto, o prodotto *in loco*, artificialmente. L'*introduzione artificiale meccanica* viene praticata mediante una comune sonda di gomma a *circolazione libera* di aria, ovvero con una sonda speciale a *circolo chiuso*, che nel caso dell'insufflazione gastrica può essere munita di un manometro per il controllo della pressione, o di un palloncino gonfiabile a volontà, con cui si può sistemare il gas nella regione da esplorare.

L'*insufflazione chimica* consiste nella ingestione di polveri effervescenti (2-4 g di bicarbonato di sodio e subito dopo 2-4 g di ac. tartarico, entrambi sciolti in poca acqua), che producono immediatamente anidride carbonica.

L'insufflazione chimica trova la sua principale indicazione nello studio dello stomaco e del duodeno. L'introduzione di gas può essere associata all'introduzione del solfato di bario, sia nello stomaco che nell'intestino (*metodo del doppio contrasto* (fig. 17)).

Un metodo più complesso, ma nello stesso tempo più vantaggioso in casi particolari, è quello del Porcher, consistente nel pneumoperitoneo associato alla insufflazione del viscere e alla tomografia (*pneumoparietostigrafia*). Il metodo è indicato nello studio dello stomaco: le pareti gastriche, aumentate di spessore per processi neoplastici e infiammatori, risulteranno meglio evidenti fra i due strati di gas.

Il solfato di bario può essere immesso direttamente nel digiuno e nell'ileo, *saltando* lo stomaco, per mezzo di sonde di gomma (centimetriche) introdotte per via orale o nasofaringea. Questo metodo, che va sotto il nome di *clisma transbuccale del tenue* (fig. 18), è adatto specialmente per lo studio di determinati segmenti del tenue mesenteriale, al fine di evitare la sovrapposizione proiettiva di segmenti vicini e di stabilire con precisione la sede di una lesione.

Norme generali di tecnica per un corretto esame del tubo digerente

Conosciuto il quesito clinico, predisposti i mezzi e il piano di lavoro, il radiologo dà inizio all'esame. In questa sede anche una esposizione ampia e particolareggiata non potrebbe risultare del tutto esauriente, a motivo dell'infinita casistica e della corrispondente indicazione e applicazione delle tecniche e dei metodi adeguati, tali e tanti sono i problemi che si presentano non solo nella programmazione iniziale ma anche e soprattutto

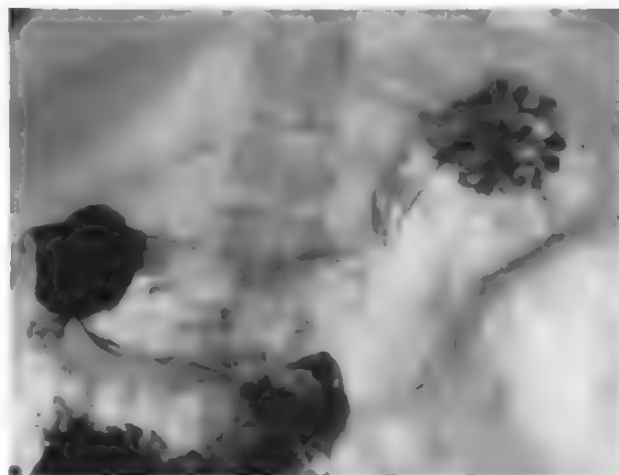


Fig. 17. Stomaco normale col metodo del doppio contrasto (opaco e gassoso), in posizione supina.



Fig. 18. Clisma transbuccale del tenue in un caso di stenosi ileale bassa.

durante l'esecuzione dell'esame. Ciò si potrà apprendere solo dopo un congruo tirocinio e attraverso il vaglio costante dei reperti operatori e della evoluzione dei casi clinici. Per queste ragioni dobbiamo limitarci a dare soltanto alcune norme generali, collaudate da una lunga esperienza, che costituiscono per il radiologo un vero *decalogo*, e che perciò riteniamo utile trascrivere quasi integralmente da nostre precedenti pubblicazioni.

Nell'accingersi ad assolvere il suo compito il radiologo ricordi prima di tutto che ha il dovere di proteggere, per quanto è possibile, il malato e se stesso dai raggi X.

Ogni esame del tubo digerente dev'essere preceduto dalla radioscopia del torace e dell'addome. Eventuali segni utili alla interpretazione del caso clinico saranno annotati nel referto finale o, se molto importanti, saranno documentati con radiogrammi. Alcuni rilievi saranno decisivi, specialmente nell'*addome acuto*. L'esame radiografico diretto dell'addome (cioè prima della somministrazione del pasto opaco) è tassativo allorquando esiste una massa abnorme: accade spesso di doversi poi pentire di non averlo fatto.

La radioscopia, a parte il primo tempo o tempo *preliminare*, ha un ruolo importantissimo nell'esplorazione radiologica del tubo digerente. È la radioscopia che indica volta per volta le posizioni e le proiezioni più idonee, il grado di riempimento e di compressione più adatti, e tutti gli accorgimenti che fanno del radiologo uno sperimentatore nel vero senso della parola.

La radioscopia è il presupposto indispensabile per la radiografia « mirata » (*spot film*) poichè permette di scegliere e controllare fino all'ultimo istante un *particolare* che abbiamo visto, come lo abbiamo visto e come desideriamo fissarlo.

I diversi segmenti del canale alimentare (salvo quando si tratti di stabilire certi rapporti con gli organi vicini) devono essere dissociati l'uno dall'altro: tante interpretazioni errate dipendono appunto dalla sovrapposizione (fig. 19).

Le lesioni del tubo digerente non si rendono sempre manifeste *sic et simpliciter*. Infatti, poichè esse nell'organo opaciz-



Fig. 19. Carcinoma vegetante del sigma: il tumore non è visibile in decubito prono (A) per la sovrapposizione delle anse del sigma; si rende evidente in proiezione laterale (B).

zato si rendono evidenti con immagini di *plus* o di *minus* del calco opaco, per la loro dimostrazione si deve orientare e osservare l'organo in esame in modo che il raggio principale del fascio radiante sia *tangente* alla superficie di impianto della lesione per poter *estrinsecare*, proiettare la lesione sul profilo dell'immagine dell'organo. Siccome però questo non è sempre possibile, è necessario adoperare alcuni accorgimenti: ad es., la *compressione*, mediante la quale la lesione si «isola», e, a seconda dei casi, si rende evidente come una immagine opaca (lesioni distruttive) o trasparente (lesioni «volumetricamente» produttive) (fig. 20).

Oltre la forma degli organi si devono studiare il *rilievo* o *disegno mucoso*, il grado di *mobilità attiva e passiva*, la *distensibilità* del viscere.

Al momento opportuno il radiologo deve saper scegliere e adoperare quei farmaci che ora aiutano e integrano lo studio della morfologia propria degli organi, ora servono per esplorarne le funzioni (*farmacodiagnostica*; v. sotto).

Le immagini radiografiche devono essere ferme e nitide; ad es., solo avendo sotto gli occhi i più fini particolari di una immagine patologica potremo stabilire se essa corrisponde a una lesione di natura benigna o maligna. I radiogrammi devono recare le indicazioni che si riferiscono alla *posizione*, alla *proiezione*, a eventuale *compressione*, all'ora in cui sono stati eseguiti, all'impiego di farmaci: cioè a tutti quei dati che possano renderli facilmente intelligibili ad altro radiologo e al clinico.

Un esame del tubo digerente così condotto e presentato, diviene un documento vivo, che mentre dimostra la perizia e l'impegno del radiologo, nel maggior numero dei casi evita anche di incorrere in errori gravi e grossolani.

Descrizione schematica di un esame radiologico standard del tubo digerente

Rinviando il lettore alla descrizione particolareggiata delle tecniche di esame dei singoli organi, riteniamo utile

tracciare qui un disegno panoramico dell'esplorazione radiologica del tubo digerente, che possa servire in qualche modo sia come guida sia come paradigma di un esame standard.

Perciò, ripetendo in parte quanto abbiamo già scritto, diciamo che, dopo aver diaframmato il campo della ricerca e aver fissato il piano di lavoro, si darà inizio all'esame incominciando dalla radioscopia del torace e dell'addome a tronco eretto fissando subito, con radiogrammi, fatti importanti eventualmente notati (lesioni polmonari, alterazioni diaframmatiche, immagini idroaeree, calcoli, etc.) e modificando, se necessario, il piano e i tempi dell'indagine.

Sempre nella stazione eretta si somministrerà quindi qualche sorso della sospensione di bario e se ne controllerà la discesa nell'esofago e nello stomaco osservando il paziente anche in proiezione obliqua anteriore destra e sinistra.

Quanto all'esofago, se non si sono rilevati a suo carico fatti attinenti con la malattia presunta, generalmente ci si limiterà alla sola radioscopia, e si passerà all'esame dello stomaco prima a *piccolo* e dopo a *completo riempimento*, eseguendo alcune documentazioni per ciascuno dei 2 tempi (ad es., 1 radiogramma in proiezione dorsoventrale con compressione dosata per lo studio delle pliche mucose [esame a strato sottile] e 1 radiogramma a stomaco pieno in proiezione obliqua anteriore destra) (figg. 21 e 22).

Subito dopo si studierà il duodeno con l'apparecchio selettore, incominciando dall'osservazione in proiezione obliqua anteriore sinistra e quindi in proiezione obliqua anteriore destra con compressione, assumendo 2-3 radiogrammi di piccolo formato.

Si passerà quindi all'esame dello stomaco a torace de-



Fig. 20. Importanza della compressione (!) Nel radiogramma a sinistra, lo stomaco sembra indenne da lesioni. Nel radiogramma a destra, eseguito con compressione, invece nell'antro si dimostra un grosso tumore ulcerato dell'antro (v. frecce).

DIGERENTE APPARATO

clive e si ricercheranno eventuali ernie iatali e il reflusso gastroesofageo. Si completerà quindi lo studio dello stomaco e del duodeno in posizione orizzontale emilaterale destra.

Quando è stato esaurito lo studio dello stomaco e del duodeno, spesso sono già ripieni il digiuno e le prime anse

la *sottomucosa*, la *mucosa*. All'esterno di queste tuniche ve ne è un'altra, che negli organi addominali è costituita dalla *sierosa peritoneale* e nell'esofago dall'*avventizia*.

Quando i singoli tratti del tubo digerente sono distesi, la tunica muscolare e la tunica mucosa hanno generalmente la medesima estensione. A distensione incompleta,

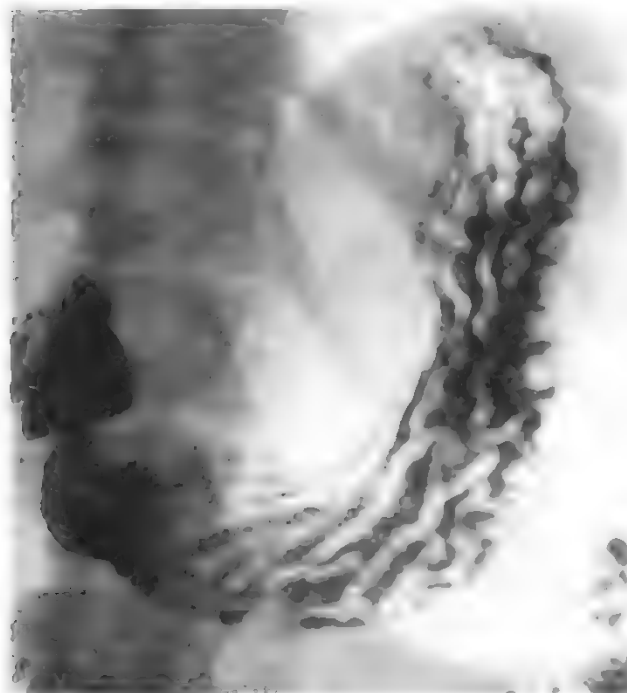


Fig. 21. Esame radiografico dello stomaco a strato sottile.

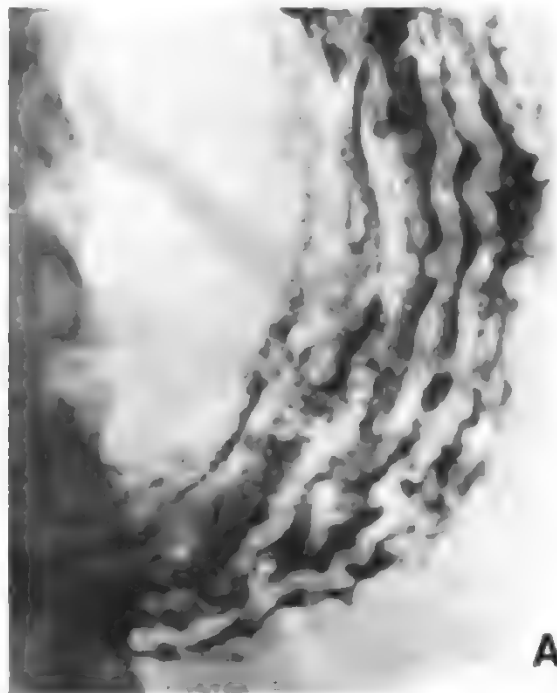
dell'ileo, che pertanto verranno documentati con 1 radiogramma di formato conveniente. Il resto del tenue sarà esaminato più tardi, affrettandone magari il riempimento con uno dei tanti artifici di cui si parlerà più sotto.

Un tempo importante è rappresentato dallo studio della regione ileo-ceco-appendicolare: in un buon esame del tubo digerente questi tratti devono essere sempre documentati. Ciò fatto si congederà il paziente e lo si inviterà a tornare dopo 3-4 h: cioè alla distanza di 7-8 h dall'ingestione del pasto opaco. A quest'ora, nella maggior parte dei casi il colon è opacizzato solo fino all'angolo splenico. Perciò il paziente dev'essere osservato anche il giorno successivo al fine di scoprire eventuali diverticoli, i quali si rendono meglio evidenti nella fase di avanzato svuotamento del crasso e nello stesso tempo possono essere più facilmente differenziati dai pseudodiverticoli (fig. 23). In generale noi completiamo l'esame *per os* dopo 24-36 h. Per l'esplorazione del retto e del sigma, quando essa sia ritenuta necessaria, è indispensabile il clisma opaco.

Un esame come quello succintamente esposto, consente di scoprire gran parte delle lesioni del tubo digerente, sicché potrebbe essere preso a modello del tanto auspicato *esame standard* (con tutte le riserve implicite in questo termine).

Elementi di anatomia radiografica

Le pareti del tubo digerente, dall'esofago al retto, risultano formate da 3 strati principali e coassiali che, procedendo dall'esterno all'interno, sono: la *muscolare propria*,



A



B

Fig. 22. Importanza dell'esame a strato sottile. A) A piccolo riempimento si notano numerose aree trasparenti rotonde, riferibili a piccoli polipi (controllo endoscopico). B) I polipi sono invisibili a completo riempimento dello stomaco.

tanto la muscolare che la mucosa si retraggono; ma a causa della sua minore elasticità e retrattilità, la mucosa, a partire da un certo limite, diviene eccedente rispetto alla muscolare, per cui è costretta a incresparsi in *pliche*. Le *pliche* mucose possono variare per *calibro*, *numero* e *disposizione* in relazione al *tipo costituzionale*, alla *sede*, al *grado di riempimento del viscere*, al *grado di turgore della sottomucosa*, alla *peristalsi* (fig. 24).

Le *pliche* gastriche, ad es., nel tipo *picnico*, allo stato di riposo sono più numerose, ravvicinate e tortuose; nel tipo *longilineo* sono più sottili, più rettilinee e meno alte. Le *pliche* sono più sottili nel duodeno mediodistale, nel digiuno e nell'ileo medioproximale. Nell'esofago e nell'ultima parte del retto in condizioni normali vi sono soltanto *pliche* longitudinali; nel colon ascendente e nel trasverso predominano le *pliche* trasversali, nel colon discendente le *pliche* longitudinali. A viscere disteso le *pliche* sono più larghe e meno numerose; nel turgore digestivo della sottomucosa aumentano di *calibro*. Durante l'attività contrattile si verificano soprattutto modificazioni di *calibro* e di *decorso*. In generale vi è un rapporto inverso fra numero e *calibro* delle *pliche*: le *pliche*, se più numerose sono più sottili, se meno numerose più grosse.

Accanto a queste modificazioni che, secondo i casi, sono passive o statiche, e di cui è facile comprendere la genesi formale, ve ne sono altre di ordine puramente funzionale, indipendenti, entro ampi limiti, dal grado di contrazione e distensione della muscolatura propria. Le *pliche*, quindi, a parte le variazioni costituzionali, regionali, etc., possono mutare di numero, *calibro* e disposizione con due meccanismi: 1) in modo *passivo*, per effetto dell'attività contrattile della muscolatura propria; 2) in modo *attivo* ad opera della *muscularis mucosae*.

Gli atteggiamenti che la mucosa assume sono i seguenti.

1. *Pliche longitudinali* (fig. 24). - Atte a favorire lo scorrimento del contenuto nel tubo digerente. Si formano generalmente per azione della muscolatura propria, e precisamente dello strato circolare; questo meccanismo è indiscutibile quando la disposizione longitudinale è molto spiccata o si verifica in tratti dove le *pliche* hanno di solito disposizione trasversale. Il Golden osserva che la muscolatura circolare non può con-

trarsi fino a ridurre della metà il *calibro* dell'intestino senza che le *pliche* assumano direzione longitudinale.

2. *Pliche trasversali* (figg. 24 e 25). - Atte ad ostacolare lo scorrimento del contenuto. Si formano con meccanismo autonomo (per azione della *muscularis mucosae*) o passivamente (per effetto della contrazione delle fibre longitudinali della muscolatura propria).



Fig. 24. I principali tipi di pliche mucose del tubo digerente (longitudinali, trasversali, dendritiche) in un breve tratto del digiuno.

3. *Pliche dendritiche (arborescenti) o « a gomitolo »* (figg. 24 e 25). - Si producono specialmente per azione della *muscularis mucosae*. Nel tenue, dove si ha formazione alterna e rapida di *pliche* trasversali e longitudinali, le *pliche* dendritiche si formano spesso fra due nodi di contrazione della muscolatura circolare, per costituire le cosiddette *camere di miscela*, in cui il contenuto viene assoggettato a rimescolamento che ne favorisce anche un migliore assorbimento.

Queste 3 forme di *pliche*, specialmente nell'acme del processo digestivo e nei casi di ipermotilità, sono continuamente mutevoli, trasformabili l'una nell'altra (fig. 25).

In rapporto al grado di contrazione e di distensione della muscolatura e alla fase digestiva, il Forsell distingue 3 tipi fon-

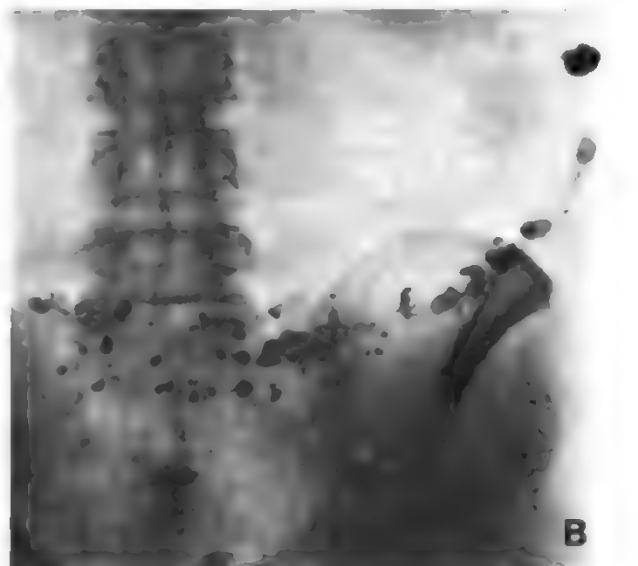
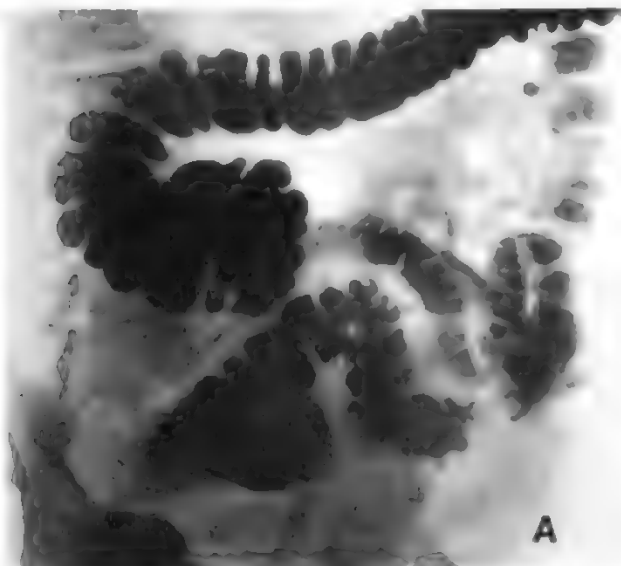


Fig. 23. A) Diverticoli del colon ileo-pelvico più evidenti e più numerosi 2 giorni dopo l'ingestione del pasto opaco, in seguito a 3 evacuazioni (B).

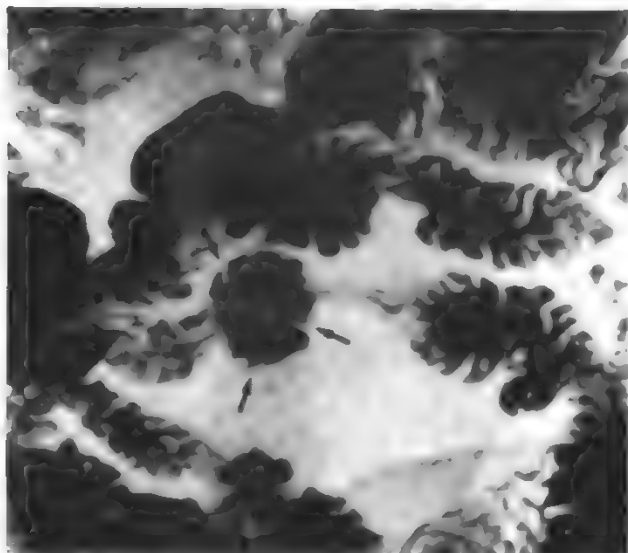


Fig. 25. *In alto*: ansa del digiuno con pliche mucose trasversali. *In basso*: nello stesso segmento, pochi istanti dopo, alcune pliche si trasformano in pliche longitudinali, mentre altre danno luogo a una «camera di miscela» con pliche dendritiche (freccie).

damentali di rilievo mucoso: 1) un *rilievo iniziale* che si ha durante la normale contrazione tonica del viscere e che è *caratteristico* per ogni singolo tratto del canale digestivo: si mette in evidenza mediante il *piccolo riempimento*, con o senza compressione; 2) un *rilievo di distensione o terminale* che si forma nei tratti distesi: le pliche diventano piatte e si riducono di numero fino a scomparire totalmente nella massima distensione del viscere (fuorché in corrispondenza degli sfinteri); 3) un *rilievo di lavoro* in cui le pliche sono più numerose, più sottili e più mobili.

Oltre che per le cause suddette le pliche possono essere modificate artificialmente con metodi meccanici e chimici.

I *metodi meccanici* sono la compressione dall'esterno e la compressione dall'interno del viscere mediante insufflazione: le pliche dotate di elasticità normale si allargano, si deformano e diventano sempre meno alte e meno evidenti.

Dei *metodi chimici* si dirà più sotto.

Nello stomaco, lo studio del rilievo interno, oltre le pliche comprende anche le *areole*, cioè quelle piccole rilevatezze poligonali della mucosa delimitate da solchi superficiali.

Lo studio delle areole (iniziato dal Vallebona col metodo del doppio contrasto [opaco e gassoso] e proseguito poi specialmente dal Frik sullo stomaco usualmente opacizzato, adoperando la compressione dosata e un tubo radiogeno di grande potenza con una macchia focale piccolissima) è stato superato e ormai completamente sostituito dalle moderne e più attendibili metodiche di gastroscopia e biopsia aspirante.

Dopo quanto abbiamo detto sul rilievo interno si comprende facilmente l'importanza del suo studio nelle malattie del tubo digerente, le quali nella maggior parte dei casi hanno origine appunto nella mucosa, e si manifestano di volta in volta con alterazioni del calibro, della continuità, della regolarità del decorso, della plasticità delle pliche.

Elementi di fisiologia generale

Le principali attività funzionali del tubo digerente sono la *motilità*, la *secrezione* e l'*assorbimento*.

L'attività motoria è *tonica* e *fascica*. Queste forme di attività sono dimostrabili con i raggi X, anche se lo studio radiologico, specialmente dal punto di vista scientifico, è vantaggiosamente integrato dalla registrazione simultanea delle pressioni endoluminali e dell'attività elettrica del muscolo liscio.

Nell'abituale esame radiologico, il *tono* del tubo digerente si può apprezzare ed esplorare attraverso segni morfologici e funzionali, spontanei o provocati. Tuttavia, trattandosi di valutazione per lo più indiretta, i dati relativi (specie se considerati isolatamente), non hanno sempre valore assoluto. Rimandando per la trattazione particolareggiata ai capitoli concernenti i vari organi, qui enunciamo soltanto alcuni caratteri generali: un indice abbastanza sicuro è la *peristole*, termine adoperato dai radiologi per indicare il tono plastico o posturale, e che consiste nello adattamento rapido e continuo delle pareti del viscere al contenuto. Il fenomeno è particolarmente evidente nello stomaco, dove — a digiuno e a tronco eretto — gli ingesti, a mano a mano che vi giungono dall'esofago, non ricadono subito e non si raccolgono nella parte più declive, ma vanno ad occupare, in modo abbastanza uniforme, tutta la cavità gastrica, ad eccezione della grossa tuberosità, generalmente occupata dalla bolla gassosa (fig. 26).

L'organo con tono normale oppone resistenza alla distensione passiva esercitata dall'esterno con la compressione, durante la quale il calibro del segmento compresso aumenta di poco, e, comunque, riacquista subito le condizioni primitive cessata che sia la compressione. Se la resistenza è aumentata si parla di *ipertonìa*, se è diminuita si dice che vi è *ipotonìa*.

Infine, un criterio indiretto della valutazione del tono è costituito dalla *cinesi* o attività fascica, per via dell'intimo legame esistente tra attività tonica e attività fascica.

Il tono del tubo digerente è soggetto a cambiamenti di varia origine e natura in condizioni fisiologiche e patologiche, nelle diverse ore della giornata, nella veglia e nel sonno, in rapporto alla quantità e alla modalità di arrivo del pasto opaco (e quindi anche dei comuni alimenti), al periodo digestivo, all'ingestione di bevande fredde, agli stati emotivi.

L'attività *fascica* del tubo digerente si esplica con movimenti *segmentanti* e *peristaltici*.

I movimenti *segmentanti* possono essere definiti come «contrazioni circonferenziali localizzate della muscolatura circolare... Le contrazioni restringono il lume e tendono a dividerne il contenuto... Esse costituiscono il tipo più comune di attività motoria e si presentano in modo prevalentemente irregolare; talvolta però sono molto regolari o ritmiche» (Code).

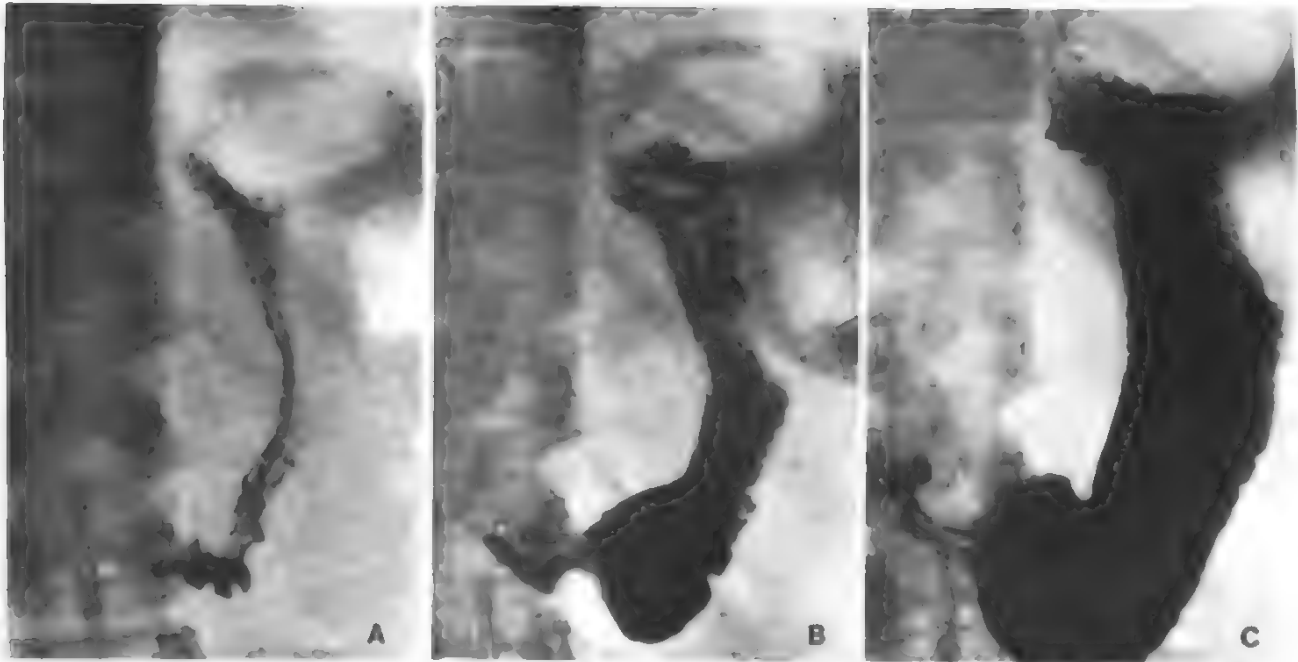


Fig. 26. Discesa e comportamento del pasto opaco in uno stomaco a uncino. *A*) Un primo sorso di bario opacizza tutto lo stomaco, ad eccezione della grossa tuberosità occupata dalla bolla gassosa. *B*) e *C*) I boli successivi distendono e riempiono lo stomaco le cui pareti si adattano gradualmente e uniformemente al contenuto.

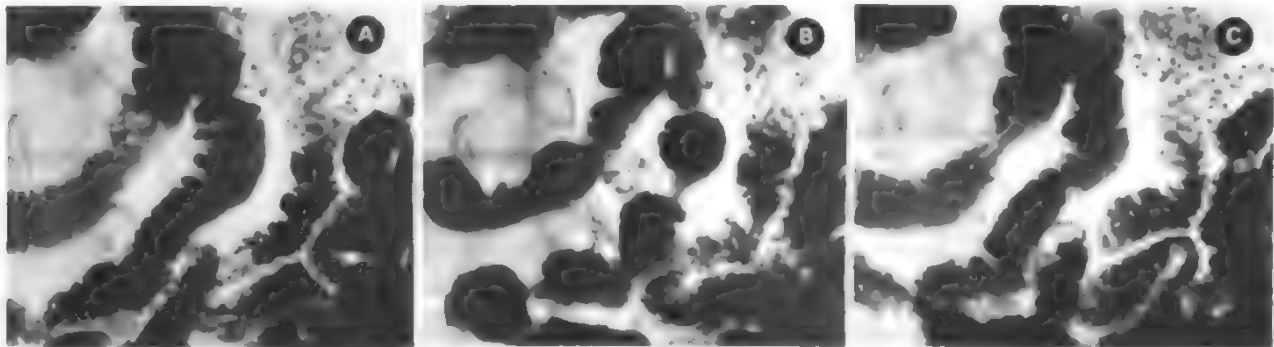


Fig. 27. Movimenti di segmentazione del digiuno. *A*) Segmento intestinale in quiete. *B*) Contrazioni simultanee ed equidistanti. *C*) Dopo qualche secondo il segmento intestinale ritorna pressappoco come in (*A*).

Nella maggior parte dei casi si presentano in numero di 8-10 al min e distano fra loro di 1-2 cm (fig. 27).

I movimenti segmentanti possono essere stazionari o localmente e limitatamente propulsivi; ma non sono rari anche movimenti retrogradi. Costituiscono l'attività più importante dei segmenti più propriamente digestivi (duodeno, digiuno e ileo), perché facilitano la digestione e l'assorbimento rimescolando incessantemente il contenuto (attività di *mixage*). Il rimescolamento è più vivace nei tratti di intestino fra due contrazioni circolari più o meno persistenti, dove costituiscono le cosiddette « camere di miscela » con complesse formazioni « a gomito » (Marina-Fiol).

I movimenti *peristaltici* sono caratterizzati da un'onda di contrazione, preceduta da un'onda di rilasciamento, che si propaga lungo la muscolatura del viscere spingendo avanti a sé il contenuto del tubo digerente.

Nello studio delle onde peristaltiche si devono prendere in esame: *ampiezza* (cioè altezza o profondità della

depressione della parete corrispondente all'anello di contrazione); *velocità* (tempo impiegato dall'onda a percorrere l'intero organo); *periodo* (il tempo diviso per la frequenza delle onde); *punti di insorgenza*; *modalità di decorso* (fig. 28).

I predetti caratteri della peristalsi sono tutti abbastanza ben rilevabili nella loro forma più tipica soltanto nell'esofago e nell'antro gastrico (Hightower) (fig. 29). Nell'intestino tenue dell'uomo prevalgono invece i movimenti di segmentazione e rimescolamento. E per quanto concerne il colon si ritiene dai più che anche in questo tratto del tubo digerente predominano i movimenti di segmentazione e di *mixage*, mentre i movimenti di trasporto non sono peristaltici ma massivi e periodici (Hightower).

Attività secretoria, digestiva e assorbente

La roentgendiagnostica può rivelare le modificazioni morfologiche e meccaniche della mucosa durante il periodo digestivo, ma può dire ben poco sulle secrezioni, la dige-



Fig. 28. Stomaco a uncino con 3 onde peristaltiche. La peristalsi inizia apparentemente a livello del terzo inferiore della porzione verticale.

stione e l'assorbimento delle sostanze alimentari. La valutazione di questi processi, salvo in alcuni casi, come, ad es., nella mixorrea, è indiretta. Infatti i nostri giudizi si basano quasi esclusivamente sulla presenza di liquido e di gas. La roentgendiagnostica è in grado di fornire qualche indicazione diretta soltanto sull'attività lipasica dell'intestino col metodo di Pansdorff, consistente nella somministrazione di una emulsione titolata di iodio e nel calcolare il tempo che intercorre fra l'ingestione e la scomparsa della sostanza opaca.

Informazioni più sicure, e su scala via via più larga, si possono ottenere invece mediante la somministrazione di sostanze marcate con isotopi radioattivi.

Farmacodiagnostica

I diversi tratti del tubo digerente possono andar soggetti a variazioni della loro normale attività per l'azione di

sostanze endogene ed esogene (Farrar). Entrambe possono essere usate dal radiologo a scopo diagnostico.

1. *Sostanze endogene.* - Le sostanze endogene sono di origine nervosa e umorale. Alcune sono amine, altre polipeptidi. Le principali amine presenti nelle pareti del tubo digestivo sono l'acetilcolina (Ach), la noradrenalina, l'adrenalina, la 5-idrossitriptamina (5-HT) e l'istamina.

L'acetilcolina è il mediatore chimico liberato nei gangli nervosi intestinali e nelle terminazioni nervose delle fibre colinergiche postgangliari. A scopo diagnostico (e terapeutico) non viene usata quasi mai come tale, perché rapidamente neutralizzata dalla colinesterasi. Sono invece adoperati i suoi composti e derivati sintetici, come la metacolina (acetilmetilcolina), e la carbaminoilcolina. Queste due sostanze vengono introdotte per via sottocutanea. La loro introduzione è seguita da aumento del tono della muscolatura liscia e da energiche contrazioni. Ma poiché la loro azione si esercita anche sull'apparato cardiovascolare con effetti dannosi (collasso per ipotensione, aritmia atriale, e talvolta perfino blocco e arresto del cuore), è prudente limitarne l'uso al puro indispensabile e, in ogni caso, essere pronti a intervenire con iniezioni di atropina. Meno pericoloso, anche se di minore effetto, è l'uso della carbaminoilcolina per via orale.

La noradrenalina è il mediatore adrenergico delle attività della muscolatura liscia del tubo digerente sul quale ha azione inibitrice: fanno eccezione gli sfinteri, che invece si contraggono per stimolazione degli α -recettori adrenergici.

La 5-idrossitriptamina (5-HT o serotonina) è secreta dagli elementi enterocromaffini del tratto gastrointestinale. Se immessa nel circolo sanguigno causa aumento della motilità dell'intestino tenue, mentre sembra inibire la motilità del colon. Tale attività è particolarmente esagerata nella sindrome da carcinoide e nella *dumping syndrome*. Non è stata sufficientemente dimostrata l'ipotesi che la 5-HT agisca abbassando la soglia di eccitazione del muscolo liscio.

L'istamina praticamente ha le stesse proprietà della 5-HT. Ma il suo impiego nell'esplorazione funzionale del tubo gastrointestinale è quasi nullo.

I polipeptidi comprendono la gastrina, la colecistokina, la secretina, la bradikina, la sostanza P.

Tutte queste sostanze, ad eccezione della secretina, con diverso meccanismo sulla muscolatura longitudinale e su quella circolare, agiscono aumentando la motilità del tubo gastrointestinale. La più importante di tutte è la colecistokina (CCK), la quale, pur esplicando la sua azione elettiva sulla contrazione fisiologica della colecisti, è talvolta adoperata come stimolante della muscolatura gastrica e acceleratore del transito del tenue (Torsoli *et al.*).

2. *Sostanze esogene.* - A differenza delle sostanze endogene e dei loro derivati sintetici, quelle esogene sono sostanze totalmente estranee all'organismo umano ed hanno un'azione non fisiologica ma prettamente farmacologica. In generale però l'azione da esse esercitata è più energica e manifesta anche radiologicamente e pertanto vengono più largamente impiegate a scopo farmacodiagnostico.

Queste sostanze sono molto numerose; e quelle di

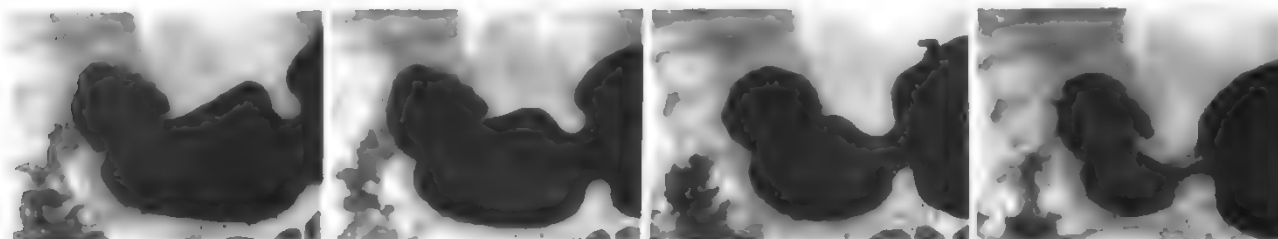


Fig. 29. Sequenza dimostrante un ciclo peristaltico di un antro gastrico normale: l'onda contrattile progrediente è preceduta da una dilatazione.

più frequente impiego dovrebbero essere sempre presenti nell'armadio farmaceutico del radiologo.

Morfina. Nell'esplorazione radiologica del tubo digerente la morfina è usata per via sottocutanea, generalmente nella dose di 1 cg.

L'azione della morfina si manifesta molto precocemente (in media dopo 2 min), con un aumento del tono, della frequenza e dell'ampiezza delle contrazioni dell'antra gastrico e della prima porzione del duodeno (fig. 30). Segue un periodo di inibizione cui è dovuto il ritardo di vuotamento dello stomaco (Bass e Weisbrodt). Sul tenue e sul colon l'azione della morfina è spasmogena, non propulsiva; in effetti, a questi livelli, si ha solo un rimescolamento del contenuto.

Sembra che la morfina inibisca la graduale contrazione dello strato longitudinale durante la fase preparatoria del riflesso peristaltico. Come per la serotonina, anche per la morfina esiste il fenomeno della *tachifilassi* (una seconda dose iniettata durante il periodo di riposo successivo all'iperattività iniziale, rimane senza effetto).

Purtroppo l'iniezione della morfina può avere effetti collaterali non trascurabili (disturbi del respiro, ipotensione, vomito). Come antagonisti in questi casi si adoperano la nalorfina (5-10 mg endovena) e l'atropina (1/2 mg endovena, 1 mg sottocute).

Metoclopramide (MCP). Chimicamente è un N-(diethylaminoetil)-2-metossi-4-amino-5-clorobenzamide cloridrato.

Sul meccanismo di azione della MCP esiste una vasta letteratura italiana e straniera (Sotgiu, Labò *et al.*; Justin Besançon *et al.*; etc.). In sintesi, pare accertato che essa, accanto a un'azione sui centri corticali e sottocorticali deputati alla vita di relazione, possiede anche un'azione sui centri neurovegetativi.

La sua importanza nell'esplorazione radiologica del tubo digerente risiede nel fatto che la MCP aumenta e coordina l'energia delle contrazioni gastroduodenali ed esplica una spiccata azione eccitomotora sull'intestino tenue. Per queste proprietà viene adoperata nell'ipotonia e nell'ipocinesia gastrica. Per la sua azione sullo stomaco, specialmente se iniettata endovena, può essere usata come un utile succedaneo della morfina (fig. 31). Molti radiologi adoperano sistematicamente la MCP come acceleratore del transito digiuno-ileale: l'impiego indiscriminato a tale scopo è però un errore, perché può dissimulare una ipotono-ipocinesia del tenue, la cui scoperta può invece costituire la spiegazione dei disturbi di certi pazienti.

Anticolinergici. La più usata delle sostanze anticolinergiche è l'atropina. L'atropina (solfato neutro) per iniezione sottocutanea (1 mg) o endovena (1/2 mg) riduce il tono, la motilità e la secrezione dello stomaco e dell'intestino. Perciò essa è indicata per modificare queste attività. Dubbia è la sua azione sul piloro, azione che sarebbe comunque piuttosto indiretta in quanto diminuirebbe il deflusso del contenuto acido gastrico nel duodeno, e quindi, per un meccanismo riflesso, si avrebbe riduzione dello stimolo alla contrazione del muscolo pilorico.

Fra le sostanze anticolinergiche sintetiche da qualche anno vengono usate per via parenterale la Banthina® (bromuro di metantelina), la Pro-Banthina® (bromuro di propantelina), e l'Antrenyl® (bromuro di oxifenonio). Molto meno adoperata dell'atropina è la scopolamina o ioscina a causa del suo effetto sedativo e ipnotico: ragione per la quale viene impiegata più a scopo farmacoterapico che propriamente farmacodiagnostico.

Fra le sostanze ad azione colinergica, a scopo farmacodiagnostico vengono usate anche alcune sostanze *anticolinesterasiche*. Com'è noto, le colinesterasi sono enzimi idrolizzanti l'acetilcolina: praticamente quindi gli anticolinesterasici agiscono prolungando l'azione dell'acetilcolina.

Le sostanze anticolinesterasiche più usate a scopo farmacodiagnostico sono quelle ad azione cosiddetta *reversibile*, e fra esse principalmente la neostigmina nella dose di 1 mg per iniezione sottocutanea o 1/2 mg per iniezione endovena. L'iniezione è seguita da aumento del tono e dell'attività propulsiva, specialmente del tenue e del colon. Purtroppo l'azione del farmaco non è costante: nella nostra casistica l'effetto è mancato in ca. il 40%. Noi, come pochi altri AA., abbiamo avuto risultati pressoché costanti dall'associazione della neostigmina con postipofisi (rispettivamente nella dose di 1.2 mg e di 10 U., iniettati per via sottocutanea).

Negli ultimi anni in reparti specializzati vengono usate la ceruleina e la bombesina.

Ceruleina. La ceruleina è un decapeptide, isolato dalla pelle dell'*Hyla caerulea* e di altre specie di rane, da Erspamer e Anastasi. Somministrata nell'uomo sano per via endovenosa nella dose di 1-50 mg/kg di peso corporeo produce nell'intestino tenue effetti eccitomotori più spiccati di quelli di tante altre sostanze, sicché può essere adoperata vantaggiosamente per abbreviare il tempo di transito del digiuno-ileo (Ramorino *et al.*). L'effetto è risultato assai scarso sullo stomaco e quasi nullo sulla prima porzione del duodeno. Per l'effetto eccitomotorio selettivo sull'intestino, la ceruleina è stata adoperata a scopo terapeutico nell'ileo paralitico, nel morbo di Hirschsprung e nella stipsi atonica (Bertaccini).

Bombesina. È un tetradecapeptide isolato dalla pelle della rana *Bombina bombina* (Anastasi, Erspamer, Bucci). Iniettata endovena (10 ng/kg/min) produce accelerazione nel digiuno-ileo e un'attività ritmica nella seconda porzione del duodeno seguita da una fase depressiva.

Il tubo digerente del bambino: caratteri radiologici generali

Il tubo digerente del bambino differisce per certi aspetti da quello dell'adulto, e le differenze sono tanto maggiori quanto più piccolo è il bambino.

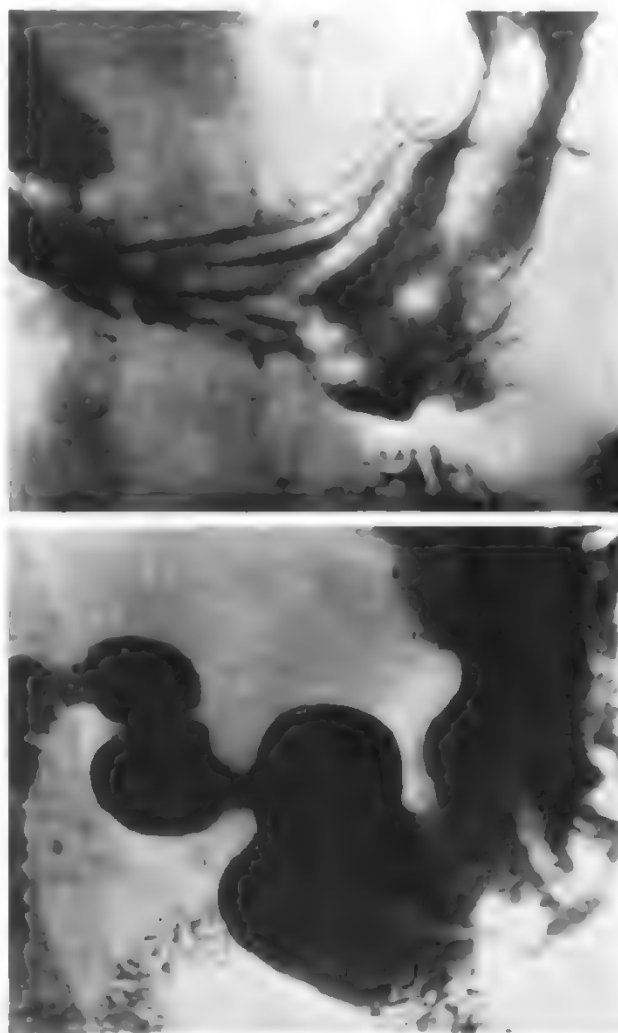


Fig. 30. In alto: gastrite neoplastiforme della porzione trasversale dello stomaco. In basso: lo stesso caso 10 min dopo iniezione sottocutanea di 1 cg di morfina: la regione si contrae in modo normale consentendo di escludere il tumore.

DIGERENTE APPARATO

Una prima e ovvia differenza è costituita dalle minori dimensioni dei vari segmenti, anche se qualche organo, come, ad es., lo stomaco, è relativamente molto grande rispetto alle dimensioni corporee del bambino. La giunzione esofagogastrica è più mobile in senso caudocraniale, l'angolo di His meno acuto e meno profondo che nell'adulto, donde maggiore possibilità di reflusso.

Le pliche mucose, specialmente quelle del tenue, sono

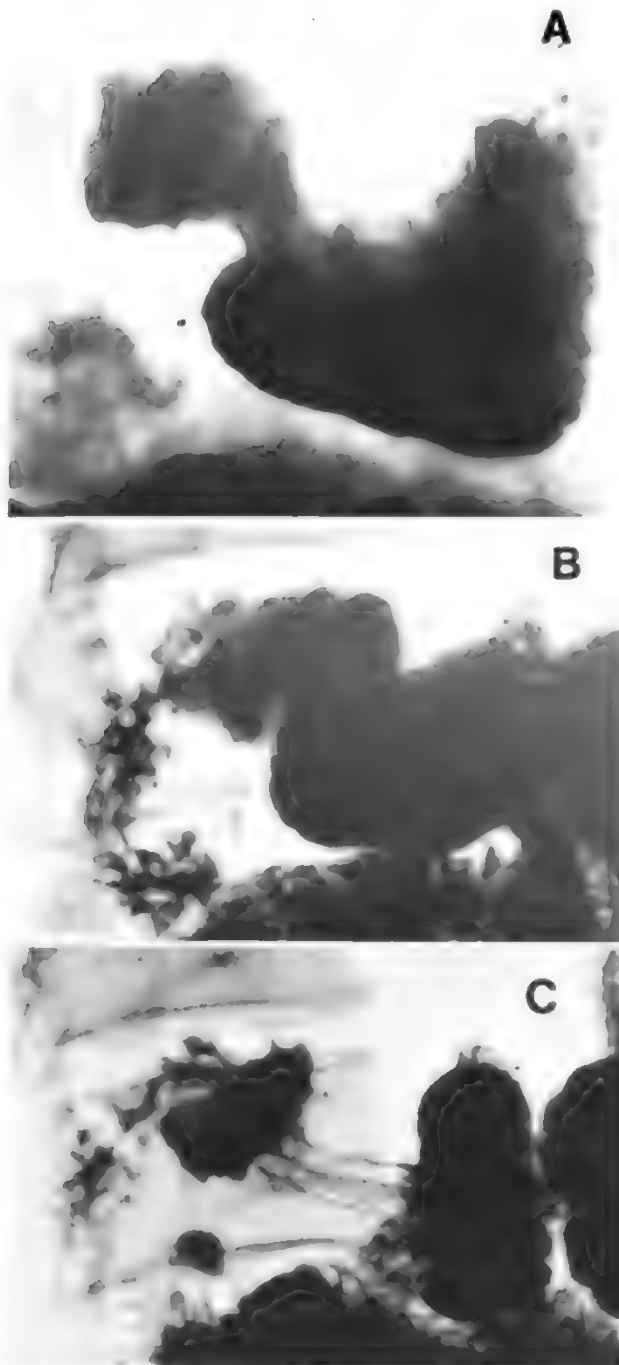


Fig. 31. A) Antro gastrico rigido, con pliche mucose ingrossate e con una sospetta immagine di nicchia. B) e C) Lo stesso 10 min dopo iniezione endovenosa di 20 mg di metoclopramide: l'antro si contrae regolarmente.



Fig. 32. Intestino tenue di un soggetto sano di 7 anni. Le segmentazioni, la scarsità delle valvole conniventi e la diluizione del contrasto danno luogo a un quadro radiologico molto simile a quello di una enterite.

meno numerose e meno alte: perciò nel bambino non si ha quasi mai il caratteristico aspetto a « boa di piume » del digiuno (fig. 32). Nell'ileo terminale e nell'appendice sono molto sviluppati i follicoli linfatici che diventano normali, cioè più piccoli e meno numerosi, con la pubertà.

Le flessure epatica e splenica del colon sono meno acute, più vicine all'angolo retto.

Un'altra rilevante differenza, rispetto all'adulto, è rappresentata dal contenuto dei vari organi a digiuno. In generale è più abbondante la secrezione del muco e molto maggiore la quantità di gas.

Diversa è, infine, la patologia: alcuni reperti radiologici sono esclusivi dell'età neonatale, come, ad es., le atresie (dell'esofago, del tenue, dell'ano); mentre altre, come le stenosi e i volvoli, sono incomparabilmente più frequenti che nell'adulto. Una malattia tipica dell'infanzia è l'enterite follicolare.

Bibliografia

- Anastasi A., Erspamer V., Bucci M., *Experientia*, 1971, 27, 166.
 Bass P., Weisbrodt N. W., *Current Concept on Pharmacology of Gastrointestinal Motility*, in *Gastrointestinal Motility*, 1971, Thieme, Stuttgart.
 Bayliss W. M., Starling E. H., *J. Physiol. (London)*, 1899, 24, 99.
 Bennet A., *Rendic. Rom. Gastroent.*, 1970, 2, 133, Pozzi, Roma.
 Bennet A., Whitney B., *Gut*, 1966, 7, 307.
 Bertaccini G., in *3 Int. Sympos. on Gastrointestinal Motility*, Stockholm, sept. 1971, in *Rendic. Rom. Gastroent.*, 1971, 3, 122, Pozzi, Roma.
 Bulbring E., Lin R. C. Y., Schofield G. C., *Quart. J. Exp. Physiol.*, 1958, 43, 26.
 Cannon W. B., *Mechanical Factors in Digestion*, 1901, Arnold, London.
 Code C. F., Heidel W., *Handbook of Physiology. Alimentary Canal*, IV, 1968, Amer. Physiol. Soc., Washington.

- Connel A. M., *Propulsion in the Small Intestine*, in 24 Int. Sympos. on Gastrointestinal Motility, Frascati, sept. 1969, in Amer. J. Dig. Dis., 1971, 16, 690.
- Farrar J. T., *Integrating Mechanisms of Alimentary Motor Activity*, in Rendic. Rom. Gastroent., 1970, 2, 1, Pozzi, Roma.
- Forsell G., *Fortschr. Roentgenstr.*, 1913, 30.
- Golden Ross, *Radiological Examination of the Small Intestine*, 1959, Thomas, Springfield.
- Hightower N. C., *Cinefluorography of Normal and Disturbed Motility of the Esophagus*, in Gastrointestinal Motility, 1971, Thieme, Stuttgart.
- Justin Besançon L., Grivaux M., Laville C., *Arch. Mal. Appar. Dig.*, 1964, 53, 1273.
- Labò G., Barbara L., Lanfranchi G. A., *Atti Simposio sulla metoclopramide*, Milano, marzo 1968, Minerva Medica, Torino.
- Marina Fiol C., *Estudio radiológico de l'intestino delgado*, 1949, Paz. Moltolvo, Madrid.
- Nelson N., Christoforodis A. J., *Amer. J. Roentgenol.*, 1968, 104, 505.
- Ramorino L. M., Ammaturo M. V., Anzini F., *Rendic. Rom. Gastroent.*, 1970, 2, 172, Pozzi, Roma.
- Shirakabe H. et al., *Atlante di radiodiagnostica del cancro iniziale dello stomaco*, 1969, Universo, Roma.
- Sotgiu G., in *Atti Simposio sulla Metoclopramide*, Milano, marzo 1968, Minerva Medica, Milano.
- Texter E. T. jr., *Factors which Control the Motility of the Gastrointestinal Tract*, in 7° Congr. Int. Gastroenterologie, 1964, Bruxelles, L'Imprimeries des Sciences, Bruxelles.
- Texter E. T. jr., Hightower N. C., *Amer. J. Dig. Dis.*, 1971, 16, 690.
- Torsoli A., Ramorino M. et al., *Acta Radiol.*, 1961, 75, 193.
- Turano L., *Le malattie dell'esofago non neoplastiche*, in 48° Congr. Ital. Med. Interna, Roma, 1957, Pozzi, Roma.
- Vallebona A., *L'esame radiologico dello stomaco e del duodeno*, 1931, Cappelli, Bologna.
- Vantrappen G., *Motor Mechanism in Physiology of the Gastrointestinal Tract*, 1968, Mosby, St. Louis.
- Vantrappen G. et al., *Le contrôle nerveux de la motilité digestive*, in 7° Congr. Int. Gastroenterologie, Bruxelles, 1964, L'Imprimeries des Sciences, Bruxelles.

CESARE COLOSIMO

DIGESTIONE

F. digestion. - I. digestion. - T. Verdauung. - S. digestión.

La *digestione* è quell'insieme di operazioni meccaniche e chimiche che l'organismo effettua sugli alimenti per renderli atti ad essere utilizzati a scopo energetico o a scopo costruttivo. Alla d. segue l'assorbimento (v.) e la distribuzione in tutto l'organismo dei principi alimentari, resi direttamente utilizzabili dal processo digestivo. Questo si compie in ogni caso al di fuori del citoplasma, in speciali organuli endocellulari detti *vacuoli digestivi*, o in cavità extracellulari; nel primo caso si parla di d. *intracellulare*, nel secondo di d. *extracellulare*.

D. *intracellulare* hanno i protozoi, i celenterati, le spugne; d. *extracellulare* si compie, invece, negli insetti e nei vertebrati. Si conoscono anche molte specie in cui ad una *predigestione*, o d. parziale, extracellulare, segue una d. intracellulare (alcuni vermi non parassiti, molluschi). Fenomeni di d. intracellulare, però, non sono mancanti del tutto neanche negli organismi più elevati della scala zoologica; si pensi, ad es., alla funzione dei fagociti nell'intimo dei tessuti.

L'introduzione di alimento avviene attraverso aperture precostituite, come i *citostomi* dei protozoi, o l'*apertura orale* degli organismi provvisti di tubo intestinale, o avviene ovunque sulla superficie cellulare con il meccanismo della fagocitosi o per diffusione. Non sempre è palese un processo fagocitario = digestivo, compendosi la nutrizione a spese di sostanze organiche diffusibili e utilizzabili come tali, come è di regola in molte specie di batteri.

Generalmente, però, gli alimenti non sono in condizione di essere assorbiti; il più delle volte si trovano sotto forma di prodotti complessi costituiti da miscele, in varia

proporzione, di tre categorie di biocomposti: glicidi (v.), protidi (v. PROTEINE) e lipidi (v.), dispersi più o meno finemente in una quantità varia di acqua.

Negli organismi superiori gli alimenti devono subire, perciò, in molti casi, un processo di frammentazione e di macerazione (masticazione, permanenza nell'ingluvie, permanenza nel rumine) e, per i grassi, di emulsione, a cui si sovrappone un processo di degradazione chimica ad opera di enzimi (v.), detti *fermenti digestivi*.

Si tratta, prevalentemente, di processi idrolitici che scompongono i polisaccaridi in monosaccaridi, i protidi in aminoacidi e i lipidi in acidi grassi, monogliceridi e alcoli.

I fermenti sono secreti dalle ghiandole del tubo digerente, ma alcune fermentazioni avvengono ad opera di enzimi elaborati da microrganismi ospiti. Questi ultimi sono specialmente importanti negli erbivori per la d. del celluloso.

Fra i fermenti digestivi distinguiamo quelli il cui substrato è rappresentato, rispettivamente, da glicidi, da protidi e da lipidi.

Nel primo gruppo annoveriamo le *amilasi* (sono note un'amilasi salivare, o *ptialina*, un'amilasi pancreatica, o *amilopsina*, e un'amilasi enterica) e le *disaccarasi* (ad es.: la *lattasi*, la *maltasi* e l'*invertasi* intestinali).

I fermenti proteolitici si distinguono in *proteinas* (di cui fanno parte le proteinasi gastriche, *pepsina* e *chimotripsina*, le proteinasi pancreatiche, *tripsina* e *chimotripsina*) e *polipeptidasi* intestinali. Altra categoria di fermenti proteolitici è rappresentata dalle *cathepsine*.

Il fermento lipolitico più importante è la lipasi pancreatica o *steapsina*; esistono anche una lipasi gastrica e una lipasi enterica.

In generale i fermenti digestivi non vengono elaborati come tali dalle cellule ghiandolari, ma vengono secreti allo stato inattivo di *profermenti*. La trasformazione in fermento attivo avviene nella sede dove essi sono destinati ad agire, ad opera di un attivatore (v. EFFETTORI; ENZIMI). Agli attivatori che, a loro volta, sono di natura enzimatica si dà il nome di *chinasi*.

In alcuni casi, come, ad es., quello della trasformazione del *tripsinogeno* in *tripsina*, il processo di attivazione è di natura *autocatalitica*, potendo l'enzima stesso, una volta acquistato lo stato attivo, trasformare il proenzima onde deriva.

L'attivazione del fermento non è sempre legata alla presenza di una chinasi specifica, ma spesso a particolari condizioni chimicofisiche. Così, ad es., il *pepsinogeno* secreto dalle cellule peptiche dello stomaco si converte in *pepsina* a pH inferiore a 6.

I fermenti digestivi agiscono solo in determinate condizioni di pH, presentando un *optimum* di azione in una zona circoscritta di concentrazione idrogenionica (*optimum di pH*). Così la *pepsina*, in tutti i vertebrati, ha un *optimum* di azione a pH 1,5 ÷ 2; la *tripsina*, sia nei vertebrati che negli invertebrati, ha un *optimum* di azione in zona alcalina (pH 8,0 : 9,7); la *cathepsina* ha invece un *optimum* di azione a pH intermedi (pH 4 ÷ 5).

Nei diversi settori del tubo digerente si hanno concentrazioni idrogenioniche differenti; il processo chimico digestivo assume, quindi, aspetti diversi, a seconda del settore in cui si svolge, non soltanto perché i vari enzimi vengono immessi nel canale digerente a varia altezza e la corrente digestiva si mantiene, grosso modo, sempre in un unico senso (quello, cioè, oro-aborale), ma anche per il fatto che la concentrazione idrogenionica è notevolmente differente nei vari tratti del canale stesso.

Assieme agli enzimi vengono secrete nel tubo digerente

DIGESTIONE

altre sostanze che, in vario modo, collaborano con gli enzimi nella d. Così, nei mammiferi, la secrezione di *ac. cloridrico* nello stomaco permette alla *pepsina* di svolgere la sua funzione digestiva, perché conferisce al succo gastrico una forte concentrazione idrogenionica; l'*HCl*, inoltre, agisce su alcune proteine (*fibrina*, *collagene*) trasformandole in una massa gelatinosa. La presenza nel secreto biliare dei *sali biliari* rende possibile la d. ad opera della *lipasi pancreatica* in virtù dell'azione idrotropa ed emulsionante che essi sono capaci di svolgere.

Nel canale digerente i glicidi, i protidi e i lipidi devono essere scissi, rispettivamente, in *monosaccaridi*, *aminoacidi*, *acidi grassi* e *alcoli*, perché solamente tali composti possono superare la barriera intestinale e, successivamente essere utilizzati. Difatti solo le piccole molecole, che siano molecolarmente disperse, possono, in generale, penetrare attraverso le membrane dell'epitelio intestinale, e solo a partire dai componenti più semplici e comuni a tutte le sostanze cellulari complesse, l'organismo può sintetizzare la materia vivente specifica.

Nei mammiferi adulti si può avere assorbimento di piccolissime quantità di proteine non idrolizzate: questo fatto, privo di ogni importanza dal punto di vista nutritivo, va tenuto presente per il ruolo che può svolgere nella comparsa di fenomeni allergici. Anche piccole quantità di fosfolipidi possono essere assorbite direttamente.

L'assunzione e l'assorbimento di sostanze organiche non avvengono indiscriminatamente, ed è certo che tutti gli organismi, anche i più bassi della scala zoologica, dispongono di una certa capacità selettiva. Tale capacità negli organismi unicellulari si esplica solo all'atto dell'introduzione del cibo nella cellula; nei Metazoi superiori, il vaglio e la ricerca di sostanze utili a fini alimentari avvengono, soprattutto, ad opera di recettori specializzati, quali l'olfatto e il gusto.

Negli animali che ne sono provvisti, il tubo digerente è un apparato a funzione intermittente. Mentre il lavoro di assorbimento, verosimilmente, s'inizia automaticamente in presenza di sostanze alimentari digerite, la funzione motoria, che serve al rimescolamento e alla progressione dell'alimento, e la funzione secretoria, che porta in campo i succhi adatti per l'opera della d., avvengono: 1) per stimolazione chimica e meccanica locale dell'alimento attraverso riflessi nervosi intramurali; 2) attraverso riflessi nervosi estrinseci e meccanismi umorali ad azione a distanza, che talvolta preparano, innanzi tempo, il tratto digerente al cibo che deve arrivarvi.

Nelle caratteristiche dei fermenti digestivi si osserva una certa adattabilità al tipo di alimento a disposizione. È nota l'enorme adattabilità di certe specie di lievito e di certe specie batteriche (*Escherichia coli*) al substrato alimentare; si può assistere perfino alla comparsa di fermenti nuovi in presenza di substrati nuovi. Anche negli organismi superiori si osserva un certo adattamento a questo riguardo; nei mammiferi con una dieta ricca di glicidi aumenta l'*amilasi pancreatica*, e con una dieta ricca di protidi aumenta la *tripsina*; la *chimosina* gastrica, presente nel lattante, scompare nell'adulto.

La secrezione e la motilità sono controllate da ormoni polipeptidici che vengono prodotti dalla porzione distale dello stomaco e da quella proximale dell'intestino in determinate condizioni.

La mucosa antrale dello stomaco secreta *gastrina*, un polipeptide costituito da 17 aminoacidi e che, principalmente, stimola le cellule oxintiche a produrre *ac. cloridrico*.

La liberazione di gastrina dalla mucosa antrale è controllata dall'acetilcolina dei terminali postgangliari para-

simpatici, in seguito a riflessi cefalici o vago-vagali o più semplicemente intramurali, che si completano senza bisogno di nervi estrinseci.

Questi riflessi locali possono essere iniziati distendendo l'antra o ponendo a contatto della mucosa determinati composti chimici (ad es. etanolo, propanolo normale, glicina, β -alanina e serina). Soluzioni acide invece inibiscono la liberazione di gastrina.

La mucosa del tratto superiore dell'intestino tenue libera *secretina* qualora venga bagnata con soluzioni contenenti acidi, aminoacidi o acidi grassi. L'idrogenione è di gran lunga il più potente stimolatore.

La secretina svolge le seguenti azioni: 1) stimola la secrezione di succo pancreatico e di bicarbonato; 2) stimola la secrezione di succo biliare e di bicarbonato; 3) inibisce la secrezione di acido gastrico stimolata dalla gastrina; 4) inibisce la motilità gastrica.

La parete intestinale secreta inoltre la *colecistochinina-pancreozimina* (un tempo si riteneva che si trattasse di due ormoni distinti).

Questo ormone provoca contrazioni della cistifellea e secrezione di enzimi pancreatici. La sua produzione si verifica in seguito a contatti della mucosa intestinale con acidi grassi e aminoacidi.

V. anche: BILE (II, 2223); BILIARI ACIDI (II, 2226); DIGERENTE APPARATO; DUODENALE SUCCO; ENZIMI; GASTRICO SUCCO; SALIVA; per la fisiologia dei singoli tratti dell'apparato digerente v.: BOCCA (III, 44); INTESTINO TENUE ■ CRASSO; STOMACO.

Bibliografia

- Babsky E. B., Khodorov B. I. et al., *Human Physiology*, 1970, MIR Publ., Moscow.
Davenport H. W., *Physiology of the Digestive Tract*, 1961, Year Book, Chicago.
Gregory R. A., *Secretory Mechanisms of the Gastrointestinal Tract*, 1962, Arnold, London.
Grossman M. I., *Med. Clin. N. Amer.*, 1968, 52, 1297.
Keele C. A., Jepson J. B., Neil E., *Fisiologia applicata di Samson Wright*, 1967, Universo, Roma.
Ruch T. C., Patton H. D. eds., *Physiology and Biophysics*, 1965, Saunders, Philadelphia, London.
Wilson T. H., *Intestinal Absorption*, 1962, Saunders, Philadelphia.

VITTORIO CAPRARO

DIGESTIVI: V. EUPEPTICI.

DIGITALE

F. digitale. - I. digitalis. - T. Digitalis. - S. digital.

SOMMARIO

Introduzione (col. 216). - Cenni storici (col. 217). - Chimica dei glicosidi cardiotattivi (col. 219): Chimica dei glicosidi digitali. - Biogenesi dei glicosidi cardiaci. - Farmacologia (col. 224). - Standardizzazione e analitica (col. 227). - Importanza in medicina e cenni sull'impiego clinico (col. 228). - Terapia quantitativa con glicosidi cardiotattivi (col. 229). - Effetti collaterali e tossici (col. 231).

Introduzione

Il termine *sostanza digitalica* viene adoperato per indicare numerose sostanze naturali e miscele di sostanze agenti sul cuore, le quali non solo derivano tutte dal genere *Digitalis* che dà il nome al gruppo, ma si distinguono anche per una specifica azione tonica sul muscolo cardiaco affaticato. Le specie della digitale appartengono alla famiglia delle *Scrophulariaceae*; se ne distinguono oltre 30, delle quali però solamente due svolgono un ruolo importante in medicina: *Digitalis purpurea* L., che in italiano si chiama d. o digitello, in tedesco è detta *roter Fingerhut*

(ditale rosso), in inglese *foxglove*, e *Digitalis lanata* Ehrh., detta in tedesco *wolliger Fingerhut* (prop. 'ditale lanoso').

L'importanza di queste piante, e precisamente delle loro foglie, per la medicina si basa sul loro contenuto di glicosidi biologicamente assai attivi, aventi tutti una struttura chimica di base fondamentalmente simile.

Secondo la definizione di Reichstein (1952), i glicosidi sono «cicloacetali misti di zuccheri con un alcol, un fenolo o un'ammina». Pertanto in essi si trova uno zucchero (o una sostanza molto simile agli zuccheri) legato attraverso un ponte di ossigeno (legame eterico) ad un radicale organico. Nei glicosidi digitalici, e generalmente nei glicosidi cardiaci, questo radicale è un sistema anulare steroidico, con aggiunto, sempre in posizione 17 β , un anello pentagonale lattonico monoinsaturo. Il legame eterico con lo zucchero parte sempre dall'atomo di carbonio 3 dell'anello steroidico. La componente priva di zucchero dei glicosidi è detta generalmente *aglicone* o *genina*. Nei glicosidi cardioattivi con la sopra descritta struttura chimica di base il complesso formato dalla genina assieme all'anello lattonico in C 17 viene detto *cardenolide*, e in alcuni casi *bufadienolide*. Oltre ai più frequenti «O-glicosidi», cioè quelli che tra la genina e lo zucchero hanno un ponte di ossigeno, ve ne sono più raramente altri, nei quali l'atomo di ossigeno è sostituito da un atomo di azoto, di solfo o di carbonio, e che vengono indicati col termine N-, S- o C-glicosidi. Secondo Reichstein, peraltro, almeno per i C-glicosidi sarebbe preferibile usare il termine «composti glicosilici», poiché in genere le proprietà di queste sostanze, in particolare la scindibilità in genina e zucchero, si discostano notevolmente da quelle dei glicosidi normali (tab. I).

Cenni storici

Il nome *Digitalis* fu introdotto nel 1543 da Leonhardt Fuchs di Tubinga nel suo «New Kreuterbuch», ma soltanto nel XVIII sec. si pervenne ad una conoscenza più approfondita di essa.

Nel continente europeo la *D. purpurea*, importata dall'Inghilterra, si è acclimatata relativamente tardi. Nella seconda metà del XVIII sec. i medici inglesi William Withering ed Erasmus Darwin (nonno di Ch. Darwin) sottoposero la pianta ad una sperimentazione in vista di un suo possibile impiego terapeutico. Una notevole risonanza ebbe la relazione di Withering, nel 1785, il cui titolo era: «An Account of the Foxglove and Some of Its Medical Uses: with Practical Remarks on Dropsy and Other Diseases». Withering riconobbe e studiò a fondo l'azione del medicamento nell'idropisia, che ancora non era riconosciuta come una manifestazione dell'insufficienza cardiaca. Sin d'allora egli mise anche in evidenza il rallentamento del battito cardiaco dopo terapia digitalica. Ma, nonostante le esatte indicazioni fornite da Withering, questa terapia non ebbe negli anni successivi uno sviluppo favorevole, in parte perché il farmaco veniva impiegato al di fuori dello stretto campo delle indicazioni fornite da Withering e non dava quindi risultati, in parte perché non ci si atteneva ai dosaggi prescritti, in parte infine perché venivano impiegati probabilmente anche preparati inattivi, dato che non si aveva la possibilità di saggiarne l'efficacia.

Così, la prima metà del XIX sec. fu caratterizzata, per quanto riguarda la d., da un arresto o addirittura da un regresso nelle sue applicazioni terapeutiche. A poco a poco, però, con l'ulteriore sviluppo della fitochimica e della fisiologia e con l'istituzione della farmacologia quale scienza a sé stante e, infine, attraverso successi e insuccessi, lo studio della d. fu ripreso. Venne considerato in particolare il rallentamento del polso, e se ne riconobbe anche, almeno in parte, l'azione sul cuore. Nel 1878 l'indicazione clinica della d., quale medicamento principe nell'insufficienza cardiaca e nelle sue manifestazioni, fu per la prima volta ampiamente delineata.

A questo periodo appartengono anche i parziali successi dei tentativi di isolare chimicamente il principio attivo (Ho-

TAB. I. FORMULA GENERALE DEI GLICOSIDI CARDIACI



Nel «glicoside genuino» l'ultima molecola di zucchero è glicosio.

Nell'«eteroside» le molecole di digitossoso normalmente contenute nei glicosidi digitalici sono sostituite da alcuni radicali zuccherini.

molle e Quevenne, 1845-1851; Nativelle, 1869). Nel frattempo anche in altre piante furono trovati composti con analoghe caratteristiche farmacodinamiche (v. DIGITALOIDI). Attraverso un faticoso e minuzioso lavoro si pervenne all'isolamento e, infine, al chiarimento della costituzione chimica e sterica della molecola.

Va ricordato a questo proposito che proprio le indagini sui principi attivi contenuti nella *D. purpurea* furono stimulate particolarmente dal fatto che nel XX sec. la ricerca s'indirizzò verso una nuova specie di d. venuta alla ribalta: *D. lanata* Ehrh., poiché i suoi glicosidi si dimostrarono più adatti ad essere cristallizzati. I lavori fondamentali su questa specie digitalica, originaria dei paesi balcanici, dell'Ungheria e dell'Austria, furono effettuati dai ricercatori svizzeri Stoll e Kreis, ma già all'inizio del XIX sec., come ha riportato alla memoria il botanico Pollacci di Pavia nel 1939, il medico italiano Brera aveva impiegato nella pratica professionale una specie di d. coltivata nell'orto botanico di Pavia, e colà denominata *Digitalis epiglottidea* Brera. Più tardi questa specie si dimostrò identica a *D. lanata* Ehrh. Brera constatò che essa era «più efficace» della d. «di origine nordica» (*D. purpurea*). A quel tempo però la *D. lanata* non raggiunse una grande importanza, e solo dopo ca. un secolo Morris, nel 1917 in America, e Toni e Tognioli, nel 1918 a Modena, confermarono la scoperta di Brera.

Si può indicare all'incirca nell'anno 1930 il momento in cui la *D. lanata* fece il suo ingresso nel «mondo delle piante contenenti glicosidi cardiaci», giacché a partire da quell'anno cominciarono a comparire i primi lavori sulle sostanze attive in essa contenute e sulle loro caratteristiche chimiche, farmacologiche e cliniche.

Nel 1930 Sidney Smith isolò un glicoside di nuovo genere, la *digossina*, che riuscì a separare in una genina, la digossigenina, e 3 molecole di digitossoso. Ulteriore luce sul principale glicoside portarono Stoll e Kreis nel 1933, riuscendo a chiarire anche la composizione dei glicosidi e la loro stretta parentela con i *purpurea*-glicosidi.

I decenni successivi furono caratterizzati da indagini chimiche sempre più ampie e approfondite che fecero rapidi progressi specialmente grazie ai metodi cromatografici (v. sotto: *standardizzazione e analitica*).

Parallelamente procedette anche lo studio sistematico dell'effetto di queste sostanze, complesse e difficili da ottenersi in forma pura, sul cuore degli animali e dell'uomo. Furono

stabiliti i criteri essenziali per un trattamento glicosidico ottimale e costante in tutti i suoi parametri. In questi lavori si sono avvantaggiate vicendevolmente da un lato la metodologia e l'analisi chimica, dall'altro l'esperienza terapeutica.

Per contro, tutti gli sforzi fatti per pervenire a composti completamente sintetici e quindi più facilmente disponibili, e probabilmente anche più efficaci, si devono per ora ritenere non riusciti, di modo che bisogna ancora ricorrere alla difficile e instabile estrazione dalle piante.

Nella trattazione che segue verranno discusse soltanto le due specie digitaliche, *D. purpurea* e *D. lanata*, mentre si rimanda alla voce DIGITALOIDI per i composti cardenolidici e bufadienolidici derivanti da altre piante e importanti in terapia.

Chimica dei glicosidi cardioattivi

Chimica dei glicosidi digitalici

Per esporre nel modo più chiaro e comprensibile la chimica dei glicosidi cardiaci, ne descriveremo, come esempio, il più « semplice », la digitossina, nella quale si possono individuare tre componenti specifiche dei glicosidi cardiaci (fig. 1):

- la porzione steroidea;
 - la componente zuccherina, costituita da 3 molecole del monosaccaride digitossoso legate tra loro a catena;
 - un anello lattonico insaturo (anello butenolidico).
- Gli zuccheri sono sempre collegati, in legame emiacetalico, con l'anello steroideo in corrispondenza dell'atomo C 3; l'anello butenolidico è sempre legato all'atomo C 17 dell'anello steroideo.

Questa grossolana struttura di base si trova in tutti i glicosidi cardioattivi della *d.* finora conosciuti. Sono tuttavia possibili numerose varianti:

1) l'anello steroideo, il quale possiede in corrispondenza degli atomi C 10 e 13 un gruppo metilico, e in C 14 un gruppo ossidrilico libero (cosiddetta « serie A »), può avere ulteriori gruppi ossidrilici in posizione elettiva (C 12, C 16); si hanno in tal modo le cosiddette serie B, C, D (tab. II);

2) la normale catena zuccherina (3 molecole di digitossoso) può essere esterificata con un gruppo acetilico in corrispondenza di C 15' (della 3^a molecola di zucchero), e può possedere in aggiunta una molecola di glicosio in C 16'.

Questi glicosidi con 4 zuccheri sono detti « glicosidi genuini » perché si trovano di preferenza nelle piante viventi. Peraltro, secondo Kaiser, è errata l'opinione che nelle piante viventi si trovino solamente glicosidi genuini (o « primari »), e che la demolizione si verifichi soltanto dopo che le foglie siano state raccolte; anche le foglie refrigerate in azoto al momento del raccolto conterrebbero dal 10 al 20% di glicosidi secondari.

3) Quanto detto ai punti 1) e 2) non esaurisce le condizioni necessarie per l'efficacia terapeutica, in quanto anche i glicosidi cardiaci sono costruzioni spaziali, e la disposizione degli atomi di C nei singoli anelli, come pure la disposizione degli anelli tra loro (forma *cis* e forma *trans*), nonché la reciproca collocazione (α -, β -) degli atomi di idrogeno e dei radicali (gruppi OH e gruppi CH₃) hanno spesso importanza determinante per l'azione sul cuore. Ciò vale anche per la disposizione spaziale dell'anello butenolidico in corrispondenza di C 17: l'azione cardiaca è presente solo quando l'anello è in posizione β , vale a dire quando nella formula di struttura (fig. 3) questo è disposto sporgente verso l'alto rispetto alla superficie del foglio.

Per quanto riguarda i glicosidi che possiedono un anello cumalinico invece di uno butenolidico, v. alla voce DIGITALOIDI.

Ulteriori varianti nei glicosidi digitalici sono, da una parte, la serie E (= 16-formilgitossine) che fu scoperta solo nel 1955/56 e che ha notevolmente arricchito la conoscenza sui glicosidi digitalici grazie ai metodi di cromatografia su carta sviluppati da Kaiser, dall'altra, quei glicosidi nei quali lo zucchero non è il digitossoso, come lo strospeptide, il *Digitalinum verum*, la verodossina, etc. (cfr. tab. II).

Fino al 1966 sono stati isolati o dimostrati 63 glicosidi in *D. lanata*, 30 glicosidi in *D. purpurea*. I più importanti sono raccolti e brevemente caratterizzati nella tab. II.

Sotto il profilo terapeutico, nel corso del tempo hanno acquistato importanza i glicosidi qui sotto illustrati, in base non soltanto all'*optimum* d'attività, ma anche alla stabilità e quindi all'attendibilità dell'effetto, nonché alle possibilità tecniche di ottenere nella quantità necessaria i composti presenti in bassa concentrazione.

1. *Digitossina*. - Questo glicoside secondario, che si può ottenere dalla *D. purpurea* e dalla *D. lanata*, è il glicoside digitalico « classico »; è stato ottenuto in forma cristallina per la prima volta nel 1869 dal farmacista francese Claude-Adolphe Nativelle, il quale, ossessionato dalla sua idea, per 25 anni lavorò alla purificazione della sostanza, finché riuscì nel suo intento. In diversi paesi la digitossina (Digimerck®; Digitalina Nativelle®) ha costituito per decenni l'unico glicoside cardiaco puro di *D. purpurea*; essa cristallizza in piccoli bastoncini rettangolari incolori, ed ha sapore molto amaro. Citiamo inoltre un derivato della digitossina, l'acetildigitossina (Acylandid®).

2. *Gitossina (16-idrossidigitossina)*. - Si ottiene da *D. purpurea* in quantità almeno uguale o maggiore della digitossina; non è però utilizzabile a scopo terapeutico a causa della sua insolubilità e minima assorbibilità da

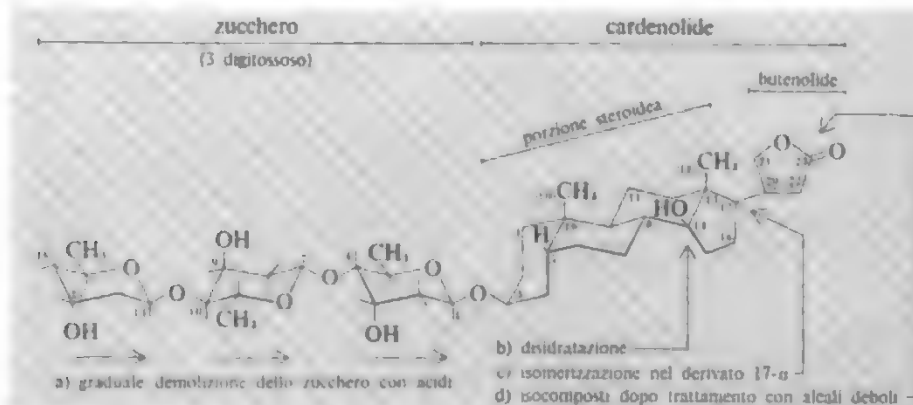


Fig. 1. Stereoformula della digitossina, in cui sono evidenziate le tre componenti della molecola: lo zucchero, la porzione steroidea, l'anello lattonico. Queste tre componenti sono interessate dalle reazioni di decomposizione esemplificate in a-d.

TAB. II. GLICOSIDI DI DIGITALIS PURPUREA E DIGITALIS LANATA
(scelti secondo la quantità contenuta nelle foglie)

(Secondo F. Kaiser)

Glicoside	Si trova prevalentemente in:	Genina struttura car- denolidica: a- nello cis-trans- cis, gruppi OH in C-3 e C-14. Inoltre gruppi OH in:	Formula bruta del glicoside	Zucchero	Residui acilici
Diginatina	<i>D. lanata</i>	C-12, C-16	$C_{47}H_{84}O_{13}$	3 digitossoso	—
Digitalinum verum	<i>D. lanata e purpurea</i>	C-16	$C_{36}H_{56}O_{14}$	1 digitaloso, 1 glicosio	—
Digitossina	<i>D. purpurea</i>	—	$C_{41}H_{64}O_{12}$	3 digitossoso	—
Digossina	<i>D. lanata</i>	C-12	$C_{41}H_{64}O_{14}$	3 digitossoso	—
Gitalossina	<i>D. purpurea</i>	C-16	$C_{42}H_{64}O_{13}$	3 digitossoso	1 formile (in C-16)
Gitossina	»	C-16	$C_{41}H_{64}O_{14}$	3 digitossoso	—
Glico-digifucoside	<i>D. lanata</i>	—	$C_{35}H_{54}O_{12}$	1 fucoso, 1 glicosio	—
Glico-digitossigenin- glicometiloside	»	—	$C_{33}H_{54}O_{13}$	1 glicometiloso, 1 glicosio	—
Glico-digossigenin- bisdigitossoside	»	C-12	$C_{41}H_{64}O_{16}$	2 digitossoso, 1 glicosio	—
Glico-evatromonoside	»	—	$C_{33}H_{54}O_{12}$	1 digitossoso, 1 glicosio	—
Glico-gitalossina	<i>D. purpurea</i>	C-16	$C_{48}H_{74}O_{20}$	3 digitossoso, 1 glicosio	1 formile (in C-16)
Glico-gitossoside	<i>D. lanata</i>	C-16	$C_{33}H_{54}O_{13}$	1 digitossoso, 1 glicosio	—
Glico-lanadossina	»	C-16	$C_{36}H_{54}O_{14}$	1 digitossoso, 1 glicosio	1 formile (in C-16)
Glico-verodossina	<i>D. lanata e purpurea</i>	C-16	$C_{37}H_{56}O_{14}$	1 digitaloso, 1 glicosio	1 formile (in C-16)
Lanadossina	<i>D. lanata</i>	C-16	$C_{36}H_{54}O_9$	1 digitossoso	1 formile (in C-16)
Lanatoside A	»	—	$C_{48}H_{76}O_{18}$	3 digitossoso, 1 glicosio	1 acetile (in C-15')
Lanatoside B	»	C-16	$C_{48}H_{76}O_{20}$	3 digitossoso, 1 glicosio	1 acetile (in C-15')
Lanatoside C	»	C-12	$C_{48}H_{76}O_{20}$	3 digitossoso, 1 glicosio	1 acetile (in C-15')
Lanatoside D	»	C-12, C-16	$C_{48}H_{76}O_{21}$	3 digitossoso, 1 glicosio	1 acetile (in C-15')
Lanatoside E	»	C-16	$C_{50}H_{76}O_{21}$	3 digitossoso, 1 glicosio	1 acetile (C-15') 1 formile (C-16)
Neo-glico-digifucoside	»	—	$C_{35}H_{54}O_{13}$	1 fucoso (in collegamento 1,2), 1 glicosio	—
Purpureaglicoside A	<i>D. purpurea</i>	—	$C_{47}H_{74}O_{18}$	3 digitossoso, 1 glicosio	—
» B	»	C-16	$C_{47}H_{74}O_{19}$	3 digitossoso, 1 glicosio	—
Strospeside	<i>D. lanata e purpurea</i>	C-16	$C_{36}H_{54}O_9$	1 digitaloso	—
Verodossina	<i>D. purpurea</i>	C-16	$C_{31}H_{44}O_{10}$	1 digitaloso, 1 glicosio	1 formile (in C-16)

I glicosidi importanti sotto il profilo medico-terapeutico sono scritti in corsivo.

parte del tratto gastrointestinale. Anche la *gitalossina* (o 16-O-formilgitossina), che si trova insieme ad essa, nonostante le sue più favorevoli caratteristiche di solubilità e assorbibilità, è poco utilizzabile a causa della sua scarsa stabilità. Le acetilgitossine hanno invece valore terapeutico (v. sotto).

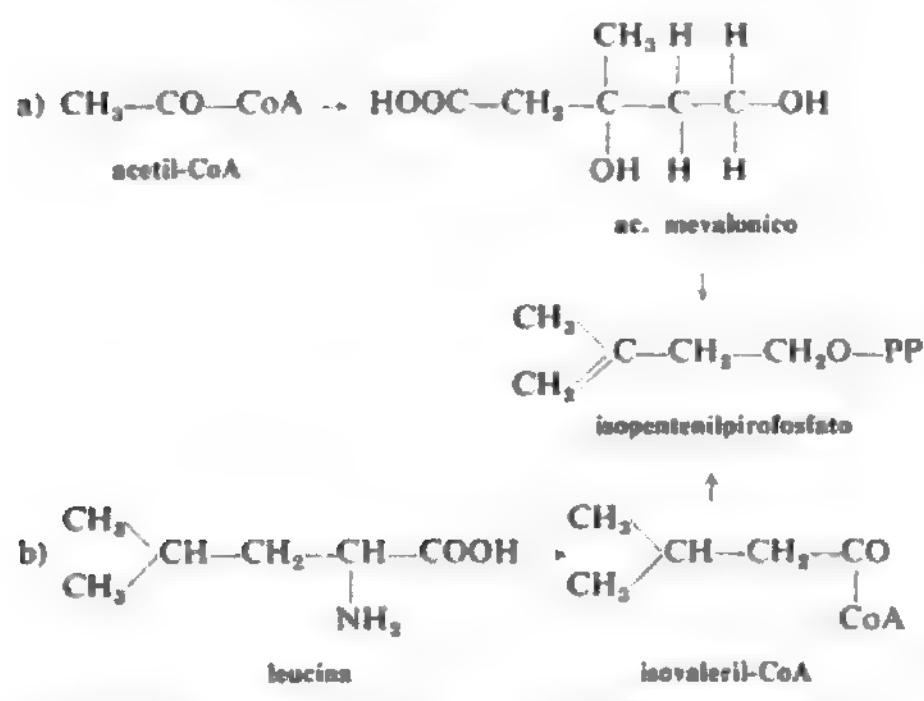
3. *Digossina* (12-idrossidigitossina). — È un isomero della gitossina, e come questa possiede un atomo d'ossigeno in più della digitossina. Si trova come glicoside secondario nella *D. lanata* e appartiene alla serie C, che manca invece ai preparati di *D. purpurea*. La digossina è stata dimostrata e studiata da S. Smith nel 1930 come primo glicoside della *D. lanata*. Il corrispondente glicoside « genuino », vale a dire il lanatoside C, contenente in più 1 molecola di glicosio e un gruppo acetilico collegato in posizione 3 della molecola di digitossoso, è stato ottenuto puro

per la prima volta nel 1933 da Stoll e Kreis da una miscela dei 3 lanatosidi a cristallizzazione isomorfa A, B e C della *D. lanata*. Anche questo glicoside trova ampia applicazione in terapia (Digomal®; Lanorale®; Lanoxin®, etc.).

Questi sono i cardiotonici della d. che vengono più spesso adoperati. Inoltre, trovano utilizzazione terapeutica anche la miscela naturale dei tre lanatosidi A, B e C (Digilanid®), e il desacetillanatoside C, prevalentemente per uso iniettivo (Cedilanid® fiale).

Recentemente però hanno acquistato una certa importanza terapeutica anche composti acetilici di diversi glicosidi: β-acetildigossina (Cedigossina®), una digossina in cui è acetilato il gruppo ossidrilico dell'atomo di carbonio 16' (nella 3ª molecola di digitossoso); composti acetilici della gitossina che non è utilizzabile come tale (penta-

TAB. III. BIOSINTESI DELL'ISOPENTENIL-PIROFOSFATO



cetilgitossina o pengitossina [Pentagit®], pentaformilgitossina e 16-acetilgitossina). Si segnala la β-metilgitossina o medigossina (Lanitop®).

Biogenesi dei glicosidi cardiaci

In considerazione della struttura di base fondamentale eguale di questi composti, ha destato di recente particolare interesse il problema della loro formazione nelle rispettive piante (biogenesi). Oggi sappiamo che la formazione della componente steroidica dei glicosidi avviene allo stesso modo di quella della sterina.

Per la formazione di un importante prodotto intermedio nel processo di biosintesi, l'isopentenilpirofosfato, si conoscono essenzialmente due vie:

a) dall'acetilcoenzima A attraverso l'ac. mevalonico ovvero il mevalonlatrone;

b) dalla leucina, attraverso l'isovalerilcoenzima A (tab. III).

Mediante un processo di polimerizzazione si forma quindi farnesilpirofosfato con 15 atomi di carbonio, dal quale, per condensazione « testa-a-testa » di due molecole, si forma lo squalene, importantissimo in biochimica. Questo carboidrato ha una catena carboniosa contenente 6 doppi legami ($\text{C}_{30}\text{H}_{50}$) e fu isolato fin dal 1906 dall'olio di fegato di squalo e di merluzzo. Nel 1929 è stata chiarita la sua costituzione chimica, e nel 1931 lo si è per la prima volta sintetizzato in laboratorio.

L'ulteriore processo di biosintesi è stato chiarito nel 1959: lo squalene è capace di disporsi in un sistema a 4 anelli, la cui struttura di base è il ciclopentanoperidrofenantrene. Alimentando piante di d. con ac. mevalonico a diversa marcatura radioattiva, e demolendo quindi gli

steroidi isolati da queste piante, Leete è riuscito ad accertare la provenienza degli elementi costitutivi del sistema anulare, e a dimostrare come esso si formi dalle 6 molecole dell'ac. mevalonico (fig. 2). Le 6 aree delimitate in questa figura contengono ciascuna un sistema a 5 atomi di carbonio di struttura isoprenica, derivante dall'ac. mevalonico. In questa maniera si vengono a formare, come primi composti steroidici dimostrabili, il lanosterolo e il cicloartenolo ad esso molto affine. La catena laterale in corrispondenza di C 17 viene quindi demolita fino a 2 atomi di carbonio, con formazione di composti pregnanici, i quali sono stati più volte isolati da piante digitaliche giovani, come precursori del cardenolide. Per la formazione dell'anello lattonico completo occorrono ancora 2 atomi di carbonio, i quali traggono origine dall'acetato (ovvero, acetil-o-malonilcoenzima A). Ad es. v. fig. 3.

Sul momento in cui avvengono l'unione dello zucchero con la genina e l'introduzione in posizione C 14 del gruppo ossidrilico importante per l'effetto terapeutico, non abbiamo per ora sicure conoscenze.

Farmacologia

I glicosidi digitalici hanno una spiccata elettività di fissazione per il muscolo cardiaco. Essi, una volta fissati nel cuore, vi restano legati per lungo tempo, per cui i loro effetti perdurano anche dopo averne sospeso la somministrazione. La lenta eliminazione dei digitalici porta alla possibilità di accumulo, e di conseguenza ad intossicazione. I glicosidi digitalici hanno anche un'altra caratteristica: essi esplicano i loro effetti dopo un certo periodo di latenza. Fatte queste premesse, passiamo ad esaminare gli effetti svolti dalla d. sul cuore:

1) aumento della forza di contrazione sistolica (azione inotropica positiva);

2) rallentamento della frequenza (azione cronotropa negativa);

3) rallentamento della trasmissione degli stimoli per la contrazione ventricolare (azione dromotropa negativa);

4) prolungamento del periodo refrattario (azione batmotropa negativa).

Queste varie azioni, associandosi, portano da un lato ad un aumento della gittata sistolica e della pressione sanguigna e ad una diminuzione del residuo sistolico e del tempo di circolazione, e dall'altro ad un'inibizione della conduzione atrioventricolare.

Le altre azioni della d. che possono contribuire al trattamento dello scompenso cardiaco, ma probabilmente con minore efficacia, sono un'azione diuretica diretta sul tubulo renale e una diminuzione della frequenza cardiaca per esaltazione del tono vagale.

Nell'ECG compaiono, sotto l'influenza dell'azione digitalica, un appiattimento dell'onda T e un abbassamento del tratto S-T (azione diretta sul muscolo cardiaco); in più un accorciamento della distanza Q-T in seguito ad un più rapido decorso delle contrazioni sistoliche, e anche un prolungamento dell'intervallo P-Q come espressione della diminuzione della velocità di conduzione (v. sotto).

Il meccanismo d'azione dei glicosidi digitalici non è completamente chiarito. Tuttavia alcune possibili spiegazioni possono essere avanzate sulla base dei loro effetti sui sistemi energetici che stanno alla base della contrazione cardiaca.

Sotto il profilo biochimico, l'insufficienza cardiaca consiste nel fatto che l'energia, di per sé stessa disponibile, non può essere sufficientemente sfruttata, e il muscolo cardiaco non è più capace, o lo è solo in misura

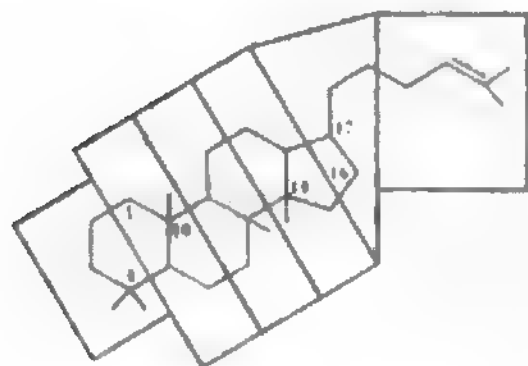


Fig. 2. Biogenesi della componente steroidica dei glicosidi cardiaci secondo Leete. Per la spiegazione, v. testo.

incompleta, di trasformare l'energia in lavoro di contrazione. Non si tratta quindi di un'insufficienza energetica, nella quale si giunge facilmente all'esaurimento attraverso il consumo e l'insufficiente ricostituzione delle riserve energetiche, bensì di un'insufficienza derivante dal lavoro antieconomico del miocardio. Pressoché tutti gli stati patologici del cuore sfociano prima o poi nell'insufficienza. Poiché il cuore deve svolgere il suo lavoro senza sosta, e durante tutto il corso della vita non può mai concedersi riposo, i processi biochimici del miocardio debbono svolgersi con la massima precisione, poiché anche piccole alterazioni del ciclo metabolico portano in un tempo più o meno breve a gravi conseguenze. D'altra parte, è proprio questa incessante attività che rende assai difficile lo studio dei singoli processi. A tal fine hanno avuto particolare significato, negli ultimi decenni, le ricerche sulle attività enzimatiche a livello della membrana della fibrocellula miocardica, e sugli spostamenti ionici all'interno e all'esterno di essa.

Poiché, in questo campo, alle sostanze digitaliche spetta un'azione del tutto specifica, è stato profondamente studiato il loro rapporto con i cationi più importanti, in particolare K^+ , Na^+ e Ca^{2+} . È necessario richiamare qui alcuni importanti concetti.

Il tasso di glicosidi nel sangue è determinante per la possibilità d'azione dei glicosidi stessi. Il glicoside deve quindi poter entrare nel sangue, o per iniezione o per assorbimento dal tratto gastrointestinale. Naturalmente, anche a questo riguardo i singoli glicosidi presentano differenze tra loro, dovute, ad es., alla diversa solubilità in acqua o in ambiente lipoideo.

Prima, però, che il glicoside sia entrato nel sangue o nella fibrocellula cardiaca, esso è esposto, già durante il percorso, al pericolo della demolizione enzimatica, ad es. da parte del fegato, o eventualmente da parte degli enzimi della parete intestinale. Il processo di questa demolizione, vale a dire « il destino dei glicosidi cardiaci nell'organismo », è noto per alcuni di essi, in particolare per la digitossina. Da una parte, ha luogo una progressiva demolizione a genina, la quale passa rapidamente alla forma *epi* inattiva, viene trasformata in prodotto eliminabile con l'urina come glicuronato o solfato polare, e quindi eliminata; d'altra parte, sono possibili anche idrossilazioni in corrispondenza del sistema steroideo, donde maggiore idrosolubilità e quindi eliminazione. Così, ad es., la digitossina viene in parte trasformata nel ratto (il processo è dimostrabile del resto anche nell'uomo) in 12-idrossidigitossina (digossina), che a sua volta viene demolita a genina attraverso successive separazioni degli zuccheri. I glicosidi con residui acilici, come ad es. gruppi acetilici, possono in certi casi agire sull'insufficienza cardiaca soltanto dopo essere stati desacetilati dall'organismo (*drug latentiation*). La diversa velocità di tutte queste reazioni produce differenze quantitative dell'effetto dei diversi glicosidi, in particolare per ciò che

riguarda la durata d'azione (persistenza). Ciò avviene, ad es., nel caso della pentacetilgitossina (pengitossina). E in questo modo è anche possibile modificare l'azione.

Fatte queste premesse, dobbiamo spiegare come si realizza l'effetto terapeutico nella fibrocellula miocardica a livello molecolare. Secondo Repke nei glicosidi è opportuno distinguere (fig. 1):

1) il *gruppo funzionale*, rappresentato dall'anello lattonico, il quale determina il *tipo* dell'azione (sul muscolo cardiaco);

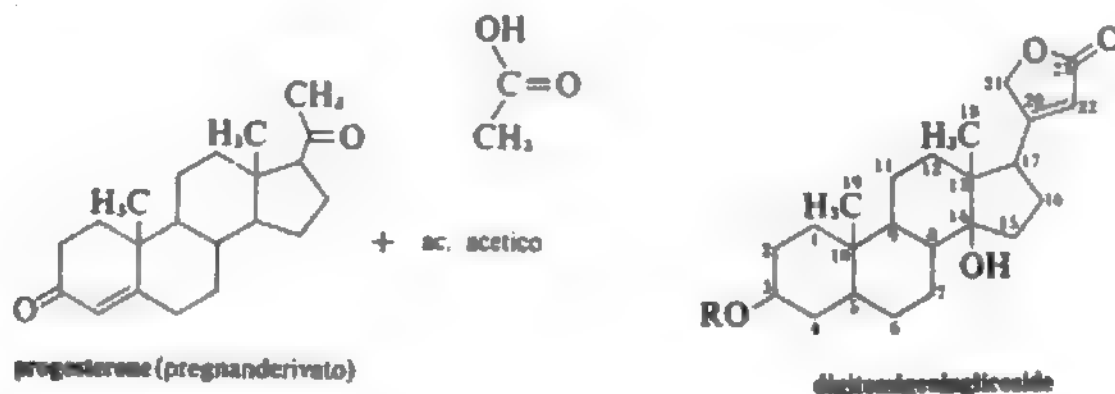
2) il *gruppo di fissazione*, rappresentato dal nucleo steroideo, il quale determina la *specificità* e l'*intensità* dell'azione;

3) il *gruppo coadiuvante*, che chimicamente è la componente zuccherina, il quale influenza nell'organismo la ripartizione della sostanza tra spazio extracellulare e spazio intracellulare, ed è determinante per la *detossificazione* e per l'eliminazione.

Ricerche sulla biotrasformazione, sulle differenze della sensibilità alla d. e su altri aspetti farmacodinamici hanno portato alla conclusione che l'effetto sul cuore si esplica attraverso un legame più o meno stabile dei glicosidi a un recettore della membrana della cellula miocardica, il che produce modificazioni qualitative e quantitative degli scambi ionici tra gli spazi extra- e intracellulari. In condizioni normali, tra l'interno della cellula e lo spazio intercellulare esiste una differenza di potenziale di -80 mV, di modo che al mantenimento di un ambiente relativamente povero di ioni Na^+ nella cellula, in confronto allo spazio extracellulare ricco di ioni Na^+ , si oppone, oltre al gradiente di concentrazione, anche il gradiente del potenziale elettrico. L'energia necessaria per il mantenimento di questa differenza viene fornita dalla *ATP-asi di membrana* localizzata nella parete cellulare, oppure dall'*ATP-asi di trasporto ionico* (I A), mediante la liberazione di « fosfati ricchi d'energia » dall'ac. adenosintrifosforico (ATP). Se l'azione dell'I A è troppo energica, si ha un impoverimento di Na^+ nella cellula. Per effetto dei glicosidi cardiaci si ha un'azione di freno sull'I A, attraverso un'inibizione competitiva dell'afflusso di ioni K^+ nella cellula, e quindi una normalizzazione della concentrazione di ioni Na^+ . Dal canto loro, gli ioni Na^+ , probabilmente attraverso un meccanismo di scambio, liberano dal legame organico ioni Ca^{2+} , i quali migliorano l'attivazione dell'actomiosina, producono un aumento e una migliore utilizzazione dei fosfati ricchi d'energia e, sotto il profilo meccanico, aumentano la velocità e la forza della contrazione miocardica, producendo in tal modo l'effetto terapeutico. Attraverso il ritmico scambio tra ioni Ca^{2+} e calcio in legame organico vengono probabilmente prodotti gli allungamenti e accorciamenti « a cannocchiale » delle fibrille di actomiosina, i quali caratterizzano esteriormente il lavoro muscolare.

Finora sono stati escogitati numerosi « modelli » di questo « trasporto ionico attivo »; tuttavia sui fenomeni

Fig. 3. Affinità tra progesterone (pregnanderivato) e cardenolide. L'anello lattonico del cardenolide si forma per azione dell'acetilcoenzima A sul substrato.



TAB. IV. VALORI DI R_f DI ALCUNI GLICOSIDI (CROMATOLOGRAFIA ASCENDENTE SU CARTA SCHLEICHER F SCHUELL 2043 C mg/l IMPREGNATA CON FORMAMIDE)

In xilolo-metiletilchetone 1:1 saturazione formamidica (« Kaiser I »)		In cloroformio-tetraidrofurano- formamide 50:50:6,5 (« Kaiser II »)	
	$R_f \times 100$		$R_f \times 100$
acetildigitossina $\alpha + \beta$	90-95	lanatoside A	85
digitossina	69	stroseside	61
acetildigitossina- β	64	purpureaglicoside A	50
acetildigitossina- α	59	lanatoside B	47
acetildigitossina- α	39	lanatoside C	33
gitossina	29	purpureaglicoside B	19
digossina	16	<i>Digitalinum verum</i>	16
stroseside	8	desacetilanoside C	13

metabolici a livello molecolare molte questioni rimangono ancora aperte.

Standardizzazione e analitica

Ancora nella seconda metà del xx sec. non era possibile, senza grande dispendio, determinare esattamente il contenuto di glicosidi nelle foglie di d., negli estratti e nei preparati galenici, come non era possibile standardizzare i preparati.

La necessità di conoscere almeno approssimativamente il valore dell'attività ha portato a procedimenti di standardizzazione su animali, nei quali però, generalmente, non veniva saggiato il valore terapeutico bensì la tossicità. Inizialmente venne impiegata la rana (Houghton, 1898), la quale, essendo un animale da esperimento di basso costo, veniva adoperata per determinazioni in serie. I relativi metodi entrarono nelle farmacopee, ma oggi praticamente non vengono più utilizzati. Oltre a numerosi altri animali (cavia, coniglio, piccione, cuore embrionale di pollo, dafnie) ha acquistato particolare importanza, come animale da esperimento, il gatto, perché l'effetto sul cuore di gatto offre talune limitate possibilità di confronto con l'impiego terapeutico nell'uomo (Hatcher, 1910).

Il rapido sviluppo della cromatografia nel periodo successivo al 1950 ha fatto fare un importante passo in avanti nel campo dei digitalici, per quanto riguarda la dimostrazione e la separazione di piccole quantità di glicosidi. In particolare, i metodi messi a punto da Kaiser nel 1955 non solo hanno portato alla scoperta di numerosi nuovi glicosidi, ma hanno anche reso possibile la loro determinazione quantitativa e hanno contribuito in misura sostanziale all'analisi strutturale.

I diversi valori di R_f permettono di differenziare vari glicosidi con il metodo della cromatografia ascendente (tab. IV).

L'intero spettro dei più importanti glicosidi di purpurea e di lanata comunemente usati si può rappresentare mediante cromatografia in strato sottile su una piastra con gel di silice G « Merck », con buona separazione nella seguente fase mobile:

cloroformio-metanolo 82,5 : 17,5. Le chiazze glicosidiche si presentano dal basso verso l'alto nella successione: purpureaglicoside B/ purpureaglicoside A/ lanatoside C/ lanatoside B/ lanatoside A / gitossina / digitossina / acetilgitossina α/β / acetildigitossina α/β .

La visualizzazione delle chiazze in luce U. V. si fa tanto nella cromatografia su carta che in quella in strato sottile. I cromatogrammi vengono sottoposti ad essiccazione completa e spruzzati con un reattivo a base di ac. tricloracetico e cloramina. Dopo aver nuovamente essiccato, i glicosidi digitossigeninici (serie A) presentano un'intensa colorazione gialla; i glicosidi gitossigeninici e digossigeninici (serie B, rispettivamente C) presentano una colorazione azzurra scarsamente differenziata.

Per la determinazione fotometrica dei glicosidi digitalici in soluzione si prestano, fra le altre, reazioni cromatiche con xantidolo secondo Pesz (colorazione rosso-violetto) basate sulla colorazione degli zuccheri 2-desossi (digitossosi) oppure con ac. 3,5-dinitrobenzoico secondo Kedde (colorazione azzurro-violetto), da ricondurre a una reazione cromatica dell'anello butenolidico.

Importanza in medicina e cenni sull'impiego clinico

L'insufficienza cardiaca, di qualsiasi origine essa sia, è una sindrome tipica, la cui espressione consiste in determinate turbe che diminuiscono la prestazione cardiaca in modo transitorio, duraturo o anche permanente.

L'armamentario farmacologico possiede pochi medicinali in grado di contribuire in maniera altrettanto decisiva alla conservazione della vita come i glicosidi digitalici in tutti gli stadi dell'insufficienza cardiaca. Si tratta però di una terapia del tutto *specific*, che va impiegata sempre dopo una precisa diagnosi, quando è in atto un'insufficienza che si esprime con le seguenti manifestazioni: accumulo di acqua nei tessuti (edema), stasi polmonare, stasi epatica, ascite, dispnea, meteorismo, nicturia (v. CUORE, *terapia dell'insufficienza o scompenso cardiaco*).

L'effetto clinico della d. sul cuore umano ammalato si manifesta con: 1) contrazione più completa; 2) maggiore produzione di forza; 3) abbreviamento della sistole, che ha per conseguenza un allungamento della diastole, che rappresenta la fase di ripristino del muscolo cardiaco.

La d. *non modifica* il consumo di ossigeno da parte del cuore indebolito. Al contrario, nei malati di cuore in trattamento digitalico il consumo di ossigeno aumenta sotto carico, così come avviene anche nel sano senza d. L'essenza dell'azione digitalica non è una più elevata produzione di energia, bensì un più elevato grado di rendimento con la stessa quantità di energia.

Se si considera il quadro clinico dell'insufficienza cardiaca sotto il profilo della gravità, emergono le seguenti indicazioni nei confronti dell'insufficienza *lieve*, *media* e *grave*.

L'*insufficienza lieve* può venir rimossa senza ricorrere a farmaci, solo col riposo e con particolari cautele. Si può, comunque, ritenere che con i digitalici il paziente abbia maggiori possibilità di vita attiva. In questo caso si possono impiegare anche glicosidi che non si accumulano nell'organismo e la cui somministrazione non richiede le cautele che sono necessarie per altri che invece si accumulano.

L'*insufficienza media* richiede riposo, dieta e glicosidi cardiaci. Per quanto si possano ancora sostituire i glicosidi con i diuretici, ciò non è generalmente fattibile per la possibilità che insorgano squilibri elettrolitici.

L'*insufficienza grave* impone un trattamento combinato: riposo, dieta, glicosidi cardiaci e diuretici. Come gravi s'intendono le seguenti situazioni: casi di ripetuti scompensi, insufficienza sinistra con asma cardiaco, grave stasi nel circolo polmonare e nel grande circolo.

Oltre che nel trattamento dello scompenso cardiaco, la d. trova indicazione nella terapia delle aritmie di origine atriale (v. FIBRILLAZIONE E FLUTTER).

TAB. V. DOSAGGI PER ALCUNI GLICOSIDI PURI

	lanatoside C endovena orale		digossina endovena orale		pengitossina endovena orale		digitossina orale
Tasso efficace	2 mg	5 mg	2 mg	3 mg	2,7 mg	4,4 mg	2 mg
Quota di assorbimento	—	40 %	—	65 %	—	62 %	100 %
Quota di estinzione	20%		20%		10%		7 %
<i>Saturazione di media rapidità:</i>							
1° giorno	1,0 mg	2,5 mg	1,0 mg	1,5 mg	1,0 mg	1,6 mg	1,0 mg
2° giorno	0,6 mg	1,5 mg	0,6 mg	0,9 mg	0,75 mg	1,2 mg	0,6 mg
3° giorno	0,5 mg	1,25 mg	0,5 mg	0,7 mg	0,75 mg	1,2 mg	0,3 mg
4° giorno	0,5 mg	1,25 mg	0,5 mg	0,7 mg	0,5 mg	0,8 mg	0,3 mg
5° giorno	0,5 mg	1,25 mg	0,5 mg	0,7 mg	0,5 mg	0,8 mg	0,3 mg
dopo il 6° giorno dose di mantenimento	0,4 mg	1,0 mg	0,4 mg	0,6 mg	0,25 mg	0,4 mg	0,15 mg

N.B. I valori individuali oscillano tra il 50 e il 200% dei valori indicati.

Terapia quantitativa con glicosidi cardioattivi

Poiché i risultati delle prove sugli animali forniscono risultati solo approssimativi e di carattere essenzialmente orientativo, e poiché i singoli pazienti dimostrano una diversa sensibilità ai glicosidi, ogni buon trattamento a base di digitalici è ancora sempre, nel singolo caso, un esperimento farmacologico. Anche se, per lo più, si ritiene che l'azione dei vari glicosidi usati in terapia sia, per principio, quantitativamente uguale o per lo meno molto simile, va sempre tenuta presente la frase di Augsberger (1954): « All'affermazione che ogni glicoside può tutto, bisogna recisamente controbattere: non è vero che ogni glicoside possa fare tutto ugualmente bene e con la stessa facilità. Quando si conoscono bene diversi glicosidi, ci si rende conto che esistono delle indicazioni specifiche ».

Con l'introduzione di nuovi concetti, Augsberger ha fornito valide direttive per una terapia glicosidica su basi quantitative.

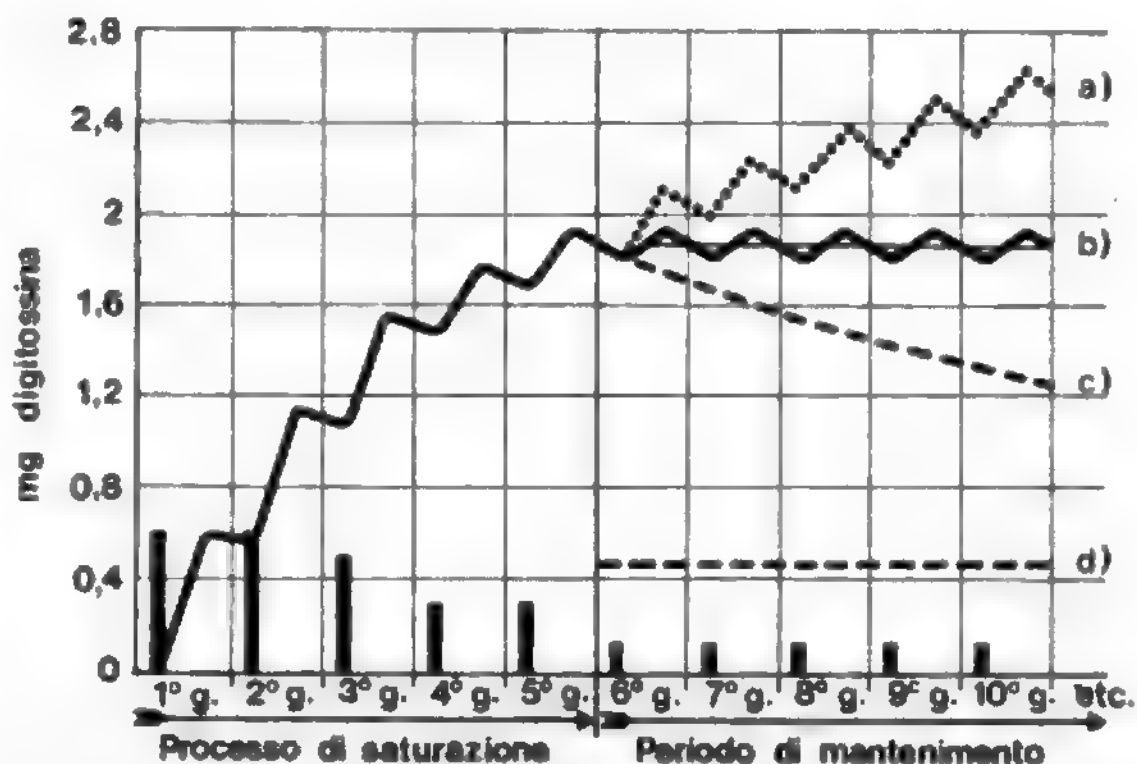
Il *tasso efficace* indica, in mg, la quantità del singolo glicoside che, una volta raggiunta la saturazione del cuore, permette di ottenere uno stato di compenso. Esso dà la misura dell'effetto reale, e dev'essere individuato per ogni singolo caso.

Il *tasso efficace medio* è perciò soltanto un valore di orientamento molto approssimativo e gli scostamenti dal valore medio sono frequenti.

La *quota di assorbimento* sta ad indicare la percentuale del glicoside somministrato per bocca che viene assorbita dal tratto gastroenterico.

La *quota di estinzione*, espressa per lo più in percen-

Fig. 4. Andamento schematico del processo di saturazione glicosidica e successivo decorso con dosaggio corretto (mantenimento, b) e con dosaggi errati (a, c). La terapia viene generalmente condotta in maniera che il malato riceva all'inizio alte dosi di glicoside (generalmente 0,6-0,8 mg al giorno) fino a raggiungere il compenso; quando si è vicini al punto di saturazione glicosidica la dose viene ridotta. In base alla durata di questo « processo di saturazione », alla quantità delle dosi, alla perdita giornaliera di azione, che è di circa il 7% per la digitossina, si può determinare il tasso efficace di mantenimento (curva b). La curva a) mostra l'ipotetico andamento del tasso se, una volta instauratosi il compenso, vengono ulteriormente somministrati 0,3 mg al giorno: si giungerebbe in definitiva nella zona dell'« accumulo tossico ». La curva c) mostra l'andamento ipotetico del tasso se, una volta raggiunto il compenso, si sospende del tutto il glicoside. Quando il livello scende al 25% del tasso efficace di mantenimento (punto di intersezione delle curve c) e d) [ovviamente fuori del margine destro dello schema]), bisogna aspettarsi di nuovo lo scompenso.



tuale, indica la quota di glicoside che, senza nuovo apporto, va perduta giornalmente. Essa è una misura della perdita giornaliera di attività per demolizione ed eliminazione. Questo valore è notevolmente costante per ciascun glicoside:

$$\frac{\text{tasso efficace individuale} \times \text{quota di estinzione}}{100} \quad \text{dose di}$$

mantenimento.

La *quota di persistenza*, che è l'inverso della quota di estinzione, esprime la quota giornaliera di glicoside che, dopo un giorno, è ancora attiva nell'organismo (azione residua per giorno).

La *dose di mantenimento* esprime, in mg, la quantità del singolo glicoside che, dopo saturazione, è giornalmente necessaria per mantenere tale condizione.

A questo riguardo può impiegarsi, quale linea direttiva per una saturazione glicosidica di media rapidità, la tab. V, prendendo peraltro in considerazione la capacità di risposta individuale del cuore (v. CUORE, IV, 1875).

Il diagramma indicato nella fig. 4 mostra l'andamento di un tale processo di saturazione e di mantenimento con digitossina.

Effetti collaterali e tossici

A causa dello scarso margine terapeutico delle sostanze digitaliche, insorgono più di frequente che con molti altri medicinali azioni collaterali indesiderate, anche con medi dosaggi. Le alte dosi sono molto vicine a quelle tossiche. Inoltre i glicosidi, per lo più a lenta eliminazione, permangono a lungo nell'organismo; se la dose introdotta giornalmente è più elevata di quella demolita, il livello del farmaco raggiunge a poco a poco la dose tossica, per cui nel corso di trattamenti prolungati insorgono facilmente reazioni tossiche.

Appare conveniente schematizzare la tossicologia da d. in tre principali quadri clinici, e cioè: *effetto digitalico*, *intossicazione da d.* e *avvelenamento da d.*

Per *effetto digitalico* s'intendono quelle alterazioni elettrocardiografiche caratteristiche, seppure non rigidamente costanti, che compaiono in corso di terapia digitalica; è improprio, almeno dal punto di vista clinico, considerare tali alterazioni come segni di tossicità, in quanto esse accompagnano il miglioramento della funzionalità cardiaca indotto dalla d. e non implicano pertanto la sospensione del farmaco ma tutt'al più una riduzione della posologia.

Per *intossicazione da d.* intendiamo invece quel complesso di manifestazioni che possono comparire in corso di terapia digitalica e che esercitano un effetto decisamente negativo sull'organismo tutto e sul cuore in particolare.

Il termine *avvelenamento da d.* sta invece ad indicare il quadro clinico che si instaura sia in individui sani che in cardiopatici a seguito dell'ingestione di un'elevata dose di farmaco, in genere un'unica somministrazione, per causa accidentale o più spesso a scopo suicida.

Tale schematizzazione non può essere intesa in senso rigido in quanto esiste un graduale passaggio da attività terapeutica ad effetti tossici, né può essere di aiuto la conoscenza della quantità di farmaco assunto, poiché non vi è un rapporto prevedibile tra quantità di medicamento ed effetti tossici. Vi sono inoltre alcune condizioni organiche che favoriscono l'intossicazione digitalica. L'età avanzata ha indubbiamente un ruolo favorente e così pure le cardiopatie gravi. Gli squilibri elettrolitici e in particolare quelli del potassio (sia come ipo- che come iperkaliemia) hanno notevole importanza e possono facilmente instaurarsi

nel cardiopatico per effetto di diuretici o a seguito di diarrea e vomito indotti dalla stessa d. o da altre cause.

Passando a delineare le principali caratteristiche dei tre quadri clinici, i segni di più comune riscontro dell'effetto digitalico sull'ECG sono rappresentati da un accorciamento dell'intervallo QT e da alterazioni del tratto ST e dell'onda T che tendono ad assumere una direzione opposta a quella del QRS.

L'accorciamento del QT può essere messo in relazione con la maggiore velocità di accorciamento della fibrocellula cardiaca. Le alterazioni del tratto ST consistono in depressioni abbastanza caratteristiche per il loro aspetto « a cucchiaino ». Il punto J è sull'isoelettrica, quindi il tracciato si abbassa fin quando si continua con la branca ascendente dell'onda T, formando con essa un angolo non ottuso come di norma, ma retto o addirittura acuto. L'onda T, nelle derivazioni dove è abitualmente positiva, si appiattisce e quindi s'inverte in una o più derivazioni.

La genesi di tali alterazioni è spiegata nel modo seguente: il processo di ripolarizzazione del miocardio è normalmente più lento negli strati subendocardici e da ciò deriva che l'onda di depolarizzazione (QRS) e l'onda di ripolarizzazione (T) siano dirette nella stessa direzione. Per effetto della d. la ripolarizzazione ventricolare avviene più rapidamente specie a carico degli strati subendocardici, sicché l'ordine cronologico della ripolarizzazione è lo stesso della depolarizzazione, e di conseguenza le onde QRS e T tendono ad assumere direzioni diverse.

L'intossicazione digitalica si manifesta con sintomi cardiaci ed extracardiaci. Tra i primi, di oscura genesi appare l'improvviso aggravamento dello scompenso, cui fa riscontro un miglioramento a seguito della sospensione del farmaco. È un fenomeno non frequente, forse legato

TAB. VI. ARITMIE DA INTOSSICAZIONE DIGITALICA
(da Chung)

1. Disturbi della formazione dello stimolo

- bradicardia, aritmia, tachicardia (rara) sinusali
- blocco senoatriale o arresto del nodo del seno

2. Aritmie sopraventricolari

- tachicardia atriale (parossistica) con o senza blocco atrioventricolare (frequente e caratteristica)
- tachicardia nodale con o senza dissociazione atrioventricolare
- contrazioni premature sopraventricolari e *wandering pacemaker*
- ritmo di scappamento nodale, con o senza dissociazione atrioventricolare (a frequenza ventricolare bassa, sui 40-60 battiti/min)
- flutter, fibrillazione o arresto atriali (rare)

3. Blocchi atrioventricolari

- blocco semplice
- blocco periodico e di grado avanzato (con dissociazione atrioventricolare)
- blocco totale

4. Aritmie ventricolari

- contrazioni premature, spesso con cadenza bigemina e policentriche
- tachicardia ventricolare (parossistica)
- flutter, fibrillazione e arresto ventricolari

alla deplezione potassica o ad azione tossica diretta sulla fibra miocardica. Ma i segni più comuni e allarmanti consistono nella comparsa di turbe del ritmo. La d. può indurre un'ampia gamma di aritmie cardiache con frequenti trapassi da ritmi lenti a ritmi rapidi, e non sempre è agevole stabilire se tali turbe derivino dall'affezione cardiaca o dal farmaco. La tab. VI illustra le aritmie dovute ad intossicazione digitalica.

Le manifestazioni extracardiache dell'intossicazione digitalica riguardano l'apparato gastroenterico e il sistema nervoso. Anoressia e vomito dipendono da un'azione sui centri bulbari; la diarrea era più frequente quando erano d'impiego comune l'infuso, la polvere di foglie e la tintura di d. Tra i sintomi a carico del sistema nervoso figurano vertigini, singhiozzo, sonnolenza, disturbi neuropsichici fino al delirio allucinatorio digitalico, e inoltre parestesie, nevralgie e disturbi visivi.

L'avvelenamento da d. è di osservazione piuttosto rara. Nei soggetti che già assumevano il farmaco in quanto affetti da cardiopatie l'avvelenamento decorre in maniera analoga all'intossicazione. Nei soggetti con miocardio sano che hanno ingerito elevate quantità (sono stati descritti casi fino a 50 mg di digitossina), si osserva una netta prevalenza degli effetti tossici extracardiaci; a carico del cuore si riscontrano turbe della conduzione atrioventricolare ma quasi mai vengono osservati casi di ipereccitabilità ventricolare. Ciò giustifica l'affermazione che la d. rappresenta una pessima arma per suicidarsi, soprattutto per i soggetti con apparato cardiovascolare indenne.

La terapia suggerita da Bloch per tutti i casi di iperdosaggio digitalico è la seguente:

a) sospensione del preparato digitalico;
b) per attenuare le manifestazioni nervose, 0,1 g di fenobarbital oppure 0,2 g di metilfenobarbital *per os*, oppure clorpromazina per via orale o intramuscolare. Assolutamente non morfina!

c) 0,5-1 mg di solfato di atropina sottocute, per eliminare le turbe di trasmissione;

d) nelle manifestazioni di blocco: aminofillina 0,24-0,48 g, lentamente per via endovenosa; oppure 0,025 g di efedrina *per os*, più volte al giorno;

e) sospendere qualsiasi trattamento a base di calcio.

Tali presidi terapeutici sono tuttavia insufficienti quando esista il pericolo che insorga un'aritmia grave. In tali casi è indispensabile ricoverare il paziente in un centro di cardioterapia intensiva, dove col monitoraggio continuo e con gli opportuni apparecchi costantemente pronti per l'uso (*pacemaker*, defibrillatore) è possibile agire tempestivamente anche nel caso di aritmie rapidamente mortali quali l'asistolia o la fibrillazione ventricolare (v. CARDIOTERAPIA INTENSIVA).

Accanto a tali presidi vengono utilizzati tutti i farmaci abitualmente in uso nella terapia delle varie aritmie. Tra questi vanno menzionati l'EDTA (v.), chelante del calcio, che fornisce buoni risultati nel prevenire l'insorgenza di ritmi ectopici e i sali di potassio (3-4 g/die, *per os*) che rappresentano il medicamento principale in caso d'intossicazione digitalica, pur tenendo presente la possibilità di un'ulteriore depressione della conducibilità atrioventricolare.

Bibliografia

- Aiazzi Mancini M., Donatelli L., *Trattato di farmacologia*, 1970 Vallardi, Milano.
Baumgarten G., *Die herzwirksamen Glykoside*, 1963, Thieme, Leipzig.
Bloch H., *Die Herzinsuffizienz in der Praxis*, 1958, Thieme, Stuttgart.

Chung E. K., *Digitalis intoxication*, 1969, Excerpta Medica Found., Amsterdam.

Fieser L. F., Fieser M., *Steroids*, 1959, Reinhold, New York.

Gallotti M., Fellagari C., *Ist. Bot. Pavia*, 1939, IV, 11, 3.

Greeff K., *Probleme der kritischen Prüfung herzwirksamer Glykoside*, 1968, Steinkopf, Darmstadt.

Hais J. M., Macek K., *Handbuch der Papierchromatographie*, 1958 '60, Fischer, Jena.

Kaiser F., *Chem. Ber.*, 1955, 88, 556.

Kaiser F., *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 1966, 299, 263.

Leele E., Gregory H., Gros E. G., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1965, 87, 3475.

Leele E., Gros E. G., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1965, 87, 3479.

Lyon A. F., De Graff A. C., *Digitalis Therapy*, 1967, Mosby, St. Louis.

Paris R., Nativelle C., *Figures pharmaceutiques françaises*, 1953, Masson, Paris.

Reichstein T., *Advances Carbohydr. Chem.*, 1962, 17, 65.

Reichstein T., *Naturwissenschaften*, 1967, 54, 53.

Repke K., *Internist (Berlin)*, 1966, 7, 418.

Repke K., *Verh. Deutsch. Ges. Kreislaufforsch.*, 1959, 290.

Schwiegk H., *Internist (Berlin)*, 1960, 1, 6.

Spitzbarth H., *Herz Kreislauf*, 1969, 187.

Stenius R., *Die Geschichte der Digitalis purpurea bis 1870*, Dissertation, Leipzig 1916.

Stoll A., Renz J., *Verh. Naturforsch. Ges. Basel*, 1956, 67, 392.

Stoll A., Jucker E., in Paech U., Tracey V., *Modern Methods of Plant Analysis*, III, 1955, Springer, Berlin, p. 205.

Withering W., *An Account of the Foxglove and Some of Its Medical Uses*, 1785, London; 1929; 1963, Boehringer, Mannheim.

GÜNTHER BAUMGARTEN

DIGITALI IMPRONTE: v. IDENTIFICAZIONE.

DIGITALOIDI

F. digitaloides. - 1. *digitaloids*. - 1. *Digitaloide*. - s. *digitaloidos*.

Sotto la denominazione di *digitaloidi* si raggruppano composti chimici di origine vegetale che esercitano un'azione specifica digitalisimile sul cuore ed i quali, al pari dei glicosidi digitalici (v. DIGITALE), sono derivati del *ciclopentanoperidrofenantrene* (v.). I glicosidi digitalici ed i d. formano il gruppo omogeneo dei *glicosidi cardiaci* che per ragioni storiche e farmacologiche, ma non per considerazioni chimiche, vengono distinti in *glicosidi digitalici* e negli altri rappresentanti di questa classe, i *digitaloidi*.

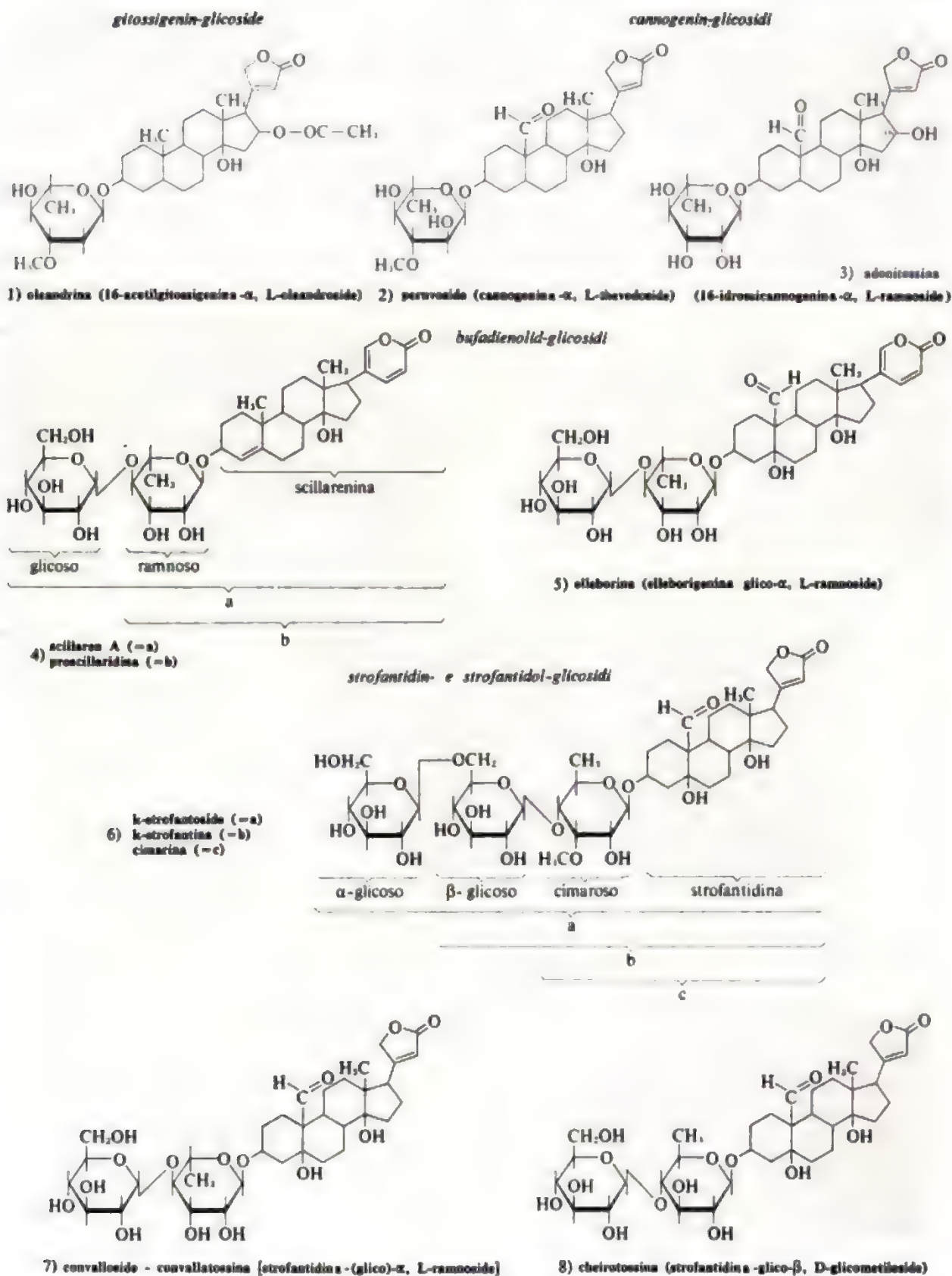
Nell'azione farmacologica infatti i d. presentano alcune particolarità distintive dai glicosidi digitalici; a causa della loro idrosolubilità generalmente maggiore sono scarsamente assorbiti dal tratto gastrointestinale, e perciò debbono in genere venire somministrati a dosaggio più elevato oppure per iniezione. D'altro canto, per la stessa ragione, vengono eliminati con relativa rapidità, per cui l'effetto è generalmente fugace. Il tasso efficace necessario si può raggiungere soprattutto per iniezione endovenosa, e perciò, ad es., l'iniezione di strofantina viene preferita quando il malato abbisogna di rapido soccorso in caso di insufficienza cardiaca grave. Uno stato d'insufficienza può essere curato anche con elevate dosi orali, tuttavia un trattamento stabile della insufficienza cardiaca con d. è raramente attuato.

I d. derivano da famiglie vegetali assai diverse; nella tab. I sono riportate le formule di struttura di quelli usati in terapia.

La tab. II rappresenta l'evoluzione cronologica dell'impiego terapeutico dei digitalici e dei d. nell'arco degli ultimi 150 anni, svolgasi naturalmente più per caso che secondo un piano preciso di ricerca.

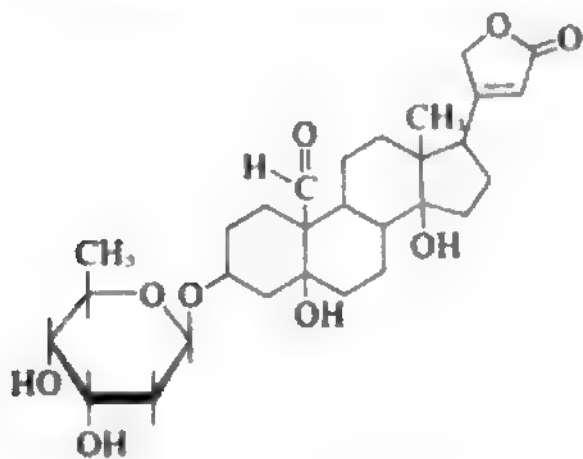
A scopo terapeutico i glicosidi vengono adoperati come sostanze pure, ovvero sotto forma di estratti più o meno standardizzati. Per quanto riguarda la costituzione chimica di base e l'azione sul muscolo cardiaco in stato di

TAB. I. FORMULE DI STRUTTURA DEI DIGITALOIDI

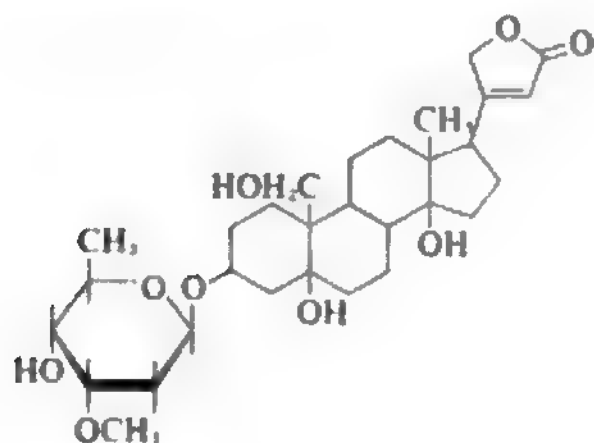


USATI IN TERAPIA

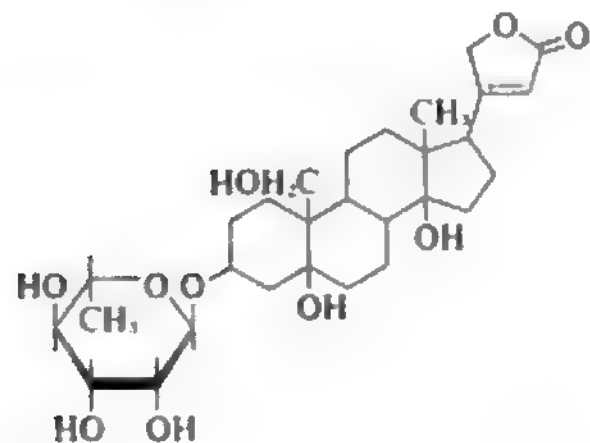
strofantidin- e strofantidol-glicosidi



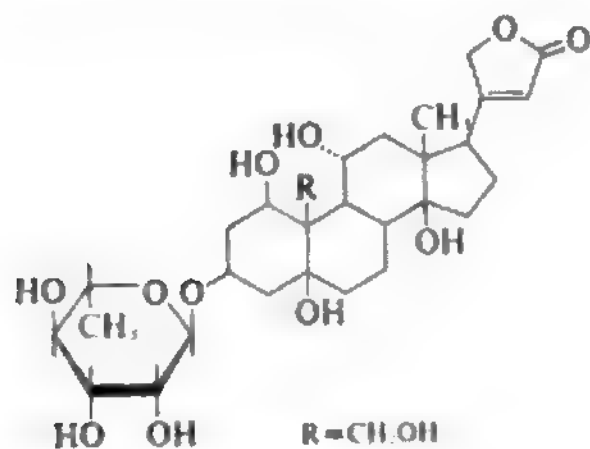
9) elveticoside (strofantidina-β, D-digitosside)



10) cimarlo (strofantidolo-β, D-cimarosside)



11) convallatosolo (strofantidolo-α, L-ramnoside)



12) ouabaina (-g-strofantina) (ouabagenina-α, L-ramnoside)

TAB. II. EVOLUZIONE CRONOLOGICA DELLA SCOPERTA E DELL'IMPIEGO TERAPEUTICO DEI GLICOSIDI CARDIACI

(per le formule v. tab. I)

1785	Introduzione della <i>Digitalis purpurea</i> in terapia (Withering)
1844-56	<i>Convallaria maialis</i> (Walz)
1854	<i>Thevetia nerifolia</i> (peruviana) (Blas)
1865	<i>Helleborus niger</i> (Husemann, Marme)
1865-66	<i>Strophanthus-Pfeilgift</i> (Stevenson) (v. formula 6)
1869	Digitossina cristallizzata (Nativelle) (v. DIGITALE)
1883	<i>Adonis vernalis</i> (Bubnoff)
1883	<i>Nerium oleander</i> /Oleandrina (Schmiedeberg) (v. formula 1)
1888	Ouabaina (G-strofantina) da <i>Acokanthera</i> (Arnaud) (v. formula 12)
1912	<i>Apocynum cannabinum</i> /Cimarina (Taub; Fickewirth) (v. formula 6c)
1927	K-strofantina-β (Jacobs, Hoffmann) (v. formula 6b)
1928	Cimarolo (Jacobs, Hoffmann) (v. formula 10)
1929	Convallatosina (<i>C. maialis</i>) (W. Karrer) (v. formula 7)
1930	Digitossina da <i>Digitalis lanata</i> (Smith) (v. DIGITALE)
1933	Lanatoside A, B, C da <i>D. lanata</i> (Stoll, Kreis) (v. DIGITALE)
1933	Scillaren A, Proscillaridina (Stoll <i>et al.</i>) (v. formule 4a e 4b)
1936	Elleborina (<i>Helleborus niger</i> 1865) (W. Karrer) (v. formula 5)
1937	K-strofantoside (Stoll) (v. formula 6a)
1946	<i>Erysimum helveticum</i> (Jaretsky)
1946/54	<i>Cheiranthus cheiri</i> /Cheirotossina (Reichstein <i>et al.</i>) (v. formula 8)
1947-53	Adonitossina (<i>A. vernalis</i>) (Reichstein <i>et al.</i>) (v. formula 3)
1948	Convallatoside (Reichstein <i>et al.</i>) (v. formula 7)
1954	Convallatosolo (Tschesche) (v. formula 11)
1957	Elveticoside (<i>E. helveticum</i>) (Reichstein <i>et al.</i>) (v. formula 9)
1959	Peruvoside (Rangaswami <i>et al.</i>) (v. formula 2)

scompenso di queste sostanze rimandiamo a quanto è stato detto alle voci DIGITALE e CUORE.

Per l'impiego terapeutico dei d., v. CUORE; ADONIDE; CONVALLARIA; SCILLA; STROFANTO.

Bibliografia

- Bleier W., Kaiser S. *et al.*, *Pharm. Acta Helv.*, 1967, 42, 423.
 Karrer W., *Helv. Chim. Acta*, 1943, 26, 1353.
 Katz A., Reichstein T., *Pharm. Acta Helv.*, 1947, 22, 437.
 Moore J. A., Tamm Ch., Reichstein T., *Helv. Chim. Acta*, 1954, 37, 755.
 Nagata W., Tamm Ch., Reichstein T., *Helv. Chim. Acta*, 1957, 40, 41.
 Rangaswami S., Vohra M. M., *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1960, 126, 412.
 Tschesche R., *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, 1937, 70, 1554.
 Stoll A., Kreis W. *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, 1952, 35, 2495.

GUNTHER BAUMGARTEN

DIGIUNO

DIGIUNO

Sin.: inanizione. - *F.* *Jeûne*; *inanition*. - *I.* *fasting*. - *T.* *Fasten*. - *S.* *ayuno*.

Il digiuno è quello stato particolare in cui l'organismo animale introduce dall'ambiente solamente ossigeno; questo servirà per la combustione di sostanze organiche provenienti essenzialmente dai tessuti in generale e da quelli di deposito in particolare.

La resistenza al d. varia a seconda della specie animale, dell'età, dell'ambiente, della massa corporea. Così, ad es., nell'ambito della stessa specie, gli organismi adulti resistono più lungamente dei giovani, quelli provvisti di più abbondante tessuto adiposo resistono più dei magri, quelli di grande mole più di quelli di piccola mole; gli animali eterotermi, poi, sopportano il d. in modo particolare. Un fatto, però, sembra costante ed è che gli animali di qualsiasi specie muoiono per d. allorché hanno perso ca. il 40% del loro peso.

L'organismo si premunisce per il d. immagazzinando, principalmente sotto forma di grassi saturi, quella parte di alimenti ternari che non viene subito utilizzata a scopo energetico, o per riparare usure tessutali; una seconda riserva, minore per importanza e per peso, è costituita dal glicogeno (v.) immagazzinato nel fegato e nei muscoli.

I limiti di resistenza al d., caratteristici dei mammiferi di piccola e grossa mole, sono largamente superati dagli animali inferiori. Così gli insetti, i molluschi, gli anfibi, i rettili e moltissimi pesci passano intere stagioni digiunando. In fisiologia questo stato di vita quasi latente, che si attua mantenendosi quasi indenne l'integrità funzionale dei diversi apparati, dicesi *ibernazione*; esempi di questo tipo si trovano nei rettili e negli anfibi, i quali cadono in un sonno profondo (*letargo*) per tutto l'inverno, riducendo il loro consumo energetico a quote praticamente trascurabili. Tali eventualità sono possibili anche nella specie umana: esistono suggestivi esempi di *fachiri*, di *isterici* e di *psicopatici*, i quali sembrano gareggiare con gli ibernanti veri e propri.

Un uomo adulto ben nutrito, purché provvisto d'acqua, può vivere, per il resto digiunando, fino a 60-65 giorni, se in condizioni di partenza favorevoli. Col d. il protoplasma si libera di tutto il materiale di riserva che si vi trovi depositato. Secondo Child il d. ha l'ufficio di una rigenerazione o ringiovanimento; egli, infatti, osservò che alcuni animali inferiori vengono ringiovaniti dal d., sicché, dopo, presentano caratteristiche proprie di soggetti giovani con un metabolismo e una respirazione più intensi.

Due condizioni, nella specie umana, indissociabili dallo stato di d., sono il *senso della fame* (v. *FAME*) e il *senso della sete* (v. *SETE*). I primi giorni di d. riescono piuttosto tormentosi, e spesso si accusa senso di nausea; in seguito non si ha più alcuna sensazione penosa all'infuori della fame. Questa però non dura che pochi giorni (3-4) e costituisce il 1° dei periodi che il Luciani ha classicamente descritto nel corso del d. stesso (*periodo della fame*). Esso è caratterizzato solo da una diminuzione graduale del consumo endogeno, con parallela deflessione dei valori della termogenesi. Nel d. mutano profondamente le condizioni metaboliche a seconda che vi sia, o meno, assunzione di acqua; questa, infatti, diminuisce la viscosità del sangue e, idratando i tessuti, diminuisce anche il senso della sete. Siccome, inoltre, le attività fisiche dei tessuti dipendono dalla viscosità del protoplasma, e quelle chimiche dall'acqua presente, sia i processi fisici che quelli chimici della cellula restano sfavorevolmente influenzati dalla mancata assunzione di acqua. Si ha,

perciò, una diminuzione del metabolismo, che può essere seguita da un aumentato catabolismo. Un adulto non può vivere più di 3-5 giorni senza acqua.

Il 2° periodo del d. è quello detto dell'*inanizione fisiologica*; in esso non si riscontrano effettive alterazioni dei vari apparati, ma piuttosto un'autofagia interessante la loro componente mesenchimale che si estrinseca nel dimagrimento, nell'assottigliamento dei muscoli, nella diminuzione del volume dei visceri e in uno stato anemico graduale dei centri nervosi.

Nel 3° stadio, detto dell'*inanizione patologica*, si assiste, infine, all'usura dei singoli tessuti nobili dell'organismo, la quale, però, avviene con rapidità e percentuale varie. Il consumo relativo è massimo nel tessuto adiposo (93%), minore nei muscoli striati e lisci (43-34%), minore ancora negli organi emuntori quali la cute, i reni e i polmoni (32-22%); piccolo nelle ossa (17%); quasi nullo nel sistema nervoso (2%). Il numero di cellule dell'organismo non diminuisce tanto quanto la loro dimensione.

Notevole il fatto che gli organi che compiono il maggior lavoro subiscono le minori perdite di sostanze costitutive, mentre la maggior perdita è a carico di quelli la cui funzione, durante il d., viene poco esercitata. Esempio caratteristico è quello del salmone del Reno che, venendo dal mare nelle migliori condizioni di nutrizione, rimonta il fiume, dove si riproduce e vive per 6-9 mesi senza prendere cibo; durante questo tempo quasi tutto il grasso scompare dal suo corpo e le masse muscolari si riducono enormemente, ma le ghiandole sessuali (tanto il testicolo quanto l'ovaio) si sviluppano moltissimo.

Per quanto riguarda il metabolismo intermedio, durante lo stato di d., e con particolare riferimento alla predetta fase dell'*inanizione fisiologica*, è opportuno riassumere alcuni dati che, per praticità, vengono limitati al ricambio protidico, glicidico e lipidico; si deve però tenere presente che anche nel d., come in altre situazioni fisiopatologiche, i vari costituenti fondamentali della materia, di natura chimica più svariata, tendono ad unificarsi, dal punto di vista chimico, in pochi chetoacidi molto simili tra loro e nell'acetilcoenzima A; si deve ancora tenere presente che dal punto di vista energetico l'energia liberatasi nel corso di queste reazioni viene in parte utilizzata, anche nel d., e conservata praticamente in un unico composto, l'ATP. Nel d. la fase metabolica terminale di protidi, glicidi e lipidi tessutali porta, come nell'animale alimentato, alla formazione di CO₂ e di H₂O mediante le reazioni del ciclo citrico.

1. *Metabolismo protidico*. - Durante le due prime fasi del d. si assiste ad una deflessione progressiva della quota di *azoto urinario totale* escreto fino ad un *minimum*: tale *minimum*, nell'escrezione di azoto, può essere considerato la perdita minima di azoto di cui il corpo è capace; è però possibile che la quantità di proteine catabolizzate sia molto superiore e che l'azoto venga resintetizzato e usato nuovamente, mentre l'energia necessaria per la resintesi potrebbe provenire dall'ossidazione dei materiali ternari e dell'ATP.

Allorché s'inizia la fase dell'*inanizione patologica* si assiste ad un brusco aumento dell'escrezione di azoto attribuito ad accelerata distruzione di proteine corporee che vengono degradate a scopo energetico non essendo più disponibili le riserve di materiali ternari (glicidi e grassi); la lisi proteica avviene con velocità diversa per i vari tessuti; ad es., nel ratto il fegato perde il 40% dei suoi protidi mentre nello stesso periodo il muscolo, la pelle e lo scheletro ne perdono l'8% e il sistema nervoso soltanto il 5%. Questo aumento di escrezione di N è detto premortale: il suo significato non è però del tutto

chiarito perché la morte avviene spesso, in animali messi a d., anche in assenza di esso.

Anche l'escrezione urinaria di *ammoniaca* aumenta nei primi giorni di d., raggiungendo il suo massimo verso l'8° giorno, in parte a causa della modica acidosi conseguente alla combustione di grassi e di proteine. È interessante osservare i rapporti esistenti fra l'eliminazione di ammoniaca e quella dei cationi: progredendo il d., la perdita di Na, K, Ca, Mg si va sempre più riducendo mentre si assiste all'eliminazione preferenziale di ammoniaca poiché l'organismo tende a tesaurizzare le basi. Nel sangue, durante il d., si nota una leggera diminuzione della concentrazione di proteine del plasma, che cade dal 7% ca. al 4-5% ca.

È infine da notare come nei primi giorni di d., quando l'eliminazione di urea aumenta, vi sia, parallelamente, una spiccata iperazotemia, la quale rimane alta anche quando i valori della perdita di urea con l'urina diminuiscono. Questo fenomeno potrebbe essere dovuto sia ad una difficoltà filtrazione renale dell'urea, sia al fatto che il catabolismo proteico diventa più vivace ma del pari più attivi si fanno i processi di fissazione dell'azoto.

2. *Metabolismo glicidico.* - Il materiale che per primo viene consumato nel d. è il *glicogeno*. Ciò accade in tutti gli animali; perciò, nei primi giorni, si hanno alti valori del quoziente respiratorio (v. CALORIMETRIA).

Nell'uomo, durante la 1ª settimana di d., si ha *ipoglicemia*, talora spiccata. Questa è bene apprezzabile in 3ª giornata: e successivamente, in 2ª settimana, sembra attenuarsi leggermente, senza però un ritorno ai valori normoglicemici. Probabilmente è una conseguenza della scomparsa delle riserve di glicogeno dal fegato e dal muscolo, e si verifica molto più apprezzabilmente e precocemente nei bambini. Il fatto metabolico centrale del d. è dunque la necessità di derivare il materiale glicidico dai lipidi, prima, e dalle proteine, dopo. Ciò spiega la forte *chetogenesi* epatica con conseguente *iperchetonemia* (v. CHETONEMIA) e *iperchetonuria*, che è uno dei dati chimici più salienti del quadro del d. L'iperchetonuria è apprezzabile, al massimo, entro la 5ª giornata dall'inizio del d., mentre, successivamente, va diminuendo; ciò esprime la condizione di crescente difficoltà in cui si attua il metabolismo intermedio.

3. *Metabolismo lipidico.* - Successivamente al glicogeno è aggredito il *grasso* (per ca. il 90% del suo quantitativo totale), dimodoché è stato calcolato che esso rappresenta nel d. l'83,8% del materiale consumato, mentre i glicidi ne rappresentano il 3,1% e le proteine il 13,1%. Si assiste, perciò, in un'epoca che varia secondo la mole dell'animale e l'entità dei suoi depositi di grasso, ma sempre in un periodo molto precoce dell'impostazione metabolica del d., ad un fenomeno di imponente mobilitazione del grasso dai tessuti periferici dell'organismo verso gli organi centrali del ricambio, essenzialmente fegato e reni, per essere utilizzato, evidentemente, a scopo energetico. Si vede, così, in questa fase del d., la scomparsa pressoché totale del tessuto adiposo di riserva, specialmente di quello di regioni particolari, come ad es., nell'uomo, la bolla del Bichat, e, contemporaneamente, l'evidenziarsi di una notevole *iperlipemia* con prevalente aumento degli esteri del colesterolo (v.); infine il caratteristico aumento di grassi totali nel fegato e negli organi splanchnici.

Lo studio degli scambi gassosi durante il d. fornisce le indicazioni più immediate sui materiali utilizzati in prevalenza dall'organismo nelle 3 fasi classiche del Luciani, tanto che si potrebbe affermare che i dati del *quoziente respiratorio* (Q.R.) di animale digiunante possono permettere, fino ad un certo punto, di giudicarne la capacità

di resistenza e di prevederne la possibilità di sopravvivenza nel tempo. Infatti il Q.R. è attorno all'unità nei primi giorni di d., quando l'organismo utilizza il glicogeno; scende successivamente a valori compresi tra 0,7 e 0,8 per tutto il periodo di inanizione fisiologica, in cui è ossidato prevalentemente il grasso (v. CALORIMETRIA). È però da notare che l'abnorme chetogenesi può spostare in senso ascendente i valori del Q.R., poiché l'ac. acetacetico e l'ac. β -ossibutirrico spostano il CO₂ dai sistemi tampone coi bicarbonati (v. ACIDO-BASE EQUILIBRIO) di modo che viene eliminata una quantità di CO₂ maggiore di quella calcolabile in base all'ossidazione dei lipidi. Il Q.R., infine, s'innalza ulteriormente allorché il metabolismo energetico (specialmente nella fase terminale dell'inanizione patologica) viene a gravare pressoché totalmente sulle proteine, i cui aminoacidi sono, nella quasi totalità, glicogenetici.

Il *metabolismo basale* (M. B.) e l'intensità delle combustioni in genere vanno, nel d., lentamente attenuandosi. Il M. B., per es., nell'uomo, da 960 kcal ca. per m² e per 24 h si abbassa a 735 kcal ca. al 31° giorno di d.

Anche la *temperatura corporea*, la *frequenza cardiaca* e la *pressione sanguigna* presentano una progressiva diminuzione durante il d.

Bibliografia

Keele C. A., Neil E., *Fisiologia applicata di Samson Wright*, 1967, Universo, Roma.
Spadolini I., *Fisiologia umana*, 1958, 6 ed., UTET, Torino.

CESARE ARDY

DIGIUNO: v. INTESTINO TENUE E CRASSO.

DI GUGLIELMO, MALATTIA DI: v. ERITREMIE.

DIIDROERGOTAMINA: v. SEGALE CORNUTA.

DIIDROSSIFENILALANINA: v. DOPA E DOPAMINA.

5,6-DIIDROSSITRIPTAMINA: v. TRIPTAMINA-5-IDROSSI.

DIIDROSTREPTOMICINA: v. STREPTOMICINA.

DIIDOTIROSINA: v. ANTITIROIDEI FARMACI (II, 405); TIROIDE; TIROXINA.

DILUIZIONE, PROVA DELLA

F. *épreuve de dilution*. - I. *dilution test*. - T. *Verdünnungsversuch*. - S. *prueba de dilución*.

La prova della diluizione come quella della concentrazione (prova di Volhard) è una prova di funzionalità renale rivolta a saggiare l'efficienza del rene a regolare il bilancio idrico e quindi a mantenere l'omeostasi volumetrica dell'organismo; ambedue le prove sono condizionate da un processo comune e cioè dall'assenza o dalla presenza, a livello del tubulo distale, di ADH. Nell'esecuzione di questa ricerca è consigliabile far seguire la p. della d. a quella della concentrazione.

Prima dell'esecuzione della prova è bene sincerarsi che il paziente non sia edematoso oppure disidratato e che non abbia perdite idriche per altre vie (febbre, diarrea, etc.). È buona regola consentire l'assunzione di acqua a volontà il giorno precedente la prova. Questa si esegue nel paziente digiuno dalla sera precedente somministrandogli, previo svuotamento della vescica, 1 l d'acqua di fonte nello spazio di 30 min (500 ml se si tratta di un bambino). Si raccolgono poi campioni di urina ogni ora per 4 h e se ne misura il peso specifico e/o l'osmolarità.

DILUIZIONE

Nei soggetti normali si eliminano nelle quattro ore oltre 900 ml di urina, in gran parte nella 1^a e 2^a h. mentre il peso specifico scende al disotto di 1005 con una osmolarità di 40-70 mosm/l.

La p. della d., che ha in genere un andamento parallelo a quella della concentrazione, risulta alterata oltre che in presenza di insufficienza renale anche in stati di inappropriata secrezione di ADH, di alterazioni circolatorie, epatopatie e insufficienza surrenalica. La prova ha valore discutibile in quanto è possibile avere valori normali anche in presenza di valori di filtrato glomerulare ridotti, purché non al disotto dei 60 cm³/min.

La prova, quando fornisce valori anormali, in assenza di cause extrarenali, è quindi solo indice generico di nefropatia, che per altro non si può escludere in presenza di valori normali di essa.

V. anche: CONCENTRAZIONE, PROVA DELLA (IV, 843); RENE E BACINETTO.

RED.

DIMEFLINA: V. ANALETTICI (I, 1602).

DIMERCAPROLO: V. BAL (II, 1831).

DIMETOSSANATO: V. BECHICI (II, 2174).

DIMETOTIAZINA: V. FENOTIAZINA, DERIVATI DELLA.

DINITRILI

F. *dinitriles*. - I. *dinitriles*. - T. *Dinitrile*. - S. *dinitrilos*.

Sono composti che contengono nelle loro molecola due gruppi —CN (—C N). Sono stati chiamati anche *nitrili degli acidi bibasici*, in quanto possono considerarsi derivati da un diacido organico, per immissione nella sua molecola di due gruppi —CN al posto dei due carbossili (V. anche: NITRILI).

Il più semplice dei dinitrili è il *clanogeno* (CN—CN), d. dell'ac. ossalico. Il termine della serie dei d. che riveste maggiore interesse dal punto di vista farmacologico è il d. *succinico* perché è chimicamente il più stabile e il meno tossico. L'aumento di solfocianuri nelle urine degli animali trattati depone, però, per una liberazione di ac. cianidrico (Heymans ■ Masoin).

I d. si sono rivelati in grado di stimolare *in vitro* la sintesi di nucleoprotidi nelle cellule nervose e di proteggere le cellule stesse dal depauperamento di queste sostanze, essenziali costituenti cellulari, in conseguenza di ripetuti stimoli. Sulla base di questi risultati sperimentali, e forse con troppo semplicismo, i d. sono stati impiegati nel trattamento delle psicosi maniacodepressive lievi, neuropsicastenia, *surmenage* intellettuale, stati ansiosi; le dosi impiegate, riferite al d. *succinico*, si aggirano intorno a 200 mg al giorno (via endovenosa), ma sembrano eccessivamente elevate (Delay e coll., 1949). I risultati clinici sono stati deludenti.

Nel corso della terapia possono verificarsi ipotensione per vasodilatazione periferica e collasso; si osserva anche un certo grado di stimolazione del respiro. Questi effetti secondari sono, probabilmente, dovuti alla liberazione di ac. cianidrico che è ben documentata negli animali (Contessa e Santi) e sono combattuti dall'iniezione endovenosa di iposolfito sodico o di idrossicobalamina. Casi di morte sono stati segnalati in etilisti trattati con d. *succinico*.

Bibliografia

Contessa A. R., Santi R., *Biochem. Pharmacol.*, 1973, 22, 827.
Delay J., Deniker J. et al., *Sem. Hôp.*, 1949, 25, 3959.
Heymans J. F., Masoin P., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1897, 3, 77.

RENATO SANTI

DINITROFENOLI

F. *dinitrophénols*. - I. *dinitrophenols*. - T. *Dinitrophenole*. - S. *dinitrofenoles*.

Composti organici della serie aromatica, risultanti dalla sostituzione nell'anello benzenico (V. BENZENE) di 2 atomi d'idrogeno con 2 gruppi —NO₂ ■ di 1 atomo d'idrogeno con 1 gruppo —OH. A seconda della disposizione reciproca dei 3 gruppi considerati, si possono avere 6 d. isomeri. Di questi, i più studiati sono: il β-, il γ- e, soprattutto, l'α-dinitrofenolo ovvero 2-4 dinitrofenolo.

Intorno al 1935 l'α-d. ebbe un certo successo nel trattamento dell'obesità. In realtà, con l'impiego del farmaco per via orale, è possibile ottenere una riduzione del peso, che, aggiustando opportunamente la dose, può essere anche di 1 kg per settimana. L'azione dipende dal fatto che l'α-d. stimola le reazioni ossidative, mentre i processi assimilativi rimangono immutati.

Questo trattamento fu ben presto abbandonato per la frequenza delle lesioni, soprattutto a carico del fegato, del rene, degli occhi (cataratta) e della cute (dermatite esfoliativa), che le ricerche successive hanno permesso di attribuire all'interferenza su alcuni processi metabolici dei mitocondri. Interagendo specificamente con queste frazioni particolate che sono deputate alla fosforilazione ossidativa, l'α-d. ostacola le reazioni dalle quali dipende la sintesi di molecole ricche di legami fosforici altamente energetici; mancando così l'armonico accoppiamento delle fosforilazioni con le ossidazioni, non si formeranno più i composti capaci di fornire l'energia a molte di quelle reazioni che favoriscono l'anabolismo.

Per questa attività specifica l'α-d. attualmente viene spesso impiegato, assieme ad altri inibitori metabolici, nella ricerca biologica, per individuare alcuni dei processi che dipendono dallo svolgimento regolare della fosforilazione ossidativa: assorbimento intestinale, trasporto tubulare, trasferimento e accumulo dei mediatori a livello dei terminali nervosi, etc.

Un certo interesse hanno destato particolari derivati del d. per il loro possibile impiego come erbicidi: il DNOC o 2-4 dinitro-*o*-cresolo, il DINEX o DNOCHP o 2-4 dinitro-6-*sec*-amilfenolo, il 2-4 dinitrometossibenzolo e il karathane o 2-4 dinitro-6-metileptil-fenil-crotonato. Essi tuttavia manifestano una tossicità elevata anche per i mammiferi (DL₅₀ nel ratto: 30-65 mg/kg).

PIETRO BENIGNO

DIOSSINE

F. *dioxines*. - I. *dioxynes*. - T. *dioxyne*. - S. *diossinas*.

Termine generico che indica una larga serie di composti chimici, tutti caratterizzati dalla presenza di un anello eterociclico costituito da atomi di carbonio e da 2 atomi di ossigeno. Il termine *diossina* è stato usato, impropriamente, per indicare un particolare composto, la 2,3,7,8-tetraclorodibenzoparadiossina (TCDD), che ha suscitato vivo allarme in seguito al grave caso di inquinamento ambientale di una zona della Brianza provocato dalla fuoriuscita di TCDD da un impianto industriale (1976).



La TCDD è una sostanza molto stabile, dotata di elevatissima tossicità per l'uomo e per gli animali (la DL₅₀ è dell'ordine di pochi µg/kg). Gli effetti della sostanza

includono degenerazione epatica e renale, eruzioni cutanee (cloracne), ulcere gastrointestinali, disturbi nervosi, immunodepressione; il suo effetto teratogeno e cancerogenetico è stato comprovato da studi sperimentali. Il meccanismo di azione della TCDD è poco noto, ma è probabile una sua interferenza con vari meccanismi enzimatici vitali.

V. TETRACLORODIBENZOPARADIOSSINA.

Bibliografia

Gribble G. W., *Chemistry*, 1974, 47, 15.

ANGELO SAMPAOLO

DIOTTRIA

F. *dioptrie*. - I. *dioptr*; *dioptré*; *dioptry*. - T. *Dioptrie*. - S. *dioptria*.

La diottria [D] è l'unità di misura di ogni convergenza, quando la distanza focale [f] viene riferita al metro. Dato che $D = 1/f$, il potere convergente D sarà, per la distanza focale di 1 m, $D = 1/1 = 1$ D. Nel calcolo in D le misurazioni vengono riferite non solo alla stessa unità di misura, il metro, ma pure all'indice di rifrazione dell'aria. Precisamente, le distanze vengono divise per l'indice di rifrazione del mezzo ad esse corrispondente (*distanze ridotte secondo Gullstrand*).

V. LENTI E OCCHIALI; V. anche: ASTIGMATISMO (II, 1472); IPERMETROPIA; MIOPIA; PRESBIOPIA.

GIANCARLO CARLEVARO

DIPETALONEMIASI: V. FILARIASI.

DIPHYLLOBOOTHRIUM GENERE

Il genere *Diphyllobothrium* (Cobbold 1858) è un genere di cestodi (v.), classificato nell'ordine degli *Pseudophyllidea*. Le proglottidi sono caratterizzate dalla presenza del poro di parto, attraverso il quale vengono eliminate le uova senza che si abbia il distacco della proglottide. Si tratta di cestodi di grandi dimensioni; lo scolice è allungato, separato dal corpo da un collo sottile; la segmentazione del corpo è marcata; gli organi riproduttori sono semplici.

Specie tipo: *D. latum*, di cui alla voce BOTRIOCEFALOSI si tratta ampiamente. V. anche: CESTODI (III, 1928).

RED.

DIPIPERONE: V. BUTIRROFENONI (III, 458).

DIPIRIDAMOLO: V. CORONARODILATATORI FARMACI (IV, 1122); PIASTRINICI ANTIAGGREGANTI.

DIPLACUSIA

F. *dipacusie*. - I. *dipacusis*. - T. *Dipakusie*. - S. *dipacusia*.

La diplacusia è un'alterazione funzionale acustica, nella quale un suono, o anche un complesso di suoni (ad es., una parola), nel venire percepito, risulta sdoppiato in due suoni differenti per tonalità o per timbro, dandosi due impressioni acustiche distinte. Si distingue una *d. disarmonica* quando i due suoni subiettivi di tonalità diversa sono percepiti contemporaneamente, e una *d. ecotica*, o *ecoacusia*, quando essi vengono percepiti in diversi tempi. La d., inoltre, può essere monoaurale quando il disturbo funzionale ha sede in un solo orecchio; binaurale quando esso interessa, invece, l'uno e l'altro orecchio. La prima è abbastanza rara; più comune la d. disarmonica binaurale.

L'intervallo musicale varia da mezzo tono a due toni nella forma disarmonica propriamente detta (toni disso-

nanti); ma può essere anche di una terza, di una quarta, di un'ottava e in tali casi si parla di una *d. armonica* (toni consonanti). Nella d. ecotica certi toni, o una parola, ovvero la fine di una frase vengono sentiti due volte, a guisa di eco. Da distinguere la vera d. tonale dalla facoltà che hanno alcuni soggetti di percepire in un suono, oltre al tono fondamentale, anche le relative armoniche. La patogenesi della d. non è chiara; essa è stata riscontrata tanto in affezioni dell'orecchio medio quanto in affezioni dell'orecchio interno.

V. anche: AUDIOMETRIA (II, 1591); UDITO.

GIUSEPPE VIDALI*

DIPLEGIA

F. *diplegie*. - I. *diplegia*. - T. *Diplegie*. - S. *diplegia*.

Generalità

In senso lato il termine diplegia viene usato per indicare qualsiasi paralisi che interessi due parti del corpo più o meno rigorosamente simmetriche; in tal senso il concetto viene limitato a tutte le paralisi bilaterali (si parla di d. facciale, brachiale, etc.). Nel caso particolare dei segmenti inferiori è però più generalizzato l'uso del termine *paraplegia* (v.).

Diplegia cerebrale

Si designano con tale nome i disturbi di deficit motorio determinati da lesioni bilaterali del sistema piramidale nel cervello che siano insorte contemporaneamente o successivamente. Così definita, la d. equivale alla somma di due emiplegie, e può presentare le varie modalità semeiologiche che si descrivono nella semplice emiplegia, e che derivano dalla sede dei focolai. Ma nella emiplegia alcune funzioni (respiratorie, fonazione, deglutizione, articolazione della parola) sono risparmiate o quasi, in quanto i muscoli adibiti a tali funzioni ricevono l'innervazione da entrambi gli emisferi cerebrali. Nella d., invece, essendo interrotte o danneggiate le vie motrici corticonucleari di entrambi i lati, le suddette funzioni risultano più o meno disturbate, realizzandosi la cosiddetta sindrome pseudobulbare. E pertanto la d., dal punto di vista fenomenologico, consta di due emiplegie con l'aggiunta di sintomi pseudobulbari.

Negli adulti, specie di età avanzata, l'eventualità più comune è che il soggetto presenti un *ictus* emiplegico (o più *ictus*) in un lato, e successivamente un *ictus* dal lato opposto, in seguito al quale i sintomi paretici diventano bilaterali e si manifesta contemporaneamente la sindrome pseudobulbare (disartria, *facies* inespressiva, disfagia, difficoltà nel tossire, scolo di saliva dalle commessure labiali, incontinenza emozionale, riso e pianto spastici, lieve deficienza mentale). Diversamente dall'andatura falciante degli emiplegici, in questi casi la deambulazione è a piccoli passi.

Alcuni particolari presentano le d. cerebrali infantili le quali, anche per la loro importanza nosografica, verranno trattate nel capitolo seguente.

Diplegia cerebrale infantile

1. *Generalità*. - La terminologia con cui viene designata questa entità morbosa non è univoca: i termini d., tetraplegia, paraplegia spastica, emiplegia doppia sono stati usati indiscriminatamente per indicare la stessa affezione. In effetti, secondo alcuni AA. (Grinker, Bucy e Ford), vi è differenza tra emiplegia doppia e d., in quanto, nella seconda, la paresi prevale agli arti inferiori, mentre, nella prima, prevale agli arti superiori, come nella semplice emiplegia; per l'agnito, invece, i due termini si

equivalgono. Il termine paraplegia spastica, usato per casi del genere, vuol mettere in rilievo, appunto, la prevalenza del disturbo ad entrambi gli arti inferiori, mentre quello di tetraplegia sta a indicare la compromissione dei 4 arti ed è identificabile con quello di emiplegia doppia (Crothers). I termini paraplegia e tetraplegia sono tuttavia più correntemente usati per indicare quadri semeiologici di lesioni del midollo spinale, per il primo al di sopra del rigonfiamento lombare, per il secondo al di sopra di quello cervicale. A tale precisazione terminologica si affianca una precisazione di concetti, in quanto l'emiplegia doppia è causata di regola da traumi della nascita con emorragie macroscopiche bilaterali, mentre la d. cerebrale non avrebbe di regola tale origine (Freud, Collier).

Un'altra questione pregiudiziale concerne l'ammissione o meno di una particolare forma denominata malattia di Little (v. LITTLE, MORBO DI), distinta dalle d.; più volte è stata formulata la proposta di abolire il termine malattia di Little e di adottare quello generico di d. per tutte le encefalopatie con sintomatologia simile. Invece, secondo Wilson, si dovrebbe adottare la denominazione di d. per tutti quei malati che siano apparsi normali alla nascita.

La d. cerebrale può definirsi, dal punto di vista fenomenologico, come uno stato di spasticità bilaterale, generalmente simmetrico, che può essere limitato a una lieve paraplegia o può essere associato a epilessia, idiozia, movimenti involontari e altri disturbi cerebrali (Wilson).

2. *Etiologia.* — Un gran numero di fattori etiologici può agire sul cervello in fase di sviluppo e causare paralisi cerebrale. Dal punto di vista cronologico, questi possono esplicare la loro azione: 1) nel periodo della vita intra-uterina; 2) durante la nascita; 3) nella prima infanzia. Ma vi è disaccordo sulla questione: Ford non ammette il trauma del parto come causa della d. congenita, e della stessa opinione è Collier. Wilson riconosce soltanto i casi insorti a seguito di un'affezione acuta o sviluppantisi senza causa apprezzabile nella prima infanzia.

Adottando la più larga concezione, possono considerarsi molteplici fattori causali: l'eredità è ammissibile quando più membri di una stessa famiglia, in una o successive generazioni, presentino analoga sintomatologia (Ford). Difetti dello sviluppo fetale possono verificarsi per ipossia, causata, ad es., da infarti placentari, o per röntgenterapia durante la gravidanza, o per affezioni di vario genere nel periodo della vita intrauterina. Vanno considerati, inoltre, i traumi della nascita, includendo in questa imprecisa e incompleta denominazione l'ipossia e le emorragie; tali danni non sono immediatamente riconoscibili nel neonato se non disturbano la respirazione o la suzione o non producono letargia e convulsioni (Crothers) e probabilmente molti neonati che subiscono lesioni cerebrali al momento della nascita non presentano, più tardi, sintomi morbosi.

Nel gruppo dei fattori che agiscono dopo la nascita vanno considerate l'ipossia (per atelettasia o altro), le malattie emorragiche, le malattie degenerative (Pelizaeus-Merzbacher, idiozia amaurotica, etc.), le malattie infiammatorie (polioencefaliti, etc.), le lesioni tossiche secondarie a malattie infettive di vario genere. La malattia si presenta più spesso nei prematuri. Sono citati casi di d. associata a cretinismo per deficiente funzione tiroidea (Cerletti e Perusini, McCarrison). Secondo Collier, l'origine dell'affezione è da ricercare in un processo morboso che colpisce il cervello nel suo periodo di sviluppo e quindi esclusivamente nella vita fetale. La causa del processo è ignota. La localizzazione del processo potrebbe essere determinata dall'epoca in cui agisce la causa lesiva.

Questa, se agisce precocemente ed è grave, può colpire indiscriminatamente tutti gli elementi cerebrali dando luogo a sintomatologia clinica gravissima (idiozia, d., cecità); se agisce più tardivamente può colpire alcuni sistemi e risparmiarne altri. Collier ritiene che debbano essere classificate insieme tutte quelle forme cliniche che la degenerazione neuronica primaria con le sue conseguenze (sclerosi generale o lobare atrofica) produce, dalla microcefalia con idiozia, attraverso la gamma estesa delle d. prenatali e postnatali, alle più semplici forme di rigidità paraplegica.

V. anche: ENCEFALOPATIE FETALI E INFANTILI; SPASTICITÀ.

Anatomia patologica

Il substrato anatomopatologico è costituito, come s'intuisce facilmente data la molteplicità delle cause, da lesioni varie ed eterogenee. Vi sono alterazioni vascolari (emorragie, trombosi, embolie), vascoliti luetiche, encefalopatie come complicazione di malattie infettive acute, esiti di meningiti o meningo-encefaliti di vario genere, o di polioencefaliti. D'altro canto, alle d. con decorso progressivo fanno riscontro differenti quadri anatomici, corrispondenti all'idiozia amaurotica, alla sclerosi tuberosa, alle encefaliti demielinizzanti diffuse, alle degenerazioni primarie del sistema piramidale.

Le alterazioni riscontrabili negli stadi tardivi sono di vario tipo: atrofie corticali, aderenze meningoencefaliche, poroencefalia, ematomi, cisti, rammollimenti, sclerosi lobari, microgiria, cicatrici gliali. Il grado delle lesioni macroscopiche spesso non è proporzionato alla gravità della sintomatologia clinica, tanto che è necessario ammettere l'esistenza di alterazioni fini e diffuse, che avrebbero importanza preponderante, secondo Collier. E infatti l'esame microscopico rivela che molte cellule sono degenerate e moltissime scomparse. Ford distingue a tale riguardo: 1) un processo diffuso degenerativo, o sclerosi atrofica lobare; 2) malformazioni grossolane, o difetti di sviluppo; 3) aspetto macroscopico normale, ma alterazioni patologiche dei neuroni e della citoarchitettura.

Sintomatologia

Nel neonato e nella prima infanzia è molto difficile, ma non impossibile, riconoscere l'esistenza di sintomi di lesioni cerebrali; il neonato è, dal punto di vista neurologico, molto incompleto, e lesioni corticali o dei gangli basali possono non influire affatto sul suo comportamento. Nonostante ciò un accurato esame neurologico, eseguibile sin dai primi giorni di vita utilizzando il vasto repertorio di reazioni riflesse e in maniera specifica quelle posturali (riflesso di Landau, di Vojta, di Piper, di Collis, etc.) può evidenziare o indicare come molto probabile una lesione più o meno grave del S. N. C. (Vojta, 1972). Nei mesi successivi si renderanno sempre più evidenti i deficit motori: mancato rotolamento in posizione supina, ritardo nell'acquisizione del controllo del capo e del tronco, difficoltà di utilizzazione di un arto o degli arti di un lato nella motilità spontanea; successivamente vi sarà un ritardo nell'acquisizione della posizione quadrupedica e poi della stazione eretta con difficoltà alla deambulazione (piedi in atteggiamento equino-varo, incrociamiento degli arti inferiori sotto carico, etc.).

Talora i genitori si accorgono improvvisamente di qualche anomalia e il loro racconto può indurre nell'errore di ammettere un inizio acuto della malattia. Nel 2° anno di vita, e più agevolmente in epoca ulteriore, è più facile precisare la natura del disturbo neurologico.

A scopi clinici sono stati distinti 4 tipi: 1) d. semplice; 2) d. con movimenti involontari (atetosi doppia); 3) tipo pseudobulbare; 4) tipi progressivi e familiari (Wilson).

Nel *tipo semplice*, il disturbo è più grave agli arti inferiori e talora limitato a questi; meno grave agli arti superiori e meno ancora alla faccia; ma vi possono essere delle eccezioni in relazione con la localizzazione delle lesioni cerebrali. L'atteggiamento degli arti plegici può ricordare la rigidità da decerebrazione. La deambulazione, quando è possibile, si effettua con gli arti inferiori rigidi come nella paraplegia spastica. Lo spasmo adduttore può essere così intenso da determinare l'andatura a gambe incrociate, cosiddetta «*a forbici*». Lo spasmo è più grave della paralisi e ostacola gravemente l'effettuarsi di movimenti che sarebbero consentiti dalla forza muscolare, spesso abbastanza conservata. I riflessi tendinei sono esaltati e sono provocabili il riflesso di Babinski e gli altri segni di lesione piramidale. I riflessi cutanei addominali sono spesso conservati. Mancano di regola le atrofie, ma si nota sovente una gracilità diffusa. Lesioni di nervi cranici (atrofia ottica, oftalmoplegie, etc.) sono state più volte osservate. Mancano disturbi della sensibilità; raramente è stata riscontrata astereognosia. Convulsioni generalizzate o focali sono presenti nel 30% ca. dei casi (Wilson). Possono raramente constatarsi cecità o emianopsia, o anche sordità. Una deficienza mentale è la regola nelle d., ma se ne può constatare una gamma assai estesa: dalla grave idiozia a un semplice ritardo di sviluppo psichico, fino alla normalità. Disturbi del linguaggio possono andare da un'afasia completa a un ritardo o imperfetto apprendimento.

La *d. con movimenti involontari* è in dipendenza di lesioni più gravi nei gangli della base che nella corteccia. Si osservano movimenti involontari, sia spostanei che nel corso di movimenti volontari, di tipo atetotico o coreo-atetotico, o distonie con atteggiamenti bizzarri di genesi extrapiramidale. Tali ipercinesie prevalgono alle regioni distali degli arti superiori, ma possono interessare qualsiasi segmento corporeo. In molti di tali casi vi è ipotonia, interrotta da spasmi tonici (v. ATETOSI).

Nella *forma pseudobulbare* assumono un particolare rilievo la paresi della lingua, quella del palato molle, delle labbra, della faringe e della laringe. Vi sono, quindi, disartria, disfonia, disfagia di varia gravità. Il riflesso masseterino è abitualmente accentuato. Questo dato e l'assenza di atrofie distinguono questa varietà dalla paralisi bulbare infantile.

Le *d. progressive* sono state osservate eccezionalmente e con relativamente maggiore frequenza su base familiare. Secondo Wilson, la sindrome è chiaramente simile, se non uguale, alla paraplegia spastica familiare, alla sclerosi multipla familiare, ad altre degenerazioni cerebrocellulari.

Le distinzioni premesse fra i vari tipi descritti sono puramente didattiche; il quadro sintomatologico è ovviamente in dipendenza della localizzazione e dell'estensione delle lesioni cerebrali, le quali determinano sia la distribuzione topografica che la varietà dei singoli sintomi. Così le paresi, ordinariamente spastiche, possono essere limitate agli arti inferiori, o interessare anche gli arti superiori e le regioni ad innervazione bulbare con gravità variabile da caso a caso; talora la distribuzione può essere capricciosa e colpire, ad es., entrambi gli arti inferiori e un arto superiore soltanto (triplegia). Dal punto di vista qualitativo i disturbi motori possono essere esclusivamente o prevalentemente di tipo piramidale, o di tipo extrapiramidale, o misti; quando la lesione è diffusa, vi sono complesse associazioni di paresi, rigidità, disturbi

della coordinazione, tanto che spesso non è né possibile né particolarmente utile tentare di analizzare il quadro in modo conclusivo (Crothers).

Prognosi

Nell'infanzia il giudizio circa le possibilità di recupero è difficile (a meno che non sia evidente una grave idiozia) e la prognosi dovrà essere riservata. Col crescere dell'età diviene di fondamentale importanza la determinazione dello stato mentale del soggetto. Si distingueranno, pertanto, 2 categorie: una che comprende i bambini con gravi deficit mentali, in cui qualsiasi terapia è di scarso giovamento perché i soggetti non riusciranno a recuperare abbastanza; l'altra che comprende i bambini con lievi deficit mentali o mentalmente normali in cui si dovrà tentare ogni possibile terapia. Ma una prognosi a lunga scadenza presenta gravi difficoltà: sarà più opportuno farne una limitata e basata su accurate e ripetute osservazioni. Nelle d. progressive la prognosi è più riservata.

Terapia

Alla nascita, e nell'immediato periodo postnatale, il problema è esclusivamente quello di mantenere in vita il neonato. Successivamente, e possibilmente non più tardi del 6°-8° mese, sarà indispensabile iniziare una fisioterapia che non dovrà essere solo passiva, ma essenzialmente «*riflessa*», tale cioè da indurre il bambino a compiere quei movimenti che spontaneamente non esegue per la difficoltà legata al deficit neuromotorio, alle discinesie o all'ipertono. In epoca ulteriore, se le condizioni fisiche e mentali permettono di nutrire qualche speranza, si proseguirà la fisioterapia passiva, che sarà integrata con quella attiva, che richiede, naturalmente, la cooperazione del paziente. Un'adeguata psicoterapia, associata eventualmente ad una didattica speciale, sarà di grande valore: il bambino deve trovare simpatia e incoraggiamenti intorno a sé e avere la possibilità di stringere relazioni con gli altri. Procedimenti ortopedici (apparecchi, tenotomie, trapianti muscolari, correzioni di deformità) troveranno in singoli casi la loro indicazione. La terapia neurochirurgica diretta contro la spasticità (ablazione di aree corticali, ablazione di sezioni della catena simpatica, resezione di un certo numero di radici posteriori [operazione di Foerster], sezione parziale di nervi [operazione di Stoeffel]) è di giovamento piuttosto raramente, e l'indicazione all'intervento deve essere accuratamente vagliata per ogni singolo caso. Recentemente ulteriori tipi di intervento chirurgico sono stati studiati nel tentativo di ovviare alla spasticità e alle discinesie nell'ambito delle paralisi cerebrali infantili. Tra questi i migliori risultati, sebbene ancora al vaglio di un'accurata verifica, sembra stiano ottenendo la *dentatolisi* cerebellare e la *pulvinolisi*, entrambe eseguite per via stereotassica, e delle quali la prima soprattutto trova la sua indicazione più adatta nella d. La somministrazione di farmaci diretti ad attenuare la spasticità e la rigidità extrapiramidale o le ipercinesie (curaro, miorilassanti ad azione centrale, antiparkinsoniani) potrà essere utile, sia per sé che, soprattutto, come preparazione alla fisioterapia e alla cinesiterapia (Denhoff e Bradley). Per l'epilessia, talora associata, valgono le consuete terapie anticonvulsive.

Bibliografia

- Collier J., *Brain*, 1924, 47, 1.
Crothers P., *Cerebral Palsies*, in *Brenneman's Practice of Pediatrics*, IV, 1949, Prior, Hagerstown.
Denhoff E., Bradley C., *New Eng. J. Med.*, 1942, 226, 411.
Ford F. R., *Le malattie del sistema nervoso nell'infanzia e nell'adolescenza*, I, 1971, Piccin, Padova, p. 14.

Fragnito O., *Nozioni di semeiologia e diagnostica neuropatologica*, 1931, UTET, Torino.
 Grinker R. R., Bucy P. C., *Neurology*, 1949, Thomas, Springfield.
 Vojta V., *Z. Orthop.*, 1972, 110, 4.
 Wilson K., *Neurology*, II, 1947, Arnold, London.

ROMEO VIRGILI*

DIPLOCOCCUS GENERE

(gr. 'cocco in coppia')

Il genere *Diplococcus* (Weichselbaum, 1886), con i generi *Streptococcus*, *Pediococcus*, *Leuconostoc* e *Peptostreptococcus*, appartiene alla tribù delle *Streptococceae*, le quali, con le *Lactobacillae*, costituiscono la famiglia delle *Lactobacillaceae*.

Specie tipo è *Diplococcus pneumoniae* Weichselbaum (nome volgare: pneumococco), al quale si riferisce la presente trattazione.

I tassonomisti inglesi lo classificano tuttora come *Streptococcus pneumoniae* a causa della sua somiglianza morfologica e metabolica con individui del genere *Streptococcus*. A differenza, però, degli streptococchi, i pneumococchi sono lisati dalla bile al 10%, sono sensibili all'optochina e posseggono antigeni capsulari tipospecifici, di natura polisaccaridica, che verranno descritti più avanti.

Morfologia

I pneumococchi sono cocchi con diametro di 0,5-0,7 μ ; nella loro disposizione più tipica sono riuniti in coppie, con le estremità adiacenti arrotondate e le estremità opposte appuntite a lancetta; sono capsulati, grampositivi, non acidoresistenti. Nell'escreato, nel pus, nell'essudato sieroso e nei tessuti di organismi ammalati possono presentarsi in corte catene (in particolare il tipo 3) e occasionalmente come cocchi isolati. In coltura la loro tendenza a formare catene viene esaltata in terreni sfavorevoli (particolarmente a basso contenuto di Mg^{2+}) oppure in presenza di anticorpi tipospecifici.

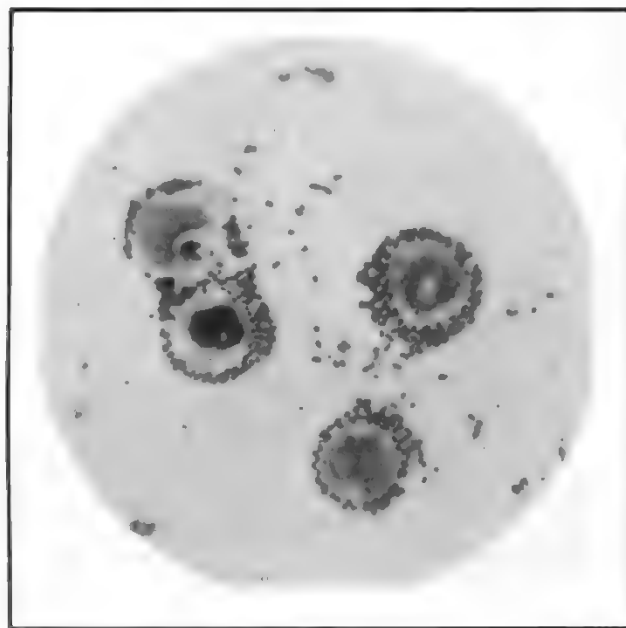


Fig. 1. *D. pneumoniae*. Osservazione microscopica di essudato peritoneale; il processo di fagocitosi è nella prima fase: i diplococchi, per chemiotassi, formano come un anello intorno ai fagociti («corona batterica»).

Durante la fase esponenziale di crescita nei terreni di coltura tutte le cellule sono grampositive, ma col protrarsi dell'incubazione esse diventano prima gramnegative e poi vanno incontro a lisi; ambedue le modificazioni sono dovute ad enzimi autolitici, che vengono inattivati se esposti a 65 °C per 30 min.

La capsula si colora con blu di toluidina e con tionina fenicata; con inchiostro di china appare, sul fondo scuro, come un alone trasparente attorno al corpo batterico più rifrangente; la capsula del tipo 3 si colora metacromaticamente (in rosso) col blu di metilene.

I pneumococchi sono privi di ciglia, quindi immobili. Non sono sporigeni.

Forme L sono state ottenute mediante coltura su terreno solido ipertonico contenente basse concentrazioni di penicillina.

Caratteristiche culturali

I pneumococchi sono aerobi-anaerobi facoltativi. La crescita è favorita dall'incubazione in atmosfera contenente il 10% di CO_2 ; alcuni ceppi addirittura non crescono se non in queste condizioni. La temperatura ottimale di crescita è di 37 °C; generalmente essi non crescono tra i 18 °C e i 22 °C e al di sopra dei 40 °C; sono uccisi dall'esposizione ad una temperatura di 56 °C per 20 min. Il pH ottimale all'inizio della coltura è 7,8.

La crescita su terreni di coltura ordinari è scarsa, ma notevolmente favorita dall'aggiunta di sangue, siero o liquido ascitico e di glicoso. L'ac. lattico che si forma dal metabolismo del glicoso deve essere neutralizzato mediante aggiunta di idrato o bicarbonato di sodio o di carbonato di calcio.

In terreni liquidi i pneumococchi danno intorbidamento più o meno uniforme a seconda che siano capsulati o no; in quest'ultimo caso si osservano più spesso granuli che sedimentano con relativa velocità. Su terreni solidi le colonie possono assumere tre forme: M, mucosa; S (smooth), liscia; R (rough), rugosa. La prima è caratteristica delle forme capsulate: le colonie M sono tonde, lucenti, non pigmentate, trasparenti, «a goccia di rugiada»; il diametro è di 0,5-1,5 mm dopo 24-36 h di incubazione a 37 °C; osservate alla lente esse presentano un rilievo centrale con ondulazioni concentriche periferiche «a pedina di dama». In generale, quanto più abbondante è la capsula, tanto più grosse e mucose sono le colonie: quelle dei tipi 3 e 37, ad es., possono raggiungere il diametro di 3 mm. Le colonie S sono simili alle precedenti, tuttavia meno mucose. Le colonie R, infine, sono più secche. La forma M corrisponde a quella che in passato era stata designata come forma S e rappresenta la fase tipica della specie; la forma S corrisponde a quella già designata R, mentre l'attuale forma R è una variante di descrizione relativamente più recente. Solo la forma M è provvista di capsula e virulenta, ed è quella che abitualmente si isola dagli organismi ammalati; tuttavia, dopo una o più subcolture *in vitro*, si assiste al suo graduale passaggio nella fase S avirulenta.

La dissociazione M→S può verificarsi anche *in vivo*, dato che forme S avirulente possono isolarsi sia da pazienti convalescenti che da animali immunizzati; con la coltura in presenza di siero anti-S o con l'inoculazione di dosi massive nel topino si può riottenere la virulentazione, cioè il passaggio S→M.

Ricordiamo che nel 1928 Griffith, inoculando nei topini una miscela di forme vive avirulente di un tipo e di forme virulente uccise al calore di un altro tipo, ottenne la trasformazione delle prime in forme virulente del secondo tipo. Fu questa la prima osservazione sperimentale del fenomeno della «trasformazione» batterica, il cui significato fu chiarito solo

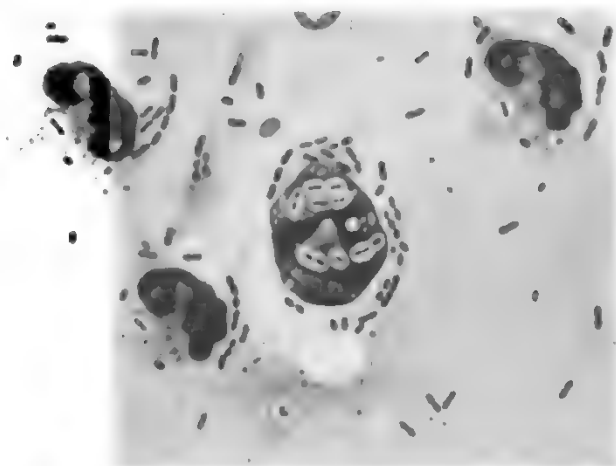


Fig. 2. *D. pneumoniae*. Seconda fase del processo di fagocitosi: i diplococchi, con capsula nettamente evidente, sono inglobati dai fagociti.

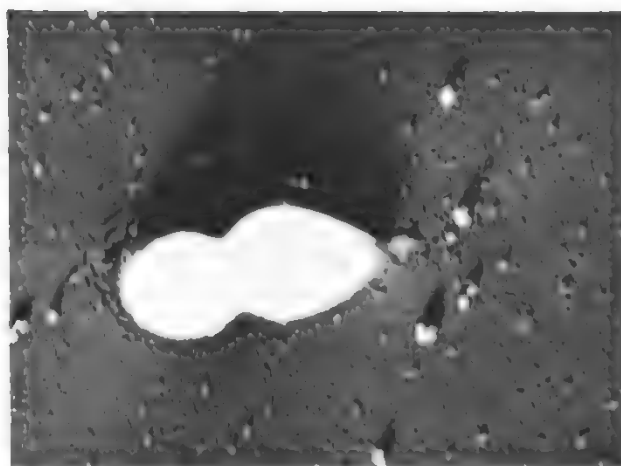


Fig. 3. *D. pneumoniae*. Si rilevi la caratteristica forma lanceolata o a fiamma di candela; fotografia al microscopio elettronico, ca. 18.000 x.

in seguito (1944) da Avery, il quale individuò nel DNA batterico l'agente trasformante (v. *BATTERIOLOGIA, genetica batterica*). È appena il caso di ricordare l'importanza che questa osservazione ha avuto nel campo della genetica, e non solo batterica.

Le colonie cresciute in aerobiosi su agar-sangue sono circondate da una zona di emolisi incompleta dal caratteristico color verde (α -emolisi), che risulta simile a quella di *Str. viridans*; quelle cresciute in anaerobiosi presentano invece emolisi completa (β -emolisi), provocata da una pneumolisina simile alla emolisina O prodotta da *Str. pyogenes*. Quando le colonie invecchiano i loro centri spesso diventano autolitici. I pneumococchi sono germi sprovvisti di catalasi e di perossidasi, quindi non in grado di decomporre il perossido di idrogeno che si accumula nel tempo e che, influenzando negativamente sulla loro vitalità, ne favorisce l'autolisi. A questo inconveniente si può ovviare aggiungendo ai terreni colturali agenti riducenti, quali cisteina e tioglicolato, o anche globuli rossi, quando si vogliano conservare le colture per lungo tempo.

Caratteristiche biochimiche e metaboliche

1. *Solubilità in bile*. - La solubilità in bile, nota fin dal 1900 (Neufeld), è una delle caratteristiche della specie. Il meccanismo di questo fenomeno non è stato ancora chiarito: sembra che la bile, o i sali biliari che ne sono i componenti attivi in questa reazione, non facciano altro che accelerare il naturale processo autolitico che si manifesta nelle brodocolture con l'invecchiamento. Il fenomeno è notevolmente influenzato dalla reazione del mezzo; esso avviene tra pH 6,5 e 8 (pH ottimale 7,6). Altre sostanze, come ad es. la saponina, possono avere il medesimo effetto della bile.

Attualmente alla bile vengono sostituiti i sali biliari, in particolare desossicolato e taurocolato di sodio al 10% (11 gtt su 1 ml di sospensione batterica). È preferibile impiegare sospensioni di germi in soluzione fisiologica piuttosto che colture in terreni liquidi perché le proteine e il glicoso contenuti in questi ultimi possono inibire la reazione, presumibilmente legando i sali biliari. Bisogna inoltre tener presente che la prova è positiva solo per i pneumococchi provvisti di capsula.

2. *Sensibilità all'optochina*. - La sensibilità dei pneumococchi all'optochina (etil-idro-cupreina cloruro), osservata per la prima volta da Morgenroth e Levy nel 1911, serve

tuttora per la differenziazione dagli streptococchi. I pneumococchi infatti sono uccisi da una concentrazione di 1/500.000-1/100.000, mentre gli streptococchi ne richiedono una di 1/5000 o superiore. Tale prova presenta un grande vantaggio nei confronti della precedente, in quanto tutti i pneumococchi, anche quelli sprovvisti di capsula, sono sensibili all'optochina.

3. *Metabolismo glicidico*. - I pneumococchi sono in grado di fermentare glicoso, maltoso, saccaroso, lattoso, raffinoso. La fermentazione dell'inulina, un tempo considerata come prova determinante per la differenziazione dagli streptococchi, è in realtà incostante: infatti solo i ceppi isolati di recente sono in grado di fermentare tale zucchero. Salicina e mannitolo vengono fermentati incostantemente.

4. *Metabolismo proteico*. - I pneumococchi posseggono enzimi che demoliscono le molecole proteiche liberando aminoacidi e piccole quantità di ammoniaca; durante questi processi non si osserva mai formazione di indolo.

5. *Altre caratteristiche*. - I pneumococchi acidificano il latte e spesso lo coagulano. Non liquefanno la gelatina. Non riducono i nitrati.

Struttura antigene

I pneumococchi possiedono 4 tipi di antigene: un antigene capsulare e 3 antigeni somatici. L'antigene capsulare (designato anche come sostanza solubile specifica, SSS) è tipospecifico e serve a differenziare tra loro i diversi tipi immunologici; è di natura polisaccaridica.

Sebbene la composizione in monosaccaridi di molti polisaccaridi capsulari sia conosciuta, solo di pochi (tipi 3, 6, 8) è stata determinata la struttura. Come esempio citiamo il polisaccaride capsulare del pneumococco di tipo 3, nel quale l'unità base disaccaridica che entra nella composizione del polimero è l'ac. cellobiuronico (ac. D-glicuronico + D-glicosio uniti con legame β -1,4 glicosidico). A loro volta queste unità base sono unite tra loro con legame β -1,3 glicosidico.

I polisaccaridi capsulari formano un gel idrofilo sulla superficie dei microrganismi e condizionano, oltre la specificità, anche la virulenza dei sierotipi; questa è tanto maggiore quanto più la capsula è abbondante (ad es. tipo 3); i pneumococchi sprovvisti di capsula non sono virulenti.

DIPLOCOCCUS

Attualmente si conoscono 82 tipi sierologici, suddivisi in 16 gruppi in base alle parentele antigeniche tra loro esistenti (Lund, 1970).

La tipizzazione si basa sul procedimento abituale di agglutinazione in provetta o sulla reazione di *Quellung* (ted. «rigonfiamento») della capsula. Questa reazione avviene quando si mettono a contatto in condizioni ottimali pneumococchi di un determinato tipo con l'antisiero corrispondente: gli anticorpi del siero, combinandosi con i polisaccaridi capsulari sulla superficie del corpo batterico, provocano il rigonfiamento della capsula.

Una reazione di rigonfiamento non specifica può essere provocata da proteine non anticorpali capaci di formare forti legami ionici con i polisaccaridi capsulari ad un determinato pH.

Degli antigeni somatici, due sono speciespecifici: antigene della parete cellulare (sostanza C), che è un aminozucchero, e antigene nucleoproteico situato più profondamente; il terzo, antigene M, anch'esso vicino alla superficie, è una proteina tipospecifica, immunologicamente indipendente dal polisaccaride capsulare tipospecifico.

Reazioni crociate si possono osservare tra alcuni tipi di pneumococchi e microrganismi appartenenti ad altri generi, come ad es.: *Klebsiella*, *Leuconostoc*, *Saccharomyces*, *Meningococcus*, *Gonococcus*, *Salmonella*, *Haemophilus*.

Patogenicità per l'uomo

Tutti i tipi di *D. pneumoniae* identificati possono essere patogeni per l'uomo, ma i tipi 1, 2, 3, 4, 7, 8, 12 e 14 sono quelli che si riscontrano più frequentemente nella pratica clinica. Il tipo 14 determina la polmonite nei bambini, ma è raro negli adulti. È tuttora oscuro il meccanismo con cui i pneumococchi danneggiano i tessuti, non essendo state dimostrate con certezza né la produzione di tossine connesse con la patogenicità, né l'interferenza con i processi metabolici essenziali dell'ospite. Si sa tuttavia che la sostanza capsulare è dotata di funzione aggressiva, essenzialmente paralizzante la fagocitosi; quando un anticorpo ne altera, applicandovisi, la struttura fisicochimica o ne impedisce la formazione, il microrganismo non è più in grado di resistere all'azione dei fagociti. Il pneumococco di tipo 3, provvisto di una capsula particolarmente spessa e quindi difficilmente fagocitabile da parte dei neutrofili, è quello che provoca le forme più gravi di polmonite lobare.

Oltre alla polmonite i pneumococchi possono provocare nell'uomo: otite, mastoidite, sinusite, meningite, pleurite, endocardite, pericardite, mediastinite, peritonite, artrite.

Potere patogeno sperimentale

La maggior parte dei ceppi capsulati di *D. pneumoniae* producono infezioni sperimentali in topi, ratti, conigli, scimmie. Cavie, suini, pecore, cani, gatti, pollame e piccioni sono resistenti. La virulenza è massima per il topo: essa rappresenta, con la reazione di sensibilità all'optochina e con quella di solubilità in bile, una prova fondamentale nella differenziazione dagli streptococchi.

Epidemiologia e terapia

I pneumococchi sono saprofiti abituali delle vie aeree superiori nel 30-70% della popolazione, in rapporto alla stagione. L'infezione pneumococcica si verifica in modo preponderante durante i mesi invernali. Morbilità e mortalità sono più alte tra i negri che tra i bianchi. La trasmissione da persona a persona è indubbiamente comune, ma vere epidemie di polmonite pneumococcica

sono rare, anche in popolazioni viventi in luoghi chiusi. L'individuazione del tipo di pneumococco, di grande importanza clinica quando si faceva terapeuticamente uso di immunosieri, ora è stata praticamente abbandonata perché antibiotici e sulfamidici sono efficaci contro pneumococchi di ogni tipo. Il medicamento di scelta è la penicillina. Possono anche essere impiegati con successo tetracicline, eritromicina e cloramfenicolo, tra gli antibiotici, e sulfisossazolo e sulfadiazina tra i sulfamidici. V. anche: POLMONITI.

Bibliografia

- Blair J. E., Lennette E. H., Truant J. P., *Manual of Clinical Microbiology*, 1970, American Society for Microbiology, Bethesda.
Breed R. S., Murray E. G. D., Smith N. R., *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 1957, 7 ed., Livingstone, Edinburgh, London.
Buttiaux R., Beerens H., Tacquet A., *Manuel de techniques bactériologiques*, 1969, 3 ed., Flammarion, Paris.
Davis B. D., Dulbecco R., Eisen H. N. et al., *Microbiology*, 1967, Harper & Row, New York.
Harrison T. R., *Principles of Internal Medicine*, III, 1966, 5 ed., McGraw-Hill, New York.
Lund E., *Int. J. Syst. Bact.*, 1970, 20, 321.
Wilson G. S., Miles A. A., *Topley and Wilson's Principles of Bacteriology and Immunity*, 1964, 5 ed., Arnold, London.

ROSANNA GENOVA E CHIARA MARENZI

DIPLOE

F. *diploë* - I. *diploe* - T. *Diploe* - S. *diploe*.

Strato d'osso spongioso del cranio (v.) situato tra i due tavolati di osso compatto della volta cranica.

RED.

DIPLOPIA

F. *diplopie* - I. *diplopia*; *double vision* - T. *Diplopie*; *Doppelsehen* - S. *diplopia*.

Definizione

Percezione simultanea di due immagini di uno stesso oggetto. Si ha più spesso nella visione binoculare (diplopia binoculare), ma può anche essere espressione di un'anomalia della visione di un solo occhio (d. monoculare). La chiusura di un occhio basta a differenziare agevolmente le due condizioni.

Diplopia binoculare

Si presenta quando da uno stesso oggetto vengono eccitati punti non corrispondenti delle due retine.

Nella normale visione binoculare ciò si ha per i punti situati al di qua e al di là del punto fissato, per i quali si può considerare lo sguardo in posizione di relativo strabismo, rispettivamente divergente o convergente. La separazione delle immagini è, rispettivamente, crociata od omonima, e tanto maggiore quanto maggiore è la distanza di tali punti dal punto fissato. Ambedue le immagini sono extrafoveali. Tale d. fisiologica è elemento di fondamentale importanza della visione stereoscopica (v. VISIONE).

In condizioni patologiche si ha d. per deviazione dell'asse ottico di un occhio dal punto di fissazione (strabismo). Una delle due immagini è quindi foveale (immagine vera), l'altra eccentrica (immagine falsa). Tale deviazione può essere causata o da anomalie dell'apparato oculomotore, o da limitazioni meccaniche dei movimenti oculari per alterazioni proprie del bulbo o degli annessi (simblefaron, pterigio) o dell'orbita (esoftalmo, tumori); artificialmente può essere provocata con anteposizione, davanti a un occhio, di una lente prismatica.

Una particolare forma di d. binoculare si può avere per cause diottriche nelle marcate anisometropie, appropriata-

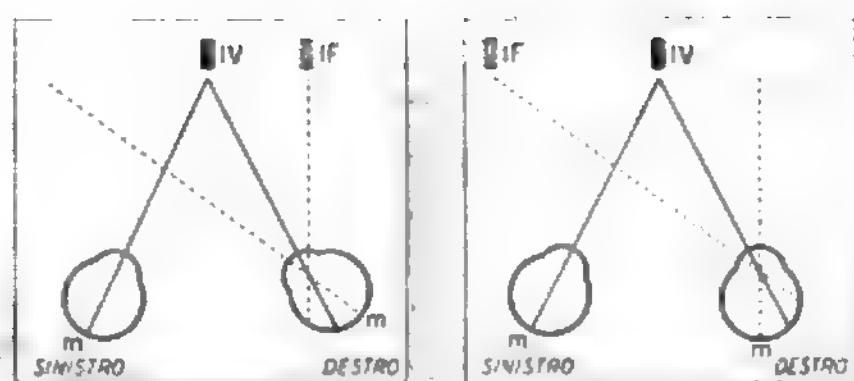


Fig. 1. A sinistra: deviazione dell'occhio destro in dentro (d. omonima). A destra: deviazione dell'occhio destro in fuori (d. incrociata). IV) Immagine vera. IF) Immagine falsa. m) Macula. (Da Ch. H. May, modificata).

mente corrette con lenti (v. ANISOCONIA): essa è dovuta alla sovrapposizione di immagini retiniche di diversa grandezza.

La più comune forma di d. binoculare che si incontra nella pratica è quella dovuta a paralisi muscolare. Esistono diversi metodi d'indagine, di grande importanza clinica, sia per il semplice accertamento dell'esistenza di una d., che spesso non è spontaneamente riconosciuta dal soggetto, sia per l'identificazione del muscolo colpito.

Il più semplice di essi è basato sulla differenziazione cromatica delle immagini, che si attua facilmente antepo- nendo a un occhio un vetro colorato (ad es., rosso). Il soggetto è invitato a guardare una sorgente luminosa lineare (in assenza, di questa, specie nei casi di d. orizzontale, può essere sufficiente la fiamma di una candela) posta alla distanza di 2-3 m, cui saranno impressi successivi spostamenti nelle varie direzioni dello spazio, che il soggetto seguirà con lo sguardo (ci si assicurerà naturalmente che il capo venga tenuto fermo). Si prenderà nota della posizione delle due immagini, secondo le informazioni fornite dal paziente, e del loro relativo spostamento nelle varie posizioni di sguardo, che sono abitualmente limitate a 8, oltre quella primaria, e cioè: in alto, in basso, a destra, a sinistra, e in ciascuna delle posizioni a queste intermedie. Si parla di d. orizzontale e di d. verticale se vi è scarto delle immagini in senso orizzontale o, rispettivamente, verticale; di d. omonima e crociata (fig. 1), se le immagini sono poste dallo stesso lato, o, rispettivamente, dal lato opposto, dell'occhio dove esse si formano.

1. *Diplopia orizzontale.* - Si presenta nelle paralisi dei muscoli motori orizzontali.

Se è crociata indicherà paralisi di un adduttore (retto interno destro e sinistro); se omonima, di un abducente (retto esterno destro e sinistro).

Sia, ad es., il muscolo colpito il retto esterno di destra. Un oggetto posto sulla linea mediana determina la formazione di due immagini retiniche, una sulla fovea dell'occhio sinistro, e viene esattamente proiettato in avanti, una sulla retina nasale dell'occhio destro, e viene falsamente proiettato a destra. Ne risulta una d. in cui l'immagine falsa è dallo stesso lato dell'occhio paralizzato. Se il vetro rosso è anteposto all'occhio destro, l'immagine rossa è a destra: la d., cioè, è omonima. Per motivi analoghi, se il muscolo colpito è il retto interno, sempre dell'occhio destro, l'immagine falsa si forma sulla retina temporale dell'occhio destro ed è riferita a sinistra: la d., cioè, è crociata.

Per precisare a quale dei due occhi appartiene il muscolo adduttore o abducente colpito, basterà tenere conto del fatto che la separazione delle immagini aumenta nel campo d'azione del muscolo paralizzato.

Si tratterà, ad es., del retto esterno dell'occhio destro se, essendovi d. crociata, lo scarto tra le due immagini è massimo

nello sguardo a destra; del retto interno dell'occhio sinistro se, essendovi d. omonima, lo scarto tra le immagini è massimo verso sinistra, e così via.

La fig. 2 mostra il comportamento delle immagini nello sguardo diretto, a destra (D), a sinistra (S), in caso di paralisi di ciascuno dei 4 muscoli retti orizzontali.

2. *Diplopia verticale.* - Si presenta nelle paralisi dei muscoli motori verticali. L'indagine è in questo caso più complicata, perché devono essere presi in considerazione 4 muscoli per occhio, anziché 2 come per la d. orizzontale.

Ogni muscolo verticale esercita 3 azioni, che si esplicano in senso verticale, rotatorio, orizzontale. Nell'esame della d. è di solito sufficiente tenere conto delle prime due. Si considereranno: 1) entità di separazione verticale; 2) grado di inclinazione. A tale riguardo va tenuto presente che: a) nella posizione abdotta dell'occhio i retti sono motori verticali, gli obliqui rotatori; b) nella posizione addotta gli obliqui sono prevalentemente motori verticali, i retti rotatori; c) in tutte le altre posizioni gli effetti sono misti. Ha quindi importanza, agli effetti pratici, l'esame del comportamento delle immagini nelle 4 posizioni principali di obliquità dello sguardo.

Nello sguardo in alto e a destra, ad es., avranno funzione prevalentemente verticale la coppia sinergica *retto superiore destro* e *obliquo inferiore sinistro*. Una d. con massima separazione verticale in tale posizione di sguardo indica quindi la paralisi di uno di questi due muscoli. Una d. con separazione massima verticale in basso e a destra indica una paralisi del retto inferiore destro o dell'obliquo superiore sinistro, e così di seguito.

Accertato che si sia a quale coppia sinergica, di abbassatori o di elevatori, appartenga il muscolo paralitico, la sua identificazione sarà facile, considerando che l'*immagine falsa*, cioè quella che appartiene all'occhio dove ha azione il muscolo paralizzato, è la più distale.

Nel primo esempio sopra riferito di d. con massima separazione verticale a sguardo diretto in alto e a destra, se il vetro rosso è anteposto all'occhio destro e l'immagine più distale è la rossa, la paralisi è nell'occhio destro, e quindi è a carico del retto superiore destro; se l'immagine più distale è la bianca, la paralisi è nell'occhio sinistro, e cioè a carico dell'obliquo inferiore sinistro.

Per giungere alla diagnosi del muscolo paralitico, oltre che della separazione verticale delle immagini, si terrà conto del loro grado di inclinazione reciproca: le due ricerche si integrano, completandosi a vicenda. La seconda viene espletata a direzione di sguardo opposta

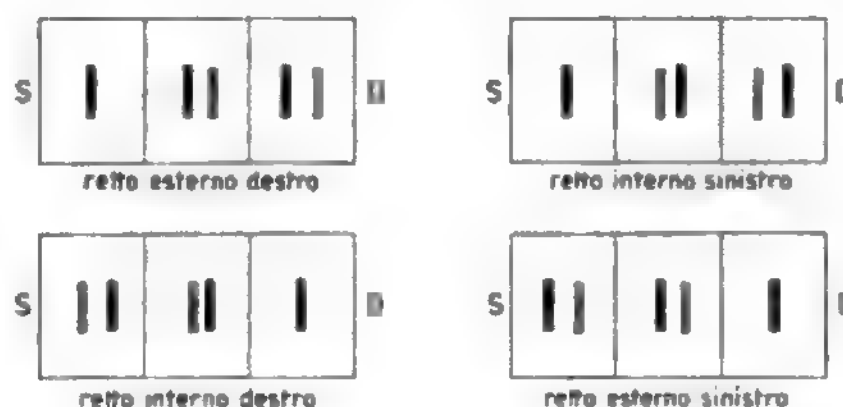


Fig. 2. Posizioni delle immagini diplopiche nella paralisi dei muscoli oculari estrinseci orizzontali. In rosso l'immagine diplopica data dal vetro rosso anteposto all'occhio destro.

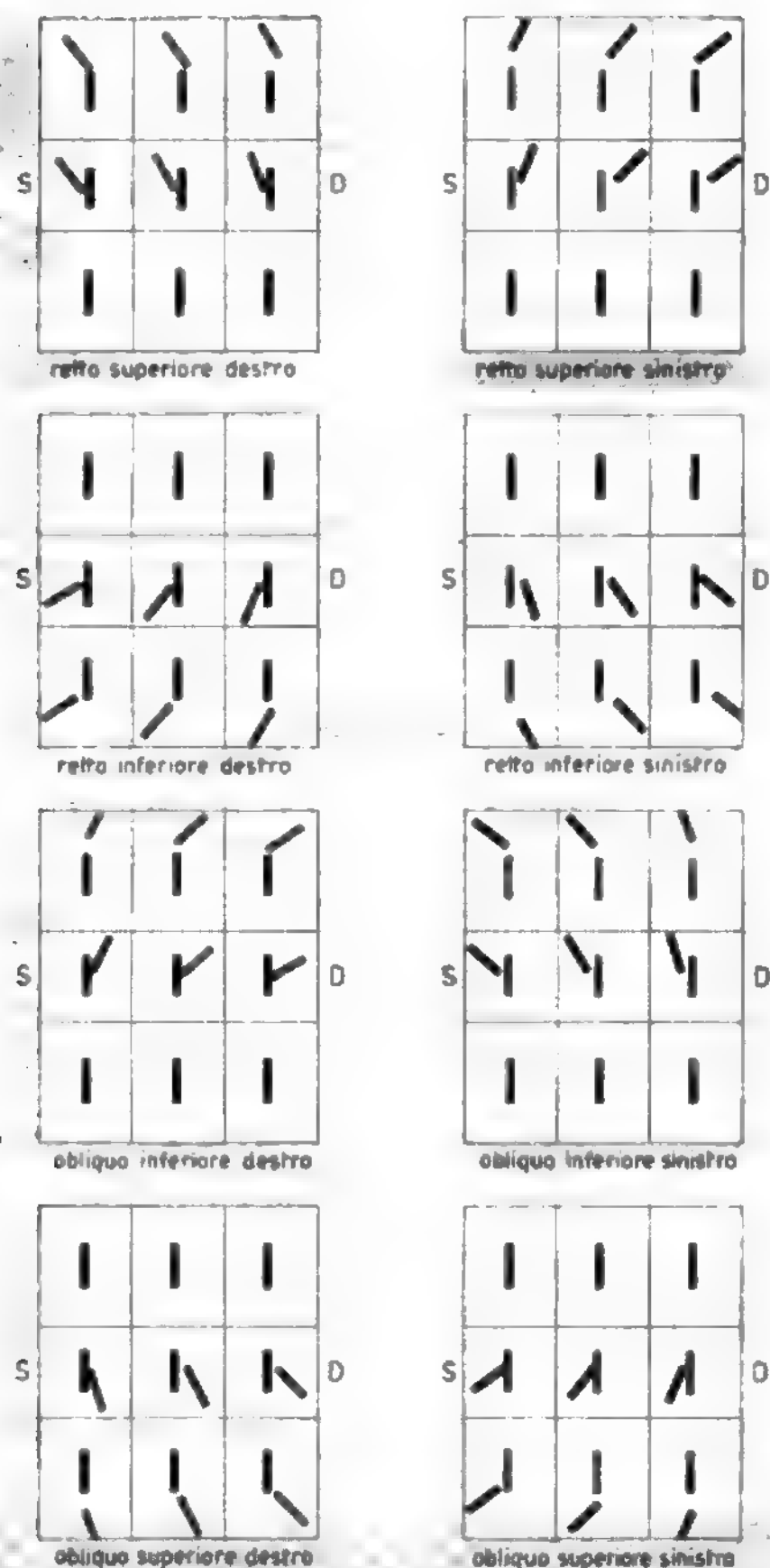


Fig. 3. Posizione delle immagini diplopiche nella paralisi dei muscoli motori oculari estrinseci verticali. In rosso l'immagine diplopica data dal vetro rosso anteposto all'occhio destro.

alla prima, facendo, cioè, portare l'occhio paralizzato, precedentemente addotto, in abduzione e viceversa.

Così nella paralisi del retto superiore destro la maggiore inclinazione delle immagini si ottiene a sguardo in alto e a sinistra, mentre, come si è visto, la massima divergenza verticale si verifica quando il soggetto guarda in alto e a destra.

Nella fig. 3 sono riassunte le varie posizioni delle immagini in ogni caso di singola paralisi di un motore verticale.

L'interpretazione di una d. da paralisi muscolare può essere ostacolata: 1) dalla coesistenza di più deficit muscolari; 2) dalla esistenza di modificazioni compensatorie instauratesi in altri muscoli non colpiti. Occorre allora

applicare metodi diagnostici più complicati (schermo di Hess), di stretta pertinenza specialistica che tuttavia, specialmente nelle forme inveterate, non consentono, talvolta, di porre una diagnosi esatta.

La d. non sempre è riconosciuta spontaneamente dal soggetto. Spesso, specialmente nelle paralisi muscolari incomplete e iniziali, i disturbi subiettivi sono imprecisi e consistono in vertigine, visione confusa, specialmente nell'esecuzione di alcuni movimenti (tipico è l'impaccio nel salire o scendere le scale per paralisi di un elevatore, o di un abbassatore). Nei bambini, con l'andare del tempo l'immagine falsa viene sempre meglio tollerata, per un processo di esclusione funzionale (soppressione) che finisce presto o tardi per essere perfetto. Negli adulti ciò è, di solito, più difficile. Alle molestie della d., talvolta, è però necessario ovviare sintomaticamente con la occlusione di un occhio. Scarso vantaggio si può trarre dall'uso dei prismi nei casi di paralisi muscolare, data la diversa separazione delle immagini a seconda della direzione dello sguardo; invece, nelle eteroforie, sono più indicati esercizi ortottici che tendono ad irrobustire il potere di fusione delle immagini retiniche, oppure l'intervento chirurgico (in specie piccole recessioni o resezioni).

Diplopi monoculare

Si può avere:

1) per cause locali, inerenti: alla cornea (astigmatismo irregolare, opacità), all'iride (iridodialisi), al cristallino (sublussazione, cataratta incipiente), all'umore acqueo o vitreo (corpi estranei trasparenti, cisti), alla retina (particolari forme di distacco);

2) per cause centrali (in alcune lesioni della scissura calcarina);

3) un particolare tipo di d. si ha in alcuni casi di strabismo con corrispondenza retinica anomala, quando: a) uno strabismo iniziale è nella fase di passaggio tra corrispondenza retinica normale e anomala; b) dopo un intervento chirurgico in uno strabismo con abnorme corrispondenza retinica si va restaurando una corrispondenza normale (v. STRABISMO).

Bibliografia

Hugonier R., Hugonier S., *Strabismes, hétérophories, paralysies oculo-motrices*, 1965, Masson, Paris.
Kestenbaum A., *Neuro-ophthalmologic Examination*, 1947, Heinemann, London.

ANICETO GIARDINI

DIPSOMANIA

F. *dipsomanie*. - I. *dipsomany*. - T. *Dipsomanie*. - S. *dipsomania*.

Definizione

Impulso irresistibile, accessuale, periodico a bere. L'argomento da parte di alcuni AA. (Caron, Wyss) viene tradizionalmente svolto nell'ambito dell'alcolismo (v.), ma attualmente l'impulso irresistibile non si considera necessariamente legato solo a ingestione di sostanze alcoliche, ma anche all'assunzione di stupefacenti in genere, narcotici, eccitanti, etc. Per contro sono stati descritti casi nei quali la dipsomania si manifesta con impulso periodico a bere grande quantità di latte o anche semplicemente di acqua. Tuttavia l'impulso non sarebbe motivato da una « sete » anomala in quanto moltissimi dipsomani ingeriscono sostanze fortemente alcoliche e scarsamente « dissetanti » (Solms).

Caratteristiche cliniche

Il quadro clinico della d. è stato descritto nel 1819 da Bruehl-Cramer (secondo alcuni AA. il termine sarebbe

stato coniato da Hufeland) e si riferiva all'attrazione violenta e irresistibile, periodica, a bere liquidi alcolici dimostrata da alcuni psicopatici abitualmente astemi. Mentre colui che è abitualmente dedito all'alcol beve ogni qual volta gli capita l'occasione, il dipsomane è spinto fatalmente a bere quando è preso dall'accesso morboso, mentre negli intervalli, a volte anche prolungati, tra un accesso e l'altro, può astenersi senza sforzo dall'alcol e a volte provare pure ripugnanza per esso. Gli accessi, oltre che dall'impellente bisogno di bere, sono caratterizzati da una sensazione indefinita di malessere, inappetenza, insonnia; all'accesso segue sonno profondo con amnesia più o meno completa dell'accaduto. Dopo poche ore o giorni, raramente dopo mesi, l'accesso finisce spontaneamente.

Nei casi tipici l'impulso coercitivo a bere è preceduto da uno stato disforico di tipo endogeno a tonalità e colorito sempre identici in ciascun dipsomane; esso si presenta inaspettatamente senza segni premonitori e possono trascorrere alcuni minuti o alcuni giorni prima che il paziente cominci a bere. Secondo le descrizioni classiche, rara sarebbe la tonalità euforica, più frequente invece quella ansiosa o melanconica; AA. recenti, però, sostengono che la più frequente tonalità sarebbe quella euforica, basandosi sul fatto, noto in clinica, che i depressi endogeni provano repulsione verso le bevande in genere. Sono stati descritti anche in questo stato iniziale, inoltre, quadri deliranti, da interpretare, però, secondo la maggioranza degli AA., sempre su base distimica.

Subentrato l'impulso a bere si possono osservare due tipi clinici di dipsomani: quello che vaga di luogo in luogo ove possa trovare alcolici e quello che si apparta dall'ambiente e solitariamente soddisfa l'impulso a bere. In genere, anche in questo caso, ogni dipsomane presenta sempre lo stesso tipo di accesso. Al principio della crisi il dipsomane tenta di resistere all'impulso, ma alla fine non può fare a meno di cedere. È raro che il dipsomane raggiunga un grossolano stato di ubriachezza, sebbene assuma notevoli quantità di alcol; però si osserva spesso un certo grado di restringimento del campo della coscienza. Alcuni AA. discutono se il disturbo di coscienza sia primario o indotto dall'alcol o da sostanze narcotiche o stupefacenti; certo è che esso è stato descritto anche in dipsomani che bevevano latte o acqua. Durante l'accesso il paziente è irritabile, aggressivo, insonne. A volte si osservano manifestazioni deliranti di breve durata, eccezionalmente sistematizzate.

Difficile è spiegarsi, sia fenomenologicamente, sia biologicamente, l'impulso a bere dei dipsomani. La dottrina classica considerava come primaria ed endogena la disforia, secondario l'impulso a bere (ad es. Gaupp, Schultz); altri, invece (ad es. Peserico), lo spiegano come una morbosa sensazione di sete, e altri ancora come un impulso primitivo a bere (Kretschmer, Oergaard); Oergaard crede che sopravvenga prima l'impulso a bere e poi lo stato disforico.

L'accesso dipsomaniaco è seguito da un sonno più o meno profondo con amnesia più o meno completa dell'accaduto. Il paziente quindi si risveglia rammaricandosi e ripromettendosi la completa astinenza dall'alcol, promessa cui non raramente tiene fede fino al prossimo accesso.

All'infuori della crisi i dipsomani possono essere individui morigerati e armonici, ma, in genere, rientrano nel vasto gruppo delle personalità psicopatiche (*impulsive Psychopathen*, secondo Kahn).

È stata descritta anche una forma di *pseudodipsomania*. Con tale termine s'intendono gli abusi periodici dell'alcol,

di natura psicogenetica determinata da fattori emotivi e non preceduta da distimia. Alcuni AA. (Griessinger, Westphal, Wirth, Aschaffenburg, Gaupp, etc.) concepiscono la d. come un equivalente epilettico; altri (Rieger, Gruhle) negano l'esistenza di alcun rapporto tra epilessia e d.

Nella casistica di Solms (1955) solo in due casi, associati a poriomania, è stato emesso il sospetto di epilessia in base a tracciati elettroencefalografici anormali. Numerose osservazioni portano a pensare che la verità stia nel mezzo: la d. può accompagnarsi con altre manifestazioni del perturbamento epilettico della coscienza e se la crisi è isolata può indurre il sospetto di un'epilessia larvata. Ma, certamente, esistono anche stati puramente dipsomaniaci in psicopatici che non presentano alcuna componente epilettica.

Nell'ambito di una concezione fisiogenetica sono state svolte ricerche nell'intento di individuare alterazioni del ricambio idrico nei dipsomani, ma le varie prove non hanno fornito risultati «specifici» (Bini e Bazzi).

Tra gli AA. contemporanei prevale il concetto che la d. sia soprattutto espressione di una disposizione psicopatica nel senso di una particolare «disforia con malumore» con conseguente desiderio irresistibile di bevande, per lo più, ma non esclusivamente, alcoliche. Sin dal 1911 Pappenheim invocava in merito una particolare «anomalia costituzionale».

Terapia

Per i casi nei quali è sospetta una componente epilettica la cura si baserà sulla somministrazione di idantoinici, barbiturici o altri anticomiziali; negli altri casi sarà curata la psicopatologia primaria. Il dipsomane, nello stato accessuale, deve venire per legge ricoverato in adatto istituto perché da ritenere, episodicamente almeno, durante l'accesso, individuo «pericoloso per sé e per gli altri». Come terapia d'urgenza, per interrompere l'accesso, si applica l'elettroshock, con le abituali cautele.

Nella *pseudodipsomania* può avere indicazione la narcanalisi con conseguente psicoterapia.

Bibliografia

- Bini L., Bazzi T., *Trattato di psichiatria*, 1967, Vallardi, Milano.
 Bumke O., *Lehrbuch der Geisteskrankheiten*, 1928-30, Springer, Berlin.
 Caron M., in Ey H., *Psychiatrie*, 1955, Masson, Paris.
 Mayer-Gross W., Slater E., Roth M., *Psichiatria clinica*, 1959, Sansoni, Firenze.
 Nagera V., *Tratado de psiquiatria*, 1949, Salvat, Barcelona.
 Pappenheim M., *Z. Neurol.*, 1911, 2, 333.
 Solms W., *Wien. Z. Nervenheilk.*, 1955, 11, 165.
 Wyss D., *Die tiefenpsychologischen Schulen von den Anfängen bis zur Gegenwart*, 1961, Vandenhoeck, Göttingen.

NANDO ACCORNERO

DIPYLIDIUM GENERE

(gr. 'con due pori')

Genere della famiglia *Dilepididae* (*Cyclophyllidae*, *Cestoda*), presentante le seguenti caratteristiche: corpo di dimensioni medie; scolice munito di rostello retrattile armato di parecchie corone di uncini a forma di spine di rosa; doppi apparati sessuali, simmetrici e, conseguentemente, due pori genitali posti verso la metà dei margini laterali, in ciascuna proglottide; testicoli molto numerosi; ovari bilobati, compatti o ramificati; utero reticolato, risolvendosi in capsule ovifere contenenti un numero diverso di uova; larva cisticercoide. Parassiti di carnivori allo stato adulto, di pulci e pidocchi in quello larvale.

Interessa l'uomo la specie *Dipylidium caninum* L. 1758, di medie dimensioni, tra 15 e 70 cm di lunghezza, carat-

DIPYLIDIUM

terizzata dalla tipica forma a *seme di melone* delle proglottidi. Questa specie è parassita abituale del cane, del gatto e di carnivori selvatici, ed ha come ospiti intermedi *Ctenocephalides canis*, principalmente, e poi *Ctenocephalides felis* e *Pulex irritans*, pulci, rispettivamente, del cane, del gatto e dell'uomo, nonché il pidocchio del cane, *Trichodectes canis*. Le pulci si infestano allo stato di larva ingerendo le uova disseminate sul terreno, mentre gli ospiti definitivi contraggono la parassitosi per ingestione, con gli ospiti intermedi, dei cisticercoidi. Anche l'uomo, specialmente il bambino, può essere ospite della forma adulta; l'ingestione dei cisticercoidi avviene per lo più con alimenti su cui siano pervenuti, per eccesso di dimestichezza con cani e gatti, insetti infestati, specie pulci; i casi segnalati ammontano ad un centinaio. L'infestazione da *D. caninum* può provocare nell'uomo l'insorgenza di un quadro clinico simile a quello delle altre teniasi (v.), ma spesso la parassitosi decorre asintomatica.

MARCELLO RICCI

DISACCARIDI: v. GLICIDI.

DISADATTAMENTO

F. *malajustement*. - I. *misfitness*. - T. *Fehlanpassung*. - S. *desadaptación*.

Possiamo definire il disadattamento uno stato di disarmonia della personalità che coinvolge la relazione fra l'individuo e il suo ambiente. Essendo la relazione un fenomeno di scambio emotivo, il d. coincide con il conflitto (v. CONFLITTO PSICHICO) affettivo che vi è inserito e comprende parecchi tipi e parecchie formulazioni psicodinamiche. Il conflitto è quindi una parte fondamentale dell'esperienza umana; esso è l'esito di uno scontro che insorge fra le direzioni delle diverse tendenze impulsive animate dagli istinti, dalle richieste dell'esperienza e dalle regole di vita sociale. La disarmonia di queste tendenze diviene tanto più disastrosa quanto maggiori sono la carica contenuta nell'impulso e il grado dell'insoddisfazione. La validità primaria degli istinti e le successive vicissitudini sperimentate formano le condizioni potenziali che modificano e ampliano gli effetti di un trauma attuale e delle influenze sociali.

Il d. solo di rado è un fenomeno estremo e conclusivo; quasi sempre ha il significato di una fase compensatoria, di un tentativo di ricreare o di conservare un equilibrio funzionale. Se del d. consideriamo le manifestazioni reattive immediate, come la fuga e l'attacco, queste assumono il significato di una liberazione dalla situazione critica. Le manifestazioni di questo tipo di d. si potrebbero definire primarie. Se invece esaminiamo gli aspetti più esteriori del comportamento, come la difesa, l'anticipazione, l'inibizione, etc., potremmo trovarci a dover considerare il d. come una vera e propria giustificazione di vita. Il soggetto, costretto a nascondere le sue intime tendenze, potrebbe trovare conveniente conservarsi in questo nuovo equilibrio di compromesso e ciò malgrado l'imbarazzo che gli procurano l'autocritica e la svalutazione delle conseguenze sociali delle sue azioni. Questo atteggiamento utilitaristico e strategico verso il sintomo è opera dell'Io ed è pertanto da considerare un d. secondario. Il d. coinvolge perciò una variabilità notevole, qualitativa e quantitativa, di sintomi, mentali e fisici, ed ha lo scopo principale di distaccare un'emozione spiacevole dall'esperienza che l'ha provocata. In tal modo ignorare l'esperienza significa per il soggetto salvarsi dal dispiacere, seguendo una naturale tendenza della psiche che non rende facile seguire la via inversa.

Quando l'energia psichica disponibile si abbassa, viene a cessare l'unitarietà funzionale del restante Io e l'intera personalità si disintegra e si disadatta. La diagnosi di d. si può ritenere perciò corretta quando il suo aspetto è estensibile a tutto il complesso degli atteggiamenti comportamentali. Infatti gli aspetti parziali del d. non acquistano significato di rilievo e si riscontrano frequentemente anche nei comuni fenomeni della vita quotidiana. Il più delle volte il parziale d. di un aspetto emotivo della coscienza serve a proteggere l'Io e deve essere considerato un utile meccanismo intrapsichico della difesa. Qualora però dovesse succedere una evidente separazione direzionale fra le azioni dei pensieri e quelle dei sentimenti, reperibile come una disintegrazione delle rispettive funzioni, noi assisteremmo ad un'involuzione della coscienza, ad un impoverimento del controllo sulla realtà, ad un comportamento disadattato, cioè alla malattia. L'Io perde, in questo modo, i suoi rapporti con le circostanze ambientali che gli risulteranno intollerabili. In origine perciò il d. è anzitutto un processo primitivo e la sua sorte è legata al grado di compromissione dell'esperienza primitiva. Inteso come fenomeno, il d. si verifica in maniera del tutto automatica in quanto sfugge a qualsiasi controllo della volontà ed è profondamente nascosto alla coscienza. Nel comportamento il disadattato esprime i suoi impulsi e bisogni quasi sempre in maniera simbolica e sintomatica e solo raramente li dispiega con richieste chiare e coscienti. Per tali prerogative si può considerare disadattato il soggetto che è incapace di assumere un ruolo normale in un contesto sociale. Nel caso che l'incapacità derivi da cause involontarie, essa è considerata dalla società una malattia e come tale degna di cure, comprensione, sostegno e la condotta deviata esente da responsabilità (v. DEVIANZA).

In altri casi il d. assume prevalentemente l'aspetto intenzionale e il soggetto è considerato un delinquente nella misura in cui il mancato rispetto del ruolo sociale lo porta a violare la legge (J. Delay e P. Pichot).

La malattia mentale può condurre in vario modo e per diversi gradi al d. Appunto per la variabilità dei disturbi si distingue la nevrosi dalla psicosi. Nella nevrosi la gravità dei disturbi dell'adattamento è ridotta e consente al soggetto di vivere nel suo ambiente abituale. Nella psicosi invece il d. è giudicato tale da richiedere che il malato sia messo sotto custodia per evitare che possa essere imprevedibilmente pericoloso per sé stesso e per gli altri. Il d. intenzionale è il meno tollerato dalla società sebbene da esso derivi difficilmente un comportamento dannoso, poiché il più delle volte risulta anormale il solo aspetto minaccioso di questi soggetti, che di vero hanno solo l'intimo sentimento della debolezza. Per poter quindi valutare adeguatamente il significato vero dell'aberrazione di un comportamento bisogna tener conto dei diversi fattori causali che concorrono ad alterare le intenzioni.

Oggi la maggioranza degli studiosi sembra portata a credere che la variazione del tasso di delinquenza sia in funzione dell'ambiente sociale e culturale. Ciò è convalidato dall'osservazione che il comportamento considerato normale per un sottogruppo può essere criminale per un altro poiché la validità di un dato sistema di valori per gli uni non concorda con quella degli altri. Inoltre il criterio di valutazione di un comportamento può divenire estremamente variabile nell'ambito di uno stesso gruppo in relazione all'instabilità delle condizioni socioeconomiche che si verificano in una successione storica di eventi. Così nella pace o nella guerra, nel clima economico del paese agricolo o della città industrializzata, in situazioni di occupazione o di disoccupazione, si hanno forti cam-

biamenti valutativi del comportamento anche riguardo ad un medesimo individuo che si sposta da una condizione all'altra. Il criterio con cui si giudica un d. riguarda di solito l'analisi di un comportamento realizzatosi nell'ambito di un sistema sociale fisso e ben definito nelle sue leggi e nei suoi costumi. Ciò nonostante esistono molti aspetti contraddittori per poter adottare una classificazione puramente sociale del d.

La prospettiva di una predisposizione costituzionale al d. (Lombroso, Prichard, Magnan) introduce la possibilità di un'altra spiegazione del complesso problema: quella delle influenze ereditarie sulle variazioni della capacità a socializzarsi. La combinazione del d. con certe stigmate fisiche (Lombroso) e con certi morfotipi (Sheldon) e certe combinazioni genetiche ha rivelato che esiste fra le due variabili psicomorfologiche un indubbio rapporto di correlazione. Inoltre certe infermità somatiche, come la lue e la perversione postencefalitica, possono avere un ruolo notevole nel condizionare il comportamento. Così l'alcol e le droghe provocano disturbi mentali acuti e cronici anche perché i disadattati subiscono da essi un'attrazione particolare. È stata anche sostenuta una correlazione fra deficit intellettuale, certi tratti del carattere e d. (Glueck). Alla valutazione dei test psicologici i disadattati risultano impulsivi, aggressivi, incontrollati, ostili, diffidenti, testardi, vendicativi, non si sottomettono all'autorità e fuggono da ogni convenzionalismo. Tutte queste caratteristiche della personalità sono per i costituzionalisti di derivazione congenita, mentre per gli psicogenetisti sono modellate dall'ambiente.

Se un bambino potenzialmente normale deve venire educato in un ambiente familiare che coltiva tendenze profondamente diverse da quelle dell'ambiente sociale in cui egli vive, egli acquisisce modelli di reazione discordanti rispetto ai piani dell'esperienza. Si provocherà così una triplice tendenza al comportamento nella misura in cui le azioni risulteranno regolate dalle spinte grezze dell'Es, da quelle esperienze che fanno capo nell'educazione della famiglia oppure stimulate dalle condotte sociali. Dal dissidio delle tendenze risulta un conflitto comportamentale che in ogni modo può essere inquadrato nella nevrosi, se il d. trova le sue compensazioni interiormente nell'ambito dei processi di elaborazione, anticipazione e regressione, e al contrario nella delinquenza, se il d. viene proiettato all'esterno per essere compensato nelle azioni. Nevrosi e delinquenza trovano quindi una medesima origine psicogenetica nelle perturbazioni delle reazioni affettive sociofamiliari. A decidere per l'una o l'altra direzione interviene la forza delle tendenze inconsce e delle strutture che sono adibite a regolarle e a dominarle, quali le esperienze e l'Io. È probabile che nella condizione di d. una debolezza in esperienze affettive possa condurre l'Io a sperimentare la sua forza in situazioni delinquenziali, mentre una forte esperienza affettiva, in assenza di cimenti reali che costringano l'Io ad assumere un ruolo, può condurre alla nevrosi. Verosimilmente il problema non è così semplice né riducibile alle apparenze di una superficiale interazione di fattori.

Si avverte il bisogno di studiare il problema soprattutto nei suoi aspetti ontogenetici poiché vi si potrebbero trovare quelle spiegazioni causali che finora ci sono sfuggite, quelle correlazioni fenomeniche decisive che determinano il passaggio da una condotta normale a quella disadattata. Nel nevrotico e nel delinquente vi è una condizione basale invariabile, di puro ordine affettivo reattivo, che si imprime nelle esperienze sin dai primi mesi di vita.

Le caratteristiche psicologiche di queste esperienze

primitive mancano infatti di correlazioni cognitive, contribuiscono a creare confusione nel tentativo scientifico di dare una sistemazione etiopatogenetica ai fenomeni. In ogni caso all'analisi ontogenetica dei disadattati si trova dominante un deficit nella valutazione di «sé», una svalutazione del proprio significato vitale, un'introspettiva debolezza esistenziale.

Da queste precondizioni le vie seguite dalla nevrosi e dalla delinquenza sono certamente complesse, ma sicuramente le prime sono la premessa necessaria per le successive. Partendo da queste considerazioni gli aspetti profilattici e terapeutici del d. trovano le misure più adeguate nella trasformazione delle strutture affettive familiari e sociali (Bowlby), per cui si deve tendere, fra l'altro, ad evitare l'allontanamento dalla casa delle madri per motivi di lavoro, l'ospedalizzazione prolungata dei bambini abbandonati o per malattie intercorrenti, e a ridurre l'ineadeguatezza delle strutture ospedaliere che spesso rende impossibile accettare il ricovero della madre insieme al figlio. Spitz, nei suoi noti lavori, ha dimostrato come i bambini lattanti privati della presenza della madre rivelino frequentemente pronunciati disturbi del comportamento (v. ANACLETICA DEPRESSIONE). È ovvio che l'efficacia di un intervento psicoprofilattico e terapeutico sul d. dipenderà soprattutto dalla precocità con cui verrà messo in atto, dall'esattezza interpretativa e dall'adeguatezza dei mezzi.

Questo abbozzo sulle proposizioni fondamentali che inducono al d. è stato presentato nelle sue varianti metapsicologiche (dinamiche, strutturali, economiche) e genetiche allo scopo di dimostrare come il punto di vista psicosociale è solo un aspetto parziale dell'adattamento. Poiché nel fenomeno del comportamento sono implicate numerose circostanze biopsicologiche, la sovradeterminazione affidata ad un unico punto di vista non può fornire una piena spiegazione del d. Inoltre le reazioni psichiche umane, non essendo regolate dalla legge del «tutto o nulla», ubbidiscono ad una larga gradazione di risposte che frequentemente rendono impossibile la sistemazione speculativa di una ricerca basata esclusivamente sul rilievo parametrico, obbligando spesso a valutazioni e presupposizioni empiriche.

La classificazione delle malattie da d. si dovrebbe compilare interamente su una base etiologica; non essendo questo possibile concludiamo elencando semplicemente le variabili psicopatologiche che vi intervengono. Così ci sembra utile ricordare anzitutto l'importanza che assumono gli stati morbosi dovuti ad anomalie costituzionali che regolano l'intelligenza e la personalità e gli stati morbosi dovuti a danno del tessuto nervoso provocati da infezioni, intossicazioni, traumi e carenze nutritive. Seguono le cause dinamiche psicogene che, in modo primario e secondario, intervengono sulle strutture delle esperienze e delle risposte alterandole più o meno grandemente. Ricordiamo così le schizofrenie, le psicosi maniacodepressive, l'epilessia, i disturbi del carattere e le nevrosi. Possiamo quindi inscrivere ad una terza categoria gli stati morbosi dovuti ad alterazioni degenerative sopravvenute nel sistema nervoso, come le alterazioni del comportamento associate con altre malattie neurologiche, gli stati arteriosclerotici e gli stati senili.

V. anche: ADATTAMENTO (I, 455); DEVIANZA.

Bibliografia

- Bowlby J., *Personality and Mental Illness*, 1940, Paul, Trench, Trubner, London.
 Delay J., Pichot P., *Compendio di psicologia*, 1965, Giunti, Barbera Universitaria, Firenze.
 Glueck S., *Dal fanciullo al delinquente*, 1953, Ed. Univ., Firenze.

DISARTRIA

Sheldon W. H., *The Varieties of Human Psyche*, 1940, Harper & Row, New York.

Spitz R., *Il primo anno di vita nel bambino*, 1962, Giunti, Barbera Universitaria, Firenze.

Spitz R., *Il no e il sì*, 1970, Armando, Roma.

UMBERTO PISCICELLI

DISARTICOLAZIONE: v. AMPUTAZIONE E DISARTICOLAZIONE (I, 1556).

DISARTRIA

F. *dysarthrie*. - I. *dysarthria*. - T. *Dysarthrie*. - S. *disartria*.

Definizione

Disturbi di articolazione fonatoria per alterazione qualitativa e quantitativa dei vari fenomeni ■ del loro ritmo di emissione.

La disartria presenta, quindi, caratteristiche particolari sia per l'alterato ritmo di eloquio, sia per l'alterato sinergismo articolatorio-fonatorio-respiratorio. Il linguaggio viene, cioè, variamente deformato per l'associazione o il prevalere dei seguenti meccanismi patogenetici: a) alterazioni delle attività muscolari labio-linguo-velo-faringee che presiedono all'articolazione dei vari fonemi; b) modificazioni della qualità della voce per quanto riguarda frequenza, intensità ■ timbro vocale per alterazioni delle fini vibrazioni delle corde vocali; c) modificazioni della durata di eloquio per alterazioni del sinergismo respiratorio toracoaddominale e dei rapporti di durata tra fase inspiratoria ed espiratoria; d) modificazioni degli elementi musicali dell'eloquio comprendenti la melodia e quindi l'accento ritmico e dinamico del linguaggio.

Cause

Comprendono processi malformativi, degenerativi, flogistici, traumatici e tumorali del sistema nervoso centrale localizzati prevalentemente o alla corteccia cerebrale, o alla via piramidale, ■ al sistema extrapiramidale, o al tratto frontocerebellare, o ai centri ■ vie di coordinazione cerebellari, o ai nuclei di origine dei nervi cranici localizzati nel tronco encefalico. Tale suddivisione è prevalentemente finalistica, poiché in pratica si assiste, più che ad un quadro clinico isolato, ad un'associazione di sintomi legati a lesioni comprendenti varie strutture cerebrali e relative vie associative.

La d., quindi, assumerà caratteristiche differenti in relazione alla sede, all'estensione, al tipo di lesione; si assisterà, quindi, a varie forme di linguaggio disartrico che saranno relative alla gravità con cui viene interessato il sinergismo articolatorio-fonatorio-respiratorio e quindi in rapporto all'entità della disritmia per modificazioni degli elementi dinamici e melodici del linguaggio.

Classificazione

Le d. vengono suddivise nei seguenti gruppi.

Disartrie corticali

Turbe della parola conseguenti a lesioni interessanti le aree premotorie (area 6, aree frontali anteriori) che sono preposte, attraverso le connessioni con le formazioni grigie sottocorticali, all'organizzazione spaziale e temporale dei movimenti automatici associati. I soggetti affetti da d. corticale, in cui la *noxa* ha causato una modificazione nella coordinazione ritmica dei movimenti elementari, presentano una difficoltà nella pronuncia globale della parola, mentre riescono a pronunciare correttamente i singoli fonemi che compongono la parola

stessa. La motilità isolata degli organi deputati all'attività fonatoria, cioè l'articolazione isolata dei singoli fonemi, risulta normale, mentre è interessata in varia misura la melodia del linguaggio per cui viene modificato l'accento ritmico, musicale, melodico della frase ed il tempo di eloquio.

Luchsinger e Brunner hanno studiato la melodia del linguaggio negli epilettici rilevando mediante l'elettrochimografo un andamento rigido e lineare della curva di registrazione elettrochimografica, espressione di un linguaggio estremamente monotono. Cerciello e Fasano mediante la registrazione al *visible speech* della curva di intensità e delle curve di melodia in soggetti affetti da paralisi progressiva hanno confermato la monotonia dell'eloquio.

La d. corticale è uno dei sintomi più costanti nella paralisi progressiva. All'inizio tale d. si limita all'arresto improvviso della fonazione durante la pronuncia di alcune sillabe, specie le labiali ■ le linguali; poi avviene la mutilazione di una o più sillabe, e infine la deformazione della parola. Si associano in seguito altri sintomi fra cui il decadimento della memoria e disturbi dell'attenzione con fenomeni di disfasia. In questi soggetti si assiste inoltre al fenomeno della ecolalia di Brissard che consiste nella ripetizione incosciente spontanea di semplici parole o di frasi.

Disturbi di tipo disartrico si riscontrano secondo Aubry nei soggetti affetti da etilismo cronico, nei soggetti affetti da demenza senile e da demenza epilettica. Sono stati inoltre descritti da Gutzman e Stern casi di arresto sillabico con balbettamento dopo traumi cranici con stato comotivo. Casi simili, dopo traumi cranici, sono stati riferiti da Luchsinger ■ Terracol, in cui era interessata prevalentemente la melodia del linguaggio.

Disartrie piramidali

Alterazioni dell'eloquio conseguenti a lesioni delle vie corticobulbari e corticospinali che, come è noto, provengono dalle cellule dell'area opercolare rolandica di entrambi gli emisferi. Il disturbo del linguaggio è naturalmente maggiore quando la lesione è localizzata all'emisfero dominante, poiché in questo caso si associano turbe della fasìa, mentre minori e risolvibili sono le turbe del linguaggio quando la lesione è localizzata all'emisfero subordinato; la d., invece, conseguente a lesioni di entrambi gli emisferi è sempre grave ed irreversibile. Si possono avere vari quadri disartrici conseguenti a vari livelli di sofferenza della via corticospinale: a) le lesioni localizzate alla zona opercolare rolandica, per un insulto vascolare o per un processo neoplastico circoscritto o un insulto traumatico, portano all'anartria ossia alla impossibilità assoluta di articolazione o ad una d. che è conseguente ad una paresi dei nervi cranici (V, VII, IX, X, XI, XII paio) controlaterali alla lesione corticale, paresi che altera in vario modo la motricità degli organi deputati alla fonazione. In questi soggetti si assiste ad una difficoltà di articolazione dovuta ai movimenti ipertonici, spastici e grossolani a carico della muscolatura mimico-facciale e articolatoria. Sono presenti alterazioni della motilità velare, che si presenta con il quadro della rinolalia aperta, con spostamento del palato molle verso il lato sano durante la fonazione. Non vengono segnalate turbe a carico della motricità laringea; b) la lesione unilaterale della via corticospinale a livello della capsula interna, conseguente ad una emorragia o apoplezia cerebrale, determina una d. che è di minore entità ■ regredisce spontaneamente in breve tempo; viene segnalata anche in questi casi una paresi del velo pendulo, con spostamento del palato verso il lato sano

durante la fonazione; non sono stati mai descritti disturbi a carico della motricità laringea; c) le lesioni bilaterali del fascio piramidale, come si verificano nella sindrome pseudo-bulbare, determinano gravi alterazioni dell'articolazione caratterizzate da rinolalia aperta da insufficienza del palato molle, da disturbi di emissione dei suoni linguali per ridotta attività di quest'organo, disturbi di emissione dei suoni labiali da modificazioni della motricità della muscolatura mimicofacciale. Si associano, inoltre, disturbi della respirazione per cui la frase è spesso volte interrotta. Caratteristica delle lesioni piramidali è la palilalia di Seuques che consiste nella ripetizione spontanea di frasi o di parole in modo incosciente e indipendente dalla volontà. Le modificazioni motorie a carico della laringe sono invece modeste e si arriva solo nei casi gravi ad una paralisi laringea completa sia per l'adduzione che per l'abduzione delle corde vocali e quindi ad un'afonia completa o ad una stenosi laringea respiratoria. Cerciello e Fasano hanno notato, con il *visible speech*, una netta riduzione del numero delle formanti che compongono lo spettro armonico delle vocali, un ritmo di eloquio piuttosto monotono e la progressiva continua caduta delle curve di intensità dovuta alla difettosa dinamica articolatoria.

Disartrie extrapiramidali

Conseguenti a lesioni del sistema extrapiramidale, così definito da Wilson per indicare un insieme di regioni quali il nucleo caudato, il nucleo lenticolare, il talamo, il nucleo rosso, la *substantia nigra*, il corpo del Luys, che hanno un'azione di modulazione e di regolazione della fine motricità. In rapporto alla sede della lesione e alle conseguenti turbe del movimento vengono distinte le forme acinetiche e le forme ipercinetiche. Nelle forme acinetiche il movimento può essere ostacolato al suo inizio con tremori e rigidità per interessamento del pallido e della *substantia nigra*.

Nelle forme ipercinetiche i movimenti vengono eseguiti rapidamente in modo esagerato come nella corea per interessamento del nucleo subtalamico, oppure per un grave disordine nella sequenza dell'attività dei muscoli agonisti e antagonisti come nell'atetosi, in cui i movimenti sono eseguiti simultaneamente ed in modo irregolare.

Le caratteristiche del linguaggio in questa malattia, secondo Zontay, Brissaud, etc., sono la monotonia, il rallentamento del linguaggio, la perdita dell'accento dinamico e melodico.

Nelle forme acinetiche il volume della voce è ridotto, il tono di eloquio è uniforme e si può arrivare all'afonia per un indebolimento notevole dell'intensità (microfonia). Si notano movimenti ipocinetici a carico dei muscoli delle labbra, del viso e della lingua. I movimenti laringei sono pure ridotti, la chiusura della glottide è incompleta. L'attività respiratoria è caratterizzata da rallentamento della respirazione, asincronismo completo tra fase di respirazione toracica e addominale, aumento di frequenza della fase inspiratoria.

Nelle forme ipercinetiche la voce è rauca, stridula, iperacuta, con oscillazioni brusche per quanto riguarda l'intensità di emissione sonora. I muscoli delle labbra, del viso, della lingua e del velo pendulo presentano movimenti di tipo accessuale che portano all'arresto dell'attività fonatoria. Sono descritti spasmi della muscolatura laringea con movimenti paradossi a carico delle corde vocali, spasmi che sono responsabili della voce stridula (megafonia). La muscolatura respiratoria presenta pure accessi di ipercinesia che portano ad una irregolarità delle curve respiratorie (ottenute mediante il pneumo-

grafo) per quanto riguarda la loro forma e la loro velocità di attuazione; viene cambiato pure con frequenza il tipo di respirazione, mentre l'asincronismo tra fase respiratoria toracica e addominale si accentua ulteriormente. Le due forme (acinetica ed ipercinetica) possono associarsi, per cui ad un ritmo di eloquio lento, monotono, succede un susseguirsi di parole rapide e brevi a scatto intramezzate da interruzioni che portano ad un disturbo detto tachifemia parossistica di Claude. Cerciello e Fasano hanno rilevato con il *visible speech* una mancanza di modulazione e di regolazione tonale ed una ricchezza inconsueta di armoniche, dovute alla risonanza nasale per la rigidità velare.

Disartrie cerebellari

Conseguenti ad alterazioni trofiche, vascolari, flogistiche e tumorali localizzate sia ai nuclei cerebellari, sia alle vie efferenti che vi giungono dai propriocettori periferici e dalla corteccia cerebrale (zona sensomotoria), sia alle vie efferenti (cerebello-rubro-talamo-corticali) che raggiungono la corteccia cerebrale controlaterale, queste lesioni compromettono sia la corretta esecuzione del movimento e quindi portano alla dismetria, sia la continuità del movimento stesso portando all'asinergia.

Il linguaggio del cerebello in seguito alla modificazione del ritmo a volte è esplosivo, veloce, precipitoso, scandito, oppure è troppo lento, incerto, impastato (Thomas, Ottonello, etc.). La voce è compressa, ruvida, monotona per mancanza di modulazione. Viene descritta anche una voce cupa, sorda nell'eredoatassia cerebellare dovuta ai fenomeni atassici a carico della muscolatura mimicofacciale omolaterale alla lesione, con contrazioni disordinate eccessive di questi muscoli, che portano a turbe nell'emissione delle bilabiali e delle labiodentali.

Caratteristica è poi la rinolalia aperta dovuta ad uno stato di ipotono del velo pendulo.

L'indagine pneumografica mette in evidenza nelle disartrie cerebellari un'alterazione del ritmo e delle interruzioni frequenti degli atti respiratori.

Sono state descritte anche turbe motorie a carico della muscolatura laringea da Collet e Rethi, che hanno rilevato movimenti cordali bruschi, a scatto e con tremolio delle corde vocali. Dello stesso parere è Terracol. Viene descritta inoltre, nella malattia di Friedrich, una voce bitonale per un'alterazione motoria della emilaringe dal lato colpito dalla malattia. Nella sclerosi a placche, ai fenomeni atassici della muscolatura facciale e alle sincinesie si associa uno stato di contrattura dell'apparato fonatorio che peggiora l'articolazione dei vari fonemi. Lo scandimento della parola è ulteriormente accentuato e la frase viene ultimata in modo brusco, esplosivo come se venisse tagliata. La voce è velata per turbe della motilità laringea con deficit di adduzione, cioè della tensione delle corde vocali.

Le turbe del ritmo di eloquio nelle malattie cerebellari, a lungo andare, si associano ad alterazioni qualitative e quantitative dell'articolazione fonatoria, per cui il linguaggio diventa sempre meno comprensibile.

Disartrie bulbari

Le lesioni sono localizzate a livello dei nuclei motori degli ultimi nervi cranici (V, VII, X, XI, XII paio), con disturbi quindi della motilità mimicofacciale, delle labbra, lingua, velo pendulo, faringe, laringe; con turbe quindi della masticazione, deglutizione, fonazione e respirazione. Queste alterazioni possono insorgere: a) acutamente, sia per una paralisi bulbare acuta, sia per un processo infettivo (poliencfalite inferiore acuta), sia per accidenti

DISARTRIA

vascolari (trombosi, embolie, emorragie a carico della basilare); b) in modo lento e progressivo, come nella paralisi bulbare nucleare progressiva, (paralisi labio-glossolaringea), malattia caratterizzata da paralisi della lingua che si presenta assottigliata e con fascicolazioni, da ipomotilità delle labbra che si presentano pure assottigliate, da turbe della motilità faringea e infine della motilità laringea. In modo lento compare anche la siringobulbia con emiplegia palatolaringea, che comporta rinolalia aperta e disfonia.

La voce nelle d. bulbari viene modificata notevolmente per cui si va dalla disfonia all'afonia completa per paralisi ricorrentiale; la paralisi velare porta alla rinolalia aperta, la glossoplegia porta alle turbe di articolazione per i suoni linguali, mentre le alterazioni motorie delle labbra portano a modificazioni nell'articolazione delle bilabiali e delle labiodentali. Le paralisi sono ovviamente di tipo flaccido. Le lesioni bulbari possono essere di varia entità; nei casi avanzati è anche possibile che cessi qualsiasi movimento di articolazione fonatoria e si arrivi così all'anartria bulbare.

Diagnosi differenziale

Le d. devono essere distinte dalle *afasie*, che consistono in alterazioni sia di tipo motorio per modificazioni nella formazione del linguaggio, sia di tipo sensoriale per alterazioni nella comprensione del linguaggio. L'afasia motoria è dovuta ad un insulto di natura vascolare, traumatica o tumorale che abbia leso il centro della parola localizzato nell'area di Broca dell'emisfero dominante o sinistro nei soggetti destrimani (piede della III circonvoluzione frontale ascendente). L'afasia sensoriale è dovuta a lesioni localizzate alla parte posteriore della II e III circonvoluzione temporale di sinistra (zona di Wernicke). Il problema etiologico e clinico delle afasie è ancora oggetto di discussione, perciò esula dalla nostra trattazione, specie per la complessità di quesiti di ordine neurologico, psicologico e rieducativo che la malattia comporta.

Le d. devono essere distinte dalle *dislalie periferiche* dette anche *disglossie nervose periferiche* o *paralitiche* dovute a paralisi dei nervi periferici dopo che questi sono usciti dalla cavità cranica.

Nelle dislalie si hanno modificazioni limitate a singole zone di articolazione, per cui viene interessata solo l'emissione di alcuni fonemi; nelle d. invece non si ha una paralisi isolata di un determinato nervo, ma si osserva un interessamento di varie zone di articolazione con alterazioni di tutte le caratteristiche dell'attività fonatoria che vanno dalle turbe del ritmo di eloquio a modificazioni della motilità mimico-facciale, alle modificazioni della voce e della respirazione.

Le d. rivestono nella maggior parte dei casi carattere di gravità per l'estensione delle lesioni e la loro natura; da notare inoltre che molte affezioni hanno andamento lento e progressivo.

Terapia

Gli esercizi ortofonici hanno lo scopo di allenare e ripristinare nei limiti del possibile un movimento che è stato modificato o reso difficile. Sono quindi indispensabili gli esercizi di motricità facciale e labiale; si cerca inoltre di facilitare i movimenti linguali con esercizi di lateralità, di protrusione, di elevazione e di abbassamento della punta e con esercizi che tendono a formare una *u* con i bordi linguali. Si eseguono poi gli esercizi idonei ad attivare la motilità velofaringea con metodiche di soffio che favoriscono la chiusura del palato molle.

Nelle forme disartriche caratterizzate da spasmi muscolari o discinesie si cerca di coordinare i vari movimenti adibiti all'articolazione fonatoria con i movimenti inspiratori ed espiratori e di associarli ad una emissione di voce dolce, non pressata e progressivamente irrobustita per intensità e timbro.

Gli esercizi ortofonici che tendono a ripristinare un linguaggio socialmente utile richiedono parecchio tempo e spesso volte, in soggetti di una certa età, non portano a risultati di rilievo. Le possibilità di ripresa sono invece migliori nei soggetti giovani.

Le cure ortofoniche non vanno disgiunte dalle cure neurologiche.

Bibliografia

- Alajouanine Th., *Les grandes activités du lobe temporal*, 1955, Masson, Paris.
Baldan G., Battaglia G., *Minerva Otorinolaring.*, 1961, II, 8, 313.
Cerciello P., Fasano V. A., *Boll. Soc. Ital. Fonet. Foniat. Audiol.*, 1960, 2, 411.
Davidson L. D., *Quart. J. Speech*, 1936, 22, 404.
Euzière, Terracol, Lafon, *Rev. Franç. Phoniat.*, 1939, 7, 21.
Froeschels E., *J. Speech Dis.*, 1943, 8, 301.
Johnson W., *J. Speech Hearing Dis.*, 1956, 21, 12.
Kastein S., Weiss D. A., *J. Speech Hearing Dis.*, 1955, 20, 365.
Luchsinger R., Brunner R., *Folia Phoniat.*, 1950, 2, 79.
Morley D. B., *J. Speech Hearing Dis.*, 1955, 20, 58.
Penfield W., Roberts L., *Speech and Brain Mechanisms*. Princeton Univ. Press., Princeton N. J., 1959.
Schilling R., *Arch. Psychiat.*, 1925, 75, 419.
Rutheford B. R., *J. Speech Dis.*, 1937, 2, 111.
Rutheford B. R., *J. Speech Dis.*, 1938, 3, 199.
Valobra N., *Malattie nervose. Patologia e clinica*, 1955, UTET, Torino.
Westlake H., *J. Speech Hearing Dis.*, 1951, 16, 103.

GINO BALDAN

DISBASIA LORDOTICA PROGRESSIVA: v. SPASMO DI TORSIONE.

DISCHERATOSI FOLLICOLARE VEGETANTE: v. DARIER, MALATTIA DI (IV, 1986).

DISCHEZIA

F. dyschésie. - *I. dyschezia.* - *T. schmerzhafter Stuhl drang.* - *s. disquecia.*

La dischezia (termine composto del gr. *dys* 'male' e *chèzo* 'defecare') o stipsi da stasi rettosigmoidica consiste in un disturbo della defecazione (v.): il transito intestinale è normale, ma le feci, pervenute nel retto, anziché essere espulse, vi ristagnano per alcuni giorni.

Le cause sono numerose. La defecazione può risultare inefficiente: a) per debolezza dei muscoli volontari della defecazione in caso di gravidanza, tumori addominali, ascite; b) per disordinate abitudini di vita per cui lo stimolo della defecazione viene trascurato; c) per posizione incongrua durante la defecazione; d) per indebolimento primitivo del riflesso della defecazione (ipoeccitabilità del retto), specie nei bambini; e) in corso di malattie nervose, nell'isterismo.

Costituiscono inoltre ostacolo all'evacuazione la presenza di feci dure e voluminose, lo spasmo dello sfintere anale da ragade o emorroidi infiammate, la stenosi anale congenita, la stenosi fibrosa del retto, il carcinoma del retto o del colon. Nelle forme lievi il paziente avverte la sensazione di avere nel retto qualche cosa che non riesce ad espellere oppure non prova sollievo completo dopo la defecazione ed elimina piccole quantità di feci dure o in parte liquide; nelle forme gravi vi è incapacità della defecazione anche quando il retto è ripieno di feci.

L'esplorazione rettale evidenzia la presenza di feci;

all'esame radiologico il colon pelvico e il retto appaiono atonici e dilatati.

V. anche: COLOPATIE FUNZIONALI (IV, 668); STIPSI.

GUGLIELMO PASSARO

DISCHIRIA

F. *dyschirie*. - I. *dyschiria*. - T. *Dyscheirie*. - S. *disquiria*.

Definizione

Condizione morbosa in cui, pur essendo integra la sensibilità, il paziente spesso, se non sempre, erra nell'indicare quale regione del suo corpo sia stata toccata; lo stimolo in genere è riferito alla parte corrispondente dell'arto controlaterale.

Tale la definizione di Obersteiner (1881) che per primo descrisse il fenomeno. Le numerose ulteriori definizioni, anche se sufficienti per le normali necessità cliniche, sono incomplete, in quanto mettono in evidenza solo la controlateralità simmetrica del riferimento errato, e inoltre non specificano se si tratti di un disturbo dello schema corporeo o piuttosto di un difetto di localizzazione.

Alcuni AA. (Obersteiner e Janet) usano, quale sinonimo di dischiria, il termine *allochiria*.

Classificazione e sintomatologia

Si è parlato di varie modalità di d.: motoria o allocinesia (Dumontpallier), riflessa (Weiss), uditiva (Gellé), visiva (Féré e Maguin), gustativa (Ferrier), sensitiva, elettromotoria (Weiss); in quest'ultima lo stimolo elettrico può manifestare i suoi effetti in una regione distante dal punto di applicazione, sia omo- che controlaterale: molto più frequente è questa seconda modalità, perché le rappresentazioni simmetriche controlaterali sono, nel midollo, più vicine tra loro di due non simmetriche o omolaterali.

Un sostanziale progresso nella sistemazione conoscitiva del fenomeno è stato compiuto da P. Janet, che distinse tre casi: 1) il paziente non sa riconoscere il lato stimolato; 2) il paziente riferisce lo stimolo al lato opposto; 3) il paziente riferisce lo stimolo ad entrambi i lati.

Comunque il difetto specifico della d. è l'impossibilità di determinare la sede dello stimolo indipendentemente da ogni altro disturbo relativo alla percezione di esso; si tratta, cioè, di un difetto primitivo della sensazione di lateralità, di ciò che può esser chiamato *sensu chirognostico*. Jones separò nettamente la d. o *allochiria* vera dall'*allo-estesia* o *allochiria* falsa. Solo la prima corrisponde pienamente alla definizione originale di Obersteiner.

I disturbi di tipo allochirico che si possono riscontrare nella tabe dorsale e anche in discrasie (ad es. nel diabete) non sono da inquadrare nelle forme dischiriche pure, ma in quelle alloestesiche. Nell'*alloestesia*, infatti, l'errore è dovuto essenzialmente alla percezione incompleta dello stimolo ed è accompagnato da molte altre alterazioni della sensibilità.

Jones distingue tre stadi di d.: *achiria*, *allochiria* e *sinchiria*.

1. *Achiria*. - Quando lo stimolo non dà luogo a nessun senso di lateralità, qualunque essa sia.

Non è esatto dire che il paziente è in dubbio circa la localizzazione dello stimolo; egli è ben sicuro di non avere idee al riguardo e rifiuta di fare congetture; può solo dire che il tale stimolo è stato applicato in tale parte del corpo, ma non da quale lato. Per il resto, lo stimolo è apprezzato chiaramente, la sua natura è perfettamente riconosciuta e la posizione è correttamente localizzata dal paziente.

2. *Allochiria*. - È la forma più frequentemente osservata, quella che Janet chiama *allochiria completa*. Si tratta

di un costante riferimento dello stimolo al punto simmetrico controlaterale, riferimento che viene espresso dal paziente con la più assoluta certezza.

Tutti gli AA. usano il termine *allochiria* in questo senso, ad eccezione di Obersteiner e di Janet, che ne fanno un sinonimo di d.

3. *Sinchiria*. - In questa lo stimolo, applicato sulla parte affetta, evoca due sensazioni simultanee, che vengono riferite ai punti corrispondenti su entrambi i lati del corpo. Le due sensazioni possono essere egualmente nette oppure no.

La d. può essere distribuita bilateralmente e su tutto il corpo, oppure può mettersi in evidenza solo in una regione strettamente delimitata; può interessare tutte le specie di sensibilità o una sola tra esse.

Delle tre varietà di Jones, l'*achiria* rappresenta lo stadio più avanzato del disturbo, la *sinchiria* il meno grave. In genere la manifestazione morbosa ha una durata molto breve, almeno secondo Oppenheim; ma in un caso di Janet durava da 12 anni.

Patogenesi

Secondo l'ipotesi di Head e Janet, che è una delle più note, la d. sembra avere il medesimo meccanismo genetico che hanno le sindromi isteriche; però, attualmente, si tende ad inquadrare il problema da punti di vista psicofisiologici di notevole complessità.

È da ricordare che con la d. non ha nulla a che vedere il *fenomeno della estinzione*, di Bender, in cui, per una doppia stimolazione simultanea, si verifica l'estinzione dello stimolo nel lato alterato; e ciò per stimoli sia sensitivi che sensoriali.

Bibliografia

- Bender M. B., *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1945, 54, 1.
 Ferrier H., *Brain*, 1882, 5, 389.
 Janet P., *Névroses et idées fixes*, 1898, Alcan, Paris, p. 234.
 Jones E., *Brain*, 1907, 30, 490.
 Morselli M., *Gazz. Osp.*, 1893, 32, 331.
 Poeck K., *Einführung in die klinische Neurologie*, 1966, Springer, Berlin.
 Vernon M., *The Psychology of Perception*, 1962, Penguin Books, Harmondsworth.
 Weinstein E. A., in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Neurology*, IV, 1969, Wiley, New York, cap. 12.

BRUNO CALLIERI

DISCINESIE

F. *dyscinesies*. - I. *dyscnesias*. - T. *Dyskinesien*. - S. *discinesias*.

Termine generico dato, nel linguaggio neuropatologico, a movimenti anormali involontari che si osservano come espressione di un disturbo di funzione relativo ad un distretto del sistema nervoso. In questo senso le principali discinesie sono trattate sotto le seguenti voci: ATETOSI; COREE; CRAMPO; MIASTENIA; MIOCLONIE; PARKINSON; MORBO DI SPASMI; TETANIA; TREMORE.

Tale termine viene inoltre usato per definire alcune particolari condizioni di alterata motilità di organi, visceri cavi o condotti, le quali clinicamente si manifestano, per lo più, con sindromi di carattere doloroso. Tali d. vengono oggi inquadrare nel capitolo dei disturbi funzionali. Sono state descritte con maggiore frequenza, e precisate nei loro caratteri, particolarmente mediante indagini radiologiche od osservazioni intraoperatorie. Ne risultano affetti con predilezione la colecisti e le vie biliari, il tubo gastroenterico e le vie urinarie. V. anche: COLITI; COLOPATIE FUNZIONALI; ESOFAGO; FEGATO E VIE BILIARI; INTESTINO TENUE E CRASSO; NEUROVEGETATIVO SISTEMA; RENE E BACINETTO; STOMACO; URETERE.

RED.

DISCRASIA

DISCO INTERVERTEBRALE: v. COLONNA VERTEBRALE (IV, 604); **ERNIA DEL DISCO;** SCIATICA.

DISCONDROSTEOSI: v. CONDRIO-OSTEODISPLASIE GENOTIPICHE (IV, 910).

DISCRASIA

F. *dyscrasie*. - I. *dyscrasia*. - T. *Dyskrasie*. - S. *discrasia*.

È un termine che deriva dalla medicina dell'antica Grecia (gr. *dyskrasia* 'cattiva [*dys-*] mescolanza [*krāsis*'), cioè da quando, seguendo le vedute di Ippocrate e di Galeno, si consideravano le diverse malattie come risultato di alterazioni della composizione del sangue. Normalmente il sangue era ritenuto composto da diversi elementi mescolati in un *giusto temperamento* o *eucrasia*; deviazioni da questo modo di essere eucrasico del sangue e degli altri umori dell'organismo erano considerate responsabili sia dei diversi *temperamenti costituzionali* (deviazioni modiche), sia di vere e proprie malattie che, appunto, si chiamavano discrasiche (deviazioni notevoli).

Oggi possiamo mantenere il termine discrasia per indicare alcuni modi di essere abnormi della composizione degli umori del nostro organismo, del sangue in primo luogo. Si può trattare tanto di deviazioni transitorie, quanto di abnormità permanenti e anche costituzionali. Ma ci sembra che più a ragione possano essere considerate discrasiche quelle alterazioni della composizione del sangue che si riferiscono a componenti più o meno stabili, cioè poco oscillanti nel loro valore nelle diverse circostanze fisiologiche. Ad es., non potremmo chiamare discrasiche le modificazioni della glicemia del diabetico, poiché variazioni ipo- e iperglicemiche si riscontrano già normalmente in tutti i soggetti. Sono invece sicuramente discrasiche le variazioni gravi della composizione proteica del plasma, sia in senso quantitativo, sia, e soprattutto, in senso qualitativo (abnormità di rapporti fra sieralbumine e sieroglobuline), quali si riscontrano nel morbo di Bright in varie sue fasi, nelle cachessie, in alcune gravi emopatie, nelle diverse forme di shock, nell'inanizione.

Tuttavia, secondo l'uso storico del termine, non si considerano d. le modificazioni proteiche stabili che si determinano nel processo dell'immunizzazione, mentre sono definite variazioni colloidoclasiche del sangue tutte quelle grossolane e critiche e transitorie modificazioni del plasma sanguigno che si possono acutamente determinare nel corso di una vaccinazione o in modo esemplare nel corso dello shock anafilattico o di processi allergico-immunitari consimili (crisi colloidoclasica, crisi emoclasica), durante i quali si hanno o si possono avere anche modificazioni della composizione cellulare del sangue (o variazioni fisiopatologiche delle sue cellule, come un aumento della velocità di sedimentazione delle emazie), le quali, propriamente, non entrano nella comune accezione del termine d.

Va comunque tenuto presente, e risulta chiaramente da quanto finora si è detto, che al termine d. non corrisponde in medicina un concetto chiaro e netto. I limiti di applicabilità non sono in genere dati da condizioni omogeneamente obiettivabili, bensì spesso derivano dall'uso che storicamente se n'è fatto e se ne fa. Non v'è bisogno di aggiungere che oggi una patologia umorale non può concepirsi disgiunta da una patologia degli organi, poiché la crasi del sangue è quella che gli organi con i loro multipli e vicendevoli rapporti determinano. Tra gli organi che più degli altri influiscono sulla composizione chimica, e in specie proteica, del sangue sono

il fegato, gli organi emolinfopoietici e il rene. La patologia di questi organi porterà quindi più facilmente a condizioni discrasiche, siano esse facilmente obiettivabili o meno.

La senescenza fisiologica e patologica dell'organismo è accompagnata anche da variazioni discrasiche degli umori più o meno legate alle deviazioni e alle malattie del ricambio.

Bibliografia

Vernoni G., *Trattato di patologia generale*, I, 1954, Sansoni, Firenze, p. 42.

MASSIMO ALOISI

DISCROMATOPSIA

F. *dyschromatopsie*. - I. *dyschromatopsia*. - T. *Dyschromatopsie*. - S. *discromatopsia*.

Generalità

Discromatopsia è un termine generico che raggruppa tutte le anomalie del senso cromatico, siano esse congenite ed ereditarie oppure acquisite. Un termine largamente adoperato per riferirsi ad una particolare classe di discromatopsici congeniti è quello di daltonismo (v.), dal nome di colui che descrisse su se stesso la turba della visione dei colori e fece menzione del fatto che due dei suoi fratelli ne erano affetti. Non mancano però in letteratura accenni precedenti ad alterazioni della visione dei colori, e perfino al fatto che vi sono individui per i quali il mondo appare formato da 2 soli colori, e altri per i quali esistono solo gradazioni di bianco e nero (Rozier, 1779). La differenziazione dei vari tipi di anomalie del senso cromatico, pur appoggiandosi alla teoria tricromatica di Young ed Helmholtz, è largamente basata sulla osservazione empirica che la gran parte degli individui possono riprodurre qualsiasi sensazione colorata mediante miscugli, esattamente dosati, di 3 sole luci colorate (di solito chiamate fondamentali), un rosso, un verde e un blu, per cui per essi si è creato il termine tricromati e rispettivamente quello di tricromasia.

Una più approfondita esperienza ha permesso di accertare che una classe di individui, pur avendo necessità dei 3 flussi cromatici per riprodurre il suo mondo colorato, ne usa quantità, con eccesso di uno di essi, notevolmente diverse da quelle della generalità. Questi soggetti vengono chiamati tricromati anomali, e a seconda che l'eccesso di flusso luminoso da essi richiesto interessi rispettivamente il rosso, il verde o il blu, si parla di protanomia, deuteranomia e tritanomia. L'esistenza di una tritanomia è però molto dubbia. L'eccesso di flusso luminoso richiesto può essere interpretato come diminuzione della sensibilità del soggetto a quel colore.

Un'ulteriore classe di individui può riprodurre il suo mondo cromatico mediante il miscuglio di 2 soli colori e per questo motivo questi soggetti vengono chiamati dicromati. È suggestivo pensare che la dicromasia non sia altro che l'assenza di uno dei tre meccanismi cromatici postulati per spiegare, secondo la teoria di Young ed Helmholtz, l'osservazione empirica della tricromasia. Per questo motivo si parla di protanopia, di deuteranopia e di tritanopia, a seconda del meccanismo che sarebbe assente.

Ai dicromati lo spettro cromatico (arcobaleno, etc.) appare formato da 2 soli colori, generalmente il giallo e il blu, più raramente il rosso e il verde. Si è anche proposto di chiamare d. di asse rosso-verde quel difetto in cui lo spettro è visto giallo-blu e d. di asse giallo-blu quello in cui, al contrario, lo spettro appare rosso-verde. Questo tipo di classificazione si rifà assai grossolanamente alle teorie della visione dei colori per coppie opposte, proposta da Hering.

Coloro che seguono questo tipo di classificazione suddividono ciascuna di queste classi di discromatopsici in due sottoclassi. Così si avrebbero una d. di asse rosso-verde varietà protanopica, o varietà deuteranopica, e una d. di asse giallo-blu, varietà tritanopica o varietà tetartanopica.

Si può infine selezionare una categoria di discromatopsici per i quali non esiste alcuna tonalità cromatica. Essi vengono chiamati monocromati, perché sarebbero in possesso di un solo meccanismo cromatico, oppure acromati, perché non vedono alcun colore.

La visione nelle discromatopsie congenite

La funzione visiva del discromatopsico varia moltissimo con il tipo della d. e con il processo morboso, ereditario o acquisito, che ne è alla base. Per quanto attiene alle d. congenite, le principali alterazioni della funzione visiva riguardano gli aspetti seguenti.

a) Il massimo di efficienza visiva nell'occhio adattato alla luce è posseduto, per i soggetti normali, dalla radiazione di 555 nm.

I protanopi hanno un massimo di efficienza visiva per le radiazioni di 540 nm, mentre in essi è fortemente attenuata la sensibilità alle grandi lunghezze d'onda, per cui gli stimoli rossi hanno una soglia molto elevata. È possibile che essi abbiano però una maggiore sensibilità alle più brevi lunghezze d'onda.

I deuteranopi possono essere distinti, per quanto riguarda la loro sensibilità visiva fotopica, in due tipi. Il tipo I avrebbe una curva di efficienza visiva alle varie radiazioni perfettamente normale o uniformemente attenuata; il tipo II uno spostamento del massimo di sensibilità verso le grandi lunghezze d'onda (570-575 nm). Per questo motivo si pensa che nei deuteranopi, almeno in quelli del tipo I, l'alterazione visiva non dipenda dall'assenza del recettore specifico del verde ma dalla fusione dei recettori rosso e verde.

Anche la curva di visibilità spettrale dei tritanopi, nelle rare osservazioni complete di questo disturbo, è praticamente normale, forse perché il recettore per il blu, che

sarebbe assente in questi soggetti, contribuisce poco alla funzione di luminosità.

Per quanto riguarda i monocromati essi potrebbero avere una curva di efficienza visiva alle varie radiazioni di tipo scotopico, cioè con un massimo a 500 nm, per mancanza del sistema fotopico (coni). In questo caso l'acuità visiva è molto ridotta ed esistono fotofobia e nistagmo. Sono stati però descritti anche dei monocromati ad efficienza visiva (acuità visiva) normale, ma con assoluta incapacità di riconoscere i colori. Di questi ultimi potrebbero esistere almeno due categorie, a seconda che sia efficiente solo il sistema per il rosso o quello per il verde.

b) La saturazione apparente dei vari colori, cioè, in parole povere, il grado di differenza di essi da una luce bianca di uguale intensità, varia con il tipo di alterazione della visione dei colori. Nella tricromasia anomala in genere i colori appaiono meno saturi e cioè più simili al bianco, ma la radiazione meno satura è posta a 500 nm nei deuteranomali e a 490 nm nei protanomali, a differenza dei soggetti normali in cui il massimo di dissaturazione è nel giallo (560 nm).

Nei dicromati la zona di massima dissaturazione raggiunge un'intensità tale da apparire neutra ed è molto ampia.

Per quanto riguarda i tritanopi si sono riconosciute due zone neutre, una nelle grandi lunghezze d'onda (571 nm) e una, più ampia, nelle brevi lunghezze d'onda. La posizione delle zone neutre sarebbe diversa nella tetartanopia.

c) La discriminazione tonale, cioè la capacità di riconoscere come differenti due stimoli di diversa lunghezza d'onda, o di diversa composizione spettrale, è generalmente molto attenuata nelle d. congenite. Secondo Pitt i protanopi discriminerebbero solo 17 toni e i deuteranopi 21.

In un diagramma cromatico basato sulla rappresentazione delle quantità dei tre flussi di riferimento capaci di dare le varie sensazioni colorate specifiche in un sistema di coordinate omogenee (spazio triangolare ai cui vertici sono posti i colori fondamentali) prendono il nome di rette di confusione quelle linee che riuniscono insieme

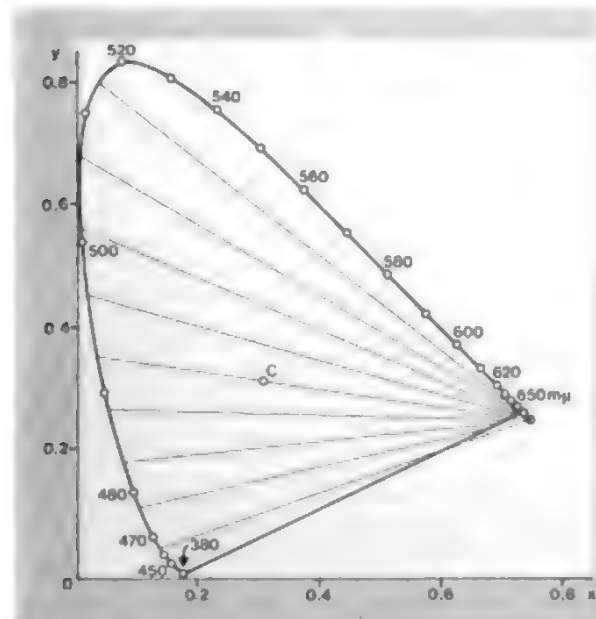


Fig. 1. Le rette di confusione del protanope. (Da Maione).

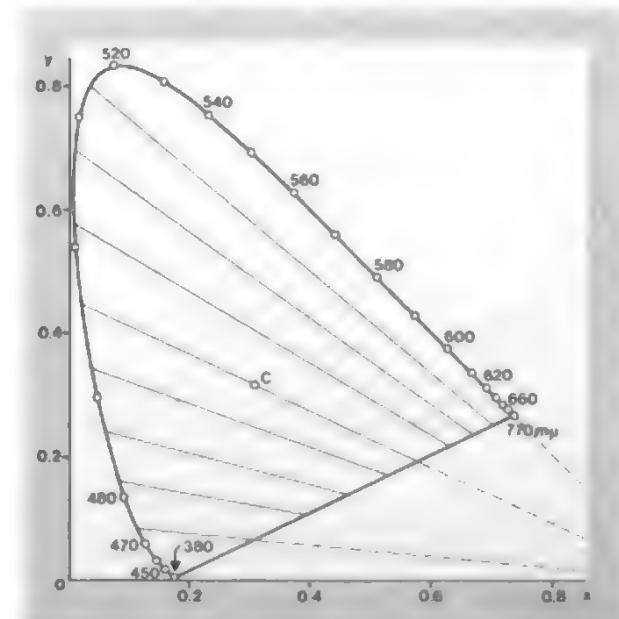


Fig. 2. Le rette di confusione del deuteranope. (Da Maione).

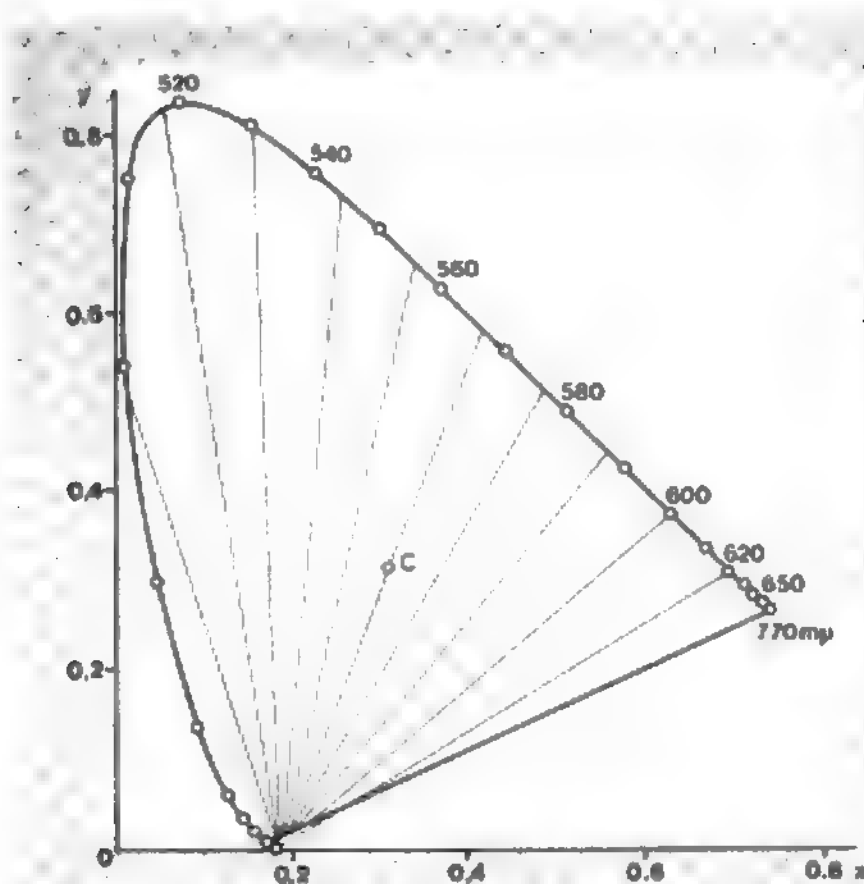


Fig. 3. Le rette di confusione del tritanope. (Da Malone).

tutti quei miscugli di colori non discriminabili dal soggetto in esame con sensazioni differenziate.

Nei protanopi tali rette di confusione convergono verso l'apice del triangolo corrispondente al rosso; nel deuteranope esse sono quasi parallele fra loro, ma incontrano il lato dei porpora; nel tritanope esse convergono verso il blu. Ciò spiega facilmente come i protanopi confondano con il rosso il verde e il verde-blu, ma non il giallo; i deuteranopi confondano con il verde ed il blu i colori porpora, e i tritanopi confondano con il blu i rossi e i gialli ma non i porpora.

d) La chiarezza, cioè l'attributo che permette che gli stimoli non autoluminosi possano essere classificati secondo una scala che va dal bianco al nero, attraverso le varie intensità di grigio, subisce nei discromatopsici profonde modificazioni caratteristiche per ciascun colore.

Nel protanope più è elevata la componente rossa dello stimolo pigmentato e più la sua chiarezza diminuisce: cioè la sensazione tende al marrone o al nero. Viceversa un fenomeno simile non succede nel deuteranope, in cui la curva di visibilità spettrale è praticamente normale.

La discriminazione dei colori pigmentati è pertanto fatta dai discromatopsici sulla base della loro chiarezza, della posizione nello spettro, della loro lunghezza d'onda dominante e della loro saturazione. Sono confusi fra loro i colori poco saturi che siano nella stessa banda unitonale (quando sono più saturi la differenza di chiarezza specifica permette il loro riconoscimento), i colori che si trovano nella banda neutra e i loro complementari, i colori che sono sulle stesse rette di confusione.

Le discromatopsie acquisite

Un inquadramento definitivo delle alterazioni acquisite del senso cromatico non è ancora del tutto completato e quindi ci limiteremo a qualche cenno soltanto. Esse compaiono in un grande numero di malattie dell'apparato visivo e a volte hanno caratteristiche differenziali valevoli per una chiarificazione della malattia che ne è alla base.

Per inciso accenniamo alle cromatopsie, cioè le visioni colorate legate al fatto che esiste un filtro preretino che

assorbe alcune radiazioni, a vantaggio di altre, fatto che può dipendere da alterazioni dei mezzi diottrici trasparenti come nella cataratta e negli edemi retinici, o dalla presenza in essi di sostanze anormali, come nell'ittero.

Nelle malattie della retina in genere il disturbo cromatico può assumere le caratteristiche di una protanopia con una diminuzione dell'efficienza delle grandi lunghezze d'onda e un miglioramento dell'efficienza delle brevi lunghezze d'onda. Tale protanopia, nelle forme più gravi, giunge fino all'acromatopsia con scotopizzazione dell'occhio. Dal punto di vista della classificazione, nelle forme simili di d. congenite, si può poi affermare che la discriminazione cromatica è simile a quella del protanope nelle malattie degenerative retiniche che colpiscono la macula e la fovea; è simile invece a quella del tritanope se la malattia colpisce la periferia retinica. È da tenere presente che lo stimolo specifico della fovea è il rosso e che essa da molti AA. è considerata tritanopica almeno ad intensità luminose non molto intense. Alterazioni cromatiche simili alla tritanopia si hanno anche in alcune malattie edematose della retina per un assorbimento delle brevi lunghezze d'onda. Le affezioni delle vie nervose visive non alterano generalmente la curva di visibilità spettrale e danno alterazioni del senso cromatico che si avvicinano alla deuteranopia. È possibile che uno studio più accurato delle d. acquisite da malattie retiniche possa chiarire meglio il meccanismo della visione cromatica.

Mezzi di indagine

I mezzi di indagine delle alterazioni del senso cromatico sono di vario genere. Per lo screening di massa molto adoperate sono le tavole pseudoisocromatiche (di Stilling, di Ishihara, di Böstrom, l'HRR test, il tritan-plate, etc.) in cui lettere o numeri sono formati da dischetti colorati su uno sfondo grigio o di altri colori, scelti in modo che una persona con cattiva discriminazione tonale non possa riconoscerli e quindi interpretare correttamente la tavola. Tale metodo, molto semplice, si presta però ad errori, dato che i risultati sono molto influenzati dalla capacità d'interpretare le forme che sono spesso abbastanza mascherate.

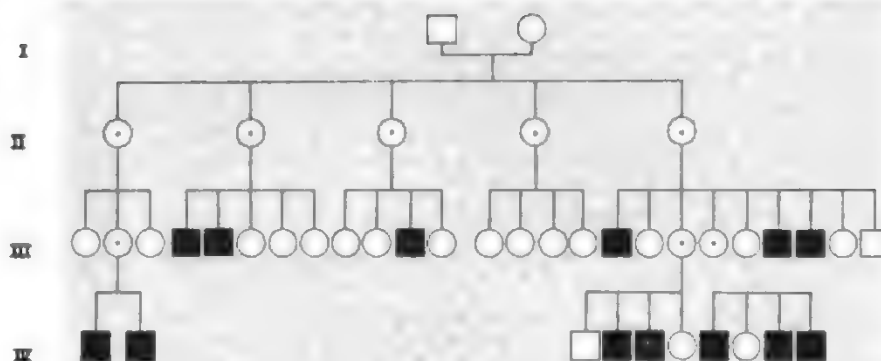
Metodi più recenti introdotti da Farnsworth possono essere chiamati di classificazione. Si tratta in genere di riordinare una serie di dischetti colorati con il solo criterio di avvicinare quelli più simili. Poiché i colori dei dischetti sono quelli che vengono a trovarsi sui punti di incrocio delle rette di confusione di cui abbiamo parlato, mentre i soggetti normali riordinano i dischetti sulla base dell'ordine dei colori nello spettro, i discromatopsici li classificano a coppie dipendenti dalla posizione dei colori sulle specifiche rette di confusione, consentendo l'individuazione di queste e quindi la diagnosi di d. I metodi di denominazione del colore trovano una realizzazione pratica ai fini della selezione dei soggetti non adatti a certi tipi di mestiere che richiedono il riconoscimento di alcuni segnali cromatici (ferrovieri, aviatori, autisti, elettricisti, etc.) nelle lanterne. Esse permettono di ottenere lampi di luce colorata di durata variabile e di saturazione variabile, di cui l'esaminando deve riconoscere il colore.

Un ultimo metodo è basato sull'egualizzazione di una luce monocromatica determinata, mediante il miscuglio, in quantità da determinare, di 2 o 3 flussi cromatici (colorimetri e anomaloscopi). Il più adoperato di essi è l'anomaloscopia di Nagel, in cui un miscuglio di rosso e di verde deve egualizzare la sensazione data da una luce monocromatica gialla.

Frequenza ed ereditarietà delle discromatopsie congenite

La frequenza delle d. congenite varia a seconda della razza e della civiltà, essendo in genere meno colpiti i popoli primitivi e più quelli ad elevata civiltà. Ciò sarebbe l'effetto di una selezione positiva, data la tendenza, sviluppantesi con la civilizzazione, a impegnare attività diverse dalla caccia, nella quale i discromatopsici hanno un relativo minore successo.

Fig. 4. Albero genealogico di una famiglia di dicromati studiata da Holmgren. I cerchietti col punto rappresentano le portatrici sane; i quadrati neri i maschi affetti. (Da Malone).



Per quanto riguarda i popoli civili la frequenza può essere espressa dalla tabella che segue, riferentesi alle osservazioni condotte in Europa.

	Maschi				Femmine
	Waller (1927)	Von Planta (1928)	Schmidt (1936)	Nelson (1938)	Waller; Von Planta
N. dei soggetti	9000	2000	7000	1300	11.000
Protanomali %	1,04	0,60	0,68	1,27	0,02
Deuteranomali %	5,06	4,25	4,01	5,08	0,38
Protanopi %	0,88	1,60	1,09	1,27	0,02
Deuteranopi %	1,03	1,50	1,97	1,20	0,01
Totale	8,01	7,95	7,75	8,82	0,43

Le d. congenite sono ereditarie: si tenga presente che quelle di asse rosso-verde, protanopia e deuteranopia, hanno un'ereditarietà di tipo diagenico. Sembrerebbe che nel cromosoma X esistano due *loci* distinti, rispettivamente per i disturbi del tipo *protan* e per quelli del tipo *deutan*, contenenti ciascuno una catena di alleli, in cui il difetto di entità più grave è recessivo rispetto a quello meno grave e alla normalità.

Le femmine eterozigote vengono generalmente considerate portatrici sane (fig. 4), ma in realtà spesso presentano qualche segno modesto di alterazione della visione cromatica.

Le d. del tipo *tritan* probabilmente seguono un'ereditarietà autosomica dominante irregolare; il monochromatismo potrebbe avere un'ereditarietà autosomica recessiva.

Bibliografia

- Granit R., *The Visual Process*, in *The Eye*, 1962, Academic Press, New York.
 Linksz A., *An Essay on Color Vision*, 1964, Grune & Stratton, New York.
 Maione M., *Fisiopatologia e clinica del senso cromatico*, 1965, Maccari, Parma.
 Maione M., Pisano E., *Il colore e la visione del colore*, 1964, Maccari, Parma.
 Wright W. D., *Research on Normal and Defective Colour Vision*, 1946, Kimpton, London.

MARIO MAIONE

DISCROMIE CUTANEE

F. *dyschromies cutanées*. - I. *cutaneous dyschromias*. - T. *Haut-Dyschromien*. - S. *discromias cutáneas*.

Si usa il termine discromie per significare tutte le variazioni della colorazione bruna della cute: ciò può avvenire o per diminuzione del pigmento melanico (acromie o ipocromie), o per aumento di esso (ipercromie e melanodermie). Il termine ipercromie si usa per indicare le iperpigmentazioni circoscritte, mentre per la pigmentazione diffusa si usa, di solito, il termine melanodermia. Non saranno, pertanto, discromie le variazioni di colore dovute a impregnazione dello strato corneo da parte di materie coloranti, come pure gli eritemi, le dilatazioni vasali, le emorragie, i tatuaggi, etc. (v. anche: MELANODERMIE).

PIER ANGELO MEINERI

DISEGNO INFANTILE

F. *dessin enfantin*. - I. *children's drawing*. - T. *Kinderzeichnen*. - S. *dibujo infantil*.

Il disegno infantile è una manifestazione che ha sempre interessato genitori e insegnanti, per un verso, e psicologi e clinici per un altro. In particolare il suo valore diagnostico si realizza nell'età dai 2 ai 10 anni: un arco di anni che comprende i maggiori processi evolutivi.

È questo un periodo nel quale, come dice Gesell, si realizza la più intensa capacità di apprendere; specie nei primi 5 anni il bambino è pressato da un rilevantissimo numero di stimoli che deve ordinare, programmare, e ad ognuno dei quali deve trovare delle risposte costanti nel tempo. Questo comporta per il fanciullo un gran lavoro mentale e una notevole dispersione di energie nervose. Il bambino deve infatti apprendere ad essere una persona socializzata e nello stesso tempo a conoscere il mondo.

Tutta l'attività infantile s'inizia globalmente da una struttura sensoriale e motoria e poi, nel tempo, si verificano differenziazioni sempre più specifiche che coincidono con la messa in opera di processi nervosi. Così il fanciullo inizia a saper organizzare la propria esperienza; e ad un certo momento desidera anche comunicarla: il disegno è un mezzo per farlo.

Certo inizialmente sarà una comunicazione poco differenziata e poco articolata perché rispecchierà la limitata capacità grafomotoria del fanciullo. Potrebbe essere posta sullo stesso piano del gesto che costituisce un rafforzamento del linguaggio, quando quest'ultimo non riesce ad esprimere la forza emotiva di un'idea o di un'immagine.

Possiamo definire anche il grafismo un *gesto*, specie

negli anni della prima infanzia, quando l'abilità grafica non è tale da permettere un'espressione compiuta e complessa dell'oggetto o dell'idea da comunicare.

Infatti il *gesto* grafico può definirsi l'elemento base della comunicazione, un simbolo, capace di esprimere con pochi tratti una situazione interiore, che né il linguaggio, né altri mezzi di comunicazione permettono di esternare in maniera così spontanea e vitale. Ogni fanciullo che disegna si sente creatore, s'impegna in uno sforzo di originalità non legato a schemi convenzionali, ma libero di soddisfare i suoi interessi per le cose e il mondo.

Attraverso il disegno il fanciullo umanizza le cose del mondo e gli avvenimenti che lo colpiscono, individualizza le une e gli altri dando loro contenuto e tonalità legati alla sua effettiva esperienza. Il d. i. può così dare all'esperto la possibilità di scoprire quali legami abbia il fanciullo con il mondo, come percepisca le sue relazioni con le cose e le persone, in che modo esprima le sue scelte e i suoi rifiuti.

Generalmente si osserva che la maggior parte dei bambini sa disegnare, ma vi è una minoranza che non sa farlo, il che vuol dire che non è capace di organizzare lo spazio a disposizione, né di coordinazione visivomotoria. Se si sottopone un simile fanciullo ad una scala di intelligenza, il più delle volte si osserva che il suo quoziente non è normale, e anche se lo è globalmente, qualcosa non funziona nell'integrazione delle sue funzioni mentali. Si possono infatti presentare confuse e disordinate le funzioni percettive e motorie e spesso anche quelle logiche. Se si desidera andare più a fondo con l'analisi, si può scoprire che questo bambino può presentare una cattiva lateralizzazione, ed essere anche un disgrafico. Si deve quindi concludere che il non saper disegnare può essere determinato da un disturbo di alcune funzioni mentali, che si può far risalire a varie cause, da quelle organiche al mancinoismo contrariato o ad altro.

Una incapacità di disegnare, però, può essere anche causata da una situazione emotiva bloccata, che può manifestarsi con gli stessi sintomi del caso precedente.

Un d. i., infatti, è sicuramente una sintesi espressiva che coinvolge molti aspetti della personalità del bambino. Credo sia importante che colui che deve diagnosticare li abbia presenti tutti. Il d. i. testimonia di una situazione di apprendimento, e quindi coinvolge componenti percettive e mentali, soprattutto per quel che riguarda la graduale acquisizione dei concetti di spazio e di tempo, e investe così l'apprendimento di vere e proprie categorie logiche. C'è poi da considerare l'altra componente dell'espressione grafica: il contenuto emotivo profondo, la motivazione inconscia, il significato di sofferenza interiore.

Inoltre il d. i. è una tipica manifestazione creativa della personalità individuale, è un'espressione globale dell'Io, con caratteristiche che sono di quel bambino e non di altri. È certamente la più autentica e originale espressione infantile.

A che momento il bambino comincia a disegnare? All'inizio della sua vita ama muoversi; con il passare del tempo questa iniziale motricità si matura, si evolve, si complica, permette altre attività, una delle quali è certamente il grafismo. Moltissimi AA. hanno iniziato l'analisi sistematica del d. i. dallo scarabocchio, tipo embrionale di produzione grafica, che dalla sua genesi motoria si trasforma e si modifica nel tempo giungendo ad una produzione strutturata e immaginativa. Quando però lo scarabocchio acquista valore di disegno? Generalmente si ritiene che questo avvenga quando il bambino acquista la coscienza di disegnare, cioè quando nell'es-

guire dei tratti grafici dice di voler rappresentare qualcosa di determinato. A questo momento ha inizio un lento ma progressivo adattamento nell'uso dello spazio e nella collocazione in questo degli oggetti da rappresentare. Il passaggio dallo scarabocchio al disegno tematico è diviso in 3 fasi: una dello *scarabocchio* propriamente detto; una seconda dello *schema*; e una terza dello *spazio strutturato*. Le differenze sono facilmente osservabili: ogni fase è caratterizzata da una conquista nell'uso dello spazio, fino a giungere alla capacità di saper equilibrare la produzione grafica nello spazio a disposizione.

Le esperienze di Prudhommeau hanno dimostrato che i fanciulli danno un significato ai loro scarabocchi verso l'età di 1 anno e 7 mesi; altri AA. fanno variare l'epoca di questo inizio, ma tutti sono d'accordo nel ritenere che verso i 3 anni i fanciulli hanno acquistato la consapevolezza di disegnare. Questa comprensione di poter esprimere nel disegno fatti e oggetti della realtà, questa organizzazione espressiva di un'attività che all'inizio era soltanto motoria sono certamente legate all'evoluzione mentale del fanciullo, alla sua capacità di elaborare la propria esperienza.

Lo scarabocchio quindi è il primo tentativo che fa il fanciullo per esprimersi attraverso il grafismo. Si osserverà all'inizio un tipico modo disordinato di eseguirlo, e non solo nella confusione delle linee, ma anche nell'uso dello spazio, nella stabilità del tratto, nell'atto motorio.

È un'iniziale ricerca di ordine nella confusione degli stimoli, e questo inizio presenta le stesse caratteristiche di altri inizi di conoscenza. Anche per apprendere la realtà il bambino comincia da una massa indifferenziata di sensazioni; se si osserva un bambino molto piccolo che gioca potrà sembrare che egli non abbia alcun interesse per ciò che fa: procede a caso, prende e lascia le cose, oppure fa la stessa cosa per lungo tempo. Quest'attività è per il bambino indispensabile proprio perché gli fornisce l'esperienza del dato sensibile. È un procedere che si modifica nel tempo, acquista ordine, si armonizza.

Ad un certo momento il bambino scopre che se muove la matita in una certa direzione avrà un determinato segno; per accertarsi che è proprio così, ripete il gesto, lo apprende, lo conserva e poi lo userà in maniera adeguata. In seguito si osserverà che il fanciullo diventa capace di controllare le linee, di usarle per rappresentare qualcosa di definito. A questo momento comincia il disegno. Forse succederà a 4 anni, forse a 5. Non è possibile stabilire un inizio assoluto; dipende da molte variabili, ma soprattutto da come al bambino vengono forniti gli stimoli.

Nella fase dello *schema*, il bambino si esprime soprattutto attraverso la rappresentazione mentale che ha della realtà. Dicono gli psicologi che i bambini sono nello stadio dell'egocentrismo mentale, cioè non esiste per il fanciullo una netta distinzione tra ciò che è in lui e ciò che è fuori, per questo la realtà è rielaborata, ricondotta alla sua esperienza, la realtà nella sua obiettività non è determinante; la riproduzione è un fatto interiore, il concretizzarsi di un sentimento o di una emozione.

Anche se il fanciullo ricorre ad elementi del mondo esterno non si può dire che desideri riprodurre la realtà così come è, ma solo usare momenti della realtà in funzione del suo sentimento. Infatti uno dei caratteri fondamentali del d. i. è la tendenza a valorizzare e significare i dettagli; spesso si può notare come la suggestione figurativa di certi dettagli riesce a modificare in parte o del tutto la riproduzione del modello. In genere il fanciullo non cede all'influenza esterna se non nella misura in cui questa è nella direzione della sua spontaneità. Per questo si può

dire che non vi è mai niente di errato in un d. i.: esso è riprodotto così come è pensato, come la realtà è vissuta e sentita interiormente.

Questa interiorizzazione è molto evidente fino a 6 anni. Infatti l'elaborazione dei dati del mondo esterno che il fanciullo attua nel disegnare è indipendente dalla concretezza dell'oggetto, e il fanciullo si esprime secondo schemi suoi interni, sulla base cioè della rappresentazione mentale che ha dell'oggetto.

Dopo, gradatamente, la realtà esterna interessa il fanciullo molto di più, e il piacere di conoscerla e di comprenderla si esprime in maniera più obiettiva, proprio con il significato di «bisogno di fare esperienze concrete». Questo passaggio è sempre molto evidente nel d. i.; però non è ben definito rispetto all'età. Viene così a realizzarsi la fase dello *spazio strutturato* nella quale si nota un uso appropriato delle dimensioni spaziali, fino ad ottenere un adeguamento della prospettiva.

Queste realizzazioni permettono di utilizzare il disegno anche come strumento di valutazione dell'intelligenza. Sono abbastanza noti i lavori di Goodenough, che ha usato la figura umana come elemento capace di esprimere la relazione tra grafismo e sviluppo mentale.

Il fanciullo riesce ad esprimere nel disegno i contenuti emotivi e i turbamenti interiori. Il disegno così può offrire un contributo di più alla diagnosi.

L'analisi del contenuto del d. i. come espressione emozionale ha trovato un notevole contributo nelle dottrine della psicologia del profondo, è divenuta di uso comune nella pratica clinica perché offre allo psicologo indicazioni sull'attività dell'inconscio del fanciullo e quindi sull'origine dei suoi turbamenti. Inoltre il disegno ha anche una funzione catartica, e viene perciò usato comunemente nelle terapie infantili.

L'analisi dei contenuti del d. i. per l'interpretazione psicoanalitica fa riferimento al simbolismo che viene usato, al valore del tratto, all'intensità del chiaroscuro, all'atmosfera emozionale generale, al tipo di dettaglio che viene esasperato, ad ogni transposizione degli oggetti, significativi dell'interesse inconscio che il soggetto vi porta, e infine ai processi di identificazione con gli oggetti e le persone.

Per questo tipo di diagnosi generalmente si usa il disegno a schema libero, che permette una più facile proiezione nel tema. Vi sono però anche tecniche diagnostiche che si servono di disegni a tema (reattivo dell'albero di Koch) o che offrono uno stimolo neutro (reattivo di Wartegg) e sufficientemente ambiguo da stimolare processi proiettivi. La validità di questi strumenti diagnostici è nel loro corretto uso, anche per quanto riguarda la valutazione del disegno a schema libero, che può indurre a facili interpretazioni, solo che lo si esamini superficialmente e s'indulga a considerazioni di larga risonanza. Nella realtà l'interpretazione del d. i. non è così facile come si può essere tentati di credere; il fanciullo usa, se pressato da tensioni emotive e turbamenti interiori, un linguaggio grafico largamente esoterico, con adozione di un simbolismo profondo, poco conosciuto dai profani della materia. È facile in questo modo fare grossolani errori d'interpretazione. Uno di questi può essere quello di considerare *patologiche* certe produzioni infantili che esprimono momenti critici e turbamenti passeggeri, solo perché sono saturi di contenuto emotivo. Il fanciullo urta costantemente contro norme evolutive che lo turbano, ma non è il turbamento in sé che deve essere visto come patologico, bensì l'incapacità di superarlo e di proseguire nel cammino evolutivo.

Per questo solo la presenza di situazioni regressive

profonde, espresse nel disegno, possono far accennare alla presenza di uno stato patologico, che comunque va sempre controllato con altri e più obiettivi strumenti. Per la diagnosi della personalità infantile, inoltre, si usa una tecnica mista, che assegna un tema ma lascia libertà di esprimerlo nei modi che il fanciullo preferisce. In questa sede ci limiteremo a riferirci al disegno di sé stesso (cioè all'autoritratto) e alla riproduzione della propria famiglia.

L'autoritratto esprime il processo di adattamento del fanciullo all'ambiente, con tutte le sfumature relative alla percezione di sé e al bisogno di affermazione. Esprime anche le carenze di base della personalità, se è evidente un Io debole o scarsamente strutturato. Mostra drammaticamente i bisogni del fanciullo, il suo desiderio di «diventare grande» o di «rimanere piccolo». Sono, tutte queste, situazioni che ci offrono interessante materia d'indagine.

Il disegno della famiglia presenta invece elementi di diagnosi sul rapporto dei figli con i genitori, è espressione di come questo rapporto si modifichi nel tempo, se proceda armonicamente con il processo evolutivo generale o se si siano verificate delle *impasses*, dei blocchi, che impediscono il normale distacco del figlio dalla madre o dal padre. È ben nota l'importanza che, per un felice ed equilibrato sviluppo emotivo, ha il superamento, nel tempo debito, del complesso edipico (v. COMPLESSI PSICHICI). Questo è un aspetto che il disegno può chiarire, così come altri necessari alla sicurezza del fanciullo. Il non sentirsi amato e protetto porterà il fanciullo ad isolarsi nel disegno della sua famiglia e, quando questo bisogno sarà gravemente inibito, egli addirittura non si inserirà tra i componenti della famiglia.

Per definire tutti questi parametri sono necessari ulteriori studi che mostrino quali espressioni rientrano nella norma per ogni età, e quali ne sono al di fuori. Il voler ridurre a schemi interpretativi un'attività come il disegno può sembrare un atteggiamento rigido; però se si vuole usarlo come strumento psicologico capace di rivelare elementi e tratti della personalità, è necessario che vengano rigorosamente definite le condizioni che sono alla base della diagnosi.

Il d. i. è capace di esprimere molto del mondo dei desideri, da un verso, e delle frustrazioni, dall'altro. È per lo psicologo una porta aperta sulla personalità infantile che permette di osservarne molteplici aspetti e caratteristiche. È necessario però non dimenticare mai la transitorietà di certe manifestazioni infantili e saper organizzare la diagnosi sulla base di un processo continuo, dove gli aspetti evolutivi che concorrono devono trovare un'armonia espressiva.

Bibliografia

- Gesell A., *I primi cinque anni della vita*, 1950, Astrolabio, Roma.
 Gesell A., *Il fanciullo dal cinque ai dieci anni*, 1950, Bompiani, Milano.
 Goodenough F., *Measurement of Intelligence by Drawing*, 1926, World Book, New York.
 Klein M., *Psicoanalisi dei bambini*, 1969, Martinelli, Firenze.
 Isaac S., *Lo sviluppo intellettuale nei bambini al di sotto degli otto anni*, 1961, Nuova Italia, Firenze.
 Isaac S., *Lo sviluppo sociale dei bambini*, 1967, Nuova Italia, Firenze.
 Luquet G. H., *Le dessin enfantin*, 1927, Alcan, Paris.
 Morino Abbele F., *Interpretazioni psicologiche del disegno infantile*, 1970, 2 ed., Organizzazioni Speciali, Firenze.
 Piaget J., *La rappresentazione del mondo del fanciullo*, 1953, Einaudi, Torino.
 Prudhommeau M., *Le dessin de l'enfant*, 1947, PUF, Paris.
 Rambert M., *La vie affective et morale de l'enfant*, 1945, Delachaux et Niestlé, Paris.

FRANCESCA MORINO ABBELE

DISEGNO SPERIMENTALE

v. dessin expérimental. - 1. experimental design. - T. experimenteller Plan. - 3. desigño experimental.

SOMMARIO

Introduzione (col. 287). - **Impostazione e metodo di analisi** (col. 287): *Dimensione dell'esperimento, livello di significatività e potenza del test. - Disegno a blocchi randomizzati completi. - Altri disegni sperimentali. - Cenni di analisi multivariata della varianza e di analisi della covarianza. - Sperimentazione sequenziale. - Disegni sperimentali non bilanciati: metodo di analisi della regressione multipla. - Osservazione pianificata e sperimentazione* (col. 296). - **Conclusioni** (col. 297).

Introduzione

Chiunque conduca un esperimento si propone di trarne, a parità di condizioni, la maggiore quantità possibile di informazioni e di massimizzare in pari tempo l'accuratezza dei risultati; ciò sia nel caso che si miri a verificare una differenza tra due o più gruppi, sia nel caso che si miri alla definizione di una stima, con rispettivi limiti di confidenza, per uno o più parametri rilevati nel corso dell'esperimento.

Per sottoporre a test l'ipotesi dell'esistenza di una differenza ed anche per stimare l'entità di questa occorre « progettare » la collocazione delle unità sperimentali all'interno di schemi e griglie che definiscono in maniera opportuna ed univoca le relazioni tra i differenti fattori sperimentali: in ciò consiste appunto il disegno sperimentale.

Alla struttura logica che sostanzia tale disegno si affianca sempre un opportuno « modello » formale che la esplicita e permette la definizione operativa dei test. Si può quindi dire che quando il disegno dell'esperimento è stato deciso il metodo di analisi segue automaticamente.

Impostazione e metodo di analisi

La programmazione di un esperimento è attuata al fine di valutare nel miglior modo possibile l'influenza di uno o più « fattori » che vengono generalmente indicati come « fattori controllati » ovvero « fattori sperimentali », ciascuno dei quali potrà presentarsi con diverse « modalità » o diversi « livelli ».

I singoli livelli, nel caso di un solo fattore controllato, oppure le varie e diverse combinazioni di modalità, nel caso di più fattori controllati, prendono il nome di « trattamenti ». Ad essi saranno da ascrivere le eventuali variazioni sistematiche (« effetti ») nelle « risposte » che saranno oggetto di misurazione e comparazione nel corso dell'esperimento stesso. L'insieme di queste risposte fornirà la base di partenza per la successiva valutazione statistica degli effetti dei diversi trattamenti: un insieme di risultati sperimentali non è infatti quasi mai immediatamente interpretabile e quindi utilizzabile, poiché alle variazioni sistematiche si sovrappongono inevitabilmente delle fluttuazioni casuali, per cui sarà necessario ricorrere ad un « modello » di tipo probabilistico per darne una corretta interpretazione.

Un modello molto semplice può essere il seguente, valido nel caso che si abbia un solo fattore sperimentale con k livelli (che danno quindi luogo a k trattamenti differenti) e che si utilizzino n « soggetti sperimentali » per ciascun trattamento:

$$y_{ij} = \mu + \alpha_i + \epsilon_{ij}$$

Secondo tale modello la risposta y_{ij} , del soggetto j degli n soggetti sottoposti al trattamento i (dei k tratta-

menti possibili), si può considerare composta da una quota basale μ , da una quota dovuta all'effetto del trattamento α_i (che può naturalmente agire sia in senso aggiuntivo che in senso riduttivo e potrà quindi assumere segno positivo o negativo) ed infine da una « quota residua » ϵ_{ij} , che si ritiene dovuta, in prima approssimazione, all'« errore sperimentale », cioè ad una « componente casuale » nella quale vanno a condensarsi le influenze di tutti gli altri eventuali fattori non sottoposti a controllo nell'esperimento in oggetto.

Esistono naturalmente dei modelli teorici più complessi di questo, come vedremo in seguito, ma si può fin d'ora sottolineare come ogni particolare disposizione dell'esperimento implichi sempre l'assunzione di una ben precisa struttura formale delle risposte.

La validità di ognuno dei possibili modelli è inoltre condizionata al verificarsi di alcune ipotesi restrittive al fine di un corretto uso degli strumenti di analisi statistica e che andrebbero di volta in volta verificate: di particolare importanza è, fra le altre, l'ipotesi di « indipendenza » degli errori sperimentali ϵ_{ij} , ovvero l'ipotesi di una loro distribuzione di tipo « normale » in senso statistico.

Se ad es. riprendiamo il modello presentato in precedenza, proponendoci di utilizzarlo per il confronto tra tre diversi metodi di determinazione dell'uricemia nell'uomo, occorre fare attenzione che le misure relative al primo metodo non siano state tutte eseguite da un certo operatore, quelle relative al secondo metodo da un secondo operatore e le rimanenti da un terzo, perché in tal caso le conclusioni a cui si potrebbe arrivare nel seguito dell'analisi sarebbero quasi sicuramente viziate: infatti la diversità tra i metodi di determinazione verrebbe ad essere confusa insieme ad un'eventuale differenza sistematica tra gli operatori. Più propriamente possiamo allora dire che mentre i tre metodi rappresenterebbero le modalità del fattore sperimentale, i diversi operatori costituirebbero un « fattore non controllato » sperimentalmente e quindi causa di una possibile variazione sistematica non isolata (v. sotto) al momento della programmazione dell'esperimento.

Mentre nell'esempio riportato era facile individuare la causa di distorsione e porvi rimedio con la scelta di un modello più opportuno, in un contesto più generale, data l'impossibilità pratica di enucleare tutti i fattori che pur essendo « non controllati » influiscono in modo non casuale sull'entità delle risposte, nulla ci garantisce che non ci siano altre coincidenze sistematiche come quella già vista. Per evitare ciò si usa sottoporre l'insieme dei fattori non controllati ad una sorta di neutralizzazione rappresentata dalla scelta « a caso » delle unità (soggetti) su cui misurare l'effetto di un certo trattamento: si procede cioè ad un'assegnazione sulla base di una procedura di campionamento « random » (« randomizzazione »; v. CAMPIONAMENTO).

Supponiamo allora di avere a disposizione 12 soggetti che dopo essere stati numerati da 1 a 12 verranno attribuiti, mediante estrazione casuale, ad uno dei tre trattamenti (se si suppone che l'operatore che eseguirà le determinazioni sia uno solo non esistono altri problemi, se invece fossero due o più occorrerà fare attenzione a quanto detto in precedenza).

I risultati potrebbero essere così formalizzati (per $k = 3$ trattamenti con $n = 4$ soggetti ciascuno):

Metodo 1	Metodo 2	Metodo 3	$\bar{y}_{..} = 6,0$ (1)
$y_{11} = 5,8$	$y_{21} = 5,6$	$y_{31} = 6,0$	
$y_{12} = 6,1$	$y_{22} = 5,8$	$y_{32} = 6,1$	
$y_{13} = 5,9$	$y_{23} = 5,9$	$y_{33} = 6,2$	
$y_{14} = 6,2$	$y_{24} = 5,9$	$y_{34} = 6,5$	
$\bar{y}_{1.} = 6,0$	$\bar{y}_{2.} = 5,8$	$\bar{y}_{3.} = 6,2$	

dove con $\bar{y}_{..}$ è indicata la media generale (calcolata su tutte e 12 le risposte) che potrebbe essere considerata una stima non distorta di μ (la risposta che ci si dovrebbe attendere), ove $a_i = 0$ e $\epsilon_{ij} = 0$, cioè nel caso non vi fosse nessuna diversità fra i tre metodi in esame ($a_i = 0$) e non si verificasse alcuna variabilità ancorché dovuta semplicemente al caso ($\epsilon_{ij} = 0$). Si configurerebbe allora un insieme di 12 risultati *tutti* uguali fra loro e in particolare uguali al valor medio generale $\bar{y}_{..} = 6,0$. Immaginando invece le risposte date per ciascun metodo come ben rappresentate dalle rispettive medie $\bar{y}_{1.}$, $\bar{y}_{2.}$, e $\bar{y}_{3.}$, un nuovo schema, nel quale sia eliminata la sola componente di variabilità casuale (ϵ_{ij} nel modello), risulterebbe essere:

Metodo 1	Metodo 2	Metodo 3	
$y'_{11} = 6,0$	$y'_{21} = 5,8$	$y'_{31} = 6,2$	$\bar{y}_{..} = 6,0 \quad (2)$
$y'_{12} = 6,0$	$y'_{22} = 5,8$	$y'_{32} = 6,2$	
$y'_{13} = 6,0$	$y'_{23} = 5,8$	$y'_{33} = 6,2$	
$y'_{14} = 6,0$	$y'_{24} = 5,8$	$y'_{34} = 6,2$	
$\bar{y}'_{1.} = 6,0$	$\bar{y}'_{2.} = 5,8$	$\bar{y}'_{3.} = 6,2$	

Eliminando infine la sola componente sistematica delle risposte (a_i nel modello) si avrebbe invece:

Metodo 1	Metodo 2	Metodo 3	
$y''_{11} = 5,8$	$y''_{21} = 5,8$	$y''_{31} = 5,8$	$\bar{y}''_{..} = 6,0 \quad (3)$
$y''_{12} = 6,1$	$y''_{22} = 6,0$	$y''_{32} = 5,9$	
$y''_{13} = 5,9$	$y''_{23} = 6,1$	$y''_{33} = 6,0$	
$y''_{14} = 6,2$	$y''_{24} = 6,1$	$y''_{34} = 6,3$	
$\bar{y}''_{1.} = 6,0$	$\bar{y}''_{2.} = 6,0$	$\bar{y}''_{3.} = 6,0$	

Quest'ultimo schema è in aderenza perfetta con l'«ipotesi zero» (detta anche «ipotesi nulla»), ovvero (H_0): $a_i = 0$, cioè con l'ipotesi che non esista una differenza tra i tre metodi e che eventuali piccole diversità riscontrate nel concreto siano assimilabili a semplici oscillazioni casuali. Un indicatore dell'aderenza tra queste misurazioni ripetute e il valore teorico di riferimento, rappresentato da $\bar{y}''_{..}$, può essere individuato in $\sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^4 (y''_{ij} - \bar{y}''_{..})^2 = 0,300$, che viene indicata come «devianza entro» i trattamenti. Analogamente per la (2) si potrà calcolare $\sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^4 (y'_{ij} - \bar{y}'_{..})^2 = 0,320$, che viene indicata come «devianza tra» i trattamenti, e che sommata alla prece-

dente ricomponesse esattamente la «devianza totale» ottenibile direttamente dalla (1) come $\sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^4 (y_{ij} - \bar{y}_{..})^2 = 0,620$.

Per poter affermare che la diversità riscontrata nelle risposte date dai diversi metodi non è dovuta semplicemente al caso, occorrerà approntare un'adeguata «unità di misura» cui fare riferimento. Disponendo di una devianza, quella entro trattamenti, che è sicuramente dovuta solo ad oscillazioni casuali, è logico pensare di utilizzarla, dopo averla relativizzata dividendola per i suoi gradi di libertà $k(n-1)$ per tener conto del numero di replicazioni effettuate. Si ottiene così la «varianza entro» trattamenti che costituisce il «metro» a cui rapportare la «varianza tra» trattamenti, ottenuta a sua volta dividendo la «devianza tra» trattamenti per i corrispondenti gradi di libertà, ovvero $(k-1)$, e tenendo così conto di *quanti* sono i trattamenti posti a confronto. Ove il rapporto (nel seguito indicato con il simbolo F) fosse uguale ad 1 si potrebbe intuitivamente dedurre che la diversità riscontrata tra i trattamenti è dello stesso ordine di grandezza di quella che ci si poteva attendere *per solo effetto del caso*. Nel caso il rapporto si discosti invece dall'unità, nel senso che la «varianza tra» risulti superiore alla «varianza entro», occorre saper giudicare se il tutto è ancora attribuibile al caso oppure no: è a questo punto che deve essere introdotto un appropriato «test di significatività» come mezzo per aiutarci a giudicare i risultati dell'analisi condotta.

Senza entrare in dettagli, per i quali rimandiamo ad una sede più appropriata (V. STATISTICA METODOLOGICA), possiamo dire che il *confronto* fra il valore del rapporto fra varianze di cui sopra e quello riportato in apposite tavole ci potrà o meno consentire di esprimere una frase del tipo: «o qualcosa di abbastanza improbabile è accaduto oppure la differenza riscontrata nelle risposte date per i tre metodi può essere considerata *significativa* e può quindi essere respinta l'«ipotesi nulla» (H_0): $a_i = 0$, secondo la quale non vi era alcuna diversità tra i tre trattamenti».

Quanto detto è sintetizzato nella tab. I.

Il risultato è da ritenersi quindi significativo al livello di probabilità $0,05 > P > 0,01$: confrontato cioè con quello tabulato al livello di significatività $\alpha = 0,05$ (v. sotto), il valore da noi trovato risulta superiore. Siccome tutto ciò, per effetto del caso, secondo quanto riportato dalle tavole, poteva verificarsi meno di 5 volte su 100, o si tratta di un evento raro oppure fra i tre metodi esiste realmente una diversità: è appunto verso questa seconda strada che ci induce l'analisi fatta, pur mettendoci in guardia che operando tale scelta 5 volte su 100 c'è il rischio di commettere un errore.

TAB. I. ANALISI DELLA VARIANZA SUI DATI DEL MODELLO DI DISEGNO SPERIMENTALE ESEMPLIFICATO NEL TESTO

Fonti di variabilità	Devianza	Gradi di libertà	Varianza	F
Tra trattamenti	0,320	$(k - 1) = 2$	0,160	4,848*
Entro trattamenti (errore)	0,300	$k(n - 1) = 9$	0,033	
Totale	0,620	$(kn - 1) = 11$		

I valori del test ritenuti «significativi» generalmente vengono contrassegnati con un asterisco; quelli «altamente significativi» con due asterischi.

Dimensione dell'esperimento, livello di significatività e potenza del test

È abbastanza intuitivo che le nostre scelte ed eventuali «stime» conseguenti diventano tanto più attendibili quanto più elevata è la numerosità dell'esperimento. D'altra parte però al crescere della numerosità crescono, oltre che i costi, anche le difficoltà tecniche (minore omogeneità dei dati, etc.), le quali, traducendosi in una maggiore variabilità intrinseca delle risposte, agiscono nel senso di un incremento della varianza d'errore: occorre perciò conciliare queste opposte esigenze di precisione e di economicità, intesa in senso non esclusivamente finanziario.

A tal fine si può procedere in questo modo e cioè: si fissano i requisiti minimi che la nostra decisione, ovvero la nostra stima, deve possedere perché la rilevazione possa riuscire e si determina poi la numerosità minima perché tali condizioni siano soddisfatte.

Occorre cioè specificare il livello di significatività (α), il valore della «potenza del test» desiderata ($1 - \beta$), l'entità della differenza tra i trattamenti che interessa evidenziare, nonché una stima della variabilità casuale delle risposte per i trattamenti applicati. Con il livello di significatività α si intende la probabilità di arrivare a conclusioni di tipo «falso positivo», di concludere cioè a favore di una reale differenza tra i trattamenti quando in realtà tale differenza non esiste. Si indica invece con β la probabilità di giungere a conclusioni del tipo «falso negativo», intendendo con ciò il negare l'esistenza di una differenza tra i trattamenti che invece esiste veramente. Da ciò la probabilità che l'esperimento porti a definire statisticamente significativa una reale differenza nelle risposte ai vari trattamenti è data da $(1 - \beta)$ ed è anche nota come «potenza» di un test.

Disegno a blocchi randomizzati completi

In certi casi, a parità di tutte le altre condizioni e per un n dato, si può pensare ad un affinamento dell'analisi ove si riesca ad enucleare da quella quota di variabilità che è stata in precedenza indicata come «errore» qualche cosa che errore non è.

Se ad es. le dodici risposte sopra riportate non fossero state ricavate da 12 soggetti diversi bensì da soli 4 soggetti per i quali si fossero avute 3 repliche, in modo da sperimentare su ciascuno tutti e tre i metodi, il modello di risposta poteva essere il seguente:

$$y_{ij} = \mu + a_i + b_j + \epsilon_{ij}$$

in cui b è la componente dovuta all'«effetto di blocco» (quando su ciascun soggetto od unità sperimentale si attuano tante repliche quanti sono i diversi trattamenti si introduce infatti il concetto di «blocco randomizzato

completo», poiché si suppone di aver attribuito casualmente i vari trattamenti alle successive repliche entro uno stesso soggetto). Si è così individuato un «fattore subsperimentale» del quale non ci preme di verificare la variabilità (in questo caso «tra soggetti»), cosa questa che si ritiene abbastanza scontata, quanto piuttosto di «toglierlo di mezzo» al fine di affinare l'analisi per quanto riguarda il fattore sperimentale.

È questo un caso piuttosto frequente in cui si arriva ad isolare una causa di variazione dall'insieme dei fattori non controllati, presupponendo però che non vi sia «interazione» tra blocchi e trattamenti. Si richiede cioè che, pur con risposte per le diverse unità di un blocco notevolmente diverse da quelle di un altro blocco, gli effetti relativi attribuibili ai trattamenti siano, a meno dell'errore sperimentale, gli stessi per tutti i blocchi e non si abbiano quindi difformità di comportamento in alcuni soggetti rispetto ad altri.

Nelle risposte gli effetti di blocco e di trattamento si devono quindi semplicemente sommare, senza dar luogo ad alcuna differenza *originata proprio* da ognuna delle loro possibili combinazioni.

In analogia a quanto fatto in precedenza, è stata riportata nella tab. II, eliminando la componente di variabilità casuale ϵ_{ij} come pure la componente sistematica a_i , la nuova configurazione delle 12 risposte da cui è ricavabile una devianza «tra blocchi»:

$$\sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^4 (y_{ij}''' - \bar{y}_{..}')^2 = 0,240; \text{ per differenza rispetto alla}$$

devianza totale si ottiene una nuova devianza d'errore

$$\sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^4 (y_{ij} - \bar{y}_{..})^2 - \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^4 (y_{ij}' - \bar{y}_{..}')^2 - \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^4 (y_{ij}''' - \bar{y}_{..}')^2 = 0,620 - 0,320 - 0,240 = 0,060.$$

Il tutto è stato riassunto nella tab. III.

Si può quindi dire che l'adozione di un disegno a blocchi randomizzati completi permette di ridurre l'errore sperimentale e quindi di prendere decisioni statistiche significative con un minor numero di soggetti trattati oppure, mantenendo fisso il numero delle sperimentazioni, di giungere a conclusioni di maggior livello di significatività ovvero a stime migliori dei parametri che interessano. Rispetto ad una disposizione completamente randomizzata (quale quella vista in principio) la variabilità tra blocchi viene infatti sottratta all'errore ed assegnata ad una specifica fonte di variabilità, chiamata appunto «tra blocchi». Risulta così ridotto il denominatore di un possibile test F sulle differenze tra i trattamenti e questo, a parità di numeratore, giuoca a favore di un giudizio positivo di significatività.

TAB. II. DISPOSIZIONE DEI DATI DEL DISEGNO SPERIMENTALE A BLOCCHI RANDOMIZZATI ESEMPLIFICATO NEL TESTO

	Metodo 1	Metodo 2	Metodo 3	Media
1° blocco (soggetto A)	$y'''_{11} = 5,8$	$y'''_{21} = 5,8$	$y'''_{31} = 5,8$	$\bar{y}'''_{..1} = 5,8$
2° » (» B)	$y'''_{12} = 6,0$	$y'''_{22} = 6,0$	$y'''_{32} = 6,0$	$\bar{y}'''_{..2} = 6,0$
3° » (» C)	$y'''_{13} = 6,0$	$y'''_{23} = 6,0$	$y'''_{33} = 6,0$	$\bar{y}'''_{..3} = 6,0$
4° » (» D)	$y'''_{14} = 6,2$	$y'''_{24} = 6,2$	$y'''_{34} = 6,2$	$\bar{y}'''_{..4} = 6,2$
	$\bar{y}'''_{.1} = 6,0$	$\bar{y}'''_{.2} = 6,0$	$\bar{y}'''_{.3} = 6,0$	$\bar{y}'''_{..} = 6,0$

TAB. III. ANALISI DELLA VARIANZA DEI DATI RIPORTATI NELLA TAB. II

Fonti di variabilità	Devianza	Gradi di libertà	Varianza	F
Tra trattamenti	0,320	$(k - 1) = 2$	0,160	16**
Tra blocchi	0,240	$(n - 1) = 3$	0,080	8*
Errore	0,060	$(k - 1)(n - 1) = 6$	0,010	
Totale	0,620	$(kn - 1) = 11$		

Altri disegni sperimentali

Il controllo di *due* o *più* fattori subsperimentali, secondo quanto enunciato in precedenza, viene realizzato dalle « disposizioni a scacchiera ». Nel caso di *due* fattori si ha una scacchiera di primo grado, detta anche a « quadrato latino ».

I disegni a blocchi randomizzati completi, come quelli a quadrato latino o a quadrati di ordine superiore (tipo « greco-latino »), sono caratterizzati dal fatto che ogni blocco riceve tutti i trattamenti da confrontare e contiene quindi tante unità sperimentali quanti sono i trattamenti, oppure un multiplo di tale numero. Può allora accadere che non sia possibile (o conveniente) realizzare questa condizione perché i blocchi sono troppo piccoli oppure i trattamenti troppo numerosi.

Sono infatti abbastanza comuni, in pratica, le situazioni nelle quali il massimo numero possibile di unità per blocco è inferiore al numero di trattamenti, oppure altre in cui il numero elevato di trattamenti imporrebbe l'uso di blocchi completi così grandi da non poter più offrire il vantaggio dell'omogeneità.

Se si è disposti ad accettare una perdita parziale di ortogonalità nei confronti fra trattamenti e fra blocchi ed un conseguente aumento nella complessità dell'analisi statistica si può allora ricorrere a disegni a « blocchi incompleti », in cui cioè ogni blocco riceve *solo una parte* dei trattamenti da confrontare. Nel complesso tali disegni costituiscono un'ampia classe, all'interno della quale particolare rilievo assumono i disegni a « blocchi bilanciati incompleti ».

Rimandando per maggiori dettagli a testi specifici sull'argomento, riprendiamo qui il discorso nel caso di *più* fattori sperimentali da sottoporre a test. Ad es., un disegno fattoriale con *due* fattori sperimentali di cui uno a 2 ed uno a 3 livelli viene indicato sinteticamente come un disegno fattoriale 2×3 , a cui si può far corrispondere un modello di risposta del tipo:

$$y_{ij} = \mu + a_i + b_j + c_{ij} + \varepsilon_{ij}$$

in cui c_{ij} è la componente dovuta all'interazione (esclusa precedentemente nel caso di un fattore sperimentale e uno subsperimentale).

Per esemplificare possiamo indicare come primo fattore la dose di cardiotonico, distinta in due livelli a seconda che sia 0,1 oppure 0,2 mg *pro die*, e come secondo fattore la dose di diuretico, distinta in tre livelli corrispondenti rispettivamente a 10, 20 e 30 mg. La risposta, di tipo quantitativo, è rappresentata dalla diuresi e supponiamo che venga rilevata su 16 soggetti per ciascuno dei 6 trattamenti (nel complesso si deve quindi disporre di 96 soggetti da attribuire casualmente a ciascuno dei 6 trattamenti ottenuti combinando i diversi livelli

del diuretico e del cardiotonico). Nel corso dell'analisi successiva la varianza d'errore servirà a testare la significatività sia dei due fattori come pure dell'interazione. La non significatività dell'interazione autorizza a concludere nel senso di un'indipendenza tra i due fattori, mentre nel caso di interazione significativa sui due fattori occorre procedere molto cautamente nel trarre le conclusioni sulla base dei dati sperimentali. Ciò in quanto particolari combinazioni di livelli delle due dosi si comportano in maniera difforme le une dalle altre, implicando una ben scarsa possibilità di generalizzazione dei risultati emersi nei riguardi dei singoli fattori.

È chiaro che i fattori da prendere in considerazione possono essere più di due: nell'esempio precedente potrebbero essere considerati anche il « sesso » e l'« età » (minore di 40 anni, fra 40 e 50 anni, fra 50 e 60 anni, oltre 60 anni) e il nuovo disegno fattoriale verrebbe sinteticamente indicato come un disegno $2 \times 3 \times 2 \times 4$. Nel modello corrispettivo figurerebbero allora, oltre alle componenti attribuibili a interazioni di primo ordine (cioè tra fattori presi a coppie), anche interazioni di secondo ordine (cioè tra terne di fattori) e una interazione di terzo ordine fra tutti e quattro i fattori, con ovvie complicazioni di calcolo e soprattutto di interpretazione dei possibili risultati.

Al fine di incrementare l'efficienza dell'analisi di particolari d. s., ovvero per renderla in certi casi possibile anche con un numero di unità sperimentali inferiore a quanto richiesto ad es. dallo schema completo di un disegno fattoriale, sono disponibili tecniche particolari che vanno sotto il nome di « confondimento » e di « frazionamento ».

Nella tab. IV è riportato un quadro sintetico di vari d. s.

Cenni di analisi multivariata della varianza e di analisi della covarianza

Si è fatto finora riferimento a risposte di tipo univariato, cioè per ciascuna delle unità sperimentali veniva rilevata un'unica grandezza che esprimeva sinteticamente tutto il contenuto informativo ritenuto necessario ai fini della valutazione dell'esperimento. È evidente come in molti casi un più ricco contenuto informativo si abbia considerando contemporaneamente *due* o *più* diverse grandezze riferite a ciascuna unità sperimentale; si entra allora nel campo dell'analisi *multivariata*, che, a parte una maggiore difficoltà in sede di elaborazione e di interpretazione dei risultati, può considerarsi una estensione del modello formale di analisi univariata visto in precedenza.

In linea con il tentativo di controllare la variabilità sperimentale (nel senso di ridurre la quota attribuita all'« errore », enucleandone delle quote attribuibili ad altre fonti di variabilità ed affinando di conseguenza il « metro di riferimento » per l'esecuzione dei test) si può utilizzare anche un metodo ulteriore (formalmente

TAB. IV. QUADRO SINTETICO DI VARI DISEGNI SPERIMENTALI

Fattori sperimentali \ Fattori subesperimentali	Nessun fattore subesperimentale	Un fattore subesperimentale		Due fattori subesperimentali	Più di due fattori subesperimentali
Un fattore sperimentale	Disegno completamente randomizzato	Blocchi randomizzati completi	Blocchi* bilanciati incompleti	Disegno a quadrato latino	Disposizioni a scacchiera: quadrato greco-latino
Due fattori sperimentali	Disegno fattoriale	Disegno fattoriale** split-plot			
Più di due fattori sperimentali	Disegni fattoriali semplici				
	Disegni fattoriali gerarchizzati				

* possibile utilizzo di tecniche di «confondimento»

** con utilizzo di tecniche di «confondimento»

definitosi intorno agli anni cinquanta) che va sotto il nome di «analisi della covarianza». Questa è attuabile quando per ognuna delle unità sperimentali attribuite ai diversi trattamenti è possibile misurare e registrare, oltre alla variabile oggetto primario di indagine, anche una variabile concomitante, detta «covariata», che si ritiene in grado di spiegare una parte non trascurabile della variabilità delle misurazioni riferite alla variabile di partenza.

Un esempio può aversi nello studio dell'effetto di alcuni trattamenti (ad es., diverse dosi di un ormone) sull'aumento di peso corporeo registrato in un campione di soggetti in un periodo delimitato di tempo e tutto ciò in relazione al peso iniziale inteso quale covariata. Nell'analisi degli incrementi di peso i risultati sperimentali per ciascun soggetto verranno quindi *aggiustati* sulla base dei corrispondenti valori di peso iniziale: il confronto fra valori medi di incremento ponderale per le diverse dosi avverrà *come se* le unità sperimentali avessero avuto lo stesso peso iniziale.

In certi casi la variabile oggetto di studio può essere influenzata da *due* o *più* covariate ed in tal caso occorrerà utilizzare il metodo di analisi della «covarianza multipla» al fine di poter analizzare correttamente i risultati dell'esperimento.

Sperimentazione sequenziale

Particolari condizioni di attuazione delle prove e/o di rilevazione dei dati sperimentali possono consentire un approccio completamente diverso all'intero processo di sperimentazione, che può allora prendere la forma di «sperimentazione sequenziale». A tal fine è necessario che i trattamenti possano essere applicati alle unità sperimentali in una certa e definita sequenza temporale e che il procedimento di «misurazione» del dato sia abbastanza rapido, poiché solo dopo che ciò è avvenuto si può procedere all'osservazione di una *nuova* unità sperimentale secondo lo schema temporale di cui sopra.

La novità del procedimento consiste nel fatto che dopo ciascuna osservazione vengono esaminati i risultati accumulati fino a quel momento e viene deciso di conseguenza se continuare o meno l'esperimento. In altre parole l'analisi avviene «sequenzialmente» in maniera «contestuale» con lo svolgimento delle prove e con la rilevazione dei dati.

Nell'esperimento sequenziale è possibile fissare nel modo più conveniente α e β , mentre le *dimensioni* sperimentali rimangono indeterminate: le prove si susseguiranno fino al momento in cui sia possibile arrivare ad una *decisione*. Ad ogni passo si presenta quindi una delle tre

seguenti possibilità: a) accettare l'ipotesi; b) accettare l'ipotesi alternativa; c) proseguire nella sperimentazione.

Il proseguimento della sperimentazione oltre certi limiti potrebbe però comportare in alcuni casi dei problemi, per cui sono stati elaborati dei programmi sequenziali «chiusi» (in alternativa agli altri cosiddetti «aperti») per i quali si giunge comunque ad una fase decisionale entro un numero massimo *predeterminato* di prove.

Il vantaggio in termini di efficienza rispetto ai d. s. precedenti, in cui il numero delle replicazioni necessarie era stimato in anticipo e non vi era esame dei risultati fino a che tutto il «piano di rilevazione» non era stato completato, è particolarmente evidente quando le differenze da rilevare per i trattamenti risultano notevoli e poche prove sono sufficienti per arrivare ad una conclusione.

Disegni sperimentali non bilanciati: metodo di analisi della regressione multipla

L'utilizzazione del metodo di analisi della varianza nei d. s. visti in precedenza richiede che questi disegni presentino certe caratteristiche di ortogonalità: occorre cioè una sorta di bilanciamento (in particolare un eguale numero di replicazioni per ciascuna casella), altrimenti l'analisi stessa diventa estremamente complicata.

Esiste in alternativa la possibilità di utilizzare il metodo della regressione multipla che permette di inquadrare qualsivoglia disegno fattoriale in un unico schema di risoluzione, e ciò indipendentemente dal fatto che vi sia oppure non vi sia bilanciamento.

Possiamo dire succintamente che per il test di significatività sugli effetti di un certo fattore si dovrà procedere al calcolo della regressione multipla con l'inclusione di tale fattore (l'inclusione «meno» è determinata mediante opportuni valori assegnati a certe variabili dette appunto «di comodo») e poi con l'esclusione dello stesso: la componente di devianza (aggiustata) attribuibile al fattore in causa verrà ottenuta per differenza.

Da ciò consegue come l'analisi di un disegno con diversi fattori (e conseguenti interazioni) possa comportare la ripetizione per diverse volte di una discreta mole di operazioni, ma ciò non costituisce più un problema in quanto sono disponibili opportuni programmi per il calcolo della regressione multipla mediante elaboratori elettronici.

Osservazione pianificata e sperimentazione

L'utilizzazione ottimale dei dati clinici «in senso più lato dei dati sanitari onde ricavarne la massima infor-

mazione a parità di mezzi impiegati impone che si faccia continuo riferimento alla logica del d. s. e ai risultati formali analitici che ne sono un prodotto. Si tratta quindi di trasferire ed adattare opportunamente una metodologia che riceve stimoli alla crescita da molti campi.

Gli studi comparativi, o meglio quelli nei quali la comparazione è momento particolarmente significativo e programmato rispetto alla « semplice » osservazione e descrizione, sono piuttosto recenti. Anche oggi, del resto, le osservazioni pianificate (*survey*) o, più generalmente, la situazione sperimentale in cui le possibilità concrete di intervento e di controllo durante il suo svolgimento sono ridotte o comunque peculiari, coprono una buona parte dell'attività conoscitiva in campo sanitario.

Esiste un gradiente nel controllo sperimentale possibile, che dal livello minimo dell'osservazione pianificata cresce via via che passiamo alla impostazione di studi retrospettivi e prospettivi ed alla sperimentazione medicobiologica nell'accezione più comune di questo termine.

In uno studio retrospettivo ci si propone abitualmente di scoprire l'associazione che esiste tra una malattia e la presenza di una qualche caratteristica (ad es. fumo od alcol, etc.) o di confrontare l'efficacia di trattamenti diversi applicati in uguali situazioni di partenza.

Gli stessi fini si propone lo studio prospettivo, ma l'organizzazione sperimentale prevede un approccio speculare. Si arriva al caso, non si parte dal caso, e nella valutazione dei trattamenti è possibile assegnare in modo opportuno i soggetti da trattare ai vari trattamenti (*clinical trial*).

La scoperta dell'associazione si basa evidentemente sul riscontro di una frequenza « insolitamente alta » di una determinata caratteristica tra le persone malate. Diventa poi possibile passare dall'asserzione di una associazione a quella di causalità solo quando si sono verificati gli opportuni criteri che comprendono la specificità, la consistenza e la forza dell'associazione, la coerenza e le relazioni temporali.

Per accrescere l'accuratezza delle conclusioni si può seguire, nella scelta dei controlli, il metodo del *matching* che consiste nell'abbinare ad ogni caso un controllo il più possibile omogeneo per quei fattori (età, sesso, livello socioeconomico, etc.) che potrebbero mascherare, associandovisi, l'azione del fattore o dei fattori che si ipotizzano essere responsabili dell'insorgenza di una situazione patologica.

Conclusioni

Volendo riassumere possiamo dire che il d. s. fa riferimento a cinque fasi caratterizzanti ogni processo di investigazione di ipotesi scientifiche:

- a) vengono formulate le ipotesi statistiche e sono impostati i piani di raccolta e di analisi dei dati necessari per sottoporre a test tali ipotesi;
- b) vengono stabilite delle regole di decisione da seguire per sottoporre a test le ipotesi statistiche di cui sopra;
- c) vengono raccolti i dati;
- d) vengono analizzati tali dati;
- e) vengono prese delle decisioni circa le ipotesi statistiche: queste decisioni sono prese con prefissati livelli di probabilità di commettere errori di prima e di seconda specie.

Bibliografia

- Anderson T. W., *An Introduction to Multivariate Statistical Analysis*, 1958, Wiley, New York.
 Armitage P., *Statistical Methods in Medical Research*, 1971, Blackwell, Oxford.
 Fischer R. A., *The Design of Experiments*, 1960, 7 ed., Oliver & Boyd, London.

FRANCO BOTTASSO E MARCO MARCHI

DISESTESIA

F. *dysæsthésie*. - I. *dysaesthesia*. - T. *Dysästhesie*. - S. *dise-stesia*.

Definizione. Caratteristiche

Termine di significato non preciso, interpretato in diversa maniera dai vari AA.

Le scuole tedesche (Weizsäcker, Curschmann, Lewandowski) distinguono la disestesia dalla parestesia. Con quest'ultimo termine indicano un semplice disturbo di sensibilità (esclusa l'anestesia e l'iperestesia) che può insorgere spontaneamente, ma che viene anche evidenziato durante l'esame obiettivo della sensibilità; ad es.: lo strisciamento sulla cute viene riferito come un formicolio frizzante; la d. sarebbe invece soltanto un disturbo della sensibilità *subiettiva*: sensazioni patologiche vaghe, spesso difficili a descriversi, di natura complessa, ad insorgenza apparentemente spontanea, senza uno stimolo sensitivo adeguato, vissute in modo spiacevole (Scheid).

Gli AA. francesi e italiani (Déjerine, Sicard, Mattiolo, Gozzano) comprendono nella d. tutte le alterazioni della sensibilità diverse dall'anestesia e dall'iperestesia (ritardo della percezione delle sensazioni, fusione, addizione, esaurimento, eclissi, poliestesia, sinalgia, alloestesia, metamorfosi).

Le scuole anglosassoni (Wilson, Grinker, Spillane, Russell Brain) non fanno distinzione tra i termini *parestesia* e *d.*, per i quali danno la stessa definizione; per questi AA. il termine *d.* viene quindi ad assumere un significato assai ampio e, data l'ambiguità di questo, è opportuno seguire la loro impostazione.

Wilson, cui si deve un importante studio sull'argomento (1927), ha distinto cinque tipi di d.: 1) d. tattili; 2) d. dolorifiche; 3) d. termiche; 4) d. con sensazione di movimento; 5) d. complesse (umido, brivido).

Le d. più comuni sono, in pratica, quelle di intorpidimento, formicolio, pizzicore, punture di aghi e di spilli, bruciore rovente, titillamento, solletico, corrente elettrica, senso di morto, di umido, di freddo, di ghiaccio pungente.

In genere tali sensazioni non sono associate con chiare evidenze obiettive di deficit sensitivi; mostrano però una certa variabilità di grado, estensione, durata e sono notevolmente influenzabili dai fattori emotivi e dall'attenzione. Possono essere provocate da variazioni di temperatura, correnti d'aria; a volte è necessario un iniziale stimolo cutaneo, ad es.: contatti con determinati corpi, ruvidi o lisci, etc.

Nosologia

a) Nelle *lesioni nervose periferiche* le d. si osservano piuttosto raramente: nelle nevriti si hanno peculiari sensazioni di formicolio, intorpidimento, bruciore; nelle lesioni traumatiche parziali, specialmente del nervo mediano, appare la *causalgia*, cioè una marcata sensazione dolorosa di bruciore, aggravata dal freddo e dal secco, alleviata dal caldo e dall'umido, accompagnata da fenomeni vasomotori e simpatici, quali: aumento della temperatura cutanea, lieve edema e sudorazione locale; le emozioni accentuano la sintomatologia.

D. di origine periferica si hanno anche in stati arterio-sclerotici, per ischemia relativa dei *vasa nervorum*, e sono di frequente osservazione nello stadio iniziale del morbo di Raynaud, nell'acrodinia, acroasfissia, sclerodermia. Si osservano spesso anche nella *anxietas tibiarum* (sindrome di Ekbohm).

Fenomeni disestesici tipo *burning feet* si osservano costantemente nella neuropatia pellagrosa, in cui sono

DISESTESIA

considerati di grande importanza diagnostica; molto meno colpite sembrano le mani (prepellagra ■ pellagra larvata). Simili d. sono state descritte anche nelle neuropatie beri-beriche e nutrizionali in prigionieri di guerra (1945). Recedono in poche settimane con una intensa somministrazione di vitamine del complesso B ■ pantotenato di calcio.

b) *Malattie midollari*: è classica la descrizione di d. in numerose forme organiche, tra cui, soprattutto, la mielosi funicolare, la sclerosi multipla, la tabe. In quest'ultima le d. più note sono la sensazione di cintura alla parte inferiore del torace o a quella superiore dell'addome, la sensazione di elastico attorno alla gamba, le parestesie ulnari; molto più rare, ma pur esse descritte, quelle trigeminali e occipitali. Appartengono alle d. anche i cosiddetti *dolori centrali* o spontanei che si osservano nella siringomielia, in cui, a volte, coesiste con la pura d. dolorosa da freddo un'ipoestesia per il caldo, nelle stesse zone, chiaramente obiettivabile.

Holmes, nei suoi accurati studi sulle lesioni spinali di guerra, ha cercato di trovare un rapporto tra d. e *anestesia dolorosa*, ma quest'ultima non è, in genere, di origine midollare, bensì periferica ■ radicolare.

Le d. nelle lesioni midollari tendono ad essere tanto più pure quanto più isolata è la modalità di sensazione che sta riorganizzandosi.

c) *Malattie del tronco encefalico*: d. si ha, a volte, in casi di siringobulbia.

d) Nella *sindrome talamica* le d. hanno aspetti particolari e sono di grande importanza. Non raramente corrispondono a quei gravi fenomeni dolorosi noti come *causalgia*.

e) *Lesioni corticali*: si parla di *attacchi sensitivi jacksoniani*, ad es.: sensazione subiettiva di freddo ghiacciato in un lato del corpo, sia come aure che come equivalenti; la d., qui, è di tipo più complesso o dissociato, indice della sua origine centrale.

Patogenesi

La spiegazione della d. è ancora problematica. Si è pensato che fenomeni d'*irritazione* o di *liberazione* o di entrambi siano, genericamente, alla base di tali sensazioni. Nella siringomielia la degenerazione del tratto spinotalamico può, in via irritativa, indurre dolore finché le fibre dolorifiche restano intatte, e identiche condizioni possono verificarsi nelle lesioni corticali. Foerster ha potuto produrre dolore con la stimolazione del tratto spinotalamico e d. con la stimolazione dei funicoli posteriori. Nella *causalgia* si possono postulare fenomeni irritativi partenti dalle terminazioni parzialmente troncate dei nervi periferici. Nelle malattie vascolari che interessano i *vasa nervorum* e nelle nevriti, le algesie e le altre d. sono probabilmente scatenate da stimoli sulle formazioni periferiche terminali, seguendo quella che Foerster chiama la via dolorifica simpatica. In questi casi, come si è accennato, è quasi impossibile esser sicuri, in presenza di d. dolorose, che la sensibilità tattile sia indenne. Ulteriori precisazioni non sono per ora lecite.

Per le d. dolorose si potrebbe ammettere (Grinker) che il sistema cordoni posteriori-lemnisco mediano-fibre talamocorticali inibisca la piena risposta del sistema spinotalamico: lesioni dei cordoni posteriori, ad es., possono far cessare questa azione inibitoria e causare d. dolorose. Tale teoria, però, mal si adatta a una spiegazione del bruciore ■ dell'intorpidimento; circa le d. di natura complessa, si propende oggi a considerarle come fenomeni di *liberazione* di modalità discriminative interpetrate, nella sfera della coscienza, alla luce di esperienze spiacevoli. L'importanza favorente dell'ansia sembra ormai fuori discussione.

Bibliografia

Bodechtel G., *Diagnostica differenziale delle sindromi neurologiche*, 1961, Abruzzini, Roma.

Dana C. L., *J.A.M.A.*, 1911, 56, 787.

Gozzano M., *Trattato delle malattie nervose*, 1959, 3 ed., Val-lardi, Milano.

Grinker R. R., *Neurology*, 1944, Thomas, Springfield.

Holmes G., *Brit. Med. J.*, 1915, 2, 769.

Mattirolo G., *Malattie nervose*, 1946, UTET, Torino.

Mingazzini G., *Ann. Neurol.*, 1895, 13, 43.

Russell Brain W., Walton J. N., *Diseases of the Nervous System*, 1969, 7 ed., Oxford Univ. Press, London.

Spillane J. D., Scott J. G., *Lancet*, 1945, 2, 261.

Stannus H. S., *Trop. Dis. Bull.*, 1936, 33, 729.

Weizsäcker V., in Bumke O., Foerster O., *Handbuch der Neurologie*, III, 1948, Springer, Berlin.

Wilson S. A. K., *Brain*, 1927, 50, 428.

BRUNO CALLIERI

DISFAGIA

F. *dysphagie*. - I. *dysphagia*. - T. *Dysphagie*. - S. *disfagia*.

S'intende per *disfagia* un disturbo che insorge durante la deglutizione e che consiste in un impedimento della migrazione dell'ingesto nel canale orofaringoesofageo e/o in una sensazione dolorosa da questa provocata. Si tratta dunque propriamente di una deglutizione difficoltosa ■ dolorosa e non invece dell'impossibilità di inghiottire che si verifica in certi stati nevrotici ■ che talora si accompagna ad una sensazione persistente di « nodo alla gola » (bolo isterico). Si distinguono una *d. orofaringea* e una *d. esofagea*.

Nella *d. orofaringea* l'impedimento si manifesta durante il trasferimento del bolo alimentare solido o liquido dalla cavità orale alla faringe e il suo progredire lungo quest'ultima fino ad imboccare l'esofago. Cause comuni di d. dolorosa sono le flogosi della cavità orale, della lingua, della faringe o di tessuti od organi vicini (glossiti, tonsilliti, faringiti, ascessi peritonsillari ■ retrofaringei, tiroiditi, carcinomi del retrobocca o della faringe); affezioni cronicizzanti che producendo per sclerosi o infiltrazione (tbc, lue, carcinoma) una fissazione della laringe ne impediscono la necessaria mobilitazione durante l'atto della deglutizione (v.) ■ possono quindi essere causa di d.

D. può inoltre presentarsi come conseguenza di una deficiente contrattilità muscolare sia su base propria (miastenia grave, amiloidosi, sclerodermia) che di natura neuromuscolare per lesioni nervose centrali o periferiche (nevriti del glossofaringeo, paralisi difterica, lesioni bulbari da malattia arteriosclerotica, da poliomielite, da siringomielia, da sclerosi a placche). La paralisi dei muscoli costrittori della faringe che a tali lesioni consegue comporta il ristagno faringeo sia dei boli solidi che dei liquidi, ma soprattutto di questi ultimi, che possono traboccare in laringe provocando accessi di tosse, soffocamento e rigurgito nasale per la mancata elevazione del palato molle.

Numerose cause intrinseche ed estrinseche possono ostacolare il normale transito esofageo dei solidi e dei liquidi ingeriti e perciò rendersi responsabili di una *d. esofagea*. Tra le cause intrinseche vanno ricordate le esofagiti, comprese quella sideropenica (sindrome di Plummer-Vinson) e quella peptica, le stenosi cicatriziali dell'esofago, la sclerodermia, l'ulcera esofagea, il carcinoma dell'esofago ■ del cardias, gli spasmi esofagei e l'acalasia (v. ESOFAGO). Tra le cause estrinseche possono essere annoverate le compressioni e l'eventuale infiltrazione esercitata sulla parete esofagea da malattie neoplastiche e infiammatorie della tiroide, dei linfonodi, del mediastino, del polmone, della pleura, del pericardio; altre possibili seppur rare fonti di compressione estrinseca sono gli aneurismi aortici, l'arteria lusoria (un'anomala arteria succlavia destra), imponenti cardiomegalie, l'ernia gastrica iatale paraesofagea e persino l'osteofitosi cervicale anteriore.

I diverticoli del tratto medio dell'esofago possono giu-

stificare una d. solo se di dimensioni superiori a 5 cm (Ingelfinger, 1960), poiché tale porzione dell'esofago è agevolmente spostabile dalla sua sede abituale: possono invece con facilità esercitare una compressione sufficiente a produrre d. i diverticoli esofagei epifrenici e soprattutto il diverticolo faringoesofageo di Zenker, che, se disteso, poggiando contro il piano vertebrale può comprimere l'esofago superiore contro la laringe e la trachea. In una casistica di Lanz e Bottger (1972) su 32 casi di diverticolosi esofagea affiorante clinicamente ben 20 soggetti presentavano un diverticolo di Zenker.

La d. orofaringea può essere agevolmente distinta da quella esofagea poiché il disturbo si presenta immediatamente durante l'atto volontario della deglutizione, che risulta doloroso e inefficiente e/o seguito da aspirazione nelle vie aeree o rigurgito nasale della bevanda o dell'alimento ingeriti.

Sia la d. orofaringea che quella esofagea insorgono prevalentemente dopo l'ingestione di liquidi quando siano in causa disturbi di tipo funzionale (paralisi faringea, acalasia); il contrario vale per i disturbi di natura organica. Nella d. esofagea il disturbo in genere consiste in una sensazione di ingombro o di dolore localizzata in sede retrosternale, ad un livello spesso corrispondente alla localizzazione esofagea della lesione causale, presentandosi per lo più all'ingestione dei cibi solidi. La rapida ingestione di quantità apprezzabili di liquidi in stazione eretta può essere causa di d. anche nei soggetti normali poiché la contrazione dei costrittori della faringe e la forza di gravità possono produrre il rapido transito del liquido e il suo accumulo nell'esofago terminale — con conseguente distensione di questo — prima che la contrazione peristaltica primaria giunga a consentire il suo passaggio nello stomaco.

La terapia della d. consiste nel trattamento dell'affezione causale di cui essa è sintomo. V. anche: ESOFAGO.

Bibliografia

- Ingelfinger F. J., *Med. Sci.*, 1960, 10, 451.
Lanz U., Bottger G., *München. Med. Wschr.*, 1972, 114, 589.
GIUSEPPE G. NENCI

DISFIBRINOGENEMIA

F. *dysfibrinogénémie*. - I. *dysfibrinogenemia*. - T. *Dysfibrinogenemie*. - S. *disfibrinogenemia*.

È una rara situazione da poco individuata, legata alla presenza di fibrinogeno abnorme, che rientra nel capitolo, in rapido sviluppo, delle affezioni, di cui vengono continuamente scoperti nuovi esempi, di situazioni congenite, probabilmente su base mutazionale, dovute all'introduzione di una variazione nella sequenza aminoacidica di un polipeptide.

Come in altri campi della patologia polipeptidica, così anche in quello delle disfibrinogenemie si stanno ora individuando vari tipi di fibrinogeno congenitamente abnormi, prototipo dei quali è il cosiddetto «fibrinogeno Baltimora» descritto da Beck.

La presenza di un fibrinogeno abnorme può portare ad una diminuita efficienza dei processi dell'emostasi e ad una sindrome emorragica, come nei casi di Marraché e di Beck.

In altri casi invece la d. sembra piuttosto portare a situazioni di aumentata coagulabilità del sangue, a cui consegue clinicamente, invece di una sindrome emorragica, una diatesi trombofilica. Nell'osservazione principe di Egeberg riferentesi ad una famiglia in cui la d., a trasmissione non legata al sesso, probabilmente a tipo autosomico dominante, poté essere seguita in almeno tre generazioni,

la sintomatologia era a tipo tromboembolico, con manifestazioni prevalenti di trombosi venose alle gambe ed embolie polmonari: in alcuni soggetti si associavano anche manifestazioni epilettiche, forse interpretabili come consecutive a danno cerebrale provocato da episodi tromboembolici cerebrali.

Si tratta di forme rare, ancora in studio, ma è probabile che nei prossimi anni il riconoscimento di nuovi casi e di nuove varietà avvenga più frequentemente.

Bibliografia

- Beck E. A., Charache P., Jackson D. P., *Nature (London)*, 1965, 208, 143.
Egeberg P., *Thromb. Diath. Haemorrh.*, 1967, 17, 176, bibl.
Jackson D. P., in Williams J. W. et al., *Hematology*, 1972, McGraw-Hill, New York.

ANGELO BASERGA

DISFONIA

F. *dysphonie*. - I. *dysphonia*. - T. *Dysphonie*. - S. *disfonia*.

Definizione

La disfonia è un'alterazione qualitativa e quantitativa della voce, cioè una modificazione della frequenza, dell'intensità e del timbro vocale.

La *frequenza* o *altezza vocale* dipende dalla nota fondamentale usata nella voce di conversazione ed è situata nell'uomo tra il la 1 ed il re 2, zona tonale questa in cui vengono comprese le voci di basso, baritono e tenore. Nella donna l'altezza vocale nella voce di conversazione è situata tra il la 2 e il re 3, estensione tonale questa in cui vengono comprese le voci di contralto, mezzo soprano e soprano. Nel bambino la voce di conversazione è situata nella zona tonale vicina al re 3.

L'estensione vocale di un soggetto comprende ca. 2 ottave: ma è possibile un'estensione maggiore in soggetti dediti al canto.

L'*intensità* dipende dalla forza di emissione vocale ed è compresa tra i 20 e i 60 db nella comune voce di conversazione, mentre aumenta quasi del doppio nel canto. Il *timbro*, che caratterizza la voce di un soggetto, dipende dal numero e dalla qualità delle armoniche.

Ciò premesso, la d. è dovuta ad un'alterazione delle strutture destinate alla produzione del suono, cioè dell'apparato respiratorio, delle strutture vibranti o corde vocali e delle cavità sopraglottiche o di risonanza. Le d. si dividono in due gruppi: d. organiche e d. funzionali. Esistono naturalmente forme miste associate in vario grado.

Disfonie organiche

Sono dovute ad una situazione flogistica, malformativa, traumatica, paretica, tumorale, che interessa le corde vocali impedendone la corretta vibrazione. Tra quelle di interesse foniatico vengono comprese in questo capitolo le d. da noduli vocali e le d. da paralisi ricorrentiale.

1. *Disfonia da noduli vocali*. - Dovuta, secondo Tarneaud, ad uno stato di trauma continuo delle corde vocali susseguente ad uno stato di ipotono dei muscoli vocali prodotto da uno sforzo prolungato della voce. Le corde vocali ipotoniche reagiscono con la congestione, l'edema e alterazioni epiteliali che portano alla formazione del nodulo uni- o bilaterale localizzato sul bordo libero tra il terzo anteriore e i due terzi posteriori delle corde vocali, di colore grigiastro. La voce è velata e lo sforzo fonatorio è evidente.

Per la terapia sono sufficienti il riposo della voce per un certo periodo di tempo non superiore in genere ai 20 giorni e un'adeguata impostazione vocale prima e dopo l'asportazione del nodulo. L'impostazione vocale

mira ad instaurare una corretta inspirazione ed espirazione, un attacco del suono dolce e senza sforzo, un adeguato tono di eloquio e un timbro più chiaro mediante esercizi adeguati di articolazione.

2. Disfonia da paralisi ricorrente. - Nelle lesioni ricorrenti sono interessate le corde vocali, generalmente una, di rado tutte e due. La corda vocale paretica all'esame laringologico assume una posizione mediana o intermedia o laterale. Una corda vocale può conservare un discreto tono muscolare e presentarsi quindi un po' assottigliata, oppure presentarsi atrofica e quindi molto sottile e incavata. La voce in questi casi verrà variamente modificata. Generalmente nelle paralisi ricorrenti la voce è bitonale, caratterizzata cioè da due suoni successivi diversi per altezza e timbro, con innalzamento del tono fondamentale di eloquio, modificazioni del timbro vocale per impoverimento di armoniche. Il paziente durante la fonazione compie frequenti atti respiratori per compensare la fuga di aria attraverso le corde vocali non accolte, per cui il tempo di emissione vocale viene ad essere diminuito.

La terapia ortofonica è basata su esercizi che facilitano il colpo di glottide mediante espirazioni intermittenti e piuttosto rapide in modo da far avvicinare le due corde vocali. Mentre vengono eseguite queste espirazioni rapide, si pone un dito dal lato della corda vocale sana, in modo da avvicinarla a quella paretica che generalmente si trova ad un livello più basso, oppure si fa inclinare la testa sulla spalla del paziente dal lato della corda vocale sana, per porre le due corde vocali sullo stesso piano di vibrazione. Nelle gravi d. da paralisi ricorrente monolaterale si attuano interventi di fonochirurgia che consistono nel porre degli innesti (osso, cartilagine, polystan o pasta di teflon) al di sotto della corda vocale paretica con buoni risultati fonatori.

Disfonie funzionali

Modificazioni della voce dovute a turbe della fine attività vibratoria delle corde vocali.

Si dividono in: a) d. da difettosa impostazione vocale o *fonoponosi*; b) turbe vocali conseguenti ad uno stato nevrotico e quindi meglio definite con il nome di *fononevrosi*.

1. Fonoponosi o turbe di impostazione vocale. - Dovute ad un accordo pneumofonico scorretto ossia ad una non corretta regolazione tra espirazione, attacco di suono e atteggiamento morfologico delle cavità di risonanza. A lungo andare questo rapporto alterato determina notevoli ripercussioni a carico dell'organo vibrante, con modificazioni della sua motilità.

Le cause più frequenti sono: a) microsimmetrie di ordine congenito delle strutture vibranti, ad es. per un difetto di formazione di una parte della cartilagine tiroidea, che si associa spesso a malformazioni a carico dei muscoli del collo (ipotrofie); b) un alterato rapporto morfologico tra gli organi deputati alla fonazione, quindi una laringe piuttosto piccola e un apparato respiratorio piuttosto sviluppato, oppure una laringe normale e cavità di risonanza troppo grandi o troppo piccole. Ne consegue un alterato rapporto tra attività respiratoria, vibratoria, e attività di risonanza con risentimento a carico delle strutture vibranti che sono le più sensibili e più soggette al trauma fonatorio; c) modificazioni della voce da alterazioni della funzione uditiva, d. dette anche etiosensoriali. Quando manca il controllo uditivo della fonazione vi è uno sforzo maggiore a carico dell'apparato respiratorio, vibratorio e quindi dei muscoli delle cavità di risonanza; basti pensare all'eloquio dei sordo-

muti rieducati caratterizzato da voce pressata e spesso velata; sono da ricordare ancora le d. che insorgono nei soggetti stonati o meglio con scarso orecchio musicale che non riescono a mantenere un costante tono di eloquio; rientrano in questa categoria le d. che insorgono in soggetti che lavorano in ambiente rumoroso e che per comunicare fra di loro devono elevare l'intensità di emissione vocale; d) falso tono di eloquio, che si riscontra in certe categorie sociali, tra gli artisti teatrali che tendono a modificare il loro normale e consueto tono di espressione; vi sono inoltre soggetti che, per imitare le voci degli artisti preferiti, tendono ad abbassare il loro tono perché ritengono che la voce baritonale conferisca prestigio e autorità; altri invece tendono ad innalzare il loro tono in quanto ritengono che una voce con poche armoniche esprima uno stato di umiltà e di obbedienza; rientrano in questo gruppo le donne che lavorano per lungo tempo in ambiente maschile; costoro, per imitazione, tendono ad abbassare il loro tono di eloquio per uniformarlo inconsciamente a quello dell'ambiente in cui si trovano; questi mutamenti del tono vocale portano di necessità ad uno sforzo prolungato della voce e quindi alla d.; e) sforzo prolungato della voce, in soggetti che sono costretti a farne uso a volte smodato come i cantanti, i predicatori, gli insegnanti, gli urlatori, gli strilloni, le maestre di asilo; rientrano in questo gruppo i soggetti che cantano nei cori parrocchiali senza alcuna istruzione sulle elementari norme di impostazione vocale; la voce di questi soggetti a lungo andare diventa velata, pressata e quindi priva di tono; f) mancanza di un'adatta impostazione della voce per errato uso dei muscoli adibiti alla respirazione: è noto che l'inspirazione è attuata prevalentemente dal muscolo diaframma, mentre la espirazione è costale e addominale insieme; l'attività costoaddominale varierà sia nella emissione dei suoni bassi, medi e acuti e nelle note filate, sia nell'intensità della voce; infatti la tensione sviluppata da questi muscoli è maggiore negli acuti e nelle note filate, che nell'emissione dei suoni gravi; la mancanza di un adeguato uso dei muscoli respiratori obbliga il diaframma a decontrarsi in modo molto rapido, per cui l'attacco del suono avviene quando il torace è già in fase espiratoria, oppure vi è un mancato rapporto tra muscoli espiratori ed inspiratori e questi ultimi rimangono contratti più del tempo necessario, oppure vi è un'inversione di questi rapporti con protrusione dell'addome durante la fonazione e suo rientramento durante l'inspirazione: questi atti respiratori disadatti affaticano notevolmente le corde vocali in quanto, se la quantità d'aria espiratoria è insufficiente, le corde vocali devono compensare questo deficit con una maggior forza di contrazione, mentre se la quantità di aria espirata è superiore alla richiesta, le corde vocali sono sottoposte ad un'attività vibratoria maggiore; g) attacco di suono non adeguato alle richieste fonatorie del momento. Per « attacco di suono » si intende il modo in cui le corde vocali iniziano la vibrazione: quando l'attacco della voce è flebile e delicato, prende il nome di *attacco aspirato* e viene definito come l'atto fisiologico idoneo per emettere correttamente un suono; quando l'inizio avviene in modo rapido come nel « colpo di tosse » o nel ridere, esso prende il nome di *colpo di glottide*, il quale secondo vari AA. porta inevitabilmente ad uno stato di affaticamento vocale; h) inadeguato atteggiamento fonatorio a carico delle cavità di risonanza e stato di tensione dei muscoli prelaringei: è nota l'importanza che le cavità di risonanza assumono nel determinare la qualità della voce di un soggetto; ci sono soggetti, infatti, che articolano in modo difettoso per una scarsa apertura della bocca, altri che articolano con eccessiva

forza e contraggono i muscoli labiali, linguali e faringei in modo eccessivo con contrazioni che si estendono anche ai muscoli prelaringei costringendo l'organo vibratorio ad una posizione di elevazione o di abbassamento coatto non confacente alle richieste fisiologiche.

Sintomi. - Si può avere una voce pressata o voce da sforzo con turgore evidente delle vene del collo; una voce velata ■ roca per impoverimento di armoniche; una voce sibilante quando l'emissione dei suoni è molto flebile, con discreta fuoriuscita di aria attraverso la glottide; un'afonia completa. Queste turbe della voce si accompagnano spesso a dolori in sede faringea, a dolori nucali e prelaringei dovuti a sforzo di questi muscoli.

All'esame obiettivo le corde vocali possono presentarsi ■ eccessivamente accollate in esagerato tono di contrazione, e si ha in questo caso un quadro tipico della d. di « tipo ipercinetico » che produce una voce pressata; oppure le corde vocali si presentano stanche ■ si contraggono con difficoltà e si ha il quadro della d. di « tipo ipocinetico » con affievolimento vocale.

La terapia delle d. da difettosa impostazione vocale deve cercare di correggere anzitutto i disturbi dell'apparato respiratorio con adatti esercizi inspiratori ed espiratori. Gli esercizi inspiratori sono rivolti al muscolo diaframma la cui contrazione porta alla protrusione della regione epigastrica; quelli espiratori mirano ad ottenere che l'aria venga emessa lentamente ■ progressivamente senza sforzi ■ senza interruzioni, con decontrazione progressiva delle regioni epigastrica e addominale.

Per quanto riguarda l'organo vibratorio, si deve porre molta cura affinché l'attacco di suono sia sincrono con l'inizio dell'espirazione; esso deve essere dolce, progressivo ed eseguito senza sforzo. A carico delle cavità di risonanza si devono attuare esercizi di articolazione più ampi della norma, con lingua possibilmente adagiata sul pavimento orale. Sono inoltre consigliati esercizi di sbadiglio a bocca chiusa con lo scopo di detendere le corde vocali.

2. Fononevrosi. - Disturbi della voce conseguenti ad uno stato di psiconevrosi. È noto infatti da vario tempo come un disturbo della psiche si rifletta sulle attività somatiche e viceversa. I meccanismi di azione di questi rapporti tra soma e psiche non sono ancora noti. Secondo le teorie organicistiche le d. da psiconevrosi sarebbero dovute a reazioni di ordine biochimico.

Secondo le teorie psicanalitiche, invece, la laringe è considerata un organo sessuale secondario e quindi rappresenterebbe una via di estrinsecazione di conflitti a tendenza sessuale, la cui somatizzazione porterebbe alla d. o all'afonia.

Sintomi. - La voce può essere pressata con le caratteristiche della voce da sforzo, e le corde vocali all'esame laringoscopico assumono uno stato di ipertono, cioè si trovano avvicinate una all'altra in maniera abnorme; tale forma prende il nome di d. *spastica* e si riscontra con frequenza nelle psiconevrosi di tipo ossessivo.

Vi sono altri casi in cui il soggetto si presenta completamente afono, con un quadro laringoscopico di ipotono prodotto dal mancato avvicinamento delle corde vocali, per cui non riesce a fonare; tale quadro è definito *afonia isterica* in quanto si riscontra prevalentemente in soggetti affetti da tale psiconevrosi.

Vi è infine la *fonastenia*, che è caratterizzata da un progressivo affievolimento della voce durante la fonazione, con un quadro laringeo che inizialmente è normale; successivamente le corde vocali presentano durante l'attività fonatoria progressive turbe motorie, che portano all'afonia; questo quadro si osserva con frequenza nei soggetti psicastenici o ipocondriaci.

La diagnosi delle fononevrosi è caratterizzata da una modesta obiettività laringea per quanto riguarda l'aspetto flogistico, mentre risultano evidenti le turbe di moto caratterizzate da eccessiva chiusura o da completo rilassamento cordale.

Da notare che a volte ad una d. nevrotica si associa un arrossamento cordale che è prevalentemente di natura traumatica da sforzo vocale.

La diagnosi differenziale si esegue mediante la prova dell'assordamento, eliminando cioè il controllo acustico con un rumore bianco particolarmente intenso inviato mediante cuffie; se si fa fonare il soggetto in questa situazione e specie nelle d. da ipotono delle corde vocali, la voce diventa sonora. Un'altra manovra consiste nel produrre uno stato di iposensibilità della mucosa faringea mediante nebulizzazione di un anestetico di superficie, per cui il soggetto, avvertendo una situazione propriocettiva diversa dalla consueta, modifica il tono di eloquio.

La terapia delle fononevrosi consiste nel prescrivere adatti psicofarmaci (che, come è noto, modificano lo stato di tensione emotiva del paziente), associando farmaci miorelassanti o tonificanti a seconda della situazione motoria delle corde vocali. Vengono inoltre attuate manovre suggestive sul paziente tendenti a sollevarlo dalla situazione conflittuale, manovre endorali ed endolaringee con strumenti vari in modo da provocare uno shock emotivo.

Se tali manovre non riescono a ripristinare la voce, è necessario inviare il paziente ad uno psichiatra per un adeguato trattamento.

3. Voce di falsetto persistente oltre la muta vocale. - È considerata una d. funzionale. Il ragazzo che ha già compiuto lo sviluppo puberale conserva ancora la sua voce infantile, cioè il tono fondamentale della sua voce non subisce uno spostamento verso l'ottava inferiore, come deve avvenire fisiologicamente, e il colore e il timbro sono ancora poveri di armoniche. Una situazione psicologica, ambientale o affettiva abnorme può obbligare il paziente a rifugiarsi, per reazione inconscia, in un atteggiamento vocale ■ psicologico infantile a lui gradevole. Obiettivamente le corde vocali sono sviluppate in modo normale per l'età del soggetto, ma non si affrontano completamente sulla linea mediana e sono arrossate per uno sforzo che il paziente deve compiere parlando.

Terapia. - Si attua un adeguato trattamento psicoterapico e si fa fonare il soggetto abbassandogli la laringe col premerla verso il basso con un dito posto sulla regione anteriore in corrispondenza della incisura laringea superiore. Il trattamento ortofonico a volte si protrae per qualche mese prima che avvenga il ripristino completo della voce.

Bibliografia

- Arata L., De Santis M., *Valsalva*, 1958, 34, 117.
 Bauer H., *Folia Phoniat.*, 1961, 13, 112.
 Belloni G. B., *Sul concetto di organicità e di funzionalità*, I Congr. Ital. Fonet., Parma, 1953, Società Cooperativa Tipografica, Padova.
 Bellussi G., *Boll. Soc. Ital. Fonet.*, 1952, 2, 11.
 Bilancioni G., *La voce parlata e cantata*, 1932, Pozzi, Roma.
 Bloch P., *Folia Phoniat.*, 1965, 17, 301.
 Brodnitz F. S., *J. Speech Dis.*, 1954, 19, 322.
 Bruno G., *Boll. Soc. Ital. Fonet.*, 1957, 7, 5.
 Cornut G., *J. Franç. Otorhinolaryng.*, 1959, 8, 125.
 Croatto L., *Semeiotica foniatrica delle disfonie psicogene*, I Congr. Soc. Ital. Fonet., Parma, 1953, Società Cooperativa Tipografica, Padova.
 De Santis M., Antonelli F., *Valsalva*, 1957, 33, 360.
 Eisensohn J., Kastein S., Scheiderman N., *J. Speech Dis.*, 1958, 23, 577.
 Kiml J., *Folia Phoniat.*, 1965, 17, 241.
 Luchsinger R., Arnold G., *Lehrbuch der Stimm- und Sprachheilkunde*, 1959, Springer, Wien.
 Murphy A., *Functional Voice Disorders*, 1964, Prentice-Hall, New Jersey.

DISFONIA

Perello J., *Folia Phoniat.*, 1962, 14, 150.

Rigotti S., *Disfonie nelle psicosi e nelle psiconevrosi*, I Congr. Soc. Ital. Fonet., Parma, 1953, Società Cooperativa Tipografica, Padova.

Scuri D., *Le disfonie funzionali del bambino*, X Congr. Soc. Latina, Lisboa, 1950, p. 113.

Segre R., *Tratado de foniatría*, 1955, Paidós, Buenos Aires.

Tarneau J., *Traité pratique de phonologie et de phoniatrie*, 1961, Maloine, Paris.

GINO BALDAN

DISGAMMAGLOBULINEMIA: v. IMMUNOGLOBULINE.

DISGERMINOMA

F. *séminome ovarien*. - I. *dysgerminoma*. - T. *Dysgerminome*. - S. *disgerminoma*.

Il disgerminoma, detto anche seminoma ovarico, è un tumore maligno che si origina dall'epitelio germinativo dell'ovaia. Poco frequente, si verifica per lo più tra i 15 e i 30 anni e si manifesta clinicamente con un aumento di volume dell'ovaia colpita, che è molle al tatto ed eventualmente a superficie lobulata. Eccezionalmente può interessare entrambe le ovaie (v. anche: ANNESSI UTERINI).

Microscopicamente le cellule, raggruppate in nidi da uno stroma fibrillare, sono rotondeggianti, voluminose, con citoplasma chiaro e nucleo, anch'esso grosso, centrale, fornito di nucleolo ben evidente. Lo stroma è ricco di linfociti. Si osservano spesso piccole aree di emorragia o di necrosi ischemica, ed eventualmente una proliferazione granulomatosa simultaneamente, con cellule giganti tipo Langhans. Le figure mitotiche sono frequenti.

Il grado di malignità è notevole. Le metastasi sono precoci e interessano principalmente il peritoneo e i linfonodi lombo-aortici e pelvici. La terapia di elezione è chirurgica; il d. è anche molto radiosensibile.

Bibliografia

Ascenzi A., Mottura G., *Trattato di anatomia patologica per il medico pratico*, 1971, UTET, Torino.

Robbins S. L., *Pathology*, 1967, 3 ed., Saunders, Philadelphia, London.

RED.

DISGEUSIA

F. *dysgeusie*. - I. *dysgeusia*. - T. *Dysgeusie*. - S. *disgeusia*.

S'intende per disgeusia un'alterazione del gusto, che ha origine diversa a seconda del tratto delle vie gustative su cui agisce la *noxa* patologica. Si possono avere d. semplicemente quantitative, che si definiscono meglio come ipogeusie, ipergeusie o ageusie (v. IPERGEUSIA e IPOGEUSIA; AGEUSIA) e d. qualitative (parageusie o apogeusie).

Si distinguono, a seconda della patogenesi: a) d. da alterazione dell'apparato di ricezione (papille gustative), dovute per lo più ad alterazioni della mucosa linguale o della secrezione salivare; b) d. dovute a lesioni dell'apparato di trasmissione o delle formazioni nervose che costituiscono i centri del gusto (le lesioni della corda del timpano, del nervo linguale e del nervo glossofaringeo causano ageusie parziali dei territori da essi innervati; sono state segnalate parageusie in tumori cerebrali, specie della base, in lesioni del lobo temporale, nell'emianestesia organica, etc.); c) d. dovute ad alcune affezioni della sfera psichica (nevrosi, melanconia, isterismo, etc.) le quali possono causare d. con perversione gustativa, illusioni e allucinazioni gustative; d) d. dovute a particolari sostanze tossiche o medicamentose che agiscono sia per azione diretta sulle papille gustative, sia per azione sui centri gustativi.

V. anche: GUSTO.

Bibliografia

Carcò P., Canciullo D., Motta G., *Fattori centrali e periferici delle disgeusie*, in *Relaz. 46° Congr. Soc. Ital. ORL*, Catania, settembre 1958.

VINCENZO RICCI

DISIDRATAZIONE

Sin.: essiccosi. - F. *déhydratation*. - I. *dehydration*. - T. *Dehydration*. - S. *deshidratación*.

SOMMARIO

Definizione e classificazione (col. 308): *Disidratazione ipertonica*. - *Disidratazione isotonica*. - *Disidratazione ipotonica*. - **Sintomatologia** (col. 311). - **Prognosi** (col. 311). - **Terapia** (col. 311). - *Disidratazione nel lattante e nel bambino* (col. 312).

Definizione e classificazione

La disidratazione è una carenza idrica che si determina nell'organismo nel corso di numerosi eventi morbosi in conseguenza di una scarsa introduzione o di una eccessiva eliminazione di acqua attraverso uno o più dei comuni emuntori.

La deplezione idrica pura andrebbe meglio etichettata come *essiccosi*, ma questa condizione si verifica raramente: nelle più comuni evenienze cliniche la d. invece si accompagna ad una deplezione sodica di varia entità e ad alterazioni elettrolitiche.

Le d. sono state distinte anche in primitive, con carenza idrica assoluta, e secondarie con deplezione elettrolitica.

Mentre per il passato si distinguevano tre tipi di d.: globale, extracellulare e cellulare, attualmente, ai fini clinici, in base all'osmolarità plasmatica, si preferisce suddividere la d. in ipertonica, isotonica e ipotonica.

Disidratazione ipertonica

Una scarsa introduzione oppure un'abnorme eliminazione di acqua attraverso i vari emuntori, reni, apparato digerente, polmoni, cute, sono i fattori causali. Mentre la deplezione sodica è modesta, l'idropenia è rilevante e induce notevoli alterazioni del quadro biologico.

L'escrezione renale dell'acqua e del sodio è diminuita; l'aumento della sodiemia (oltre 150 mEq/l), quello del valore ematocrito (oltre 50), quello della proteinemia e della concentrazione emoglobinica testimoniano l'*inspissatio sanguinis*; l'osmolarità plasmatica è aumentata. Il volume del liquido extracellulare, nei settori plasmatico e interstiziale, è diminuito: per ovviare a questa abnorme condizione e allo scopo di ripristinare una concentrazione ionica normale e una osmolarità uguale nei due compartimenti idrici, l'acqua si sposta dallo spazio cellulare a quello extracellulare per ricostituire il volume: si determina così anche una d. cellulare. Quando la d. s'instaura rapidamente questo compenso si effettua in modo incompleto e l'iperosmolarità plasmatica aumenta progressivamente. Altro fattore di compenso è costituito dalla secrezione da parte dell'ipofisi, stimolata dalla iperosmolarità plasmatica, di ADH per ridurre la diuresi e gli effetti della d.; inoltre l'ipovolemia plasmatica stimola i surreni a secernere l'aldosterone per trattenere il sodio e ciò costituisce un altro fattore d'incremento della pressione osmotica.

L'oliguria, l'escrezione potassica superiore a quella sodica, la perdita di potassio cellulare e l'iposmolarità di questo medesimo settore determinano la cosiddetta « reazione di d. » (Peters): l'acqua si sposta ancora dal liquido cellulare a quello extracellulare aggravando ulteriormente la d. cellulare.

Numerose sono le evenienze in cui si verifica una d. ipertonica:

a) *alimentazione con pasti asciutti con esclusione dei liquidi*: questa condizione fu sperimentata, oltre che nel cane assetato (Elkinton e Taffel), anche personalmente da McCance e da Winkler; si osserva inoltre nei naufragi e nel deserto per esaurimento delle scorte idriche: la d. manifesta i suoi effetti già dopo 2 giorni; la cute e le mucose appaiono asciutte, la diuresi si contrae, la sete è intensa; dopo 3 giorni la riduzione del peso corporeo è rilevante, sino al 6%; l'*inspissatio sanguinis* è modesta e modico è l'aumento della cloremia; la pressione arteriosa e la funzionalità renale sono normali;

b) *ostacolata ingestione di acqua*: nei soggetti defedati, nel coma, nell'ostruzione del cardias;

c) *assenza del senso della sete*: nei neonati, nell'arteriosclerosi cerebrale, nei traumi cranici, nelle condizioni di obnubilamento della coscienza;

d) *abnorme escrezione renale di acqua*: nel diabete insipido è peculiare l'abnorme perdita di acqua, dell'ordine di diversi litri, attraverso l'emuntorio renale, per l'incapacità dei tubuli a riassorbirla; analoga situazione si verifica, anche se con minor rilevanza, nella nefrite con perdita d'acqua e nell'insufficienza renale cronica;

e) *perdita abnorme di acqua attraverso i polmoni*: per iperventilazione da iperpiressia, traumi cranici, nei soggetti tracheotomizzati, per prolungata esposizione al calore;

f) *perdita di acqua attraverso la cute*: per esposizione a temperature elevate, colpo di calore, profuse sudorazioni, ustioni;

g) *introduzione rapida e abbondante di acqua*: questa eventualità può provocare paradossalmente una d. in quanto si produce un'escrezione renale di acqua in quantità superiore a quella introdotta;

h) *diuresi osmotica acquosa eccessiva*: la dieta iperproteica, le terapie con soluzioni ipertoniche di mannitolo, glicoso, il diabete con chetoacidosi inducono una diuresi osmotica acquosa abbondante per aumento dell'escrezione dell'urea, potassio, cloro, glicoso;

i) *iperosmolarità plasmatica*: nel coma diabetico iperosmolare non chetoacidotico, malgrado la somministrazione d'insulina, la glicemia aumenta inducendo un incremento della pressione osmotica plasmatica; allo scopo di compensare questa abnorme situazione l'acqua si sposta dal compartimento cellulare a quello extracellulare; l'iperglicemia, a sua volta, induce una diuresi osmotica acquosa e così la d. interessa ambedue i compartimenti idrici; l'ipersodiemia è un ulteriore fattore di aggravio dell'iperosmolarità plasmatica;

l) *la gastroenterite*: allorché la deplezione idrica è superiore a quella sodica.

Disidratazione isotonica

Consegue ad una perdita non rilevante di liquidi attraverso il tubo gastroenterico; le perdite di acqua e di elettroliti si equivalgono; spiccata è la perdita del sodio, talora notevole anche quella del potassio e del cloro, il liquido extracellulare, nei settori plasmatico e interstiziale, è ridotto, ma l'osmolarità plasmatica non si modifica; la concentrazione emoglobinica, il valore ematocrito e la protidemia aumentano; la diuresi e la natriuria diminuiscono.

Disidratazione ipotonica

Sopravviene soprattutto per vomito e diarrea protratta con abbondante perdita di sodio attraverso le secrezioni gastrointestinali, nella stenosi pilorica, nell'occlusione intestinale, nelle fistole intestinali, biliari, pancreatiche;

ma può conseguire anche a perdite di questo catione per altre vie: cutanea, renale, secrezioni bronchiali, emorragie; o a seguito dell'aspirazione di abbondanti versamenti toracici o addominali; inoltre nell'insufficienza surrenalica e dopo interventi chirurgici.

Si apprezza agevolmente la gravità di questo tipo di d. considerando l'entità del volume normale delle secrezioni digestive: nelle affezioni gastrointestinali il volume dei liquidi perduti può corrispondere quasi al doppio del volume plasmatico (Gamble); inoltre liquidi sono ulteriormente perduti per l'aumentata peristalsi intestinale e le perdite di acqua attraverso gli altri emuntori non sono compensate (Gamble).

Perdite di liquidi, eccezionalmente elevate, sino a 30 l in 4-5 giorni, corrispondenti sino al 9,7% del peso corporeo, si possono verificare a causa della diarrea, nel colera (Lidenbaum e coll.; Gordon e coll.).

Il quadro biologico, peculiare di questo tipo di d., è caratterizzato dalla deplezione sodica che sopravanza quella idrica; pertanto l'osmolarità plasmatica è diminuita e anche il volume del liquido extracellulare è ridotto.

L'ipovolemia plasmatica, se considerevole, costituisce un fattore di particolare gravità e scatena la sindrome da shock periferico con riduzione della portata circolatoria, ipotensione arteriosa e vasocostrizione periferica distrettuale per assicurare un'efficiente irrorazione cerebrale; anche la funzionalità renale è compromessa in quanto la portata renale plasmatica e quindi la filtrazione glomerulare diminuiscono, e infine s'instaura un'iperazotemia extrarenale.

La sodiemia, la cloremia e i bicarbonati sono diminuiti; la concentrazione emoglobinica, il valore ematocrito e la protidemia sono aumentati.

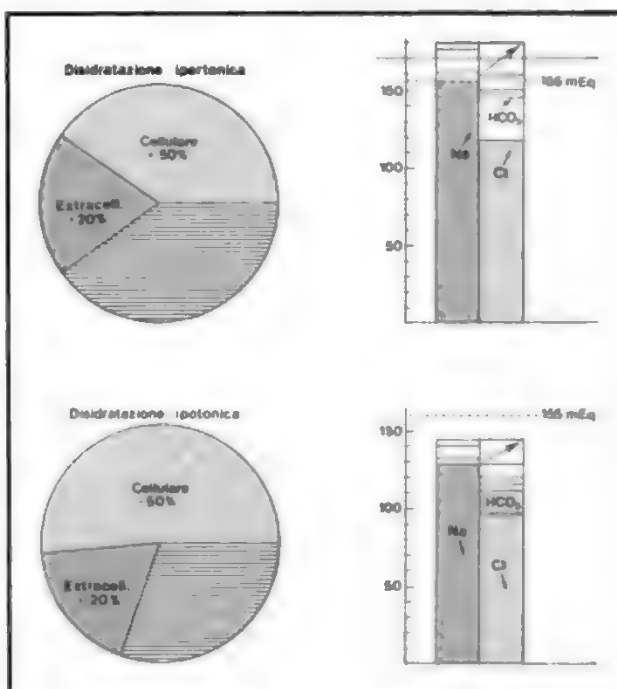


Fig. 1. In alto: riduzione del liquido extracellulare. L'iperelettrolitemia eleva la pressione osmotica e determina il passaggio dell'acqua dal settore cellulare a quello extracellulare. In basso: diminuzione dei liquidi extracellulari (emoconcentrazione). L'abbassamento dell'elettrolitemia diminuisce la pressione osmotica: idratazione del settore cellulare.

DISIDRATAZIONE

Allo scopo di ripristinare l'equilibrio osmotico tra i due compartimenti idrici una parte di acqua si sposta dal liquido extracellulare, accentuandone ulteriormente la riduzione, verso quello cellulare, il cui volume aumenta mentre ne diminuisce la pressione osmotica.

Il riassorbimento tubulare del sodio, ai fini compensativi, aumenta per ridurre la natriuria i cui valori oscillano da 1 a 25 mEq/l. La natriuria è invece spiccata, con un tasso al disopra dei 30 mEq/l, aggravando la deplezione sodica, nella *salt losing nephritis* e nel morbo di Addison. La potassiuria è diminuita. A seguito della deplezione sodica e di bicarbonati anche l'equilibrio acido-base è perturbato e compare l'acidosi.

Sintomatologia

In base all'entità della deplezione idrica si possono ravvisare nella d. 3 fasi (Marriott); in una fase precoce la sete compare allorché la deplezione idrica raggiunge il 2% del peso corporeo.

La mancata ingestione di liquidi per 72-96 h comporta invece un deficit idrico del 6% del peso corporeo; sopravviene così una d. di media gravità; la cute è pallida, secca; la sete è intensa, la salivazione scarsa; successivamente compaiono sonnolenza e eccitazione psichica; la diuresi si contrae.

Se la deplezione idrica supera il 7% del peso corporeo, i segni di compromissione psichica, deliri, allucinazioni, convulsioni generalizzate, stato stuporoso, e infine coma, denunciano l'eccezionale gravità della d. Quadri clinici gravissimi da d. si verificano nel colera (v.).

La deplezione sodica, peculiare della d. ipotonica, è responsabile della sintomatologia clinica caratterizzata da modica sete, stancabilità, astenia, adinamia e apatia, crampi muscolari; il calo ponderale è modesto; l'ipotesione arteriosa è proporzionata alla gravità della d.

In base alla modalità d'insorgenza si possono distinguere, secondo Black, una deplezione sodica acuta, una cronica lieve e una cronica grave.

Prognosi

La gravità della d. e l'evento morboso nel corso della quale si verifica condizionano la prognosi; l'obnubilamento della coscienza è un segno di particolare gravità. Il decesso sopravviene allorché la perdita di acqua comporta una riduzione del peso corporeo del 12%.

Terapia

Considerata la molteplicità delle cause e gli svariati quadri morbosi in cui si verifica la d., la terapia, subordinata alla gravità, è fondata sulla conoscenza della fisiopatologia del metabolismo idrico, sull'evoluzione dei singoli quadri clinici e in particolare sull'acquisizione degli esami di laboratorio, onde la necessità di determinare uno ionogramma, oltre alla determinazione dei bicarbonati, pH, PCO_2 , valore ematocrito, urea e alla esecuzione di un ECG, che consentono di precisare il tipo di d., la quantità di liquidi perduti, le turbe dell'equilibrio acido-base nonché l'entità delle alterazioni elettrolitiche. Conoscendo il peso precedente è possibile apprezzare l'entità della riduzione ponderale e quindi della deplezione idrica.

La terapia si prefigge il fine di normalizzare il volume e l'osmolarità dei compartimenti idrici; può essere praticata per via orale nei casi lievi; in quelli gravi necessita ricorrere alla via endovenosa. Una terapia incongrua, praticata mediante l'uso di soluzioni reidratanti di composizione e in quantità inadeguate, aggrava la d.

Nella d. ipertonica si utilizza una soluzione glicosata al 5%. L'intensità della sintomatologia, quale indice della

deplezione idrica, è di guida nel calcolo della quantità di soluzione da perfondere: se la sete è intensa, corrispondente ad una deplezione idrica del 2% del peso corporeo, si somministrano ca. 1400 ml di soluzione glicosata ad un soggetto del peso di 70 kg; l'oliguria presuppone una deplezione del 6% e pertanto si perfondono ca. 4 l di soluzione per analogo peso corporeo; i sintomi neuropsichici impongono una perfusione di quantità elevate, da 5 a 10 l di soluzione glicosata.

Nella d. ipotonica si perfondono 3 l di soluzione fisiologica glicosata; quantità ancora maggiori sono richieste, associate a plasma, sangue, e poi ad amine pressorie, in caso di shock.

Il cloruro di potassio ovvierà alla deplezione potassica, in particolare nella d. da diarrea, mentre la soluzione 1/3 M di lattato di sodio o bicarbonato al 3,75% è indicata per il trattamento dell'acidosi.

La quantità di sodio da perfondere per colmare la deplezione può essere calcolata in mEq moltiplicando i kg di peso corporeo perduti per 142; 1 mEq di sodio corrisponde a ca. 6 ml di soluzione fisiologica.

Anche l'aumento del valore ematocrito e del peso specifico del sangue, denunciando l'entità della deplezione idrica, può essere di guida nella reidratazione. Un aumento della sodiemia del 20% denota una pari riduzione del volume del liquido extracellulare.

Nella d. isotonica si utilizza una soluzione composta in parti eguali di soluzione fisiologica e soluzione glicosata al 5%.

Le convulsioni costituiscono una complicazione della reidratazione e sono causate da un edema cerebrale che consegue ad una rapida riduzione della osmolarità plasmatica: la terapia d'elezione è, attualmente, il diazepam per via endovenosa.

Bibliografia

- Duncan's *Diseases of Metabolism*, 1969, 6 ed., Saunders, Philadelphia.
Elkinton J. R., Taffel M., *J. Clin. Invest.*, 1942, 21, 787.
Gamble J. L., *Chemical Anatomy, Physiology and Pathology of Extracellular Fluid*, 1947, Harvard Univ. Press, Cambridge, Mass.
Gordon R. S., Feeley J. C. et al., *Ann. Intern. Med.*, 1966, 64, 1328.
Lindenbaum J., Greenough W. B. et al., *Lancet*, 1965, 1, 1081.
Mach R. S., *Les troubles du métabolisme du sel et de l'eau*, 1946, Masson, Paris.
McCance R. A., *Lancet*, 1936, 230, 643.
McCance R. A., *Lancet*, 1938, 235, 190.
McCance R. A., *J. Physiol.*, 1938, 92, 208.
McCance R. A., *J. Physiol.*, 1944, 102, 415.
Muesan G., *Disidratazione*, in Introzzi P., *Trattato italiano di medicina interna*, parte IX, *Malattie del ricambio*, 1970, 2 ed., USES, Firenze, p. 734.
Winkler A. W., Danowski T. S. et al., *J. Clin. Invest.*, 1944, 23, 807.

Disidratazione nel lattante e nel bambino

La d. è un evento di particolare gravità nel lattante, per le peculiarità del suo metabolismo idrico a confronto con quello dell'adulto: il volume del liquido extracellulare è maggiore, il fabbisogno idrico è elevato, con valori raddoppiati, e gli scambi idrici giornalieri sono 3-4 volte più intensi e corrispondono a 700 ml per un lattante del peso di 7 kg a confronto con i 2000 ml occorrenti per un adulto di 70 kg (Gamble); il potere di concentrazione renale è ridotto, mentre anche il volume delle secrezioni digestive è elevato e corrisponde al 18% del peso corporeo (Royer e coll.); infine notevoli quantità di acqua sono eliminate attraverso la *perspiratio insensibilis*, ca. il doppio dell'adulto (Gamble). Si comprende così quali enormi perdite di liquidi si possano determinare

nel lattante per cause varie ed il grado di eccezionale gravità che può raggiungere la d. in questa età; un lattante che non introduca liquidi perde il suo liquido extracellulare in 5 giorni, mentre ne occorrono 10 per l'adulto.

La causa più frequente della d., soprattutto nella forma grave del lattante, è la diarrea acuta, da enterite primitiva (batterica, virale, protozoaria, micotica) o secondaria ad infezioni parenterali batteriche o virali.

Con minor frequenza ne sono responsabili una ridotta ingestione di acqua, oppure un aumento della *perspiratio insensibilis* per iperventilazione, sudorazione, iperpiressia; infine sono da considerare quali cause di d., tra le diarree acute, quelle tossiche da avvelenamento da vegetali, farmaci, prodotti per uso domestico e industriale.

La diarrea cronica da sindromi da malassorbimento, primitive o secondarie, da intolleranza al glutine o ai mono- e disaccaridi e alle proteine del latte vaccino può causare una d.

Il vomito può essere responsabile di una d., e quadri di grave d. si verificano nella stenosi ipertrofica del piloro e nell'occlusione intestinale.

Crisi di d. si verificano inoltre nel lattante affetto da diabete insipido, nel coma diabetico, nella mucoviscidosi in clima caldo, nella sindrome surrenogenitale congenita con perdita di sali.

I primi sintomi della d. compaiono quando la deplezione idrica, dopo 1-2 giorni, corrisponde al 5% del peso corporeo; allorché raggiunge il 10% sono preminenti i segni dello shock e della compromissione nervosa. La riduzione del volume plasmatico riveste particolare gravità e la deplezione idrosalina è responsabile del collasso.

Rinviamo al capitolo *diarrea nel bambino* (v. DIARREA) per quanto riguarda la descrizione del quadro clinico della d. da diarrea in questa età, si accenna al peculiare quadro clinico del lattante disidratato: la cute è grigiasta, anelastica, sollevabile in pliche minute e persistenti; le estremità sono fredde; la fontanella è avvallata, gli occhi infossati; il lattante è irrequieto oppure in stato soporoso. Anche nel bambino gli occhi infossati e la secchezza della cute sono un indice dell'entità della d.

La d. si accompagna a perturbazioni elettrolitiche e dell'equilibrio acido-base, con acidosi da diarrea e alcalosi da vomito, onde la necessità della determinazione dello ionogramma, del pH, pCO_2 , bicarbonati, urea ed ematocrito. Analogamente all'adulto la determinazione della sodiemia consente di suddividere la d. nelle varietà ipertonica con sodiemia al disopra di 150 mEq/l, ipotonica con sodiemia al disotto di 130 mEq/l e isotonica: l'incidenza di queste varietà, nella d. da diarrea nel lattante, è rispettivamente del 25, 10, 65% (Tangheroni); pertanto la d. isotonica è la varietà più frequente.

Al contrario dell'adulto la d. nel bambino spesso non induce apprezzabili modificazioni delle emazie, dell'emoglobina e delle proteine sieriche.

Le peculiarità, dianzi accennate, del metabolismo idrico, soprattutto nel lattante, impongono l'adozione di urgenti e adeguate misure per sovvenire prontamente alla d. e provvedere alla replezione del settore vascolare, particolarmente nelle forme gravi; pertanto la terapia è ovviamente correlata alla gravità della d. Un'esatta conoscenza del quadro elettrolitico e dell'equilibrio acido-base consente una migliore scelta delle soluzioni da utilizzare per la reidratazione.

Nei casi lievi o di media gravità, con calo ponderale inferiore al 6% e assenza di vomito, la reidratazione può essere effettuata somministrando liquidi per via orale; se la deplezione idrica è superiore al 10% si ricorre alla perfusione endovenosa.

La quantità di liquidi da perfondere viene calcolata sommando il fabbisogno idrico, la quantità di acqua già perduta e quella che verrà presumibilmente perduta nel corso della terapia; anche la diuresi e la temperatura corporea sono da prendere in considerazione in quanto l'iperpiressia e la sudorazione aumentano la *perspiratio insensibilis*.

Secondo Weil, il fabbisogno idrico nel lattante di 5-6 mesi corrisponde a 90 ml/kg; si riduce a 75 ml a 6 anni, a 60 ml a 9 anni, a 45 ml a 18 anni; può essere espresso anche in rapporto alla superficie corporea, cioè 1800-1900 ml/m², oppure può essere calcolato mediante la seguente formula: $ml/kg = 95 - (3 \times \text{anni di età})$. Valori un po' più elevati per il lattante (120 ml/kg o 2500 ml/m²) sono riportati da Royer e coll.

Secondo Weil, il fabbisogno idrico in un lattante del peso di 7 kg deve compensare le perdite di acqua attraverso i reni (45 ml/kg o 800 ml/m²), la *perspiratio insensibilis* (45 ml/kg o 600-900 ml/m²) e le feci (5 ml/kg o 100 ml/m²).

L'entità della deplezione idrica viene indicata da Weil in 50 ml/kg nella diarrea di modica entità, 100 ml/kg nella diarrea grave, sino a 150 ml/kg allorché sopravviene lo shock, e può essere desunta dal calo ponderale.

La terapia reidratante deve ovviare anche alla deplezione elettrolitica e ridurre al minimo il catabolismo proteico: pertanto le soluzioni contengono glicosio e i principali elettroliti. Complessivamente nella prima giornata, anche nelle d. gravi, non si superano i 200 ml/kg di soluzione reidratante.

La terapia viene protratta per 36-48 h: un'ulteriore prosecuzione può provocare un'ipomagnesiemia. La deplezione idrica viene reintegrata per il 70% nel 1° giorno e per il 30% nel 2°.

Weil propone il seguente schema terapeutico per un lattante del peso di 10 kg: nelle prime 8 h si perfonde,

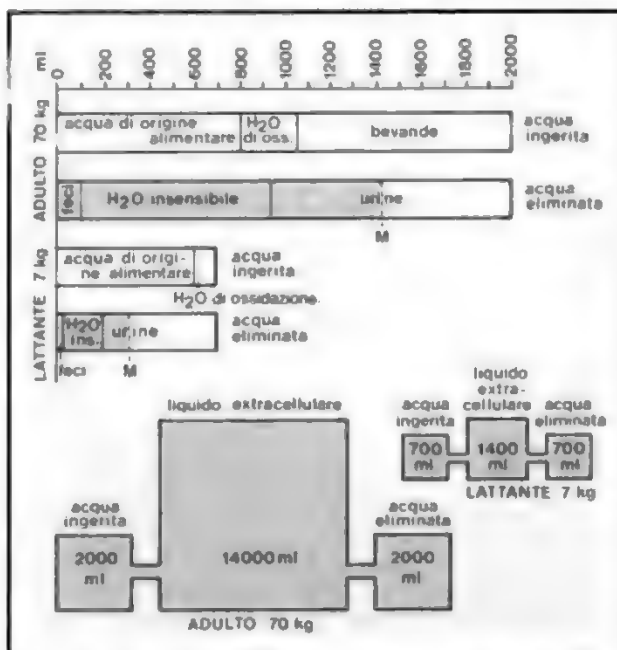


Fig. 2. In alto: rappresentazione schematica degli scambi giornalieri di acqua in un adulto di 70 kg e in un lattante di 7 kg, nelle condizioni di metabolismo basale. In basso: relazioni quantitative che esistono fra gli scambi d'acqua e il liquido extracellulare, in un adulto di 70 kg e in un lattante di 7 kg.

DISIDRATAZIONE

nella quantità di 100 ml/h, una soluzione contenente Na 75 mEq/l, Cl 75 mEq/l, e glicoso 2,5 g %, cioè una miscela in parti eguali di soluzione clorosodica al 9‰ e soluzione glicosata al 5%, con aggiunta di bicarbonato o lattato, 25 mEq/l, se vi è acidosi; nella d. ipertonica si utilizza una soluzione con minor contenuto di elettroliti: 25-40 mEq/l.

Nelle ore successive, se la diuresi e la potassiemia sono normali, si perfonde una soluzione composta da Na, K, Cl e bicarbonato in concentrazioni rispettivamente di 40-50, 30-40, 50 e 25 mEq/l; quantità maggiori di potassio espongono ai pericoli dell'iperpotassiemia: aritmie e arresto cardiaco.

In caso di shock si perfonde, in 30-60 min, mediante siringa, una quantità di soluzione corrispondente a 1/10 del quantitativo totale della giornata, indi si procede come sopra.

Nel 2° giorno, se la temperatura e il respiro sono normali e la diarrea è diminuita, la quantità di liquidi da somministrare viene calcolata sommando alla quota di mantenimento la rimanente quota di 30 ml/kg di perdita idrica da reintegrare e la quota di acqua ancora perduta con la diarrea, per un totale di 120 ml/kg; si utilizza all'uopo una soluzione composta da 2 parti di soluzione glicosata al 5% e 1 parte di soluzione clorosodica al 9‰.

Nel 3° giorno, se non vi è vomito, i liquidi possono essere somministrati per via orale e si procede quindi ad una graduale rialimentazione.

Royer e coll. consigliano di praticare una reidratazione rapida nelle prime 2 h con 30 ml/kg di una soluzione glicosata contenente 2 mmoli/kg di NaCl, pari ad 1/4 del presumibile calo ponderale. In casi di grave acidosi metabolica si sostituisce NaCl con NaHCO₃ nella quantità (in mEq) deducibile dalla formula:

$$(24 - R.A.) \times \frac{\text{peso}}{4}$$

(R.A. è la riserva alcalina, in mmoli di CO₂/l); successivamente si perfondono 70-80 ml/kg di una soluzione glicosata al 5-10% con NaCl 2-3 mmoli/kg in 12-15 h, nella d. ipertonica; 80-100 ml/kg di una soluzione glicosata al 5-10% con NaCl 6-8 mmoli/kg in 6-8 h, nella d. isotonica, e infine 80-100 ml/kg di soluzione glicosata al 5-10% con NaCl 10-12 mmoli/kg in 6-8 h, nella d. ipotonica, aggiungendo bicarbonato, in sostituzione del cloruro di sodio, e in quantità deducibile dalla formula sopra riportata, se persiste una grave acidosi, e gliconato di calcio (0,1 mg/kg) per ovviare all'ipocalcemia postacidotica; riattivata la diuresi si aggiungono 2-3 mmoli di lattato di potassio per ogni 100 ml della soluzione reidratante.

Nello shock Royer e coll. consigliano dosi elevate di cortisone (10-20 mg/kg).

La terapia della d. da stenosi ipertrofica del piloro comporta la somministrazione, nelle prime 2 h, di una soluzione clorosodica al 9‰ (20-30 ml/kg), e nelle 10 h successive si perfondono 100 ml/kg di una soluzione glicosata al 5-10% con NaCl 5-6 mmoli/kg e KCl 3 mmoli/kg (Royer e coll.).

Nella sindrome surrenogenitale congenita con perdita di sali si somministrano 150 ml/kg di una soluzione glicosata al 5-10% con NaCl 15-20 mmoli/kg; 1/3 di questa soluzione viene infusa entro 1/2 h, 1/3 entro 1-2 h e l'ultimo 1/3 nella giornata; inoltre si somministrano desametasone 4 mg e DOCA 1 mg/kg; se la potassiemia supera i 7 mEq/l necessita ricorrere all'uso delle resine scambiatrici di ioni per ovviare ai gravi pericoli dell'iperpotassiemia.

La terapia della d. nel prematuro richiede infusioni di

minori quantità di liquidi rispetto al lattante (non oltre 100 ml/kg con NaCl 2-3 mmoli/kg).

In corso di reidratazione, soprattutto nella d. ipertonica, possono insorgere convulsioni, da edema cerebrale per rapida riduzione della osmolarità extracellulare; in questa evenienza sono indicate le soluzioni di mannitolo al 10% e il diazepam.

Altra complicanza della reidratazione è la sindrome postacidotica da turbe del metabolismo del calcio e del potassio e caratterizzata da disturbi neurologici, cardiaci, respiratori, emorragie ed edemi, che possono essere evitati mediante un uso oculato di questi elettroliti in aggiunta alle soluzioni reidratanti.

Le soluzioni reidratanti vengono preparate estemporaneamente al momento dell'uso aggiungendo alla soluzione glicosata gli elettroliti nella quantità richiesta, adoperando le soluzioni elettrolitiche concentrate esistenti in commercio. Le soluzioni molari, contenenti in 1 l di acqua 1 grammomolecola di soluto dei sali monovalenti, cloruro, bicarbonato, lattato di sodio e di potassio, contengono 1 grammoequivalente di ciascun ione in 1 l e quindi, in 1 ml, 1 mEq del catione e 1 mEq dell'anione: pertanto una soluzione molare di cloruro di sodio (g 58,5/l) contiene, per ogni ml, 1 mmole, corrispondente ad 1 mEq di sodio e ad 1 mEq di cloro e analogamente per le altre soluzioni saline dianzi indicate.

V. anche: DIARREA, *diarrea del bambino*.

Bibliografia

- Darrow D. C., *A Guide to Learning Fluid Therapy*, 1964, Thomas, Springfield.
Nordio S., De Pra M., *Fisiopatologia e terapia idricominerale nel bambino*, 1968, Minerva Medica, Torino.
Royer P., Broyer M., *Patologia metabolica in terapia*, 1971, International, Roma.
Weil W., *J. Pediat.*, 1969, 75, 1.

GUGLIELMO PASSARO

DISIDROSI

F. *dyshidrose*. - I. *dyshidrosis*. - T. *Dyshidrosis*. - S. *dishidrosis*.

Con questa impropria denominazione, scaturita dall'errata interpretazione patogenetica che riteneva la lesione elementare una dilatazione pseudovesicolare dei dotti escretori delle ghiandole sudoripare per ritenzione sudorale, viene definita una peculiare forma clinica di vescicolazione aflegmasica, ricorrente, acuta e cronicizzante delle mani e dei piedi.

Per molti AA. è una banale reazione eczematosa che assume caratteristiche cliniche particolari per la speciale strutturazione istologica dell'epitelio in tali sedi. Noi riteniamo che la disidrosi, condividendo con la patologia eczematosa endogena le persistenti incognite patogenetiche, vada considerata per molti aspetti un'entità a sé stante, sufficientemente definita.

Sintomatologia

La forma tipica a carattere eruttivo è di tipo vescicolare con possibile evoluzione bollosa, strettamente localizzata alle mani e ai piedi, con spiccata predilezione per la faccia laterale delle dita, il palmo delle mani, l'alluce e la pianta dei piedi. Le vescicole possono estendersi interessando, in modo più o meno diffuso e sistemico, la superficie dorsale delle ultime falangi, con predilezione per le aree periungueali, e guadagnare anche le superfici flessorie del polso e quelle laterali del piede.

Le vescicole irregolarmente disseminate o raggruppate, puntiformi o di dimensioni più grandi (capocchia di spillo, grano di sagù), tese, a contenuto limpido, sono ora

incassate ora rilevate risultando al tatto come una granulosità piuttosto consistente.

Localizzate nel malpighiano, grazie al particolare spessore del tetto della cupola formato dallo strato corneo, in sede palmoplantare molto pronunciato, le vescicole risultano resistenti, con scarsa tendenza alla rottura e tendono perciò ad un progressivo riassorbimento. Esse possono raggiungere dimensioni maggiori e confluire in formazioni bollose (d. bollosa).

Essiccandosi il liquido, la cupola appiattisce assumendo un colorito giallognolo per poi staccarsi sotto forma di squamocrosta, residuando areole a superficie liscia, leggermente rosata, circondate da un sottile orletto desquamante. Da rilevare che sulla cute sede di lesione non traspaiono fenomeni infiammatori eritematosi, per cui essa conserva il normale colorito.

La sintomatologia soggettiva è caratterizzata da prurito talora intenso, accessionale e parossistico che accompagna il formarsi di nuovi elementi.

L'intensità delle singole eruzioni è molto variabile: può essere limitata a poche vescicole localizzate alle facce laterali delle dita delle mani o all'alluce o a piccoli grappoli palmari e/o plantari; oppure esplodere clamorosamente con gittate vescicobollose bipolari estese a tutte le zone d'elezione.

Le forme minime possono decorrere con aspetto secco: la manifestazione, con vescicolazione effimera o del tutto inapparente, è caratterizzata da una desquamazione areolare o a sottili lamelle a contorni geografici, localizzata alle facce laterali delle dita, al palmo o alle piante dei piedi.

Non rara la complicità microbica, specie nelle forme più diffuse a evoluzione bollosa, in particolare nei lavoratori manuali a contatto con sostanze genericamente dermatotossiche. Il contenuto delle vescicole e delle bolle rapidamente s'intorbidisce e diventa purulento, compaiono eritema ed edema perilesionali accompagnati, con frequenza, da linfangioite e da adenite satellite dolorosa.

Le eruzioni, spesso con gittate successive per alcune settimane, hanno solitamente un andamento ciclico stagionale: frequente è la comparsa in primavera ed estate.

Istopatologia

Le vescicole della d. sono tipicamente eczematoze, precedute da una fase di spongiosi e localizzate nello spessore dello strato malpighiano; il tetto della cupola è di notevole spessore, il contenuto è sieroso con rari elementi cellulari. Scarsa la flogosi nel derma; quello papillare è edematoso con modesti infiltrati linfocitari perivascolari.

Etiopatogenesi

Il substrato anatomopatologico chiaramente eczematoso ha fatto sì che tutti gli agenti genericamente eczematigeni fossero

invocati coinvolgendo tutte le relative ipotesi patogenetiche formulate sia per l'eczema endogeno sia per l'eczema da contatto: apteni alimentari, inalatori; farmaci; foci batterici; parassitosi e microbismo intestinale; flora microbica e micotica di superficie; apteni da contatto occasionali, medicamentosi e professionali; stimoli fisici e chimici agenti con meccanismo di aspecifica aggressione diretta (fattori meteorologici del bioclima, saponi, detersivi, piante e fiori, etc.).

La semplicistica interpretazione della d. quale eczema allergico da contatto condizionato nella sua particolare espressione morfoevolutiva dalla peculiare situazione anatomofunzionale (tipo di cheratinizzazione e ricchezza di ghiandole sudoripare eccrine) non è accettabile. In effetti, l'eczema da contatto, anche se nelle superfici palmoplantari assume occasionalmente un aspetto disidrosiforme, è accompagnato da una componente eritemato-edematosa diffusa e interessa con tipiche chiazze eritemato-essudanti le superfici dorsali delle mani e/o dei piedi e tende ad estendersi in altri distretti cutanei limitrofi o a distanza.

Molto più valida l'ipotesi che la d. rappresenti un'espressione «idica» di un'allergia fungina o microbica: soprattutto la prima risulta evidente nella pratica clinica. In soggetti portatori di micosi eritemato-squamose, macerate o eczematoformi dei piedi, si osservano periodiche eruzioni stagionali disidrosiche localizzate alla pianta e alle mani. Mentre dai focolai primitivi possono essere coltivati epidermofiti, tricoti o monilie, le vescicole disidrosiche permangono ai controlli assolutamente sterili. La remissione della d., in seguito alla guarigione del focolaio micotico, e la riproduzione sperimentale della fenomenologia con l'impianto di epidermofiti sulla cute di soggetti sani confermano la genesi allergica «micidica» di talune d.: si può per altro ritenere che esse rappresentino in pratica una relativamente modesta parte della casistica (meno del 10%).

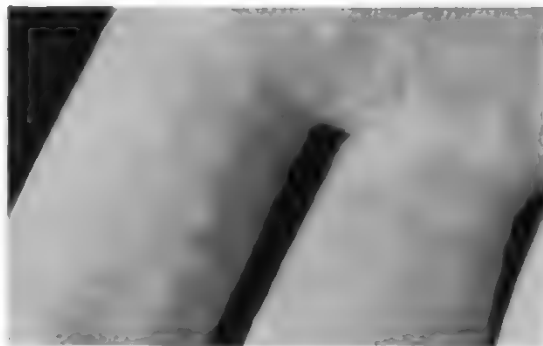
Gran parte delle d. a tipica caratterizzazione morfoevolutiva ricorrente stagionale risultano etiopatogeneticamente incerte. Esse sono evidentemente condizionate da un particolare «terreno», diverso da quello che caratterizza l'eczema costituzionale. Qualunque sia questo substrato, esso è tale da conservare nel tempo le caratteristiche peculiari del quadro, caratteristiche che riaffiorano periodicamente nei casi, oggidi frequenti, complicati da sovrapposizioni eczematoze da contatto o dermatosi tossiche da aggressione primaria. Seguendo per anni soggetti disidrotici impiegati in lavori manuali che determinano l'insorgenza di tali forme professionali, è possibile constatarvi il ripetersi di episodi disidrosici, strettamente stagionali, a seguito di contatti irritanti (solventi, alcali, oli da taglio) anche quando questi ultimi persistono per tutto l'anno. Allo stesso modo sull'eczema allergico da contatto può comparire, con ricorrenza stagionale, la tipica espressività disidrosica. In questi ultimi casi si determinano per altro un'alternanza, e una reciproca iterazione, fra eruttività disidrosica ed episodi allergici, che trasformano i soggetti colpiti in virtuali amputati delle mani, inabili al lavoro per lunghissimi periodi.

La forma stagionale colpisce per lo più soggetti giovani, dopo la pubertà, o adulti, con evidente predilezione per il sesso maschile; soggetti spesso portatori di iberidrosi, nevrosici o ansiosi, a particolare labilità neurovegetativa. Stagionalità e sudorazione chiamano in causa il possibile intervento di fattori meteorologici del microclima e della flora microbica e so-



Fig. 1 (a sinistra). D. a grandi elementi vescicolosi.

Fig. 2 (a destra). D. eruttiva microvescicolosa (fotografia molto ingrandita).



DISIDROSI

prattutto micotica della superficie cutanea e ambientale, quest'ultima con possibile meccanismo allergico. Due rilievi clinici a questo proposito assai suggestivi: la comparsa di gittate eruttive extrastagionali in occasione di soggiorni turistici in paesi con clima tropicale o subtropicale, o a seguito di terapia penicillinica.

Diagnosi

Più che il problema diagnostico differenziale nei confronti della *scabbia* (che può provocare vescicole non ricorrenti negli spazi interdigitali, ma cui si associano per altro i tipici cunicoli e le lesioni polimorfe da grattamento e da sovrapposizione microbica, e che è accompagnata da crisi pruriginose intense, ad esacerbazione notturna), o l'*herpes simplex* (che può localizzarsi ricorrentemente alle dita, per altro con localizzazione limitata a uno o pochi focolai disposti a grappolo, poco pruriginosa, ma dolentissima), sarà importante ricercare l'esistenza di un focolaio micotico interdigitale ai piedi o escludere l'esistenza di una forma allergica da contatto a mezzo dei test. Taluni apteni (formalina, resine) in dentisti, tecnici modellisti, etc., possono provocare lesioni suggestivamente disidrosiche, talora transitoriamente affegmasiche, per altro non stagionali e per lo più localizzate strettamente alle ultime falangi delle dita interessate dai contatti (pollice, indice, medio) spesso di una sola mano. Nelle forme stagionali sarà interessante chiarire l'atteggiamento caratteriale e psicoaffettivo del paziente, le ricorrenti crisi iperidrosiche, gli eventuali cofattori scatenanti.

Terapia

Ovvio, nelle forme « idiche » micotiche, il trattamento del focolaio primario; utili a tal fine la tintura di Castellani, le soluzioni idroalcoliche di coloranti, gli antimicotici moderni del commercio.

Nelle forme allergiche da contatto sarà indispensabile la soppressione del contatto con l'aptene.

Nelle forme ricorrenti di modesta entità è spesso sufficiente una terapia topica con cortisonici. Nelle forme più diffuse a componente bollosa si potrà associare una terapia generale con antistaminici, cortisonici (particolarmente indicati quelli parenterali a lento assorbimento), antibiotici a largo spettro, quando esista sospetto o evidenza di complicanze microbiche; il trattamento con gli antibiotici potrà anche precedere quello antistaminico e cortisonico. Nelle forme ribelli può essere utile impiegata la roentgenterapia.

Bibliografia

- Civatte J., *Histopathologie cutanée*, 1967, Flammarion, Paris, p. 45.
Degos R., *Dermatologie*, 1967, Flammarion, Paris, p. 363.
Fitzpatrick T. B. et al., *Dermatology in General Medicine*, 1971, McGraw-Hill, New York, p. 379.
Lever W. F., *Histopathology of the Skin*, 1967, Pitman, London; Lippincott, Philadelphia.
Miescher G., *Handbuch der Haut und Geschlecht*, 11/1, 1962, Springer, Berlin, p. 81.
Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venereologia*, 1967, Vallardi, Milano.
Rook A., Wilkinson D. S., *Textbook of Dermatology*, I, 1968, Blackwell, Oxford, Edinburgh, p. 203.

GIUSEPPE ZINA

DISINFESTANTI

F. *désinfestants*. - I. *disinfestants*. - T. *Entwesungsmittel*. - S. *desinfestantes*.

Si chiamano disinfestanti quei mezzi, generalmente chimici, usati per la disinfestazione, cioè per liberare ambienti, terreni, colture agricole, derrate alimentari imma-

gazzinate, la stessa persona dell'uomo, dalla presenza di organismi infestanti. Nella maggior parte delle accezioni il termine d. è sostanzialmente sinonimo del termine *pesticidi*, che lo comprende e lo ha praticamente sostituito nell'uso corrente.

Dal punto di vista formale, la distinzione tra d. e pesticidi consiste nel fatto che i primi dovrebbero agire su organismi (generalmente insetti, ma anche malerbe) già presenti, infestanti, e quindi da allontanare o distruggere, mentre i secondi dovrebbero comprendere pure mezzi di prevenzione e di aggressione, anche prescindendo dal substrato da difendere. In pratica essi sono considerati equivalenti, con preferenza per il termine *pesticidi*, che ha un uso più ampio e meglio definito.

I d., in quanto destinati alla lotta contro gli insetti, sono anche *insetticidi* (v.), termine assai vasto che si riferisce ai mezzi chimici usati contro gli insetti vettori di malattie, o predatori delle colture agricole e delle derrate immagazzinate, o semplicemente disturbatori dell'igiene personale e domestica; in quanto destinati alla lotta contro le erbe infestanti i d. sono anche *diserbanti* o *erbicidi*. Per estensione con riferimento ai mezzi per combattere altre forme d'infestazione, quali quelle da muffe, da acari, da elminti, da molluschi, da roditori, possono anche corrispondere rispettivamente ai *fungicidi* ([v.] o *anticrottogamici*), agli *acaricidi* (v.), agli *elminticidi* (v.), ai *malacocidi* (v.), ai *rodenticidi* (v.). L'incertezza dell'estensione deriva essenzialmente dal fatto che il termine d. ha cessato di essere di uso corrente prima che il settore si arricchisse di molte nuove sostanze chimiche destinate ad usi specifici. Una trattazione completa dell'argomento viene svolta sotto la voce PESTICIDI.

ANGELO SAMPAOLO

DISINFESTAZIONE

Sin.: disinfestione. - F. *désinfestation*. - I. *disinfestation*. - T. *Entwesung*. - S. *disinfestación*.

Definizione e generalità

Per disinfestazione s'intende l'azione volta a distruggere o ad allontanare organismi estranei, la cui presenza in ambienti, colture agricole, derrate alimentari, animali o persone fisiche è dannosa o comunque indesiderabile.

L'azione di d. è parallela a quella della disinfezione (v.), ma ben distinta da essa: la prima è rivolta contro insetti, acari, crittogame, nematodi, molluschi, roditori, erbe dannose o superflue, cioè generalmente contro organismi animali e vegetali ad elevato grado di organizzazione; la seconda è rivolta contro forme microbiche capaci di provocare infezioni. Una certa sovrapposizione dei due termini si può avere a livello della d. (o disinfezione) da talune muffe per mezzo di antibiotici.

Alcune sostanze chimiche hanno, in pratica, potere disinfestante (v. PESTICIDI) e disinfettante (v. ANTISEPTICI E DISINFETTANTI). D'altra parte, d. e disinfezione sono, in molti casi, strettamente legate e conseguenti l'una all'altra; ciò si riscontra, in particolare, nell'uso di sostanze chimiche contro organismi vettori di agenti patogeni, in quanto la distruzione del vettore (insetti, roditori, etc.) inibisce la propagazione dell'ospite.

Indubbiamente il termine d. ha portata assai ampia, in rapporto alla natura molto eterogenea degli organismi verso i quali la d. è rivolta e alla varietà dei metodi e dei mezzi con cui può essere realizzata. Oggi la d. si serve essenzialmente di mezzi chimici; crescente interesse suscitano alcuni metodi biologici, che tuttavia rimangono ancora a livello sperimentale.

Per i singoli prodotti chimici che trovano impiego nella d. si rinvia alle voci: ACARICIDI; ELMINTICIDI; FUNGICIDI; INSETTICIDI; MALACOCIDI; ORGANOFOSFORICI ESTERI; PESTICIDI; RODENTICIDI.

Metodi generali di applicazione dei disinfestanti o pesticidi

Disinfestazione con mezzi chimici

Esiste una grande variabilità dei metodi di applicazione, in funzione del tipo di organismi da combattere, dell'ambiente o del substrato su cui il disinfestante deve agire e del tipo di composto da impiegare (solido, liquido, gassoso, liposolubile, idrosolubile, a bassa o alta tensione di vapore, capace di agire per contatto o per asfissia o per ingestione, ad effetto rapido o ritardato, etc.).

La d. nell'ambiente domestico presenta problemi particolari, posti anzitutto dalla contemporanea presenza dell'uomo nell'ambiente da disinfestare e dal fatto che l'applicazione è affidata generalmente a persone non specializzate: si rende quindi necessario destinare a questo scopo preparati che, per le proprietà intrinseche delle sostanze che li compongono o per effetto dell'elevato grado di diluizione, non presentano rischi per la salute dell'uomo al momento dell'applicazione, né effetti residui nocivi. La d. domestica è essenzialmente rivolta contro mosche, zanzare e altri insetti; a questo scopo vengono impiegati le piretrine (componenti dell'estratto di piretro, ricavato da *Piretrum cinerarifolium*) o qualche estere fosforico (*malathion*, *ronnel*).

La forma di preparazione più diffusa è quella di piccole bombole pressurizzate nebulizzatrici (aerosol): le sostanze attive sono disciolte in adatti solventi e contenute nella bombola insieme a gas compressi o liquefatti (anidride carbonica, ossido di azoto, idrocarburi saturi, idrocarburi cloro-fluorurati) con funzione di propellenti; la pressione manuale sul meccanismo di erogazione consente la fuoriuscita controllata del disinfestante, nel quale la concentrazione di sostanze attive è molto limitata. Altra interessante forma di preparazione è quella costituita da strisce o palline o cubi di resina sintetica, sulla quale sono adsorbite sostanze volatili, che vengono erogate per evaporazione spontanea e, come nel caso del *dichlorvos*, si decompongono abbastanza rapidamente dopo avere agito, senza lasciare effetti nocivi di accumulo.

Altre forme di d. nell'ambiente domestico riguardano la lotta ai roditori, per la quale sono stati abbandonati i composti inorganici tradizionali (composti dell'arsenico, del tallio, dello zinco) e si utilizzano invece soprattutto i derivati delle cumarine, caratterizzati da elevato potere emorragico, sotto forma di esche avvelenate appetibili ai roditori (biscotti, grano, riso, etc.), contenenti lo 0,1% o meno di sostanza attiva. La lotta contro formiche e scarafaggi, particolarmente resistenti, richiede altre sostanze attive, quali clordano, lindano e altri idrocarburi clorurati, essendo sconsigliabile l'impiego di esteri fosforici, troppo tossici per l'uomo. Questi prodotti sono applicati sotto forma di polveri, costituite dalla sostanza attiva dispersa in talco, argilla, silice e simili diluenti inerti. Anche in questo caso si trovano preparati per aerosol.

Ancor più ampia varietà di metodi di applicazione si riscontra per i disinfestanti destinati alla protezione delle colture agricole e delle derrate immagazzinate. Un tipo di formulazione molto usato è quello dei concentrati emulsionabili. Tali preparati sono costituiti dalle sostanze attive disciolte in concentrazione elevata (fino al 50% o anche all'80%) in adatti solventi e addizionate di agenti emulsionanti e di sostanze bagnanti. Al momento dell'impiego è necessaria una forte diluizione con acqua,

per effetto della quale si ottiene un'emulsione lattescente della concentrazione voluta.

L'emulsione viene distribuita sulle piante per mezzo di potenti pompe nebulizzatrici, fino a sgocciolamento dalle foglie nel caso di elevata diluizione (alto volume) o comunque fino ad irrorazione completa nel caso di bassa diluizione (basso volume). Le sostanze bagnanti favoriscono la penetrazione del disinfestante nei tessuti vegetali.

In luogo dei concentrati emulsionabili possono utilizzarsi anche paste semisolide, da disperdere in acqua prima dell'uso. Altro tipo di formulazione pressoché equivalente è quella delle polveri bagnabili, che possono essere considerate l'equivalente, in forma solida e pulverulenta, dei concentrati emulsionabili. Le polveri secche, invece, si applicano come tali, per mezzo di atomizzatori, e quindi contengono percentuali relativamente basse di sostanze attive (0,5-5%).

Nella difesa delle colture agricole si adottano anche altre forme di d. Per la bonifica del terreno si utilizzano, ad es., preparati in *granuli*, che consentono un più lento assorbimento e quindi un'azione residua più prolungata, per la minore facilità di asportazione con le piogge. Altri preparati sono applicati per *assorbimento radicale*: si tratta, in genere, di pesticidi capaci di entrare nel circolo linfatico della pianta (sistemici e teletossici) e di distribuirsi, quindi, dalle radici al fusto, alle foglie e ai frutti. Altri ancora sono applicati per *spennellatura* al fusto. Per la protezione dei bulbi, rizomi, semi e delle stesse giovani piante nel loro primo sviluppo si pratica anche l'imregnazione delle sementi, prima della semina, con sostanze disinfestanti.

I disinfestanti caratterizzati da elevata tensione di vapore si prestano ad essere utilizzati come *fumiganti*: in questo caso il trattamento è basato sulla gassificazione spontanea della sostanza attiva subito dopo l'applicazione. Così, per proteggere il terreno da nematodi e da insetti si praticano, ad una certa profondità, vere iniezioni di fumiganti (dicloropropeni, dicloropropani), che lentamente permeano il terreno esplicando la loro azione. Secondo tecniche più recenti si possono disinfestare per fumigazione gli stessi alberi, involuppendoli con grandi teli di plastica, in modo da realizzare delle camere provvisorie, entro le quali avviene la fumigazione (con bromuro di metile, ac. cianidrico, fosfina, etc.). Ovviamente le stesse sostanze fumiganti sono impiegate per la d. di silos, magazzini, stive di navi, vagoni ferroviari. Tali operazioni, che fanno uso di gas altamente tossici, sono realizzabili soltanto da personale specializzato e richiedono, successivamente, adeguate misure di bonifica.

Quanto fin qui esposto nei riguardi dei metodi di d. in campo agricolo si applica agli insetticidi, agli acaricidi, agli anticrittogamici (o fungicidi), ai diserbanti. Si può aggiungere che, per estensioni particolarmente vaste e laddove ciò non presenti rischi di inquinamento di corsi d'acqua o di abitati, la d. può essere praticata anche con piccoli aerei o elicotteri, sistema che è, d'altra parte, l'unico efficace e possibile nel caso della d. di foreste e di vaste paludi.

Nelle risaie e nelle paludi si presenta la necessità di combattere le alghe, il che si realizza con composti chimici solubili in acqua ed efficaci ad altissime diluizioni. Tutto ciò pone, naturalmente, gravi problemi di ordine ecologico, per la possibile distruzione di specie biologiche utili, dagli insetti alla selvaggina, agli uccelli, ai pesci (v. PESTICIDI).

Per la conservazione delle derrate alimentari immagazzinate e in particolare per la loro protezione da infestazioni di pa-

DISINFESTAZIONE

parassiti si registrano ancora altre forme di d., che si differenziano a seconda del particolare problema da risolvere. Ad es., per evitare la proliferazione di funghi sugli agrumi e su altri frutti si adoperano cere contenenti piccolissime quantità di sostanze attive (difenile, ortofenilfenato sodico, etossichina, tiabendazolo), che non penetrano all'interno ma comunque rendono la buccia non commestibile. Il difenile viene anche utilizzato come componente della carta che avvolge i singoli agrumi, in modo da esercitare un'azione protettiva nei confronti del contenuto.

A integrazione dei veri e propri pesticidi, l'uso di altre sostanze chimiche completa i metodi di d., soprattutto in campo agricolo: i repellenti sono sostanze che inducono l'agente infestante ad allontanarsi (in recenti applicazioni trovano impiego anche direttamente sulla persona dell'uomo, per tenere lontane le zanzare); gli attrattivi al contrario sono sostanze chimiche aventi la funzione di attirare l'agente infestante sul luogo in cui operano i pesticidi, in modo da diminuire la popolazione dell'agente infestante stesso.

Disinfestazione con metodi fisici

I metodi fisici, essenzialmente le tecniche del freddo, del caldo (sterilizzazione, pastorizzazione), delle radiazioni, hanno scarsa applicazione nella d., a differenza di quanto avviene per la disinfezione, dato che i settori in cui potrebbero trovare utilità, quale quello delle derrate alimentari, presentano una controindicazione fondamentale: non basta, infatti, uccidere l'agente infestante, ma non se ne può ammettere la presenza neppure allo stato inoffensivo, per ragioni di qualità del prodotto disinfestato. A scopo preventivo contro l'insorgenza di muffe e in sostituzione dei mezzi chimici si pratica la tecnica della conservazione a temperature refrigerate (frutta e ortaggi) o quella del caldo (pastorizzazione, ma soprattutto sterilizzazione) nel caso di conserve vegetali. Altre applicazioni non sembrano possibili, tenuto conto delle particolari esigenze citate.

Disinfestazione con mezzi biologici

Come già detto, soprattutto in considerazione dei danni ecologici determinati dai mezzi chimici, crescente interesse viene rivolto verso le forme di lotta biologica, essenzialmente riassumibile in due tipi fondamentali di orientamento: i chemosterilanti, nelle loro varie applicazioni particolari, che intervengono negativamente sulla fertilità degli insetti, impedendone la riproduzione; i sagostatici, che inibiscono lo stimolo alla nutrizione da parte di organismi parassiti, contribuendo al depauperamento della rispettiva popolazione.

Razionalizzazione della disinfestazione

La d., come sistema di difesa dell'uomo dalle varie forme parassitarie, riveste primaria importanza dal punto di vista sociale ed economico. Tuttavia esige di essere condotta con criteri razionali, per non trasformarsi in gravissimo fattore di scompenso ecologico irreversibile. Quali elementi essenziali di questa razionalizzazione si ricordano: a) la scelta di sostanze ad azione specifica, efficaci ma prive di azione residua incontrollata; b) la scelta dei tempi di intervento, delle dosi minime efficaci e delle modalità di trattamento atte ad evitare azioni dannose secondarie; c) l'adeguata preparazione professionale del personale addetto alle d., soprattutto in campo agricolo e per la difesa delle derrate alimentari; d) la progressiva sostituzione dei mezzi chimici, particolarmente di quelli più tossici, con altri mezzi di difesa meno pericolosi per l'uomo e per l'ambiente.

Bibliografia

- Bailey S. F., Smith L. M., *Handbook of Agricultural Pest Control*, 1951, Industry Publications, New York.
OMS, *Normes pour les pesticides*, 1962, Ginevra.
Sampaolo A., *Contaminazioni chimiche degli alimenti*, 1969, USES, Firenze.
Zanetti G., *Fitopatologia, entomologia e mezzi di difesa*, 1967, Edizioni Agricole, Bologna.

ANGELO SAMPAOLO

DISINFETTANTI: v. ANTIBIOTICI E DISINFETTANTI (II, 384); v. anche: DISINFEZIONE.

DISINFEZIONE

v. *désinfection*. - I. *disinfection*. - T. *Desinfektion*. - S. *desinfección*.

SOMMARIO

Generalità e cenni storici (col. 324). - Attività dei disinfettanti sui microrganismi (col. 325). - Fattori che influenzano l'azione dei disinfettanti (col. 326): Concentrazione del disinfettante. - Concentrazione dei germi. - Temperatura. - Natura del germe. - Influenza del terreno e delle sostanze organiche. - Valutazione dei disinfettanti (col. 328). - Disinfettanti di più largo impiego (col. 329). - Applicazione della disinfezione in campo clinico (col. 333). - Applicazioni igieniche della disinfezione e dei disinfettanti (col. 334). - Pratica della disinfezione (col. 337). - Controllo della disinfezione (col. 338).

Generalità e cenni storici

La disinfezione è la soppressione di determinati microrganismi, con particolare riguardo a quelli patogeni e per lo più limitatamente alle loro forme vegetative; mentre la sterilizzazione (v.) è la distruzione completa o l'allontanamento di ogni forma di vita microbica, sia essa rappresentata da microrganismi patogeni o saprofiti.

Alcuni AA. indicano con d. la soppressione dei microbi soltanto mediante mezzi chimici, e con sterilizzazione la soppressione della vita microbica mediante mezzi fisici.

Le sostanze disinfettanti o, come sinonimo, *germicide* o *biocide*, prendono il nome di *battericide*, *virulicide* o *fungicide* a seconda della loro azione e utilizzazione specifica.

L'*antisepsi* si riferisce all'applicazione di sostanze sulla superficie cutaneo-mucosa del corpo, nonché all'esterno degli oggetti inanimati, al fine di bloccare le attività vitali dei microrganismi (nutrizione e riproduzione) e possibilmente di distruggerli. La semplice inibizione della moltiplicazione batterica è definibile come *batteriostatici*. Sostanze batteriostatiche, certamente note per la loro innocuità se ingerite e autorizzate dall'autorità sanitaria, vengono generalmente usate nelle industrie conserviere per impedire i processi di fermentazione microbica degli alimenti conservati. *Chemioterapiche* sono quelle sostanze che inibiscono o uccidono i microrganismi nell'interno dell'organismo interferendo nei loro cicli biologici (v. CHEMIOTERAPIA; ANTIBIOTICI).

Riteniamo opportuno fare in questa sede un cenno alla *asepsi*, che dai più viene definita come l'applicazione di tecniche e di manualità che consentono di evitare l'apporto dall'esterno di qualsiasi microrganismo su determinati oggetti e ambienti, in precedenza sottoposti a procedimenti di sterilizzazione (v. ANTISEPSI E ASEPSI).

Da alcuni AA. viene utilizzato il termine *bonifica*, o anche *risanamento*, con il quale si intende un procedimento atto a diminuire il contenuto batterico di prodotti alimentari, materiali e strumenti generalmente di uso non medico.

Le definizioni sopra esposte non sono assolute, poiché talora una stessa sostanza può, ad una data concentrazione, agire come disinfettante e antisettico, mentre a

concentrazioni minime può avere azione stimolante invece che inibente.

A solo scopo didattico verrà trattata in questa sede soltanto la d. mediante mezzi chimici, rinviando alla voce STERILIZZAZIONE per la descrizione dei mezzi fisici usati.

Applicazioni empiriche della d. sono registrate nella storia più antica: olii e balsami naturali sono stati usati fin dal IV millennio a.C. per la mummificazione dei corpi; si hanno poi frequenti notizie sull'uso di vasi di argento o di rame, elementi con proprietà oligodinamiche disinfettanti, per conservare l'acqua; antichissimo è l'uso di metodiche di conservazione degli alimenti quali, ad es., l'affumicatura mediante fumo contenente composti fenolici.

L'uso delle fumigazioni, una d. che sta al limite tra il simbolico e il realmente efficace, è registrato già nella medicina antica e medievale, in quanto legato all'ipotesi che la causa morbigena responsabile di epidemie risiedesse e si trasmettesse attraverso l'aria.

L'inizio del periodo empirico-razionale della d. si deve far coincidere con la teoria, avanzata da Girolamo Fracastoro nel volume «De contagione et contagiosis morbis» (1546), relativa all'esistenza di microrganismi (*seminaria*) causa delle malattie; queste ultime potevano quindi essere evitate mediante l'uccisione, con l'uso di sostanze chimiche, degli esseri viventi patogeni.

Ignazio Filippo Semmelweis, ostetrico a Vienna, ca. due secoli dopo, intuendo felicemente l'etiologia batterica delle infezioni puerperali, stabili di utilizzare come disinfettante sia dell'ambiente che delle mani il cloruro di calce, ottenendo così una drastica diminuzione del numero delle morti per infezione.

I progressi della chimica nel XIX secolo segnarono anche il crescente interesse per nuove sostanze da usare a scopo disinfettante, dando inizio al periodo scientifico della d. È interessante notare che i tre gruppi di sostanze utilizzate dai primi ricercatori (composti del cloro e dello iodio, sostanze fenoliche) sono tuttora in uso come disinfettanti.

Agostino Bassi (1773-1856) che fu uno dei più profondi studiosi del campo (tra l'altro descrisse l'abito del disinfettatore: lungo camice, cuffia, calze e scarpe disinfettabili) usò, al preciso scopo di contrastare la vitalità dei microrganismi, l'acqua bollente e una serie di sostanze quali i derivati del cloro e l'alcol iodato.

Il chirurgo inglese Joseph Lister (1827-1912) introdusse l'ac. fenico nella pratica operatoria, diffondendo con i suoi risultati e la sua autorità la pratica della antisepsi chirurgica.

Robert Koch (1843-1910) studiò in laboratorio il fenomeno della d. sotto l'aspetto qualitativo e quantitativo, impiegando colture pure di germi e vari disinfettanti (bicloruro di mercurio, ipocloriti).

Esistono numerose sostanze chimiche dotate di potere disinfettante: acidi, alcali, sali, alcoli, fenoli, etc. (v. ANTISEPTICI E DISINFETTANTI); relativamente poche tuttavia sono usate nella pratica della d., perché è difficile che una medesima sostanza possieda tutti i requisiti necessari allo scopo (v. sotto).

Attività dei disinfettanti sui microrganismi

I microrganismi sottoposti all'azione di un disinfettante muoiono gradualmente: in genere il numero dei germi che muore durante ogni unità di tempo è una frazione costante del numero dei germi viventi esistenti all'inizio di quel periodo. In altre parole la velocità di morte, lasciati costanti gli altri fattori, è proporzionale al numero dei germi viventi presenti in quel momento. Si definiscono batteri morti quei microrganismi che non si sviluppano quando vengono seminati su un idoneo terreno di coltura (germi incapaci di dare colonia):

Generalmente la velocità di morte, o costante di d., K , si può riportare all'equazione

$$K = \frac{1}{t} \log \frac{B_0}{B_1} \quad (1)$$

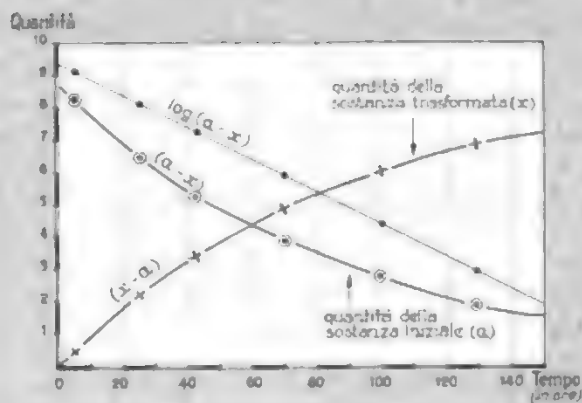


Fig. 1. Curve di reazione monomolecolare.

in cui B_0 rappresenta il numero di germi vitali presenti all'inizio del periodo di tempo t , e B_1 il numero di germi sopravvissuti alla fine dello stesso periodo di tempo. Riportando su di un grafico i dati ottenuti facendo, a vari intervalli di tempo, subcolture di una popolazione microbica sottoposta all'azione di un disinfettante, si ottiene una curva logaritmica tipica delle reazioni monomolecolari (fig. 1) secondo la seguente formula:

$$K = \frac{1}{t} \log \frac{a}{a-x} \quad (2)$$

(in cui K è la velocità di reazione, a la quantità iniziale di sostanza presente, x la quantità che si trasforma), che è dello stesso tipo della (1) e quindi rappresenta abbastanza esattamente l'andamento della morte dei germi sottoposti all'azione di un disinfettante. Si sono, però, osservate frequenti deviazioni da tale formula.

Fattori che influenzano l'azione dei disinfettanti

Concentrazione del disinfettante

Alcuni agenti chimici non hanno influenza sullo sviluppo o sulla morte dei germi salvo che non siano presenti in notevole quantità. Altre sostanze, a concentrazioni relativamente basse, possono stimolare o ritardare lo sviluppo e la morte dei germi di prova.

Alcune sostanze hanno campi relativamente ampi, altre campi ristretti di attività disinfettante e ciò può causare errori di valutazione della loro efficacia. Sono state sviluppate equazioni matematiche per calcolare l'influenza della concentrazione di un dato disinfettante sul tempo necessario per l'uccisione dei germi. Senza entrare nei particolari, viene riportata l'equazione che rappresenta la relazione tra due differenti concentrazioni, C_1 e C_2 , del disinfettante ed i tempi, t_1 e t_2 , necessari per uccidere un ugual numero di microrganismi della stessa coltura. Essa può essere scritta nella maniera seguente:

$$C_1^n t_1 = C_2^n t_2 \quad (3)$$

in cui n è una costante specifica per un dato disinfettante e un dato germe in determinate condizioni di prova. Tale costante è nota come *coefficiente di diluizione*. Senza illustrarne la derivazione, si può qui mostrarne l'applicazione pratica.

Sostanze, quali il fenolo, hanno un valore di n relativamente grande, il che significa che la loro attività dimi-

DISINFEZIONE

nuisce rapidamente con la diluizione. Il tempo necessario per la d. con il fenolo, che ha un coefficiente di diluizione (n) di 4, nei confronti della *Salmonella typhi*, intorno a 25 °C, può essere calcolato per varie diluizioni mediante la (3). Supponendo che il fenolo alla concentrazione C_1 uccida tutti i germi in un tempo t_1 di 1 min, il tempo necessario per uccidere tutti i germi quando la soluzione di fenolo è diluita alla metà di C_1 , si otterrà sostituendo nell'equazione (3) e risolvendo rispetto a t_2 : si avrà $t_2 = 16$ min. Un calcolo analogo eseguito per la diluizione di fenolo a 1/4 di quella originaria porta ad un tempo di d. di 256 min. Il tempo necessario per la d. con sostanze, quali il sublimato, con un coefficiente di 1 aumenta solo da 2 a 4 volte, rispettivamente, quando la concentrazione è ridotta a 1/2 o 1/4 di quella originaria. È chiaro, da questi calcoli, che alcune sostanze perdono, con la diluizione, la loro attività molto più rapidamente di altre, variazione raramente considerata nell'uso pratico dei disinfettanti.

Concentrazione dei germi

L'azione di un disinfettante può essere influenzata anche dalla quantità di microrganismi presenti, nel senso che, a parità di condizioni, la d. può essere efficace se il grado di contaminazione è basso, e risultare invece inefficace se il grado di contaminazione è elevato.

Temperatura

La temperatura influisce sui processi di d. A bassa temperatura un aumento di 10 °C raddoppia generalmente la velocità di una reazione chimica, e, entro certi limiti, lo stesso risultato si ha per la morte dei microrganismi. In altre parole, con una data concentrazione di disinfettante, il tempo necessario per la d. si riduce approssimativamente a metà per un aumento di 10 °C nella temperatura.

Natura del germe

Alcune specie sono più sensibili di altre a un particolare agente disinfettante: nei terreni *selettivi*, usati per l'isolamento di determinate specie batteriche da una flora microbica mista, si sfrutta appunto tale azione inibente selettiva di alcuni disinfettanti (v. BATTERIOLOGIA, *tecnica*). Inoltre, in una stessa specie, la resistenza all'agente dannoso può variare con l'età della coltura e da ceppo a ceppo della stessa specie. Vi sono anche alcuni esempi di aumento della resistenza che si sono stabiliti in una specie esposta continuamente a dosi subletali di disinfettante. Alcuni germi sono influenzati più di altri dalla temperatura, dal pH e da altre variazioni nell'ambiente in cui si esegue la d.

Influenza del terreno e delle sostanze organiche

È stato ben determinato che le sostanze organiche generalmente riducono o possono anche sopprimere l'azione battericida di un dato agente in una concentrazione che sarebbe per se stessa letale. Un esperimento tipico ha indicato che il tempo necessario per uccidere tutti i microrganismi in una popolazione batterica era di 7 min ed aumentava, rispettivamente a 14 e 62 min, quando era aggiunto siero ad una concentrazione del 10-30%. Frequentemente la sostanza organica reagisce direttamente con il disinfettante e ne riduce quindi la concentrazione effettiva. Di ciò si deve tener conto nella pratica della d., in quanto sostanze organiche quali sangue, plasma, feci, tessuti, etc., possono inattivare alcune categorie di disinfettanti, in particolare quelli deboli e quelli usati a basse concentrazioni. In pochi casi l'aggiunta di sostanza organica può esercitare un'azione stimolante sui batteri, che,

almeno in parte, equilibra l'azione del disinfettante. Assai importante è pure la reazione acida o basica del terreno, in quanto la concentrazione degli H-ioni o degli OH-ioni ha notevole influenza sull'azione di alcuni disinfettanti.

Il Cl₂, ad es., è molto meno efficace in soluzioni alcaline che in quelle acide. È stato riscontrato che l'acriflavina ha buone proprietà antisettiche e discreta azione disinfettante *in vitro*, anche nel sangue *in toto* con il suo alto contenuto organico; è invece relativamente inattiva *in vivo*, poiché il sangue circolante è molto più acido di quello che è posto in provetta. Possono essere citati anche altri esempi sull'influenza degli H-ioni.

Si deve altresì ricordare che altri ioni possono avere influenza sull'efficacia di un disinfettante. Il Cl⁻ione, ad es., riduce l'efficacia dell'HgCl₂, ostacolandone la dissociazione e riducendo quindi la concentrazione degli Hg-ioni attivi. Inoltre i sali, in concentrazioni non tossiche, possono influire sui risultati; il NaCl, ad es., facilita l'azione battericida del fenolo, tendendo a diminuire la solubilità del fenolo in acqua ed aumentando la sua solubilità nel protoplasma batterico. L'acqua stessa influisce sul processo di d., in quanto ad es. l'azione letale dell'alcol etilico diminuisce (al di sopra del valore ottimale del 70% di alcol) con il diminuire della quantità di acqua presente.

È stato, inoltre, osservato che i germi inattivati con un determinato disinfettante possono riacquistare la loro vitalità ove siano trattati con adatte sostanze: così, ad es., i germi inattivati dal sublimato possono recuperare la loro vitalità ove si aggiunga un eccesso di solfuri o idrogeno solforato (Gegenbauer); analogamente i germi inattivati con la formaldeide possono riacquistare la loro vitalità dopo trattamento con ammoniaca. Un fenomeno simile è stato osservato anche per il fenolo e per i composti dell'ammonio quaternario.

Da quanto precede risulta evidente che non vi sono particolari tipi di sostanze che possano essere classificate come disinfettanti. Probabilmente tutte le sostanze chimiche possono esercitare un'azione dannosa se presenti in adatte concentrazioni. Ai fini della d. una sostanza chimica può essere considerata come disinfettante quando può uccidere i germi in un *limitato spazio di tempo* e ad una concentrazione da potersi usare per scopi pratici. Questo significa che l'inibizione o la morte dei germi può essere determinata da una grande varietà di sostanze e come risultato di diversi tipi di reazioni chimiche.

Per quanto riguarda le diverse categorie dei più comuni disinfettanti ed il loro meccanismo d'azione, rinviamo alla VOCE ANTISEPTICI E DISINFETTANTI.

Valutazione dei disinfettanti

La necessità di esprimere quantitativamente l'attività battericida delle varie sostanze ha condotto allo sviluppo di numerosi procedimenti, la maggior parte dei quali è basata sul metodo del coefficiente fenolico (C.F.) sviluppato nel 1906 da Rideal e Walker. Questa e altre prove sono descritte sotto la VOCE ANTISEPTICI E DISINFETTANTI, cui si rimanda; in questa sede ricordiamo che non esistono metodi affatto precisi per la determinazione del potere battericida di molte sostanze verso diversi germi. Occorre, naturalmente, determinare l'azione nelle condizioni in cui la sostanza viene adoperata in pratica.

La validità di un disinfettante si basa su una serie di requisiti: 1) attività a basse concentrazioni; 2) bassa tossicità per i tessuti viventi; 3) assenza di azione deteriorante; 4) efficacia in presenza di sostanze organiche; 5) basso coefficiente di diluizione; 6) basso coefficiente termico; 7) alto potere di penetrazione, cioè bassa tensione super-

TAB. I. DISINFETTANTI DI PIÙ LARGO IMPIEGO

Disinfettante	Concentrazione d'uso	Campo di applicazione	Osservazioni
Alcol	70-90%	disinfettante della cute	
Alcol acido	HCl 1% + alcol 70%	disinfettante della cute	sporicida
Derivati del cloro	100-200 ppm	disinfettante generale	inattivati dalle sostanze organiche; efficacia e stabilità dipendenti dal pH del mezzo; sporicidi
Iodio			
<i>tintura</i>	2-5%	disinfettante della cute	irritante delle superfici mucose
<i>iodofori</i>	75-150 ppm	disinfettante generale	sporicida, fungicida e virulicida
Derivati del fenolo	1-4%	disinfettante generale	limitato spettro di azione; odore penetrante; non sporicidi
Tensioattivi			
cationici: composti dell'ammonio quaternario			
<i>tintura</i>	0,1%	disinfettante della cute	neutralizzato da residui saponosi e da sostanze organiche; non sporicida
<i>soluzione</i>	1 : 750	disinfettante generale	neutralizzato come il precedente; non sporicida
anfoterici	1-5%	disinfettanti della cute e di materiale chirurgico	sporicidi
Bicloruro di mercurio	0,1%	disinfettante delle mani	azione lenta
Nitrato d'argento	0,5%	trattamento delle ustioni	può essere irritante
Formalina	5%	disinfettante generale	irritante e corrosivo; sporicida
Glutaraldeide (in carbonato di sodio)	2%	disinfettante generale	irritante e corrosivo; sporicida
Saponi germicidi (con esaclo-rofene)	2-3%	disinfettante della cute	batteriostatico piuttosto che battericida

ficiale; 8) rapidità di azione; 9) sufficienti solubilità, stabilità ed omogeneità; 10) facile reperibilità e basso costo.

Disinfettanti di più largo impiego

Ogni classificazione dei disinfettanti, per quanto si è detto, può risultare arbitraria; ci limitiamo pertanto a riportare nella tab. I i disinfettanti di più largo impiego (v. anche: ANTISEPTICI E DISINFETTANTI), compresi quelli che mostrano un'attività sporicida alle normali concentrazioni e condizioni d'uso, con l'indicazione del rispettivo principale campo di applicazione.

I diversi disinfettanti sono usati allo stato liquido o gassoso: nel primo caso le soluzioni e le sospensioni disinfettanti vengono utilizzate per strofinamento con spugne o panni, per immersione o per irrorazione. Nel secondo caso, più modernamente, viene effettuata la d. con sostanze allo stato gassoso o di vapore, il che offre diversi vantaggi, quali: a) la completa sterilizzazione degli oggetti, quando è presente attività sporicida, anche se a tale scopo è necessario un lungo tempo di contatto; b) la possibilità di disinfettare materiali delicati e sensibili al calore; c) un notevole potere di penetrazione, che permette la d.

dei materiali direttamente nei contenitori permeabili ai gas (carte da imballaggio, film plastici trasparenti di poliestere, polietilene); d) assenza di inattivazione anche in presenza di grandi quantità di sostanze organiche.

La d. gassosa si avvale sia di sostanze che si trovano in forma gassosa a temperatura ambiente (ossido di etilene, ossido di propilene, metilbromuro), sia di liquidi usati come vapore o sotto forma di aerosol (formalina, β -propiolattone; tab. II). Saltuariamente vengono anche usati l'ozono gassoso, la glutaraldeide, l'ac. peracetico, l'etilenimina. Si tratta di una categoria di disinfettanti a largo spettro di azione che agiscono come agenti alchilanti; reagiscono cioè con le molecole soprattutto proteiche sostituendo gli atomi di H dei gruppi funzionali ($-NH_2$, $-OH$, $-SH$, $-COOH$) con gruppi metilici o etilenici, con legami irreversibili.

Il loro uso è riservato alla d. di oggetti sensibili al calore e di largo impiego nella pratica medica, quali contenitori in plastica, attrezzature chirurgiche e anestesilogiche. L'operazione avviene in apposite camere o contenitori (tra i quali sono preferibili quelli in acciaio inossidabile simili alle autoclavi a vapore), in cui si creano condizioni ideali

DISINFEZIONE

TAB. II. PROPRIETÀ FISICHE E CHIMICHE, CARATTERISTICHE DI IMPIEGO DEI PIÙ USUALI DISINFETTANTI GASSOSI
(Da Bruch C. W., Bruch M. K.)

Proprietà fisiche e chimiche; modalità d'uso	Ossido di etilene	Ossido di propilene	Formaldeide	β -propiolattone	Metilbromuro
Formula	C_2H_4O	C_3H_6O	CH_2O	$C_3H_4O_2$	CH_3Br
Peso molecolare	44,05	58,08	30,03	72,065	94,94
Punto di ebollizione	10,4 °C	33,9 °C	— 19,5 °C (gas puro) 90 °C (formalina)	162,3 °C	4,6 °C
Solubilità in acqua	completa	40,5% (in peso a 20 °C)	> 55% (in peso)	37% (in volume a 25 °C)	bassa (1,8% in peso)
Concentrazione sterilizzante (mg/l)	400-1000	800-2000	3-10	2-5	3500
Limite di esplosione (in aria)	3,6-100% (in volume)	2,1-21,5% (in volume)	7-73% (in volume)	non esplosivo a temp. ambiente	non esplosivo
Sostanza diluente (per ridurre l'in- fiammabilità)	CO_2 90% (in pe- so) CCl_2F_2 (fluoro- carbone-12) 88% in peso CCl_2F_2 (54% in peso) + CCl_3F (fluoro- carbone-11) (35% in peso)	si può usare pu- ra o con le stes- se sostanze del- l'ossido di etile- ne	usata come for- malina	non richiesta	non richiesta
Umidità relativa (richiesta come disin- fettante gassoso)	30-50% (per materiale non secco)	30-60% (per materiale non secco)	> 75%	> 75%	30-50%
Penetrazione nei materiali (plastica e polveri)	modesta	buona	nessuna (disin- fettante di su- perficie)	nessuna (disin- fettante di su- perficie)	eccellente
Attività germicida (a parità di quan- tità molare)	modesta	buona	eccellente	eccellente	scarsa
Uso più idoneo come disinfettante gassoso	sterilizzazione dei materiali plastici di uso medico	disinfezione del- le polveri	disinfettante di superficie di più diffuso uso	disinfettante di superficie per laboratori, sta- bulari	disinfezione di pellicce, pelli, etc.

perché si svolga il processo (allontanamento dell'aria, umidificazione, concentrazione opportuna del disinfettante, tempo di contatto sufficiente, eliminazione del gas) e non si verifichino inconvenienti per fughe di gas (pericolo di esplosioni, pericolo di tossicità e di effetto vescicante per gli addetti al servizio).

La d. gassosa viene praticata anche direttamente negli ambienti, specialmente per la d. terminale di un ambiente dove ha soggiornato un malato di malattia infettivo-contagiosa (v. sotto). Di norma viene attuata mediante lo sviluppo nell'ambiente, ermeticamente chiuso, di formaldeide: questa per agire deve trasformarsi in soluzione acquosa in modo da poter stabilire un contatto diretto con gli oggetti. Non si tratta quindi, in effetti, di una d. gassosa; essa agisce esclusivamente in superficie ed in genere non garantisce la d. dei pavimenti e delle zone più defilate. Questa modalità viene comunemente realizzata immettendo nell'ambiente vapore acqueo mediante ebollizione di acqua o riscaldamento della formalina commer-

ciale (soluzione acquosa al 37% di formaldeide, stabilizzata con una piccola quantità di alcol metilico; l'aldeide formica si libera alla temperatura di ca. 90 °C), in modo tale che la condensazione di vapore acqueo sulle superfici e sui materiali più freddi costituisca un film idrico nel quale si solubilizza l'aldeide formica liberata. Ne deriva che l'umidità ambientale deve essere molto elevata, fino alla saturazione, e debbono inoltre coesistere condizioni ottimali di temperatura (intorno ai 20 °C) e una concentrazione opportuna di disinfettante (2,5-5 g/m³ di ambiente).

Numerosi apparecchi sono utilizzati per lo sviluppo della formaldeide nell'ambiente sotto l'azione del calore, sia per sublimazione di composti solidi (paraformaldeide, triossimetilene; lampada Igea o lampada di Esculapio) che per evaporazione da soluzioni (apparecchio di Breslavia).

Più modernamente e al fine di eliminare alcuni inconvenienti del procedimento classico sopra descritto, in particolare per svolgere un'azione in tutti i punti dell'ambiente anche defilati,

viene effettuata la diretta aerosolizzazione della formalina sotto forma di goccioline di 1-20 μ (nebbie secche) per mezzo di speciali apparecchi nebulizzatori.

Una particolare attenzione è stata posta, sempre nel campo della d. gassosa, alla d. continua dell'aria.

La d. dell'aria viene condotta *in modo continuo* con aerosol battericidi o batteriostatici contro i germi aerodispersi. Il principio è quello di aerosolizzare modeste quantità di una sostanza chimica che possieda una bassa pressione di vapore in modo da saturare rapidamente tutto l'ambiente e da condensarsi sui germi aerodispersi. Malgrado l'uso delle più diverse sostanze quali ac. lattico, ac. α -idrossi- α -metilbutirrico, resorcina, glicol di trietilene, cloruro di litio, ozono, penicillina, iodofori (miscele di iodio con sostanze tensioattive), exilresorcinolo, ac. ipocloroso, i risultati non sono ancora del tutto soddisfacenti, talché il problema rimane aperto allo studio sperimentale.

Applicazione della disinfezione in campo clinico

Dal punto di vista sanitario la pratica della d. può trovare applicazione in campo medico-clinico, cioè direttamente sull'uomo o su oggetti che vengono con lui a contatto, e in campo igienico, cioè nell'ambiente intra- ed extra-murario.

La d. rappresenta classicamente il terzo pilastro, dopo la denuncia e l'isolamento, della profilassi diretta delle malattie infettivo-contagiose, poiché agisce direttamente sugli agenti etiologici cioè sui microrganismi patogeni.

In pratica la d. in campo clinico può quindi essere utilizzata per:

1) allontanare i germi dalle superfici cutanee e mucose. Ciò rappresenta uno degli usi più comuni dei disinfettanti clinici. In questo caso esistono delle richieste più o meno accentuate di d., e cioè: a) riduzione della flora microbica ad un livello il più basso possibile, per allontanamento della microflora transeunte, di quella residente in superficie e di quella residente in profondità. Ciò è richiesto ad es. per la cute e le mucose dei pazienti sottoposti a terapie immunosoppressive, degli ustionati e laddove si interviene chirurgicamente; b) allontanamento completo della flora transeunte e della maggior parte di quella superficiale dalle mani del chirurgo prima di indossare i guanti, dalla cute dei neonati e in caso di terapia iniettiva; c) rimozione della maggior parte della microflora transeunte dalle mani di tutti coloro che vengono a contatto con malati;

2) rendere un oggetto contaminato non più infettante e di uso sicuro. Da questo punto di vista gli strumenti e i materiali possono essere suddivisi in: a) *critici*, quando debbano essere introdotti nell'interno del corpo umano o vengano a contatto con ferite aperte e pertanto ne sia richiesta la sterilità. Trattasi ad es. di utensili, strumenti e panni per camera operatoria, per sale da parto, per nidi per neonati e prematuri; di materiale di medicazione per ferite ed ustioni; di strumenti utilizzati su pazienti infetti o per autopsie; di soluzioni per uso parenterale o per uso esterno in camera operatoria; di alimenti per neonati; di forcipi, aghi, siringhe, guanti, tubi di drenaggio. In questi casi però la d. con mezzi chimici viene sostituita dall'impiego di mezzi fisici idonei ad una vera e propria sterilizzazione (v. STERILIZZAZIONE); b) *semicritici*, quando vengano a contatto con superfici mucose integre e pertanto, pur essendo desiderabile la sterilità, debbono comunque essere privi dei più comuni microrganismi patogeni. Sono considerati semicritici gli strumenti di anestesia, i tubi endotracheali, gli aspiratori, le attrezzature per inalazione, lo strumentario per esami diagnostici e

terapeutici (broncoscopi, cistoscopi, termometri, cateteri) nonché olii e polveri per applicazione esterna; c) *non critici*, quando vengano a contatto solo con la cute integra e pertanto è desiderabile vi sia il minor numero possibile degli usuali saprofiti ambientali mentre non debbono esservi microrganismi patogeni, specialmente stafilococchi, *Pseudomonas*, bacilli tubercolari e virus patogeni: strumenti diagnostici e terapeutici di uso comune (fonendoscopi, lacci, termometri cutanei); materiali per rifare il letto del malato (lenzuola, traverse); materiali da usare nel letto del malato (padelle, pappagalli); posateria e attrezzature per la distribuzione del vitto;

3) ridurre il livello di contaminazione batterica ambientale, dato che l'ambiente rappresenta un deposito, e l'aria un veicolo, di agenti patogeni. Viene pertanto fatta una distinzione, almeno in ambito ospedaliero, in aree critiche, aree semicritiche e aree non critiche. Le aree *critiche*, quali le «camere sterili» per ustionati e immunosoppressi e le incubatrici per prematuri, necessitano della sterilità dell'aria, degli arredi e delle superfici interne (v. ANTISEPSI e ASEPSI, *ambienti asettici*). Per le aree *semicritiche*, quali camere operatorie e locali di degenza per neonati e malati particolarmente recettivi e infettanti, è richiesto l'allontanamento di tutti i microrganismi patogeni ed il più basso livello possibile di saprofiti. Infine per le aree *non critiche* (stanze di degenza, medicherie, locali per esami diagnostici e terapia fisica) è sufficiente la riduzione microbica a livelli considerati sicuri come per gli ambienti domestici;

4) inibire la moltiplicazione microbica sulle superfici degli oggetti di uso ospedaliero (contenitori per termometri, umidificatori) o negli angoli morti degli ambienti (cucine, bagni, depositi di rifiuti solidi, laboratori biologici) dove, raccogliendosi una sufficiente quantità di sostanze nutritive e umidità, si verifica una crescita microbica. Tale crescita può produrre cattivi odori, aumentando nel contempo il rischio di infezione.

Per i disinfettanti usati nei diversi casi, v. tab. III.

Applicazioni igieniche della disinfezione e dei disinfettanti

Le pratiche di d. hanno avuto un notevole sviluppo in tempi recenti venendo utilizzate in diverse circostanze, in rapporto all'aumento delle esigenze individuali e collettive relative allo stato igienico delle abitazioni e dell'ambiente.

Gli addetti alla Sanità pubblica praticano correntemente la d. dell'acqua distribuita per uso potabile (v. ACQUA, *igiene*); delle acque di bagni e piscine pubblici; dei liquami, siano essi bruti o depurati, prima del loro smaltimento; dei mezzi di trasporto collettivi (treni, navi, aerei, autoambulanze); di locali pubblici o comunitari (scuole, caserme, alberghi); degli ambienti dove hanno soggiornato pazienti affetti da malattie contagiose, etc. Per ottemperare alle diverse esigenze la legge impone ad ogni comune con popolazione superiore a 20.000 abitanti di prevedere l'assunzione presso l'ufficio di igiene comunale di personale idoneo alla d. nonché l'approntamento di una stazione di d. fornita dei presidi e delle attrezzature necessarie.

I disinfettanti chimici trovano largo impiego nell'industria farmaceutica, con il duplice scopo: a) di mantenere la sterilità di preparazioni da somministrare per via parenterale; b) di impedire la crescita di microrganismi in preparazioni destinate all'uso per via orale o per applicazione esterna. In entrambi i casi deve essere assicurata l'integrità delle preparazioni non solo durante la conservazione, ma anche durante l'uso.

Riguardo ai prodotti per uso parenterale, particolare

DISINFEZIONE

TAB. III. APPLICAZIONE DEI DISINFETTANTI IN CAMPO MEDICO-CLINICO
E IN CAMPO IGIENICO-AMBIENTALE

1) Per allontanare i germi dalle superfici cutanee e mucose	Per pazienti sottoposti a terapie immunosoppressive, ustionati o da sottoporre a intervento chirurgico	Per uso operatorio	Per uso comune
Alcol iodato	x	x	x
Alcoli	x	x	x
Nitrato d'argento (per ustionati)		x	x
Composti dell'ammonio quaternario + alcoli		x	x
Iodofori		x	x
Alcoli + acetone		x	x
Composti dell'ammonio quaternario		x	x
Composti di mercurio			x
Saponi germicidi (esaclorofene)			x
2) Per rendere un oggetto di uso sicuro	Oggetti critici	Oggetti semicritici	Oggetti non critici
Ossido di etilene	x	x	x
Glutaraldeide		x	x
Formaldeide		x	x
Alcoli		x	x
Composti del cloro			x
Iodofori			x
Composti dell'ammonio quaternario			x
Fenolo e derivati			x
Soluzioni disinfettanti-saponose (prodotti commerciali contenenti sostanze fenoliche, iodio, composti dell'ammonio quaternario, essenze vegetali aggiunte a detergenti)			x
3) Per ridurre il livello di contaminazione ambientale	Aree critiche	Aree semicritiche	Aree non critiche
Ossido di etilene	x		
Glutaraldeide	x	x	x
Formaldeide	x	x	x
Alcoli		x	x
Composti del cloro		x	x
Iodofori		x	x
Fenolo e derivati			x
Soluzioni disinfettanti-saponose			x
4) Per prevenire la moltiplicazione batterica sulle superfici			
Composti del cloro			
Formaldeide			
Alcoli			
Sublimato			
Soluzioni disinfettanti-saponose			
5) Per la disinfezione a scopi igienici			
Aria	Formaldeide		
Suolo	Latte di calce		
Pavimenti	Sublimato corrosivo		
Pareti lavabili	Sublimato corrosivo, formalina, fenolo		
Mobili lucidi	Acido fenico 2-3%		
Posaterie	Acqua bollente in soluzione alcalina		
Effetti personali e letterari	Acqua bollente con soda caustica 5%		
Tessuti di lana	Composti dell'ammonio quaternario		
Prodotti patologici (feci, urine, sputi)	Ipocloriti 20%, permanganato di potassio 5%		
Latrine, orinatoi, pozzi neri	Miscela di Laplace 5%, latte di calce 20%		
Oggetti delicati (cuoio, libri, tappezzerie)	Formaldeide		

considerazione va data alle preparazioni distribuite in flaconi multidose, nei quali la possibilità di introdurre batteri o muffe durante il prelievo delle prime dosi è molto concreta. I battericidi più usati allo scopo sono: *fenolo* (0,25%), *cresolo* (0,3%), *clorocresolo* (0,1%), *mertiolato* (0,01%), *nitrato fenilmercurico* (0,01%).

Un cenno a parte meritano quei casi nei quali la proprietà dei disinfettanti di inibire i microrganismi viene

sfruttata per inattivare batteri e virus nel corso della preparazione dei vaccini corrispondenti. Ad es., i vaccini batterici contro il tifo-paratifo, contro il colera e contro la pertosse possono essere preparati trattando le sospensioni batteriche con fenolo 0,5%, a 37 °C, e i virus poliomielitici, influenzale e morbilloso sono inattivati con la formaldeide a costituire i rispettivi vaccini a base di virus morti.

Riguardo ai prodotti per via orale e per applicazione

esterna, vari fattori devono essere tenuti presenti nella scelta del disinfettante: natura della preparazione, valore del suo pH, tipo di contaminazione al quale la preparazione considerata può preferenzialmente essere soggetta, compatibilità dei suoi componenti con il disinfettante prescelto. I prodotti più usati in questo contesto sono: *ac. benzoico, esteri dell'ac. p-idrossibenzoico, ac. deidroacetico, ac. sorbico, formaldeide, alcool, cloroformio, etc.*

Antisettici e batteriostatici sono anche usati largamente nell'industria dei cosmetici.

Nell'industria di produzione, conservazione e trasformazione di prodotti alimentari la d. è una primaria necessità sia per proteggere il consumatore da rischi di infezione (alcune zoonosi e infezioni da microrganismi capaci di dar luogo, moltiplicandosi, a produzione delle tossine responsabili delle tossinfezioni alimentari), sia per conservare il prodotto inalterato per lungo tempo. L'aggiunta a scopo conservativo di sostanze inibenti la crescita batterica nei prodotti alimentari (v. ALIMENTI) non rientra a rigore nella d. propriamente detta ed è disciplinata da appositi codici alimentari.

La d. ha trovato largo impiego, fin dalle prime ricerche scientifiche del Bassi e del Pasteur, nelle scienze veterinarie per la profilassi delle malattie che colpiscono gli animali di allevamento. La d. delle stalle e dei locali annessi è fondamentale per una buona produzione di carne e di derivati animali, evitando perdite economiche non indifferenti e pericoli di contagio anche per l'uomo.

Nelle industrie moderne, similmente ad alcuni ospedali, la d. viene programmata fin nella fase di progettazione degli stabilimenti con la costruzione di una centrale di dosaggio, reti di distribuzione, e punti di erogazione di sostanze disinfettanti.

L'elenco delle applicazioni della d. è troppo vasto per poter essere integralmente esaurito; basti ricordare ad es. che al ritorno dell'uomo dal primo viaggio sulla luna (missione Apollo, 21 luglio 1969) uno iodoforo e una soluzione di ipocloriti sono stati usati per decontaminare tutto ciò che poteva essersi inquinato sul territorio lunare.

Pratica della disinfezione

La d. può essere eseguita durante la malattia, *d. continuativa*, oppure al termine della malattia, *d. finale* o *terminale*. La d. continuativa è affidata alla persona stessa che assiste l'ammalato, e riguarda la d. di tutti i prodotti patologici emessi dal malato, degli oggetti venuti a contatto con lui, etc. La d. finale, invece, è una operazione affidata completamente al personale tecnico degli stabilimenti comunali di d. e riguarda l'ambiente ove dimorò il malato e gli oggetti che vi si trovano. Come facilmente si può intuire, la d. continuativa è più efficace della terminale, ma l'una non esclude l'altra.

La d. delle feci, dell'urina e dei vomiti è necessaria fino a quando vengano eliminati i germi patogeni e dipende, quindi, dal risultato dell'esame batteriologico. Essa è resa difficile dal fatto che i germi sono contenuti in un materiale organico, difficilmente permeabile per le sostanze sciolte, che fissa in parte anche chimicamente il disinfettante. Si adoperano ipocloriti al 20%, cloruro di calce al 2%; si può usare anche permanganato al 5%. Con questi mezzi i materiali suddetti si debbono mescolare bene. Dopo almeno 30 min di contatto i vasi si svuotano e si disinfettano ancora all'interno e all'esterno con un disinfettante adatto. Non si dovrà mai adoperare il sublimato che, coagulando le sostanze proteiche, forma una membrana protettiva intorno ai prodotti da disinfettare.

La d. degli espettorati, delle secrezioni nasali e faringee è necessaria, oltre che per la tbc, anche per la lebbra, la peste, il vaiolo, la difterite, la scarlattina, la meningite cerebrospinale epidemica, il carbonchio. I mezzi chimici usati allo scopo sono: cloruro di calce al 2%; ipocloriti al 20%; permanganato al 5%; soda, ovvero anche lisoformio, al 5% con aggiunta di formolo al 2,5%, di potassa al 5%, liscivia di potassa al 5%.

La d. delle mani è una delle operazioni fondamentali per le persone che assistono e che visitano l'ammalato per impedire il trasporto dei germi, poiché il letto, la biancheria, il pavimento e gli altri oggetti e superfici della camera del malato, con cui queste vengono a contatto, debbono considerarsi infette.

Prima che queste persone lascino la camera del malato debbono quindi disinfettarsi le mani; a questo scopo nella camera del paziente si deve predisporre un recipiente con una soluzione adatta per la d. delle mani (v. tab. I e III). Il solo lavaggio delle mani con sapone e spazzolino non è sufficiente; esso allontana meccanicamente solo una parte dei germi e può precedere la d.

La d. delle mani, in particolare prima di toccare gli alimenti che altri potranno consumare, è necessaria anche per i portatori, sani o convalescenti, di germi.

Ma bisogna tener presente che un'effettiva e sicura d. delle mani non si può raggiungere con nessun mezzo, né chimico né meccanico, le spore del tetano e del carbonchio essendo troppo resistenti per essere uccise anche dalla tintura di iodio nello spazio di tempo che praticamente si ha a disposizione; l'alcol non ha né azione sporicida né fissatrice, ma contiene non raramente spore patogene che debbono essere allontanate prima del suo uso mediante la filtrazione. Pertanto si comprende come il chirurgo si protegga le mani con i guanti di gomma.

La d. dei vestiti si fa mediante trattamento con vapore acqueo-formaldeide; nella d. terminale con la formaldeide.

Gli oggetti lettercci (materassi, cuscini, coperte, biancheria da letto) e gli abiti ordinari, cortinaggi e tendine di limitato valore si disinfettano in acqua bollente, con aggiunta di soda al 5%, che favorisce lo sciogliersi delle macchie di sangue, di pus, etc., e facilita quindi la d.

Gli oggetti di cuoio e di gomma, le pellicce, le piume, gli oggetti di feltro, i velluti, i tappeti di pregio, i damaschi, etc., e inoltre tutto il mobilio di lusso, possono essere disinfettati con la formaldeide, sia in soluzione all'1% che allo stato gassoso, o con la soluzione di ac. fenico al 5%.

Allo stesso modo si disinfettano gli oggetti metallici.

La d. del soffitto e delle pareti di una camera, se queste sono imbiancate a calce, si potrà eseguire con latte di calce e soda caustica. Se le pareti hanno una tinta ad olio, si possono lavare con formalina al 10%, ovvero con una soluzione acida di ac. fenico al 5%.

Per la d. dei pavimenti rustici si impiega il latte di cloruro di calce, la soda caustica, la miscela di Laplace. Per i pavimenti di ambienti di abitazione si possono usare il sublimato al 10‰ o soluzioni disinfettanti saponose.

I mobili, le porte e le finestre vengono disinfettati, se rustici, con la miscela di Laplace ovvero con una soluzione di fenolo o di lisolo. Altrimenti si può adoperare il sublimato al 10‰, il lisoformio al 10-20%, il sapone di cresolo.

Controllo della disinfezione

Stante la complessità della pratica della d. che esige la perfetta concordanza di molti parametri inerenti la natura del disinfettante, la resistenza del microrganismo da distruggere e l'ambiente dove avviene la d., è opportuno procedere ad una serie di controlli, sia di laboratorio che sul campo, e precisamente a controlli relativi all'attività disinfettante dei prodotti utilizzati e a controlli dell'avvenuta d.

1. *Controllo sull'attività dei disinfettanti utilizzati.* - Tali controlli vengono effettuati in laboratorio secondo metodiche standardizzate (v. ANTISETTICI E DISINFETTANTI) che hanno lo scopo di valutare l'attività dei prodotti nei confronti dei più diversi microrganismi (aspetto qualitativo) e in diverse concentrazioni e modalità di uso (aspetto quantitativo).

2. *Controllo dell'avvenuta disinfezione.* - Poiché la d. non è una pratica assoluta ma relativa, è necessario valutare l'aspetto quantitativo (riduzione della carica batterica in toto) e qualitativo (assenza di microrganismi patogeni) del procedimento.

Anche se il controllo microbiologico ambientale assume di preferenza un aspetto quantitativo, tuttavia non viene

DISINFEZIONE

escluso anche un aspetto qualitativo, che è particolarmente importante ai fini epidemiologici per confermare o meno l'identità degli agenti patogeni reperiti nell'ambiente con quelli isolati da focolai infiammatori del malato. È quindi sempre opportuno procedere alla routinaria identificazione dei germi isolati dall'ambiente, specialmente nosocomiale, in quanto i dati batteriologici vanno sempre confrontati con quelli epidemiologici.

I metodi per il campionamento di microrganismi dalle superfici non presentano alcuna difficoltà tecnica, anche se le dimensioni, la qualità e le caratteristiche dei materiali da saggiare possono essere le più varie. Vengono adoperati i seguenti metodi: a) strofinamento con tamponi e trasferimento su idonei terreni di coltura; b) trasferimento diretto dei germi dal campione alla superficie del terreno di coltura per semplice contatto; c) immersione diretta nei terreni di coltura per piccoli oggetti; d) lavaggio degli oggetti e semina del liquido eluente in terreno colturale.

Particolare attenzione è stata posta per il prelievo e l'esame dell'aria ambiente (v. ARIA; INQUINAMENTO DELL'AMBIENTE) dopo di che in quanto l'aria rappresenta un veicolo di preminente importanza nella trasmissione degli agenti patogeni.

Poiché i microrganismi nell'aria sono in genere associati a particelle di pulviscolo, per avere una misura della contaminazione batterica dell'aria occorre associare, ai metodi di coltura batteriologici, metodi di raccolta delle particelle sospese nell'aria.

Oltre il vecchio metodo della conta per «caduta su piastra» — il cui limite è dato dal fatto che esso misura solo i microrganismi associati con le particelle che si depositano sulla piastra per gravità — i metodi più moderni di campionamento dell'aria sono basati sui seguenti principi: 1) raccolta delle particelle su una superficie di terreno solido all'agar; ciò è ottenuto mediante centrifugazione dell'aria in tubi rivestiti da un sottile strato di terreno solido, tubi che sono poi incubati e sottoposti al conteggio delle colonie che vi si sviluppano, oppure mediante forzatura dell'aria attraverso una fessura di opportune dimensioni, al di là della quale è posta una piastra rotante contenente un terreno solido. Con apparecchi particolari, nei quali vi è una serie di piastre sovrapposte con fori di dimensioni progressivamente decrescenti, è possibile anche determinare la distribuzione dei microrganismi associati con particelle di pulviscolo di grandezza differente. 2) Raccolta delle particelle in un terreno liquido. Negli apparecchi usati allo scopo l'aria è forzata attraverso un tubo immerso, alla sua estremità inferiore, in un adatto terreno liquido. Alla stessa estremità inferiore il tubo ha un orificio capillare, e la velocità con la quale le particelle sospese nell'aria escono da questo orificio fa sì che esse vengano trattenute nel liquido, che è poi incubato direttamente o piastrato. 3) Filtrazione dell'aria attraverso filtri di varia natura, capaci di trattenere le particelle corpuscolate. Se si usano delle membrane filtranti, queste possono poi essere coltivate direttamente sulla superficie di un terreno solido, e la carica microbica determinata mediante il conteggio delle colonie. Se si usano filtri solubili, questi possono poi essere disciolti in acqua, e aliquote della sospensione uniforme così ottenuta sono quindi piastrate. 4) Precipitazione elettrostatica. Un tipo di apparecchio basato su questo principio consiste di un cilindro di vetro ricoperto internamente di un sottile strato di agar; il cilindro funge da elettrodo negativo e su di esso si raccolgono le particelle dell'aria al passaggio della corrente; l'elettrodo positivo, di acciaio inossidabile, è situato lungo l'asse del cilindro, alle due estremità del quale vi sono due coperchi metallici, forniti rispettivamente di un tubo d'entrata e un tubo d'uscita per l'aria. 5) Precipitazione termica. Il principio è analogo al precedente, solo che invece degli elettrodi vi sono due piastre circolari, una calda (125 °C) e una fredda, poste a distanza ravvicinata. La piastra fredda è ricoperta con una carta da filtro impregnata di un terreno nutritivo; su questa si depositano le particelle sospese nell'aria che passa nel campo termico.

Nell'applicazione di questi metodi è bene osservare alcune precauzioni, quali: a) neutralizzazione di eventuali tracce di sostanze disinfettanti; b) temperatura di incubazione dei terreni di coltura a 32 °C piuttosto che a 37 °C; c) corretta interpretazione epidemiologica dei dati.

Bibliografia

- Amer. Hospital Ass., *Infection Control in the Hospital*, 1968, Chicago.
Amer. Public Health Ass., *Control of Communicable Diseases in Man*, 1965, 10 ed., New York.
Amer. Public Health Ass., *Control of Infectious Diseases in General Hospitals*, 1967, New York.
Bruch C. W., Bruch M. K., *Gaseous Disinfection*, in Melvin A. B., *Disinfection*, 1970, Dekker, New York.
Del Vecchio G., *Igiene e tecnica ospedaliera*, I, 1968, Pensiero Scientifico, Roma.
Greene V. W., *Hospitals*, 1969-1970, 43-44.
Ist. d'Igiene Univ. di Roma, *Argomenti di igiene: la disinfezione con mezzi chimici*, 1973, Roma.
Lawrence C. A., Block S. S., *Disinfection, Sterilization and Preservation*, 1968, Lea & Febiger, Philadelphia.
McCulloch E. C., *Disinfection and sterilization*, 1945, Lea, Philadelphia.
Melvin A. B., *Disinfection*, 1970, Dekker, New York.
Perkins J. J., *Principles and Methods of Sterilization in Health Sciences*, 1969, Thomas, Springfield.
Puntoni V., *Trattato di igiene*, II, 1964, Tumminelli, Roma.
Rubbo S. D., Gardner J. F., *Sterilization and Disinfection*, 1965, Yearbook, Chicago.
Sykes G., *Disinfection and Sterilization*, 1967, Spon, London.
Use of Disinfectants in Hospital, in *Brit. Med. J.*, 1965, I, 408.
Williams R.E.O. et al., *Hospital Infection: Causes and Prevention*, 1960, Yearbook, Chicago.

SALVATORE UGO D'ARCA, ARMANDO MUZZI E ANTONIO TIZZANO

DISINTOSSICAZIONE

F. détoxication. - I. detoxication. - T. Entgiftung. - S. destoxicación; destoxificación.

Con il termine di disintossicazione o detossicazione si intende il complesso di tutti quei meccanismi che l'organismo mette in opera per liberarsi di quelle sostanze di provenienza endogena o esogena destinate ad essere allontanate (v. DETOSSICAZIONE, MECCANISMI DI).

Il termine d. si usa, inoltre, per indicare l'insieme dei provvedimenti terapeutici attuati per il trattamento e il recupero dei tossicomani e dei farmacodipendenti (v. TOSSICOMANIE; FARMACODIPENDENZA), nonché per indicare i provvedimenti applicati per la terapia di alcuni avvelenamenti (v.).

RED.

DISLALIE

F. dyslalies - I. dyslalias - T. Dyslalien - S. dislalias.

Il termine dislalia indica l'alterata emissione di un fonema che non viene modulato correttamente nelle cavità sopraglottiche. La sua veste spettroacustica può essere variamente modificata fino alla sua scomparsa come entità fonologica, oppure il fonema può essere trasformato in un altro simile dal punto di vista articolatorio. Nei disturbi di tipo dislalico si presume l'integrità dei centri corticali e sottocorticali che presiedono al meccanismo della fonazione.

Le d. vengono distinte nei seguenti tre gruppi.

1. *Dislalie fisiologiche o di tipo evolutivo.* — Sono disturbi transitori della fonazione caratteristici dei bambini di 3-4 anni di età. Molti di questi piccoli d'intelligenza normale non riescono ancora ad articolare correttamente certe consonanti pur non presentando alterazioni a carico degli organi deputati all'articolazione dei fonemi. Sono generalmente le vibranti (r) e le velari posteriori (c, g cosiddette «dure») che sono sostituite con altre consonanti (treno diventa teno, cane diventa tane). Queste d.,

dovute a cause costituzionali, ambientali e familiari, compaiono in bambini pigri, apatici, con pochi stimoli esterni; in bambini che hanno camminato in ritardo, in bambini vissuti lontano dai genitori, oppure in bambini che insistono nel loro linguaggio infantile per imitare il fratellino più piccolo al quale vanno le attenzioni maggiori.

D. di questo tipo si osservano anche in soggetti arretrati mentalmente e in bambini cerebropatici. La d. in questi casi rappresenta però un sintomo di una malattia più conclamata che investe altre attività psicomotorie. Le d. evolutive sono destinate a scomparire spontaneamente man mano che il bambino cresce. A volte le d. evolutive possono essere l'espressione di una logopatia che va sotto il nome di « ritardo semplice del linguaggio » e dar luogo a lungo andare all'instaurarsi di una balbuzie.

2. *Dislalie meccaniche.* – Sono dovute a modificazioni anatomiche o funzionali a carico delle cavità di risonanza e della lingua: fosse nasali, palato duro e molle, muscoli mimici, arcate dentarie, faringe. Vari sono quindi i fonemi che vengono modificati nella loro emissione a seconda della zona di articolazione in cui vengono prodotti. Le d. meccaniche vengono quindi suddivise nei seguenti gruppi.

a) *Dislalie labiali.* – Turbe di articolazione per le bilabiali esplosive *p, b*, e le labiodentali *f, v*. Si osservano questi disturbi fonatori sia nelle malformazioni congenite, quindi nei casi di cheiloschisi e labbro leporino, sia nelle ferite mutilanti delle labbra, nei tumori, nel lupus, che portano alla sclerosi del muscolo orbicolare delle labbra. Vengono ricordate le paralisi bilaterali del nervo facciale, anche se rarissime, che alterano l'attività contrattile dei muscoli della bocca e determinano turbe di articolazione per le bilabiali *p, b, m*, che diventano *f, v*; per le labiodentali *f, v*, che vengono soffiate fra la labbra (divenendo bilabiali).

Le paralisi unilaterali del facciale non determinano particolari turbe fonatorie.

b) *Dislalie linguali.* – Vari AA. e fra questi Goldstein ritengono che la lingua non sia assolutamente indispensabile come organo fonatorio in quanto l'articolazione può essere sostituita dai residui della lingua e da altre parti della bocca.

Si osservano d. linguali nelle malformazioni congenite della lingua e quindi nella macroglossia con protrusione della lingua dalla rima orale, nella microglossia e nella anchiloglossia, dovuta quest'ultima alla presenza del frenulo linguale che ancora la punta della lingua all'arcata mandibolare. La macroglossia si associa ad oligofrenia, ad acromegalia, etc. Tra le altre cause di d. linguali sono da ricordare le ferite della parte anteriore e quelle del corpo della lingua.

Tra le ferite della parte anteriore sono comprese le cicatrici da folgorazione della punta della lingua, frequenti nei bambini che mettono in bocca le prese di corrente. Sono disturbate in questi casi le sibilanti *s, sc* e l'emissione della *r*. Nelle ferite del corpo della lingua è impedita l'articolazione della *l* e della *r*; le palatali medie e posteriori *c* e *g* (cosiddette « molli ») diventano velari (*c* e *g* cosiddette « dure ») o gutturali. Sono pure interessate le alveolodentali, per cui la *d* diventa *g* velare (cosiddetta « dura ») e la *t* diventa *k*.

La paralisi del XII paio di nervi cranici, se unilaterale, porta a disturbi di articolazione per le linguali *l, r*, le alveolodentali *d, t* e le sibilanti *s, sc*. Tali disturbi con il tempo regrediscono per compensi muscolari endorali. Le paralisi bilaterali, generalmente associate a paralisi di altri nervi cranici, portano a disturbi di articolazione gravi comprendenti le vibranti, le sibilanti e le liquide.

c) *Dislalie dentali.* – Sono turbe di articolazione dovute a disgnazie o irregolarità dei denti e dei mascellari: portano a queste d. particolarmente le turbe di occlusione tra arcata dentaria superiore ed inferiore, con i vari tipi di *morsus*. Le malposizioni dentarie più frequenti e responsabili delle turbe di articolazione per le sibilanti sono: 1) il *morsus contractus* in cui si ha sporgenza dei denti frontali superiori, palato stretto ed ogivale con restringimento trasversale dell'arcata mascellare. Si accompagna a questa disgnazia, riferita ad un fattore ereditario, il diastema interincisivo; 2) il *morsus protractus* dovuto a sporgenza dei denti frontali superiori per spostamento in avanti della regione alveolare anteriore del mascellare da succhiamento delle dita o per l'azione di compressione esercitata dalla lingua fra le arcate dentarie; 3) il *morsus retractus* dovuto a retropulsione della mandibola nei soggetti adenoidei e quindi abituati al tipo di respirazione orale; 4) il *morsus apertus* per beanza tra gli incisivi superiori e inferiori da succhiamento delle dita e da rachitismo; 5) il *morsus inversus* o *progenismo* con sporgenza dei denti frontali inferiori da cause ereditarie.

Sarà bene in questi casi in cui la d. è di origine dentaria procedere ad intervento di asportazione delle adenoidi, evitare che il bambino si succhi le dita o consultare lo specialista di ortodonzia affinché corregga opportunamente le malposizioni dentarie. Una volta corrette queste, il bambino sarà affidato al logopedista che avrà il compito di togliere le turbe di articolazione se ancora persistono.

d) *Dislalie palatali e rinolalie.* – Le rinolalie si dividono dal lato clinico in aperte, chiuse, miste; in rapporto all'epoca di comparsa in congenite ed acquisite; in rapporto alla causa in organiche e funzionali.

1) *Rinolalia aperta.* – Ha notevole importanza l'epoca di insorgenza di questo disturbo fonatorio e pertanto dobbiamo distinguere tra rinolalia aperta acquisita, che comporta solo nasalità, e rinolalia aperta congenita, in cui sono associate turbe dell'articolazione: a) la *rinolalia aperta acquisita* insorta dopo ferite velari retraenti, dopo interventi scorretti di tonsillectomia, per paralisi velari postdifteriche; le vocali assumono un timbro nasale il quale è massimo per la *u* e la *i*, minore per la *o* e la *e*, normale per la *a*; le occlusive *p, b*, le alveolodentali *t, d*, le velari posteriori *g, k* non presentano un'occlusione, e quindi un suono di chiusura, così chiaro e sonoro come nel normale; la *r* linguale non assume il suono rotato che le è proprio; le fricative e le sibilanti *f, s, sc* sono modificate nella loro intensità e timbro; i fonemi rinofoni *m, n, gn* risultano normali; b) la *rinolalia aperta congenita* è caratteristica sia delle palatoschisi, sia delle schisi sottomucose in cui le ali pterigoidee sono separate fra loro e lo spazio delimitato da queste coperto da mucosa e i muscoli stafilini ipoplasici, sia delle insufficienze velari da palato mobile ma corto; oltre al timbro e al soffio nasale si notano turbe di articolazione di vario grado; le vocali sono emesse con nasalità evidente specie la *i* e la *u*. La *p* e la *b* sono formate da una esplosione nasale simile alla *m*; le alveolodentali *t* e *d* vengono sostituite da un suono simile alla *m*; le velari posteriori *g* e *k* sono sostituite da colpi di glottide; in luogo delle *v, f, sc* si ottiene un soffio nasale; c) *rinolalia aperta funzionale*: gli organi sopraglottici sono normali dal punto di vista anatomico; il disturbo quindi dipende da un'alterazione della funzione motoria; si distinguono una forma attiva da abitudini viziose di eloquio e da crampo del velo ed una forma passiva da imitazione, da stati nevrotici come nell'isterismo, oppure da ipoacusie per difettoso controllo della voce; caratteristico è il soffio nasale durante la fonazione.

2) *Rinolalia chiusa.* – Si divide in: a) *rinolalia chiusa*

DISLALIE

anteriore da ostruzione nasale da raffreddore o da tumori o polipi bilaterali delle fosse nasali; i fonemi hanno un timbro nasale con aumento di risonanza dei 3 fonemi nasali: *m, n, gn*; b) *rinolalia chiusa posteriore* per atresia coanale o per polipi delle fosse nasali situati in corrispondenza delle coane, o per neoplasie del rinofaringe; i fonemi hanno un timbro orale e vi è una diminuzione di risonanza dei 3 fonemi nasali: *m, n, gn*; la voce è definita «voce morta di Mayer» per cui la *m* diventa *b*, la *n* diventa *d*, *an* diventa *a*, *on* diventa *o*.

3) *Rinolalia mista*. - Deriva dall'associazione delle cause che portano alla rinolalia aperta e alla rinolalia chiusa. Vi è una diminuzione di risonanza per i 3 fonemi nasali *m, n, gn* e un aumento di risonanza per i fonemi orali e le vocali.

In tutti questi casi, evidentemente, è necessario associare un adeguato trattamento chirurgico ad un adeguato trattamento ortofonico.

3. *Dislalie audiogene*. - Sono turbe di articolazione fonatoria dovute ad un difettoso controllo acustico della voce con integrità delle cavità sopraglottiche. Queste d. sono tipiche dei soggetti sordastri, quindi di soggetti che hanno una diminuzione di udito che va dai 50 ai 90 dB di perdita pantonale bilaterale. Sono però le perdite selettive, con particolare riguardo alle frequenze acute, quindi dai 2000 Hz ai 4000 Hz, che sono responsabili delle turbe di articolazione in quanto, in esse, viene modificata la corretta percezione e quindi la corretta realizzazione di certi fonemi sia vocalici che consonantici.

Responsabili di queste d. sono spesso le ipoacusie misconosciute in cui la perdita localizzata alle frequenze acute con conservazione dei bassi e dei medi fa sì che il soggetto sembri normale dal lato uditivo. In questi casi il discorso viene dal soggetto percepito lo stesso, poiché molte parole, non udibili isolatamente, sono integrate dal lato mentale nel contesto del discorso. L'unico dato apprezzabile dall'ascoltatore è costituito dal fatto che il paziente non articola correttamente alcuni fonemi oppure che questi fonemi vengono sostituiti con altri. La *i* viene emessa come una *o* od una *e*, mentre la *s* viene emessa come una *t* e la *f* come una *n*.

Nei casi gravi di sordomutismo con residui uditivi localizzati alle basse frequenze le vocali e le consonanti vengono insegnate mediante labiolettura e questi fonemi sono articolati con voce monotona, dura, pressata, e riescono difficilmente comprensibili; a volte non vengono nemmeno articolati e al loro posto si odono soltanto rumori gutturali.

Bibliografia

- Arnold G. E., *Die traumatische und konstitutionnelle Störungen der Stimme und Sprache*, 1948, Urban & Schwarzenberg, Wien.
Arslan M., *Boll. Soc. Ital. Fonet. Sper. Biol. Fonet. Audiol.*, 1950, 1, 6.
Baldan G., *Boll. Soc. Ital. Fonet. Fonet. Audiol.*, 1960, 1, 182.
Bellussi G., *Arch. Otorinolaring.*, 1953, 64, 405.
Borel-Maisonny S., *Rev. Franç. Phoniat.*, 1940, 2, 30.
Borel-Maisonny S., *Rev. Stomatodont. Nord France*, 1948, 10, 11.
Croatto L., Croatto Martinelli C., *Folia Phoniat. (Basel)*, 1959, 2, 124.
Goldstein M., *J. Speech Dis.*, 1940, 5/1, 65.
Hoffer O., *Boll. Soc. Ital. Fonet. Sper. Biol. Fonet. Audiol.*, 1958, 1, 25.
Marenzi M. L., *Boll. Soc. Ital. Fonet. Sper. Biol. Fonet. Audiol.*, 1958, 1, 86.
Sartorio C., *Boll. Soc. Ital. Fonet. Sper. Biol. Fonet. Audiol.*, 1958, 1, 46.
Segre R., *Tratado de foniatría*, 1955, Ed. Paidós, Buenos Aires.
Seemann M., *Les rhinophonies et leur traitement. La voix et la parole*, 1950, Maloine, Paris, p. 82.
Tarnaud J., *Traité pratique de phoniatrice*, 1941, Maloine, Paris.

GINO BALDAN

DISLESSIA

F. dyslexie. - I. dyslexia. - T. Dyslexie. - S. dislexia.

È l'incapacità del soggetto di leggere correttamente un testo scritto nonostante il fatto che egli conosca bene la lingua scritta.

Sul piano puramente nosografico, M. Critchley (1967), in una rivista della nomenclatura e delle definizioni in uso nell'ambito della clinica e della dottrina dell'afasia (v.), indica la dislessia come una «inabilità costituzionale o innata ad imparare a leggere».

In una tale prospettiva la d. rappresenta quindi un'insufficiente acquisizione della capacità di leggere e non una perdita più o meno parziale di essa; il caso pertanto rientra nei difetti della stessa capacità che si accompagnano eventualmente all'afasia.

A. Leischner in una monografia sui disturbi della scrittura pubblicata dieci anni prima, riferisce la definizione di Weissenberg, per il quale la d. è caratterizzata dal fatto che il soggetto può leggere a voce alta le lettere che mostra di comprendere ma che tuttavia non riesce a combinare come contesto verbale, così che non è in grado di comprendere le parole lette.

Sul piano della struttura fisiopatologica del disturbo essa sembra riferibile non tanto all'incapacità dell'uso del simbolo verbale grafico come tale, sia a livello di lettere che di parola, quanto piuttosto del suo ordinamento in un contesto più ampio e cioè rispettivamente di parola e di proposizione.

Ciò va distinto dall'agrammatismo di Pick, che concerne l'uso del simbolo verbale nella struttura grammaticale del linguaggio nel senso del *to propositionize* di Jackson.

Nel senso suddetto quindi il disturbo dislessico sembrerebbe riportabile piuttosto a un difetto dell'ordinamento spaziale del segno o dei segni grafici, che non possono essere portati, come nel normale, a un'unità di struttura grafica complessa, come struttura visivo-simbolica-verbale. Critchley distingue a questo proposito un tipo agnosico e un tipo asimbolico di d.

Per tale motivo la d. si accompagna sempre a disgrafia come tale o come disortografia. In molti dislessici è possibile il riscontro di segni anche lievi di sofferenza neurologica, oppure ritardo nello sviluppo del linguaggio, mancino o bimanualità nei genitori o altri familiari.

Bibliografia

- Critchley M., *Aphasiological Nomenclature and Definitions*, 1967, Cortex, Milano.
Leischner A., *Die Störungen der Schriftsprache*, 1957, Thieme, Stuttgart.

LAMBERTO LONGHI

DISMENORREA

F. dysménorrhée. - I. dysmenorrhea. - T. Dysmenorrhoea. - S. dismenorrea.

Generalità

La dismenorrea rappresenta uno dei più noti e comuni disturbi della vita riproduttiva della donna. Detta anche «mestruazione dolorosa», essa è caratterizzata da sintomi soggettivi, che si manifestano immediatamente prima del flusso mestruale o al suo inizio. Nella maggior parte dei casi la sintomatologia è più marcata nelle prime 12 h del ciclo, ma a volte può perdurare per altre 24-36 h.

È da precisare subito che, poiché quasi tutte le donne avvertono in periodo mestruale dolori pelvici e renali o anche cefalea, intendiamo limitare la diagnosi di d. a quei casi in cui la donna è costretta a letto o ad una forte riduzione della propria capacità lavorativa.

I rapporti dei diversi AA. danno un'incidenza della d. variabile dal 4 al 60%, con il 72% dei casi a sintomatologia lieve e il 28% a sintomatologia marcata.

Dal punto di vista clinico sono state molte le classificazioni proposte, ma forse quella che permette una schematizzazione migliore è la differenziazione della d. in primitiva (essenziale o idiopatica) e secondaria (o acquisita).

Dismenorrea primitiva

L'insorgenza del dolore mestruale fin dal menarca, la presenza di chiari fattori psicogeni indirizzano verso una diagnosi di d. primitiva; tra i vari fattori responsabili della d. primitiva sono:

1) gli squilibri ormonali; 2) l'ostruzione del canale cervicale; 3) l'ipoplasia uterina; 4) fattori psicogeni.

1. *Squilibri ormonali.* - Si è parlato di squilibri sia per eccesso sia per difetto a carico degli estrogeni e dei progestinici.

Una certa responsabilità viene attribuita ad un eccesso di progesterone nella fase luteinica, che determinerebbe uno sfaldamento incompleto dell'endometrio aumentato di spessore (è questa la cosiddetta *d. membranacea*) e i frammenti endometriali, così espulsi, agendo da corpi estranei, provocherebbero un'iperstimolazione dell'utero con conseguente colica uterina. Ma se si considera la gravidanza ectopica, dove le membrane deciduali, simili a quelle mestruali, vengono eliminate senza dolore, bisogna ammettere nella *d. membranacea* un'ipersensibilità dell'utero. L'uso di ormoni steroidei di sintesi, che bloccando l'ovulazione determinano la scomparsa del dolore mestruale, suggerisce di considerare la d. legata all'ovulazione stessa. La scarsa incidenza della d. nei primi cicli della vita riproduttiva (cicli spesso anovulatori) ne sarebbe una conferma.

2. *Ostruzione del canale cervicale.* - È spesso associata a marcata antiflessione dell'utero e viene considerata come causa di d. in quanto può determinare un difficoltoso passaggio di frammenti e membrane e un'irritazione dei nervi uterini.

Bisogna precisare che non trattandosi di reale ostruzione, è la malposizione che agirebbe come fattore predisponente. Ma si è riscontrato che donne nullipare con marcata antiflessione nell'utero non presentano d.

3. *Ipoplasia uterina.* - Essendo caratterizzata da scarso sviluppo del corpo uterino e da cervice allungata, sarebbe anch'essa responsabile di difficoltosa eliminazione di frammenti e membrane.

Spesso però donne con ipoplasia uterina non hanno d. e viceversa.

4. *Fattori psicogeni.* - I disordini del ciclo mestruale, soprattutto il « dolore mestruale » o d., riconoscono come substrato particolari reazioni psichiche emozionali.

I falsi pudori, i persistenti tabù e una mancata educazione alle sessualità insieme ad un'instabilità personale, che si manifesta con la paura del dolore, con l'ansietà, fino al rifiuto del proprio sesso (sono queste note riferite spesso dagli psichiatri), sono gli elementi psichici più importanti nel determinismo della d.

Il sintomo più frequente e significativo è il dolore in regione pelvica: di tipo acuto, intermittente, (« crampi addominali ») con possibile irradiazione alle cosce e al dorso.

Nei casi più conclamati esso assume il carattere di colica ed è solitamente accompagnato da nausea, vomito, emicrania, astenia, tensione delle ghiandole mammarie, disturbi gastroenterici, facile irritabilità.

Incoordinate contrazioni uterine, dovute a ipersensi-

bilità del nervo che termina nell'istmo, o uno stato d'ischemia da vasocostrizione susseguente alla contrazione uterina sono i fattori patogenetici invocati per spiegare il dolore nella d.

Dismenorrea secondaria

È un sintomo di lesioni patologiche della pelvi, come ad es. stati infiammatori, endometriosi, fibromiomi.

Terapia

Dismenorrea primitiva. - Data l'importanza dei fattori psicogeni nel determinismo della sindrome e per lo meno nel suo scatenamento, uno dei primi e più importanti presidi terapeutici è quello di eliminare la componente psichica in modo da ottenere un periodo prolungato di mestruazioni indolori, presupposto necessario per una efficiente terapia medica o chirurgica successiva.

La terapia medica si basa sulla somministrazione di estrogeni o di progestinici (sono diversi i preparati impiegati e differenti i dosaggi, ma tutti possono avere come controindicazione l'insorgenza di fenomeni come nausea e vomito).

Largo uso viene fatto, da qualche anno, degli estrogeni progestinici, per la loro azione di blocco sull'ovulazione (v. ANTICONCEZIONALI FARMACI).

La terapia chirurgica si avvale di quattro possibili interventi:

- 1) dilatazione prolungata della cervice;
- 2) escissione dei legamenti uterosacrali;
- 3) resezione del nervo presacrale;
- 4) infiltrazione alcolica del plesso di Frankenhauser.

CARLO SBIROLI E CORRADO VILLANI

DISMETRIA

F. dysmétrie. - I. dysmetria. - T. Dysmetrie. - S. dismetria.

È uno dei numerosi sintomi della serie cerebellare, descritto nel 1899-1902 da Babinski insieme con l'adiadococinesia e l'asinergia. Si tratta di un disturbo nella misura del ritmo, della direzione, dell'intensità dei movimenti, per cui questi non raggiungono o sorpassano la loro meta; il disturbo è condizionato dalla disarmonica regolazione degli impulsi tonigeni (v. CERVELLETTI), e si mette in evidenza con vari accorgimenti, volti a saggiare l'innervazione tonica.

L'imprecisione dismetrica dell'esecuzione può estrinsecarsi come *ipermetria*, cioè un eccedere del movimento che oltrepassa il suo scopo o vi giunge senza misura e a volte con violenza; oppure come *ipometria*, cioè una riduzione del movimento, un suo arrestarsi prima del raggiungimento del punto prefisso.

L'atassia, il tremore intenzionale e la dismetria alterano sia i movimenti di scopo e ripetitivi clinicamente esaminabili, cioè le varie « prove », sia il movimento spontaneo delle azioni quotidiane. La scrittura può divenire tremolante e disordinata, facendosi (nel decorso ipermetrico) « megalografia » (Bing).

Prova della prensione o del bicchiere. - Si ordina al malato di prendere con una mano un bicchiere d'acqua riempito fino all'orlo e di portarlo alle labbra; nel movimento di prensione (è questo l'elemento essenziale del disturbo) le dita della mano sono troppo largamente aperte, per cui si avvicinano ai lati e sopra il bicchiere, a poco a poco, tastando. Tale fenomeno si scorge chiaramente anche quando il malato deve prendere un piccolo oggetto tra il pollice e l'indice.

Prova del rovesciamento della mano. - A braccia protese in avanti, il paziente volge le palme in alto; poi, a

occhi bendati, deve ruotare le mani in modo che la faccia dorsale guardi in alto. Nei casi di lesione cerebellare unilaterale questo movimento è compiuto con maggior energia nella mano omolaterale, e il pollice del lato malato viene a pendere più in basso di quello del lato sano.

Prova delle linee orizzontali, prova indice-naso, indice-indice, calcagno-ginocchio, calcagno-natica. - Per mettere in evidenza la deviazione dalla meta del movimento che il segmento scheletrico interessato deve compiere (v. CERVELLETTI).

La d. si ha soprattutto nelle sindromi cerebellari emisferiche, insieme con l'atassia, l'ipotonìa, l'adiadococi-nesia omolaterali; nelle sindromi vermiene e cerebellari diffuse dominano, invece, l'atassia del tronco, la disartria e il nistagmo; la d., quando esiste, è sfumata.

Bibliografia

- Ayala G., in Ceconi A., Micheli F., *Medicina Interna*, V, 1940, Minerva Medica, Torino, p. 260.
 Biémond A., in Lémierre A., Lénormant Ch., *Traité de médecine*, XV, 1949, Masson, Paris, p. 610.
 Grinker R. R., *Neurology*, 1944, Thomas, Springfield.
 Russell Brain W., Walton J. N., *Diseases of the Nervous System*, 1969, 7 ed., Oxford Univ. Press, London.
 Scheid W., *Lehrbuch der Neurologie*, 1966, 2 ed., Thieme, Stuttgart.

BRUNO CALLIERI

DISODONTIASI

v. dysodontosie. - 1. *dysodontiasis*. - T. *Dysodontosie*. - s. *disodontiasis*; *disodontosia*.

Definizione e generalità

Per disodontiasis s'intende quell'insieme di disturbi che si accompagnano all'anomalo processo di eruzione di un dente, qualunque esso sia.

L'eruzione anomala di un dente può determinare il realizzarsi di entità patologiche, inerenti, per via diretta o indiretta, sia ai tessuti circostanti al dente stesso sia ad organi o tessuti lontani.

Due fattori predominano nella d.: il disturbo meccanico alla eruzione del dente, per la mancanza di spazio sull'arcata dentale o per il cattivo orientamento del dente stesso, e il processo infiammatorio a carico del cappuccio mucoso formato dalla gengiva.

Poiché il dente che più frequentemente si presenta all'osservazione clinica in d. è il 3° molare inferiore (altrimenti designato come 8° dente inferiore) il termine d. è, nella pratica, strettamente legato allo stesso; ma non bisogna dimenticare che anche altri denti, quali il 3° molare superiore, il canino, o anche alcuni denti decidui, possono, seppure meno frequentemente, presentare disturbi da d., che assumono però differenti caratteristiche per le diverse sedi in cui si manifestano. Per tutti questi denti può intervenire il fenomeno della permanenza in inclusione nello spessore dei mascellari (v. DENTI), che, in ogni caso, deve essere tenuto separato dal fenomeno disodontiasico.

Infatti un'inclusione, che ovviamente potrà essere totale o parziale, osteomucosa o mucosa soltanto, può decorrere del tutto asintomatica.

Il fenomeno patologico della d. del 3° molare inferiore invece è condizionato dalla particolare anatomia topografica della sede in cui avviene l'eruzione, là dove facilmente esiste un alterato rapporto tra sviluppo del dente, sviluppo dell'osso alveolare e sviluppo della mandibola, per cui l'eruzione divenuta anomala come durata e come evoluzione può più facilmente favorire quei processi infiammatori acuti o cronici dei tessuti molli circostanti che sono poi il quadro clinico rappresentativo della d. del 3° molare inferiore.

Disodontiasis del 3° molare inferiore

Oggi si ritiene che tale entità morbosa sia causata da condizioni predisponenti, che si instaurano nel corso del periodo embriogenetico ed evolutivo del dente e sulle quali agisce un fattore scatenante di natura infiammatoria che avvia il quadro sintomatologico; non va dimenticata comunque l'eventualità di disturbi di natura puramente riflessa che il dente in d. può generare, quale ad es. una nevralgia trigeminale.

L'abbozzo del 3° molare inferiore compare verso il 5° anno di vita alla base dell'apofisi coronoidale in posizione obliqua e prima di erompere nel cavo orale subisce un moto di rotazione che lo porta, verso i 18 anni, ad allinearsi nel processo alveolare dietro il secondo molare. In tutto questo periodo la mandibola e così anche i processi alveolari procedono nel loro sviluppo fino a creare lo spazio sufficiente per una corretta impostazione del 3° molare inferiore.

A questo punto dobbiamo considerare vari fattori che possono interferire nel processo di eruzione del 3° molare inferiore, tali da fargli acquisire una posizione anomala o, alle volte, da comprometterne completamente l'eruzione. Ciò avviene in genere o per mancanza di spazio dovuta ad un alterato rapporto tra volume dei molari e processo alveolare dei mascellari o per uno sviluppo non completo del processo alveolare dovuto all'involuzione filogenetica della razza umana, in cui si tende ad avere una riduzione del numero dei molari per le modificate abitudini alimentari; in questi casi, sebbene in posizione pressoché normale, il dente trova un ostacolo all'eruzione nella struttura ossea della branca ascendente mandibolare che lo ricopre in parte (fig. 4).

Può accadere anche che, per un arresto o un'anomalia nel moto di raddrizzamento del dente in via di eruzione, causata molto spesso dall'ostacolo meccanico rappresentato dal 2° molare inferiore, il dente rimanga in una posizione obliqua senza più possibilità di erompere completamente o qualora erompa in tale posizione (vestibolo- o linguover-sione) determini lesioni da decubito sui tessuti molli con cui viene in contatto. Ancora può accadere che il dente sia completamente spuntato in posizione regolare ma esista un difetto nel meccanismo di riassorbimento dei tessuti molli che lo ricoprivano, per cui la lassità dei tessuti non permette la creazione di una normale morfologia del solco gengivale realizzandosi un'ampia tasca il cui

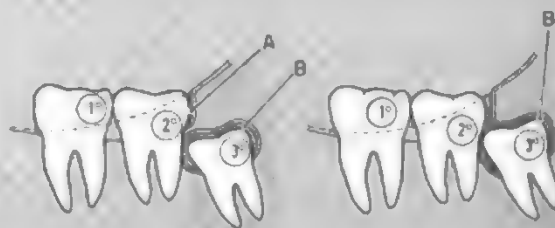


Fig. 1. A sinistra: il dente del giudizio inferiore (3° molare inferiore), nel tentativo di raggiungere il suo posto sull'arcata mandibolare, va ad urtare con la sua corona contro il 2° molare inferiore (2°) al di sotto del colletto. Lo spazio retrodentario (A) formato dalla mucosa gengivale non comunica ancora con la cavità pericoronaria (B). A destra: il dente del giudizio inferiore (3°) a diretto contatto del colletto del dente anteriore (2°); nell'urto, la sua cavità pericoronaria (B) si è aperta e comunica con lo spazio retrodentario e perciò con la cavità buccale. (Da Cap de Pont, ridisegnata).

marginale raggiunge il piano di occlusione del dente o addirittura in parte lo ricopre.

La *sintomatologia* della d. del 3° molare inferiore è caratterizzata da due ordini di disturbi, che si manifestano durante il suo periodo di eruzione o successivamente ad esso.

Ad un primo gruppo appartiene una sintomatologia che si manifesta esclusivamente con il dolore: dolore sordo, continuo, localizzato all'angolo mandibolare e che può interessare anche tutta l'emiarcata, di tipo nevralgico con irradiazioni all'orecchio omolaterale per le connessioni esistenti fra il nervo linguale e il ramo auricolare del facciale tramite la corda del timpano. Si può determinare addirittura una sintomatologia nevralgica di tipo trigeminale a carico delle zone d'innervazione della sola terza branca o di tutte e tre. Ciò può accadere o per compressione meccanica del dente in fase di eruzione sulle terminazioni sensoriali o per azione riflessa dovuta a stimoli patogeni che partono dai tessuti circostanti al dente.

Ad un secondo gruppo appartengono i disturbi inerenti al momento in cui l'eruzione di una cuspidè della corona del dente mette in comunicazione con l'ambiente orale i tessuti osteomucosi pericoronali, con la realizzazione di un ricettacolo più o meno ampio in cui ristagnano liquami, detriti alimentari e germi. Se ne deduce che sin dall'inizio la sintomatologia della d. è di tipo infiammatorio ed è più precisamente rappresentata dalle complicate infettive che interessano soltanto le zone circostanti alla corona prima e successivamente il dente *in toto*, sempre che si soddisfi a due condizioni e cioè che dapprima si realizzi la possibilità di arrivo dei germi e che poi i germi trovino un terreno adatto alla loro proliferazione. La primitiva entità patologica della d. è perciò rappresentata dall'infezione dei tessuti fibromucosi pericoronali e va sotto il nome di pericoronite o pericoronarite.

Pericoronite

La via d'infezione, oltre che nella soluzione di continuità provocata da una cuspidè del dente in eruzione che si affaccia nel cavo orale o nella trasmissione per via linfatica, può essere anche rappresentata dalla contiguità di un 2° molare inferiore in preda a fatti pulpiti o parodontici. Il quadro clinico primitivo della pericoronite è chiamato *iniziale*; prevalgono i fenomeni congestizi ed essudativi della mucosa retrostante al 2° molare inferiore, che è iperemica, modicamente edematosa e secernente una sierosità ematica.

Tale condizione è considerata da alcuni AA. simile ad una gengivite; essa prende una diversa denominazione perché è in rapporto con un particolare momento dell'eruzione del dente ed un anomalo inzeppamento e ristagno di cibo nella zona pericoronale.

Infatti questo inconveniente può intervenire quando il dente non è erotto al punto da presentare la sua circonferenza massima al di sopra della gengiva al fine di proteggere il margine gengivale. La pericoronite può essere perciò una lesione locale che può intervenire durante la fase di eruzione del dente e risolversi definitivamente una volta che il dente abbia assunto le sue normali funzioni.

È presente una fastidiosa dolenzia localizzata che si accentua per il traumatismo causato dal dente antagonista nei movimenti masticatori e che può irradiarsi all'orecchio omolaterale. Tale sintomatologia può regredire spontaneamente o in seguito a terapia antibiotica e con collutori, ma difficilmente scompare completamente, per il traumatismo continuo che si arreca alla fibromucosa che di solito continua a rivestire parzialmente la corona del dente.

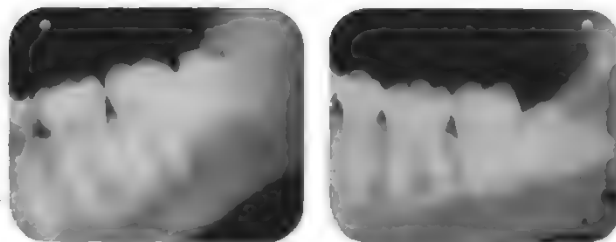


Fig. 2. Denti del giudizio inferiori disposti col loro asse maggiore in direzione orizzontale così da rendere impossibile l'eruzione normale del dente. La d. è sostenuta dalla flogosi originata dall'eruzione di una cuspidè del dente.

Il difficoltà e incompleto processo di eruzione del dente può invece essere causa principale dell'instaurarsi di recidive. Il ripetersi di queste recidive può determinare la formazione di tessuto di granulazione e la degenerazione cistica del ricettacolo pericoronale, che si accresce a carico dell'osso dell'angolo mandibolare realizzandosi la cosiddetta cisti marginale di Bercher. Onde evitare le recidive, infatti, è utile procedere all'intervento di scappucciamento (ulotomia), consistente nell'asportazione, dopo anestesia locale, delle parti molli che ricoprono la corona onde assicurare un più facile scorrimento dei cibi intorno ad essa riducendo anche l'eventualità, di un qualsiasi ristagno. La rimozione del dente antagonista non è di aiuto poiché risolve solo la pressione masticatoria sul cercone gengivale tumefatto senza eliminare la causa.

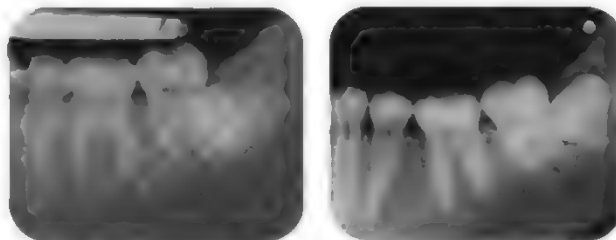


Fig. 3. D. del 3° molare inferiore in linguoversione e vestiboloversione.

La sintomatologia invece di regredire può aggravarsi e si può avere così il quadro della *pericoronite purulenta*: il dolore diviene più intenso e pulsante, l'edema si espande ai pilastri palatini, alla guancia e a tutti i tessuti circostanti; dal cappuccio fibromucoso si ha un gemizio di pus spontaneo o provocato; è presente un risentimento linfonodale o anche una vera linfadenite satellite sottoangolomandibolare.

Il trisma, che nella fase iniziale della pericoronite era soltanto riflesso, impedisce i movimenti della mandibola limitandone quasi completamente l'apertura mentre è presente febbre alta. Dopo l'indispensabile terapia antibiotica, che pone sotto controllo il processo infettivo, conviene procedere all'estrazione del dente del giudizio in causa.

Complicazioni

Un primo gruppo di complicazioni è rappresentato dalla propagazione del processo infettivo alla mucosa gengivale di una parte o di tutta la bocca; l'angina di Plaut Vincent, come la gengivite ulcerosa (v. GENGIVITI; STOMATITI), ha spesso la sua origine in una pericoronite.

Un secondo gruppo di complicanze intervengono quan-

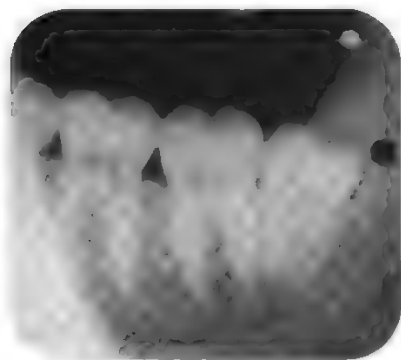


Fig. 4. D. del 3° molare inferiore dovuta a mancanza di spazio per ridotto accrescimento del processo alveolare.

do, per un ostacolo al drenaggio della raccolta purulenta formatasi in sede pericoronale, questa viene a farsi strada nei tessuti circostanti; quando si apre verso l'esterno il risultato è diverso se si fa strada al di sotto della linea d'inserzione del muscolo buccinatore o al di sopra di essa. Nel primo caso si creerà un tragitto verso la cute della guancia, sulla quale si aprirà un orificio fistoloso; nel secondo il pus correrà nella doccia formata dalla mandibola e dalla linea d'inserzione del buccinatore, per aprirsi sulla mucosa vestibolare all'altezza dei premolari (ascesso migrante). Il processo purulento può anche migrare posteriormente verso la loggia masseterina ed interessare il corpo adiposo del Bichat e superiormente verso la regione zigomatica e temporale. In tutti questi casi di migrazione della raccolta purulenta dalla sede di origine si ha sempre una sintomatologia febbrile di tipo suppurativo con dolori intensi, trisma serrato, edema della cute e della sottomucosa, linfadenite satellite ed eventualmente una miosite che può interessare il massetere ed i pterigoidei.

Quando l'infiammazione guadagna il pavimento della bocca si hanno i quadri dell'angina di Ludwig e del flemmone ligneo del collo, mentre quando si propaga nello spessore della mandibola si realizzano i quadri dell'osteomielite e dell'osteoflemmone della mandibola (V. BOCCA; COLLO; FACCIA).

Di un terzo gruppo fanno parte le complicanze strettamente dentali (fig. 5) a carico del 3° e 2° molare inferiori. Il dente in eruzione, per la sua propria anomala condizione, oltre che cariarsi ed essere soggetto a fatti pulpiti e paradontiti, può provocare, per la pressione esercitata sul 2°, a differenti altezze, sia un riassorbimento della radice che l'instaurarsi di una carie della corona, potendosi così arrivare, in entrambi i casi, ad una primitiva sintomatologia pulpitica o paradontitica a carico del 2° molare inferiore. Bisogna inoltre ricordare, in questo gruppo di complicanze, che possono intervenire modificazioni dell'articolato tali da determinare pericolosi contatti prematuri (V. DENTI) per la spinta mesiale sui denti dell'emiarcata interessata.

Un quarto gruppo di complicanze è rappresentato dal-

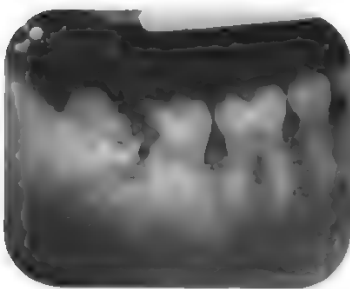


Fig. 5. Complicanze dentali della d. del 3° molare inferiore.



l'eventualità che un fatto infettivo disodontiasico possa determinare, in qualità di *focus*, l'insorgenza di malattie generalizzate dell'organismo o locali di organi e tessuti lontani (V. DENTALI FOCI).

Terapia

L'esame radiologico è di fondamentale importanza ai fini dell'indirizzo terapeutico. Un esame radiografico appropriato al caso si avvale oltre che di radiografie endorali anche di radiografie occlusali che si ottengono tenendo la lastra sulla superficie masticatoria di tutta o parte dell'arcata inferiore ed il tubo di proiezione al di sotto della mandibola con il raggio diretto perpendicolarmente al piano della lastra. Se il dente risulta essere in posizione favorevole ad una completa eruzione e ad un buon allineamento sull'arcata, si cercherà di risolvere il problema delle pericoroniti recidivanti con l'escissione chirurgica dei tessuti fibromucosi che ricoprono e circondano la corona del dente, controllandone il risultato a distanza di tempo poiché l'eventuale instaurarsi di briglie cicatriziali a volte peggiora la situazione preesistente. Se invece il dente si presenta con caratteri di anomalia tali da pregiudicare l'eruzione (ad es. quando la corona in mesioversione è incastrata al di sotto dell'equatore della corona del 3° molare inferiore) o presenta fenomeni flogistici recidivanti dei tessuti circostanti, sia che si trovi ben orientato nell'eruzione o meno, vi è l'indicazione alla terapia radicale consistente nell'estrazione di esso.

L'estrazione del dente del giudizio può presentare svariate difficoltà strettamente collegate alla posizione di esso e ai rapporti con gli altri denti e con le parti ossee adiacenti. Sarà opportuno, prima di procedere all'estrazione, valutare: l'angolo tra asse maggiore del 3° molare ed asse maggiore del 2°; l'inclinazione vestibolare o linguale del 3° ed i suoi rapporti con la branca montante della mandibola; la forma, il numero e l'orientamento delle radici e la loro distanza dal canale mandibolare. Se il dente è in inclusione totale, si dovrà vedere se essa è solo mucosa od osteomucosa, ai fini di valutare lo spessore dell'osso che lo separa dal cavo orale.

Prima dell'intervento sarà utile effettuare alcune ricerche di indole clinica quali l'ECG e la misurazione della pressione arteriosa, oltre ad alcune analisi quali le prove emogeniche, la glicemia e l'azotemia.

L'intervento di estrazione, che va preceduto dall'anestesia tronculare alla spina di Spix e locale per infiltrazione, si propone l'asportazione del dente intero quando sia possibile, o sezionato in due o più parti secondo varie metodiche destinate a rendere possibile o facilitare l'intervento.

Dopo l'incisione delle parti molli lungo la sommità della cresta e la creazione di due lembi ad L mantenuti divaricati, si mette a nudo con uno scollaperiostio la zona sovrastante il dente. Per aggredire il dente sono stati usati con alterna fortuna scalpelli, sgorbie e martello, gli strumenti ossisettori a mano e le frese chirurgiche montate su manipolo. Queste ultime sono di uso abbastanza diffuso. Una volta liberata la corona dall'osso circostante si potrà provare a completare la rotazione del dente lungo la via di eruzione con una leva di Winter, insinuata al disotto della corona stessa, esercitando la forza necessaria a smuovere e non a fratturare. Per evitare eccessi demolitori a carico dell'osso mandibolare è spesso opportuno separare, con una fresa ad alta velocità, la corona dalle radici ed estrarre separatamente le varie parti, oppure dividere il dente in due parti lungo il suo asse maggiore, sempre estraendone una parte per volta.

Dopo l'estrazione è utile effettuare un'accurata toeletta

della cavità residua con cucchiari curvi di varia misura e farne il lavaggio con soluzione iodata o acqua ossigenata. Ogni volta che sia possibile si cercherà di ottenere una guarigione per prima intenzione suturando accuratamente ed associando una terapia antibiotica (più utile se iniziata prima dell'intervento) e analgesica ed eventualmente antinfiammatoria.

Può accadere che il 3° molare inferiore in d. abbia determinato gravi lesioni cariose a carico del 2° e che quest'ultimo sia di grave ostacolo all'estrazione del primo. Solo se le lesioni a carico del 2° sono tali da giustificare l'estrazione, indipendentemente dalla d. del 3° molare inferiore, se ne giustifica l'eventuale asportazione contemporanea, ma se il 2° è sano, non è mai giustificata l'estrazione di esso per facilitare l'eruzione del 3°.

Bibliografia

- Benagiano A., *Patologia odontostomatologica*, 1972, UTET, Torino.
 Rocca B., *Odontostomatologia e chirurgia maxillo-facciale*, 1967, UTET, Torino.
 Thoma K., *Trattato di chirurgia orale*, 1960, Cortina, Pavia.
 Wade A. B., *Basic Periodontology*, 1965, Wright, Bristol.

GUIDO GRIPPAUDO

DISORMONOSI

F. dyshormonose. - I. dyshormonosis. - T. Dyshormonose. - S. dishormonosis.

Questo termine è stato creato e proposto da V. Patrono nel 1950, per indicare le sindromi dovute ad alterazioni quantitative e/o qualitative del metabolismo extraghiandolare degli ormoni. Lo stesso A., a seguito delle sue ricerche sul metabolismo degli ormoni sessuali nei soggetti con insufficienza epatica, fin dal 1941 aveva prospettato l'eventualità che esistessero sindromi cliniche dipendenti non da turbe anatomofunzionali delle ghiandole endocrine, ma da turbe del metabolismo ormonale connesse con il venir meno dell'efficienza funzionale del fegato.

Nel 1952, Patrono tracciò un profilo etiopatogenetico e clinico delle disormonosi, distinguendole in:

- a) d. da alterata veicolazione ematica degli ormoni;
- b) d. da alterata attività ormonometabolizzatrice e ormonoescritrice del fegato;
- c) d. da alterata attività ormonometabolizzatrice e ormonoescritrice dei reni;
- d) d. da alterata metabolizzazione degli ormoni a livello degli organi e dei tessuti effettori;
- e) d. da alterata regolazione nervosa del metabolismo ormonale;
- f) d. da alterazioni connettivali tali da compromettere il normale scambio degli ormoni e dei metaboliti ormonali tra sangue e tessuti ormonometabolizzatori.

Nel 1970, B. Bonati e coll. hanno fatto delle « d. extraghiandolari » il tema della loro « Relazione » al 71° Congresso della Società italiana di medicina interna: includendo però in questa rubrica nosografica, prematuramente e forse impropriamente, anche le « sindromi paraneoplastiche », cioè le sindromi da produzione ectopica (non endocrina) degli ormoni.

Conseguenze prevedibili e documentabili delle d. sono gli impegni secondari, con finalità adattative, delle ghiandole endocrine preposte alla produzione degli ormoni di cui è alterata la metabolizzazione epatica e renale, etc. Ad es., J. Urquhart e coll. hanno dimostrato che le lesioni sperimentali del fegato portano alla seguente successione di eventi: insufficienza epatica → diminuzione del catabolismo epatico dei corticoidi → aumento della corticoidemia → inibizione della secrezione ipofisaria di

ACTH → riduzione della secrezione corticosurrenalica di corticoidi → ristabilimento della omeostasi ad un livello di secrezione corticosurrenalica più basso, proporzionale alla entità del danno epatico. Pertanto, esiste una patologia funzionale delle ghiandole endocrine (nel senso del difetto o nel senso dell'eccesso) che è « secondaria » a d. metaepatiche o metarenali, etc., cioè una patologia funzionale secondaria a malattie primitive degli organi e dei tessuti impegnati nel metabolismo extraendocrino degli ormoni.

Sono esempi di d.: 1) alcune sindromi ipogonadiche secondarie ad insufficienza epatica e regredibili con la guarigione dell'epatopatia; 2) alcune sindromi iperestrogeniche osservabili negli uomini, nelle bambine o nelle vecchie con insufficienza epatica, e manifestanti, rispettivamente, con ginecomastia, con pseudopubertà precoce o con reviviscenza mammaria; 3) la sindrome da rottura del fisiologico equilibrio tra cortisolo e aldosterone — con diminuzione del primo e aumento del secondo — dimostrabile in un buon numero di epatopazienti; 4) la sindrome di Morris (o « femminilizzazione testicolare »: forma estrema di pseudoermafroditismo maschile) in quei soggetti nei quali è realmente dimostrabile una deficienza di 5 α-riduttasi, e quindi una congenita impossibilità di trasformare il testosterone in diidrotestosterone, che è la forma attiva in molti tessuti effettori dell'ormone testicolare (P. Mauvais-Jarvis). Di esempi se ne potrebbero citare altri, ma non numerosissimi; per varie ragioni, soprattutto: a) perché all'insufficienza di un organo ormonometabolizzatore può essere supplito con l'efficienza funzionale di un altro organo capace di compiere le stesse operazioni metaboliche; b) perché la semeiologia delle d. è ancora rudimentaria; c) perché molte d. non sono dimostrabili in condizioni basali, ma soltanto in condizioni di emergenza.

L'importanza pratica, oltre che dottrinale, delle d. ha tre aspetti: uno nosografico, uno semeiologico e uno terapeutico. Dal punto di vista nosografico, le d. si affiancano alle endocrinopatie, quale espressione della patologia ormonale. Dal punto di vista semeiologico, le d. dimostrano che eccedenze, deficienze e comunque alterazioni del quadro ormonemico e ormonurico (ormoni + metaboliti ormonali) possono essere indicative non solo di alterazioni anatomofunzionali delle ghiandole endocrine, ma anche di alterazioni anatomofunzionali di organi e tessuti extraendocrini ormonometabolizzatori. Dal punto di vista terapeutico, le d. dimostrano che vi sono sindromi da alterata formazione ormonale che sono correggibili non attraverso interventi terapeutici rivolti alle ghiandole endocrine, bensì attraverso interventi terapeutici diretti a questo o a quell'organo extraendocrino compromesso nel singolo caso: al punto che, nella definizione di d., oggi aggiungerei la obbligatorietà che di esse sia dimostrabile la correzione a seguito della terapia volta a vincere il danno anatomico o funzionale extraendocrino che ne è alla base.

Bibliografia

- Bonati B., Marrama P., Della Casa L., *Le disormonosi extraghiandolari*, in *Relaz. 71° Congr. Soc. Ital. Med. Interna*, 1970, Roma, Pozzi, Roma.
 Mauvais-Jarvis P., Bercovici J. B., Gauthier F., *J. Clin. Endocr.*, 1969, 29, 417.
 Patrono V., *Fegato e ormoni sessuali*, 1941, Pozzi, Roma.
 Patrono V., *Progr. Med.*, 1950, 6, 95.
 Patrono V., *Recenti Progr. Med.*, 1952, 13, 1.
 Patrono V., *Fegato e metabolismo ormonale (aspetti fisiopatologici e clinici)*, in *Relaz. 2° Sympos. Int. Epatol.*, 1960, Chianciano, Pozzi, Roma.
 Patrono V., *Endocrinologia per la clinica*, 1972, 3 ed., Pensiero Scientifico, Roma.
 Urquhart J., Yates F. E., Herbst A. L., *Endocrinology*, 1959, 64, 916.

VITO PATRONO

DISPAREUNIA

DISPAREUNIA

F. *dyspareunie*. - I. *dyspareunia*. - T. *Dyspareunie*. - S. *dispareunia*.

Il significato di dispareunia, in senso stretto, è quello di coito doloroso e difficile (gr. *dyspareunos* 'che ha cattivo [dys]-connubio [pareunos]'). L'orientamento moderno tende tuttavia a dare a questa parola un senso più vasto, contrapponendola a *eupareunia*, che è lo svolgimento dell'atto sessuale normale, con completa soddisfazione dei due sessi.

Pertanto accanto alla d. vera e propria conviene almeno ricordare: a) le *apareunie*, col significato di coito impossibile; esse possono trovare la loro causa nell'assenza congenita della vagina, in malformazioni vaginali di diverso tipo, sempre estese e gravi, di origine congenita o acquisita, nell'ermafroditismo, etc.; b) le *emipareunie*, o coito incompleto, che sono legate a modificazioni del canale vaginale per lesioni congenite o acquisite, tuttavia compatibili con la vita sessuale; e infine c) le *parapareunie*, che comprendono tutti i rapporti eterosessuali extravaginali.

Nella d. coesiste in genere frigidità (v.), anche se vi può essere talvolta una certa eccitazione sessuale e molto raramente l'orgasmo. Dalla d. si distingue il vaginismo (v.) in cui non la coabitazione è dolorosa, ma il solo avvicinamento sessuale: il pensiero dell'atto sessuale o il tocco della vulva nel tentativo di un'esplorazione ginecologica possono determinare una contrazione permanente della muscolatura del pavimento pelvico o una occlusione dell'ostio vaginale per la durata di vari minuti.

Walthard descrisse il vaginismo come un processo catatimico di difesa verso il pene in cui, attraverso un aumento simpaticotonico della tendenza contrattile e una stimolazione dello sfintere vaginale, si determinerebbe un riflesso condizionato che potrebbe divenire autonomo.

Psicopatologicamente si rileva, alla base del vaginismo, una inconscia misura di difesa (ignoranza o infantilismo sessuale), un conflitto tra amore e aggressione (conflitto di Brunilde) o più raramente un conflitto tra maternità e sessualità.

Le d. vere e proprie trovano la loro origine in cause numerose e diverse. Si distinguono in: d. *primitive* e d. *secondarie*. Le d. primitive s'iniziano già dai primi rapporti sessuali e possono protrarsi per un tempo più o meno lungo e talora farsi permanenti. All'inizio della vita sessuale si ha quasi sempre una d., che può tuttavia considerarsi come fisiologica, di poco conto e di breve durata; qualche volta, il prolungarsi per un certo tempo di queste d. è legato a una infiammazione ed ulcerazione del solco ninfomeneale, di origine infettiva o diskrasica, che dà alla mucosa vulvare una sensibilità particolare e che guarisce facilmente, come le ragadi anali, con la elettrocoagulazione e l'asportazione delle frange imenali. Le d. secondarie s'instaurano, per cause diverse, dopo un periodo più o meno lungo di contatti normali.

Dispareunie primitive

Spesso alla base delle d. primitive vi sono alterazioni anatomiche; può aversi un insufficiente sviluppo dei genitali esterni o della vagina o del sistema erettile; non è infrequente una d. da duplicità della vagina per malformazione congenita o da presenza di sepimenti o cingoli vaginali; talora si tratta di un'obliquità troppo accentuata della vulva in rapporto al bacino; mentre è abbastanza frequente una d. da retrodeviazione congenita dell'utero, da prolasso di una o di entrambe le ovaie, da ipoplasia uterina associata o meno ad ovarite sclerocistica.

Abbastanza spesso alla base di una d. primitiva non è

rivenibile alcuna causa anatomica. Si parla allora di d. *essenziale*. Questo capitolo rappresenta uno dei più difficili della ginecologia, per la frequente compartecipazione, nella sua genesi, della sfera psichica e affettiva. Può trattarsi di donne, dominate da fantasmi infantili, che si rappresentano il coito come una cosa penosa e molto dolorosa; in altri casi si tratta di moventi legati alla sfera affettiva in donne giunte all'atto sessuale vincendo la propria repulsione per il coniuge o, comunque, senza la spinta amorosa, e il cui corpo si atteggiava inconsciamente a difesa e nelle quali ogni piccolo dolore viene esagerato o ingrandito; ciò può avvenire anche in donne, sia pure normali dal lato affettivo, ma con uno spiccato erotismo psichico e per ciò spesso tendenti ad esagerare ogni piccolo dolore fisico. Non infrequente, infine, la d. legata ad un'eccessiva irruenza o a scarsa esperienza del coniuge, che hanno reso particolarmente dolorosi i primi contatti, dominando la sfera psichica della donna anche in seguito e talora anche dopo che uno o più parti hanno reso più facile l'introito.

Dal lato diagnostico la d. è caratterizzata dalla sede del dolore, che è sempre profondo, mentre l'ingresso nella vagina è poco o punto doloroso. In ciò consiste la differenza fondamentale fra d. e vulvovaginismo. Questo è caratterizzato da una contrattura spastica, spasmodica, dolorosa e involontaria del canale vulvovaginale, che rende difficile e doloroso l'ingresso all'altezza dell'ostio vulvare.

Nella sua forma psichica il vulvovaginismo può ritrovare le stesse ragioni della d. essenziale, essendo come questa di origine cerebrale. La d. può provocare secondariamente una contrattura riflessa di difesa; si ha così un vaginismo dispareunico, che si differenzia dal vaginismo primitivo per il punto di partenza, che è sempre profondo.

Dispareunie secondarie

Questo gruppo comprende le d. stabilitesi secondariamente per cause che comunque modificano il canale vulvovaginale o gli organi vicini.

Queste cause, numerose e diverse, possono essere raggruppate, per schematicità, in alcuni gruppi fondamentali.

Si hanno, in rapporto alla frequenza, anzitutto le d. secondarie a lesioni flogistiche; queste possono aver sede sia alla vulva che alla vagina e alla porzione vaginale del collo; ad etiopatogenesi diversa e ad andamento acuto o cronico, vengono comunque a rendere doloroso il contatto dell'organo maschile con le mucose lese. Le alterazioni flogistiche possono trovarsi all'altezza dei genitali interni, sotto forma di periovarosalpingiti, metriti, ma, soprattutto, pelvipеритонiti, perimetriti posteriori, con o senza deviazioni uterine (soprattutto dolorose le retrodeviazioni), con o senza prolasso degli annessi.

Possono aversi lesioni traumatiche della vagina e della *portio*, come esiti sia di traumatismi veri e propri che di pregressi parti o interventi terapeutici; può infine trattarsi di prolasso uterino, varicocele pelvico, cisti ovariche con prolasso dell'ovaio, neoplasie uterine comprimenti i parametri o riducenti il fornice posteriore.

Una causa abbastanza frequente e non sufficientemente considerata è rappresentata dal gruppo delle lesioni distrofiche di origine ormonale delle mucose vaginali e della *portio*. In questi casi entra in gioco soprattutto una carenza follicolare, che agisce sia sul trofismo delle mucose che sullo stato di elasticità delle parti vaginali.

Sono infine da ricordare le d. secondarie a pratiche anticoncezionali e all'uso del *coitus interruptus*, più frequenti di quanto non venga comunemente ritenuto.

L'indagine semeiologica, generalmente facile per le forme secondarie, mettendo in evidenza la causa determinante, suggerisce l'indirizzo terapeutico. Questo sarà di volta in volta portato alla rimozione della causa stessa, che si tratti di una modificazione congenita o acquisita del canale vaginale, oppure di una forma flogistica genitale o del pavimento pelvico, o infine di una disfunzione trofica o di un'alterazione della statica degli organi genitali.

La negatività nella ricerca della causa determinante, un'indagine anamnestica accurata, eseguita con molto tatto e rivolta sempre anche al coniuge, corredata da ricerche sulla sfera psichica, metteranno in evidenza la forma essenziale della d., talvolta legata, come in un circolo chiuso, al vulvovaginismo e alla frigidezza.

Questo gruppo di d. presenta le maggiori difficoltà per il raggiungimento del successo terapeutico. La terapia, essenzialmente di ordine psichico, deve essere intesa a rimuovere le cause, eminentemente di origine cerebrale, determinanti le sensazioni dolorose, a sedare eventuali stati di eretismo psichico, a liberare infine, l'atto sessuale dalle diverse sovrastrutture che, a mano a mano, erano andate accumulandosi, fino a creare lo stato dispareunico.

V. anche: FRIGIDITÀ; VAGINA; VAGINISMO; VULVA.

Bibliografia

- Malleson J., *Brit. Med. J.*, 1942, 2, 213.
 Malleson J., *Practitioner*, 1954, 172, 389.
 Reiss M., *Psychoendocrinology*, 1958, Grune & Stratton, New York, London.

NINO PASETTO

DISPEPSIA

Γ. *dyspepsie*. - Ι. *dyspepsia*. - Τ. *Dyspepsie*. - S. *dispepsia*.

S'intende per *dispepsia* la manifestazione clinica di disfunzioni digestive gastriche o intestinali non sostenute da lesioni locali anatomicamente dimostrabili.

Mentre un tempo venivano descritte numerose varietà di d. gastrica (gastrosuccorrea continua; gastrosuccorrea periodica; ipersecrezione digestiva; ipercloridria; iposecrezione ed ipochilia primarie; ipertonica ed ipercinesia; ipotonia ed ipocinesia primarie; gastromixorrea; aerogastria) e di d. intestinale (d. da saponi; d. da lattoso; d. da fermentazione e da putrefazione; steatorrea idiopatica; colon irritabile; colopatia mucosa; stipsi e diarrea abituali), prescindendo dalle d. del lattante (v. DIARREA), la migliore conoscenza dell'etiopatogenesi di molte delle affezioni elencate, consentita da nuove acquisizioni, ha imposto la derubricazione delle d. dal ruolo di malattie aventi dignità nosografica distinta, in quello di un mero sintomo di affezioni diverse. È stato infatti possibile precisare l'esistenza, in quasi tutte le forme sovraddescritte, di affezioni causalmente determinanti, vuoi a livello del tratto del canale digerente direttamente interessato, vuoi a carico di altri settori dello stesso apparato digerente (ad es. dello stomaco in caso di d. intestinali; oppure delle vie biliari, del fegato, del pancreas, dell'appendice) o di altri apparati o sistemi (apparato cardiocircolatorio; apparato urinario; sistema endocrino; S.N.C.); con grande frequenza inoltre sussiste un'abnorme stimolazione della secrezione e della cinesi gastrointestinale legata a disordini alimentari o voluttuari (ingestione di eccessive quantità di cibo o di alimenti troppo caldi o troppo freddi; uso abbondante di spezie, alcolici, tè, caffè; tabagismo, etc.) e soprattutto una distonia del sistema nervoso vegetativo conseguente ad instabilità emotiva o a psiconevrosi a sfondo sia ansioso che depressivo. L'importanza del fattore neurodistonico nella genesi delle d. è di tale portata che a

queste è stata adattata da alcuni AA. la dizione di *nevrosi gastriche* e di *nevrosi intestinali*.

Ogni turba della secrezione e della cinesi gastrica può dunque essere praticamente sempre considerata espressione di un'affezione locale (gastrite, ulcera, neoplasie) o di stimoli irritativi di varia origine; unica eccezione a questa regola è forse rappresentata, per il suo carattere di malattia apparentemente idiopatica e a sfondo costituzionale, dalla d. gastrica ipostenica, detta anche ipotonia ed ipocinesia gastrica cronica primaria, sindrome gastrica ipotonica-ipo-cinetica, malattia gastroplosica, etc. La d. ipostenica si manifesta con i sintomi comuni a tutte le forme di d. ipotonico-ipo-cinetica, vale a dire con una sensazione di peso e di tensione epigastrica insorgente precocemente dopo il pasto o seguita da una digestione laboriosa che si giova del decubito laterale destro; è inoltre spesso obiettivabile, con opportune manovre di succussione, un rumore di guazzamento gastrico. Il termine d. gastrica ipertonico-iper-cinetica si riferisce invece ad un corteo sintomatologico assai simile a quello dell'ulcera gastrica o duodenale, accompagnato, se esiste una cospicua ipersecrezione acida, da vomito acquoso acido, stipsi o diarrea (v. anche: GASTRITI; ULCERA GASTRODUODENALE).

Per ciò che concerne le d. intestinali, le sindromi note come colon irritabile, colon spastico, colopatia mucosa, nevrosi colica costituiscono indubbiamente una delle più tipiche evenienze di malattia psicosomatica, in genere riferibile ad una nevrosi d'ansia (v. COLOPATIE FUNZIONALI; COLITI). Anche la stipsi (v.) e la diarrea (v.) abituali, di significato funzionale, sono spesso manifestazioni di psiconevrosi; in altri casi conseguono a cattive abitudini alimentari, ad iperemotività, ad inibizioni evocate da tabù sociali, ad ipovalidità del torchio addominale, etc.

Ancora altre affezioni, un tempo descritte tra le d., vengono oggi inquadrare diversamente. È questo il caso delle *steatorree* definite in passato come « idiopatiche » (con esclusione perciò delle steatorree da insufficienza biliare o pancreatica, da enteropatie organiche, da compromissione dei linfonodi o dei vasi linfatici mesenteriali, da parassitosi o resezioni o fistole intestinali, da stasi portale), che sono ora considerate una varietà adulta dell'enteropatia da glutine già nota come morbo celiaco dell'infanzia: si fa qui astrazione dalla steatorrea della sprue tropicale (v. MALASSORBIMENTO, SINDROMI DA; GEE E HERTER, MALATTIA DI; SPRUE); così come anche dalla « d. da saponi » che altro non è che un'enterite cronica (Hegglin, 1970). Financo alle note d. fermentative e putrefattive viene negato il riconoscimento di un'autonomia nosologica poiché, seppur in qualche caso possa essere incriminato un eccessivo apporto di alimenti fermentabili (amidi, cellulosa) o, rispettivamente, putrescibili (proteine), oppure un dismicrobismo intestinale che abbia condotto ad una abnorme proliferazione della flora batterica fermentativa o di quella putrefattiva, rappresentano in genere un evento secondario prodotto ora da disturbi neurovegetativi, ora da affezioni organiche coinvolgenti la motilità e/o la secrezione gastrointestinale (è spesso in causa un'insufficienza digestiva gastrica — diarrea gastrogena — o pancreatica) e condizionanti l'arrivo nel colon di materiale solo parzialmente digerito e quindi suscettibile di ulteriori modificazioni metaboliche da parte della flora locale. Le fermentazioni abnormi comportano l'eccessiva produzione di gas e di acidi organici irritanti: la controparte clinica è perciò rappresentata da intenso meteorismo, diarrea acida schiumosa (più raramente stipsi), emissione di feci ricche di residui amilacei e di batteri iodofili, dolori addominali, proctite. L'esaltazione dei processi putrefattivi produce invece un meteorismo di grado non rilevante, ma accom-

DISPEPSIA

pagnato da flatulenze fetide e da emissione di feci scure, poltacee, alcaline, di odore intensamente putrefattivo e ricche di fibre carnee indigerite (v. anche: COLOPATIE FUNZIONALI; GASTRITI).

L'unico esempio di genuina d. intestinale, intesa nel senso classico del termine, parrebbe essere rappresentato dalla *d. da lattoso*. Questa, detta anche « diarrea da latte » poiché si manifesta con un'accelerazione del transito intestinale che si presenta dopo l'ingestione di alimenti ricchi di lattoso, quali appunto il latte, è sostenuta da una deficienza congenita, e talora familiare o addirittura razziale, o apparentemente acquisita (viene sempre peraltro postulata l'esistenza di una predisposizione geneticamente determinata) della secrezione di lattasi nel succo enterico (Haemmerli e coll., 1963).

Il termine d. non viene più adoperato nei trattati moderni di pediatria e di gastroenterologia pediatrica (v. *bibliografia*), ed è stato sostituito da quello più generale di « diarree del bambino » (v. DIARREA, *diarrea del bambino*).

Bibliografia

- Durand P., Dahlquist A. et al., *Disorders Due to Intestinal Defective Carbohydrate Digestion and Absorption*, 1964, Pensiero Scientifico, Roma.
Haemmerli U. P., Kistler H. et al., *Helv. Med. Acta*, 1963, 30, 693.
Heggin R., *Diagnosi differenziale delle malattie interne*, II, 1970, Universo, Roma.
Silverman A., Roy C. C., Cozzetto F. J., *Pediatric Clinical Gastroenterology*, 1971, Mosby, St. Louis.
Spiro H. M., *Clinical Gastroenterology*, 1970, Collier-McMillan, London.

GIUSEPPE O. NENCI

DISPLASIA

F. *dysplasie*. - I. *dysplasia*. - T. *Dysplasie*. - S. *displasia*.

S'intende per displasia (Orth) un'alterazione nella composizione cellulare di organi e tessuti. In un'accezione più comprensiva questo termine può anche significare variazioni soltanto quantitative del numero degli elementi morfologici che compongono un tessuto o un organo, cioè può comprendere anche quelle condizioni che più specificamente vanno col nome di ipo- e di iperplasia; ma in un'accezione più ristretta si indicano con d. le variazioni qualitative degli elementi morfologici, accompagnate o meno da variazioni quantitative. Del resto, nella realtà concreta, non è facile esemplificare fenomeni di ipo- o di iperplasia non accompagnati in qualche misura da alterazioni qualitative e quindi da note di d.

Le differenze fra i molteplici tessuti dell'organismo animale (e vegetale) si stabiliscono durante l'ontogenesi per il noto processo della differenziazione e per quello della modulazione cellulare. Quest'ultima (Weiss) rappresenta piuttosto una fluttuazione fisiologica del modo di essere delle cellule, dipendente dalle condizioni ambientali, variabile, quindi, da distretto a distretto dell'organismo e da momento a momento; pertanto s'intendono come vere d. prevalentemente quelle modificazioni durevoli che interessano la differenziazione, in minor misura quelle coinvolgenti soltanto fenomeni di modulazione. Tuttavia tale distinzione, almeno in patologia, appare scolastica poiché, ad es., nel campo dei tumori che, a buon diritto, può essere compreso in quello più generale della d., si hanno neoformazioni con profonde e multiple deviazioni della differenziazione, le quali sono, tuttavia, neoformazioni benigne, mentre ne esistono altre in cui si potrebbe parlare, a livello morfologico cellulare, di sole variazioni di modulazione e tuttavia trattasi di neoformazioni maligne.

Gli AA. del periodo di fastigio della patologia cellulare hanno introdotto numerosi termini per distinguere varie forme della d. Questa è stata anche denominata *eteroplasia* (Schridde). Si è chiamata *metaplasia* la trasformazione, nell'adulto, di un tessuto ben caratterizzato in un altro pure specificamente definito. Tuttavia la maggior parte o la totalità degli esempi, compresi quelli di formazione di tessuto osseo in seno al comune connettivo, è rappresentata da fenomeni di differenziazione, sia pure cospicua, all'interno di un tessuto, mai di trapasso di un tessuto in un altro di origine diversa. Spesso si tratta di un proseguimento evolutivo o differenziativo (più precisamente un'accomodazione o modulazione), come la trasformazione cornea di un epitelio pavimentoso non corneificante di fronte ad un ambiente diverso e incongruo: ad es., la corneificazione della mucosa della *portio* nel prolasso uterino o della pelvi renale o della vescica, anche qui in condizioni di ectopia. Queste trasformazioni hanno ricevuto il nome di *prosoplasia*, indicandosi con ciò modificazioni non propriamente metaplastiche, ma determinatesi secondo una linea direttiva evolutiva assai vicina a quella normale, e per il raggiungersi di un grado immediatamente successivo nella linea differenziativa propria del tessuto. In concreto, gli esempi di questa variante si limitano solo alle epidermizzazioni e alle corneificazioni delle mucose, così come ad alcune modificazioni fibrosiche del connettivo. A questo gruppo appartengono le comuni leucoplachie, importanti come lesioni precancerose.

Quando si tratti di trasformazioni dette metaplastiche, cioè, secondo la definizione data sopra, di trasformazioni di un tessuto in un altro, sia pure vicino ma diverso, ciò può avvenire sia che il tessuto in questione si trovi in attività proliferativa (ad es.: rigenerativa), ed è il caso di gran lunga più frequente, sia che esso si trovi in apparente quiete riproduttiva. In quest'ultimo caso il fenomeno può essere spiegato ammettendo la preesistenza di isolette di tessuto diverso in mezzo a quello ordinario di una data sede (ad es.: epitelio pavimentoso nella mucosa gastrica). Ma non v'è dubbio che la proliferazione rigenerativa o quella sollecitata da particolari ormoni costituiscono le occasioni più importanti di una deformazione del piano strutturale e quindi di una d. Fenomeni displastici e metaplastici notevolissimi si incontrano, naturalmente, nei tessuti tumorali. Una interessante metaplasia in tessuto osseo si osserva sperimentalmente nel rene per legatura del peduncolo e nei trapianti della mucosa vescicale.

Alterazioni a carattere displastico si hanno in tutti quei disturbi endocrini che coinvolgono ghiandole influenzanti l'accrescimento e la differenziazione dei tessuti. Esempi di queste condizioni di d. sono l'acromegalia, il gigantismo, il nanismo ipofisario e tiroideo, le distrofie adipose, etc. Altre condizioni displastiche sono, come l'acondroplasia, a carattere ereditario o per assunzione di farmaci da parte della gestante (talidomide, v. EMBRIOTTORIA).

MASSIMO ALOISI

DISPLASIA FIBROSA DELLE OSSA

F. *dysplasie fibreuse des os*. - I. *fibrous dysplasia of bone*. - T. *fibröse Knochendysplasie*. - S. *displasia fibrosa*.

Definizione e generalità

La displasia fibrosa delle ossa [d.] è una osteodistrofia pseudocistica a carattere benigno, con osteolisi e fibrosi delle diafisi.

Può decorrere isolata, e in questo caso viene chiamata

anche malattia di Jaffé e Lichtenstein, dagli AA. che per primi l'hanno descritta; può anche associarsi ad alterazioni extrascheletriche, pubertà precoce e aree di iperpigmentazione cutanea e costituire la sindrome di McCune e Albright.

Attualmente si tende ad unificare le due malattie, considerando la malattia di Jaffé e Lichtenstein come la varietà monosintomatica della sindrome di Albright, in quanto quest'ultima può decorrere in assenza di qualcuno dei sintomi principali (Berardinelli).

Malattia di Jaffé e Lichtenstein

È stata descritta sotto diverse denominazioni: osteoporosi deformante giovanile, osteofibromatosi cistica, osteodistrofia fibrosa unilaterale, osteite fibrosa disseminata, osteite fibrosa a focolai multipli, fibromatosi cistica dello scheletro, polioosteite fibrosa unilaterale, osteodistrofia fibrosa locale.

Compare nella 2^a e 3^a infanzia e nell'adolescenza; raramente è stata riscontrata familiarità (Berardinelli).

Etiopatogenesi

Esclusa la patogenesi neoplastica e infiammatoria, questa malattia fu variamente inserita nelle reticolosi benigne o granulomatoze, o nella neurofibromatosi, oppure considerata una reazione displastica del tessuto connettivo (Frame e coll.) o come lo stadio cicatriziale di un granuloma lipoideo o la conseguenza di una lesione dell'ipotalamo (Albright) o l'esito di un'emorragia con produzione di un ematoma intraosseo o successiva evoluzione fibrosa. La d. fibrosa è tuttora considerata come l'espressione di un'alterazione del mesenchima (Lichtenstein), probabilmente causata da vari fattori traumatici, neuroendocrini, simpatici, che producono alterazioni circolatorie e trofiche locali, con neoproduzione di tessuto fibroso che sostituisce il tessuto osseo e ricolma la cavità midollare.

Anatomia patologica

Una d. fibrosa o fibrocistica, localizzata o disseminata, più spesso unilaterale, caratterizza questa malattia. Le ossa lunghe appaiono deformate, ingrossate, incurvate, allargate; quelle piatte sono rigonfie.

Le alterazioni interessano la diafisi e la metafisi; l'epifisi e le superfici articolari sono indenni.

La struttura ossea è sovvertita per rottura dell'equilibrio tra i processi osteoblastici e quelli osteoclastici: le trabecole ossee scompaiono per un processo di riassorbimento lacunare; la proliferazione fibroblastica del midollo è spiccata e invade anche il tessuto compatto.

La corticale, talora con margini alterati, è assottigliata, sino allo spessore di una sottile lamella. La cavità midollare è slargata e ripiena di tessuto fibroso grigio-biancastro, di consistenza spugnosa, scarsamente vascolarizzato, costituito da cellule fusiformi, disposte a fasci, con nuclei ovalari lievemente colorati, e contorni citoplasmatici poco netti; questo tessuto, che costituisce la sostanza spongiosa, talora è inframezzato da esili trabecole di osso neoformato, scarsamente calcificato al centro, con bordi osteoidi per l'incompleto svolgimento del processo osteoblastico; inoltre nel tessuto fibroso si rinvengono, sparse, cisti di varia grandezza, a contenuto liquido; i focolai emorragici sono rari; dal centro della cavità midollare il tessuto fibroso si estende in periferia sino ad invadere i canali di Havers ed è delimitato da un cerchio di tessuto osseo, denso e irregolare, che si continua, senza un limite netto, con il tessuto osseo normale circostante; questo cerchio originerebbe dalla compressione e dallo stipamento delle lamelle ossee circostanti.

Le ossa della base cranica sono ispessite per un processo di osteosclerosi della diploe e del tavolato esterno; l'osteosclerosi può interessare anche i seni nasali accessori. Le ossa della volta cranica presentano invece alterazioni di tipo displastico.

Quadro clinico

È caratterizzato da dolori, deformazioni e fratture patologiche.

I dolori non sono intensi; più spesso vi è una dolenzia spontanea o provocata dalla pressione digitale, a livello della lesione; quando è leso l'arto inferiore vi può essere zoppia. Il dolore può essere prodotto da compressione nervosa.

Le ossa lunghe, soprattutto il femore e la tibia, s'incurvano, a causa della diminuita resistenza, deformandosi talora in modo notevole; (deformità a pastorale della estremità prossimale del femore, a lama di sciabola della tibia). La *coxa vara* è frequente. La leontiasi ossea compare quando è compromesso il massiccio craniofacciale.

Raramente, alla palpazione dell'osso, si apprezza nelle zone colpite una tumefazione, di consistenza dura.

Le fratture compaiono o spontaneamente, soprattutto nel segmento prossimale del femore, o in seguito ad un lieve trauma; possono essere singole o multiple e tendono a recidivare nella stessa sede; in genere si consolidano regolarmente, ma talora possono riparare con un callo osseo esuberante, di origine periosteale, e consolidarsi in posizione incurvata, derivandone deformità scheletriche; la mineralizzazione è tardiva.

Talora è l'esame radiologico, praticato in occasione di una frattura, che rileva l'esistenza della d., decorsa asintomatica.

Le ossa sono lese con il seguente ordine decrescente di frequenza: femore, tibia, omero, radio, ossa della volta cranica, mascellare, bacino, coste, falangi; anche le vertebre, le scapole, le clavicole, i metacarpi, i peroni possono essere lesi. A seconda del numero delle ossa e del lato colpito si parla di tipo monostotico, diostotico, polio-stotico, monomelico, bimelico, unilaterale, bilaterale.

Le masse muscolari sono leggermente ipotrofiche.

I segni radiologici sono caratteristici. Le ossa lunghe possono essere incurvate notevolmente o deformate; l'osso, in corrispondenza della lesione, appare slargato, come soffiato; il diametro trasverso può essere aumentato sino a 1,5 cm rispetto all'omologo controlaterale indenne. La normale trabecolatura ossea è scomparsa; la trasparenza midollare è aumentata o sono presenti aree di rarefazione di forma e grandezza variabili; il canale midollare è slargato, la decalcificazione è molto evidente. La diafisi presenta formazioni di tipo cistico, suddivise da sepiamenti ossei in concamerazioni. La corticale è assottigliata, interrotta in caso di frattura. L'osso circostante alle zone lese è addensato e stipato, ma di struttura normale.

Un aspetto fibrocistico, a chiazze di rarefazioni confluenti, si ritrova nelle ossa piatte. Le ossa della base cranica e del massiccio facciale sono addensate e ispessite; la diploe e il tavolato esterno sono sclerotici.

Carattere differenziale importante è l'assenza di osteoporosi diffusa, peculiare dell'iperparatiroidismo.

La diagnosi differenziale va posta, nella forma monostotica, con il fibroma osteogenetico, la cisti ossea solitaria, il granuloma eosinofilo delle ossa, l'osteosarcoma; nella forma polio-stotica con il morbo di Paget, l'iperparatiroidismo, il mieloma e la malattia di Hand-Schüller-Christian.

La d. fibrosa s'inizia nella fanciullezza e si evolve molto lentamente, con alterni periodi di miglioramento spontaneo e di peggioramento; la durata è lunga, sino a 20 anni (Lichtenstein); le condizioni generali permangono buone. La degenerazione sarcomatosa è eccezionale. Alla fine dell'adolescenza la malattia di solito guarisce spontaneamente.

Sindrome di McCune e Albright

Colpisce quasi esclusivamente il sesso femminile, in quanto l'ipotalamo leso stimolerebbe l'ipofisi a produrre quantità aumentate di ormone follicolostimolante (Albright) e solo eccezionalmente i maschi (Fiocca e coll.; Branciforte e Franz). I primi sintomi compaiono nel 1°-2° decennio, ma talora più precocemente, finanche alla nascita.

Etiopatogenesi

I rapporti intercorrenti tra le tre componenti del quadro morboso non sono ben definiti: non è ancora chiarito se la d. fibrosa costituisca il fenomeno primario, rispetto al quale la pubertà precoce e la iperpigmentazione cutanea sarebbero sintomi accessori, in quanto in qualche caso la d. è comparsa dopo gli altri due sintomi (Ferrante), né è stato confermato che l'ispessimento delle ossa della base cranica, comprimendo l'ipotalamo, possa essere responsabile degli altri segni, soprattutto della pubertà precoce (Albright). L'ipotesi più verosimile fa presumere che la sindrome sia da ricondurre o ad un difetto di sviluppo del mesoectoderma nella vita embrionale (Thannhauser), o ad un'alterazione primitiva del S.N.C., presumibilmente della regione ipotalamica, da ittero nucleare, encefalite. A favore dell'ipotesi malformativa deporrebbe il riscontro, in un caso, di ipoevolutismo di uno dei corpi mammillari con presenza di nucleo accessorio nel tessuto adiacente (McMahon). Un aumento della secrezione, da parte dell'ipofisi, dell'ormone melanofoforo, sarebbe responsabile dell'iperpigmentazione cutanea. Il reperto di alterazioni di vario tipo a carico delle ghiandole endocrine: tiroide, surreni, ipofisi, ovaia, ha fatto prospettare una patogenesi endocrina. Un'anomalia genica sarebbe alla base della sindrome secondo Bauer, ma i cromosomi sono apparentemente normali.

Quadro clinico

I tre segni peculiari sono le alterazioni ossee, la pubertà precoce e le aree di iperpigmentazione cutanea.

Le alterazioni ossee consistono in una d. fibrosa con caratteristiche anatomopatologiche, cliniche e radiologiche



Fig. 1. Sindrome di Albright in una bambina di 5 anni con iperpigmentazione a chiazze della cute, distrofia fibrosa dello scheletro, maturazione accelerata, pubertà precoce. Si riscontra una fibrosi cistica di tutte le ossa degli arti superiori. Lo sviluppo scheletrico si avvicina a quello di una fanciulla di 12 anni. (Da Caffey).

identiche a quelle già descritte per la malattia di Jaffé e Lichtenstein.

L'iperpigmentazione cutanea è il sintomo di primo rilievo, talora presente sin dalla nascita: in corrispondenza del volto, della nuca, del dorso, dei lombi, degli arti, si rilevano vaste aree di pigmentazione melanica, color bruno scuro, a limite netto sulla linea mediana, frastagliate negli altri margini, che, col passare degli anni, aumentano di estensione, ma non di numero; talora si dispongono sui tratti di cute che ricoprono le lesioni ossee; in genere sono unilaterali; sono causate da un accumulo di melanina nello strato basale dell'epidermide, più raramente nello strato granuloso, mentre il derma è indenne; le mucose sono eccezionalmente interessate (Branciforti e coll.). Una iperpigmentazione cutanea, di vario grado, può essere riscontrata anche nei genitori (Berardinelli).

I segni di pubertà precoce, o meglio di precocità sessuale, compaiono sin dai primi mesi di vita, talora nel neonato (Hackett e coll.; Ferrante), sotto forma di emorragie vaginali, di tipo mestruale, della durata di 2-4 giorni, ad intervalli di settimane o mesi, con cicli irregolari; si tratta di una pubertà precoce vera, isosessuale.

I caratteri sessuali secondari si sviluppano precocemente, nel 2°-3° anno di vita, seppure in ritardo rispetto alle mestruazioni, con ingrossamento del seno e delle areole mammarie e comparsa di peluria al pube e alle ascelle.

Nei maschi sono stati osservati segni di spermatogenesi precoce con tubuli seminiferi ripieni di spermatozoi (Benedict) o di femminilizzazione con ginecomastia, sistema pilifero a disposizione femminile, testicoli piccoli (Albright); i segni di pubertà precoce sono meno spiccati.

L'escrezione urinaria delle gonadotropine, degli estrogeni, del pregnandiolo può risultare aumentata (Orsini e Campea; Panicucci e coll.; La Grutta e coll.; Husband e coll.); anche i 17-chetosteroidi urinari sono talvolta aumentati (Taccone e Pellini; La Grutta e coll.).

L'esame colpocitologico dimostra una stimolazione estrinica (Carletti e coll.; Orsini e Campea; La Grutta e coll.). La pelvigrafia può evidenziare un aumento del volume delle ovaie (Orsini e Campea) o dell'utero (Carletti e coll.). I reperti di cisti ovarica, da taluni ritenuta secondaria alla pubertà precoce, sono frequenti. I follicoli sono in vari stadi di maturazione, ma i corpi lutei sono assenti (Benedict).

La calcemia è aumentata nel 20% dei casi segnalati; la fosforemia è ridotta nel 40% dei casi (Carletti e coll.); la fosfatasi alcalina è aumentata; la colesterolemia è raramente aumentata (Mughini e Nunnari).

La sindrome di Albright può associarsi ad altre malattie: iperparatiroidismo (Benedict); ipertiroidismo (McCune, Benedict); acromegalia; diabete mellito; distrofia adiposogenitale; fibromi e fibromixomi dei tessuti molli, muscoli e tendini in prossimità dell'osteopatia, miosite ossificante (Frame e coll.), e a malformazioni varie: mongolismo, cardiopatia congenita, cataratta congenita.

L'accrescimento staturale e ponderale è anticipato; la maturazione scheletrica è accelerata; i nuclei di ossificazione si sviluppano in anticipo e l'età ossea è superiore a quella anagrafica, ma la statura finale è inferiore alla norma per precoce saldatura delle cartilagini.

Le alterazioni evolvono lentamente; l'iperpigmentazione cutanea tende a estendersi; alla pubertà precoce segue una normale maturazione gonadica e le donne possono portare a termine regolari gravidanze (Albright).

Alterazioni visive con esoftalmo possono conseguire a compressione del nervo ottico per lesioni della regione

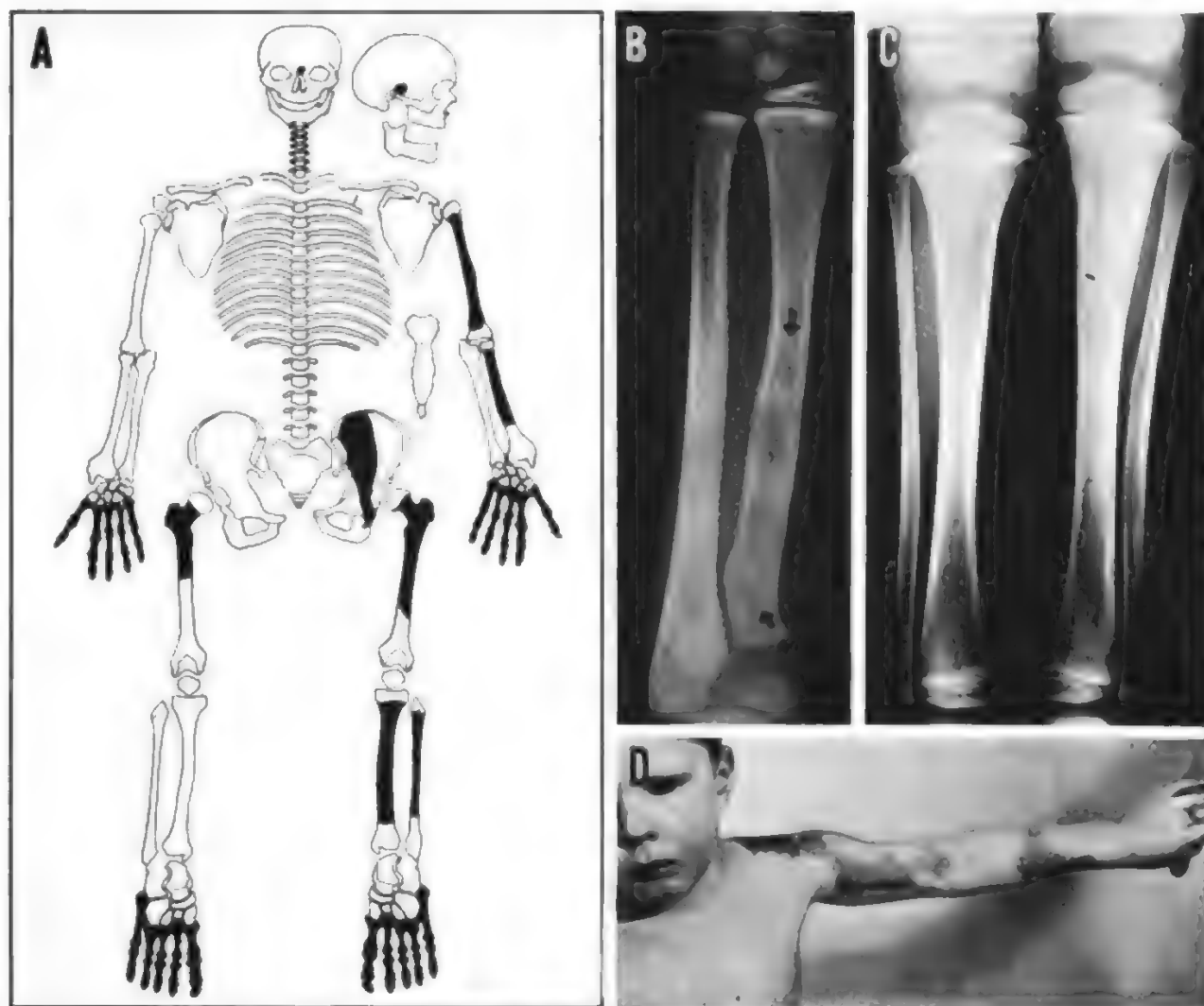


Fig. 2. Sindrome di Albright in un bambino di 3 anni. A) Mappa dello scheletro che presenta un'interessamento a chiazze prevalente dal lato sinistro. B) Avambraccio in cui si osserva una dilatazione ed una rarefazione a tipo cistico del radio sinistro. C) Arti inferiori: si rileva una rarefazione striata dell'estremità prossimale della tibia sinistra ed un ingrandimento ed allungamento della sua diafisi rispetto alla tibia destra. Anche il terzo medio del peroneo sinistro è irregolarmente osteoporotico e dilatato. D) Iperpigmentazione limitata al braccio e alla spalla sinistri. (Da Caffey).

periorbitaria (D'Oelsnitz e coll.), o per sclerosi della base cranica.

La pubertà precoce impone la diagnosi differenziale con la pubertà precoce costituzionale o da esiti di encefalite, con l'iperplasia e i tumori surrenalici, con i tumori dell'ipotalamo, *tuber cinereum*, pineale, ovaio, con il corionepitelioma; le alterazioni ossee e l'iperpigmentazione cutanea orientano agevolmente la diagnosi.

La prognosi è buona *quoad vitam*, ma alle fratture possono conseguire deformità e la statura definitiva è inferiore alla norma.

La d. fibrosa e l'iperpigmentazione non si giovano attualmente di una terapia.

Le fratture vanno ridotte e immobilizzate, le deformità corrette con osteotomie.

Il trattamento con acetato di medrossiprogesterone, in dosi di 125 mg intramuscolo ogni 7-15 giorni, induce una riduzione del seno e la scomparsa delle mestruazioni; la peluria pubica e l'accelerato accrescimento staturale non sono influenzati (David e coll.).

Bibliografia

- Albright F., Butler A. M. et al., *New Eng. J. Med.*, 1937, 216, 727.
 Albright F., *J. Clin. Endocr.*, 1947, 7, 307.
 Bauer J., *Constitution and Disease. Applied Constitutional Pathology*, 1942, Grune & Stratton, New York.
 Benedict P. H., *Metabolism*, 1962, 11, 30.
 Berardinelli W., *J. Clin. Endocr.*, 1950, 10, 1499.
 Branciforti S., Franz A., *Chir. Organi Mov.*, 1953, 39, 355.
 Caffey J., *Diagnostica radiologica pediatrica*, 1961, Sansoni, Firenze.
 Carletti B., Kehyayan E., *Minerva Pediat.*, 1962, 14, 159.
 Cocuzza S., Sacerdote A., Ferrando T., *Minerva Pediat.*, 1972, 24, 141.
 De Fra M., *Minerva Pediat.*, 1964, 16, 16.
 D'Oelsnitz M., Beale J. et al., *Pédiatrie*, 1969, 24, 470.
 David M., Bovier-Lapierre M., Sempé M., *Pédiatrie*, 1972, 27, 623.
 Ferrante L., *Acta Paediat. Latina*, 1956, 9, 129.
 Ferrante L., Peressini A., *Acta Paediat. Latina*, 1956, 9, 263.
 Fiocca S., Baregazzi P. D., *Arch. Chir. Ortop.*, 1952, 17, 475.
 Frame B., Azad N., Reynolds A., *Amer. J. Dis. Child.*, 1972, 124, 120.
 Hackett L. Y., Albany N. Y., Christopherson W. M., *J. Pediat.*, 1949, 35, 767.

DISPLASIA FIBROSA DELLE OSSA

- Husband P., Snodgrass G., *Amer. J. Dis. Child.*, 1970, 119, 164.
 La Grutta A., Balsamo V., Arcara G., *Minerva Pediat.*, 1965, 17, 62.
 Lichtenstein L., *Arch. Surg.*, 1938, 36, 874.
 Lichtenstein L., Jaffé H. L., *Arch. Path.*, 1942, 33, 777.
 McCune D. J., *Amer. J. Dis. Child.*, 1936, 52, 743.
 Mughini L., Munnari A., *Riv. Pediat. Siciliana*, 1958, 12, 239.
 Orsini M., Campea L., *Pediat. Int.*, 1963, 13, 58.
 Panicucci F., *G. Clin. Med.*, 1967, 48, 122.
 Petermann M. G., *J. Pediat.*, 1956, 49, 719.
 Pugh D., *Arch. Intern. Med.*, 1945, 75, 357.
 Taccone G., Pellini M., *Minerva Pediat.*, 1956, 8, 745.
 Thannhauser S. J., *Medicine*, 1944, 23, 105.

GUGLIELMO PASSARO

DISPLASIE OSSEE CONGENITE: v. CONDRO-OSTEO-DISPLASIE GENOTIPICHE (IV, 884).

DISPLASIE VASCOLARI

Sin.: angiодисplasie; malformazioni vasali. - *Fr.* *dysplasies vasculaires*. - *I.* *vascular dysplasias*. - *T.* *Blutgefäßendysplasien*. - *S.* *displasias vasculares*.

SOMMARIO

Definizione (col. 367). - **Etiologia** (col. 367). - **Morfogenesi** (col. 367). - **Anatomia patologica** (col. 368): *Amartomi vascolari*. - *Displasie troncolari*. - *Angiodisplasie miste emolinfatiche*. - **Clinica** (col. 377): *Angiodisplasie somatiche (arti)*. - *Angiodisplasie viscerali*.

Definizione

Con il termine displasie vascolari (o angiодисplasie) s'intendono tutte le alterazioni congenite dei vasi, siano essi capillari o tronchi, ematici o linfatici, in qualsiasi sede dell'organismo.

Etiologia

L'etiologia non è ereditaria, salvo rare eccezioni. Nella maggioranza dei casi si può invece dar credito ad ogni causa in grado d'interferire durante la gestazione sul normale sviluppo intrauterino del sistema vasale. Da caso a caso possono avere importanza i più vari fattori infettivi (virali) ■ tossici, traumatici o meccanici (compressioni), endocrini o carenziali (ipovitaminosi A), etc. La *noxa* può intervenire in qualsiasi momento dello sviluppo, arrestando o alterando i normali processi morfogenetici, e a ciò è dovuta l'estrema variabilità delle angiопatie malformative. Quanto più precoce e duratura è la *noxa* disembrionogenetica, tanto più estesa e grave sarà la malformazione.

Morfogenesi

Il normale sviluppo del sistema vasale deriva da due diversi stimoli morfogenetici. Il primo è dato dalle naturali proprietà organizzatrici e differenziatrici dell'embrione (*teoria degli induttori di Spemann*, 1927). Il secondo è dato dalla spinta evolutiva del circolo: la velocità del flusso, la tensione della parete vasale e la pressione sanguigna causano rispettivamente la dilatazione del lume vasale, l'ispessimento della parete e la formazione di nuovi capillari (*leggi di Thoma*, 1893).

Normalmente, sotto l'azione di questi stimoli, si ha una successione di fenomeni istogenetici (*stadi di Woollard*, 1922):

- a) fusione delle primitive *isole* di cellule mesenchimali angiоformatrici in masse sinciziali che si colliquano nel loro interno per assumere la struttura dei capillari (*stadio capillare*);
- b) coalescenza di più capillari in una rete di vasi di maggior calibro (*stadio retiforme*);
- c) formazione dei veri e propri tronchi vasali (*stadio dei tronchi definitivi*).

In ogni fase accanto ai processi di sviluppo avvengono fenomeni regressivi a carico delle eccedenze inutilizzate.

In ognuna di queste tappe morfogenetiche la *noxa* può intervenire producendo la lesione malformativa iniziale (fig. 1). Gli errori disontogenetici possono essere:

- a) *distacco di gemme vascolari* (*amartomi* capillari, venosi, arterovenosi);
- b) *persistenza di canali anastomotici* (*fistole* arterovenose congenite di vario calibro: a piccolo o a grande *shunt*);
- c) *malformazioni troncolari*: agenesie, anomalie soprannumerarie, errori « di rifinitura » (stenosi, ectasie, assenza di apparati valvolari nelle vene, etc.).

Una volta costituitasi, la primitiva lesione malformativa ha uno sviluppo naturale per tutta la durata dell'accrescimento corporeo, ma può anche avere uno sviluppo abnorme o addirittura mostruoso se è soggetta ad un'esaltazione dello stimolo emodinamico attraverso comunicazioni più o meno ampie e numerose col circolo. Talora nella vita postnatale possono verificarsi improvvisi aggravamenti per fattori ormonali (pubertà, gravidanze) ■ iperemia flogistica che aumentano la spinta emodinamica da parte del flusso efferente, o per traumi occasionali che portano alla rottura dei sepiamenti fra circolo arterioso e circolo venoso nel contesto della malformazione.

Anatomia patologica

È da premettere che assai numerose e imprevedibili sono le varietà di passaggio tra le diverse forme descritte di angiодисplasie, e spesso le più disparate malformazioni si trovano associate nello stesso individuo. Le più esaurienti documentazioni anatomocliniche sono illustrate nei lavori di Malan e Puglionisi e nelle monografie di Goidanich e Campanacci e di Giampalmo. La seguente classificazione di angiодисplasie ricalca nelle sue linee essenziali l'inquadramento nosografico prospettato da Puglionisi in relazione alle angiодисplasie degli arti, che è il più comunemente seguito (tab. I).

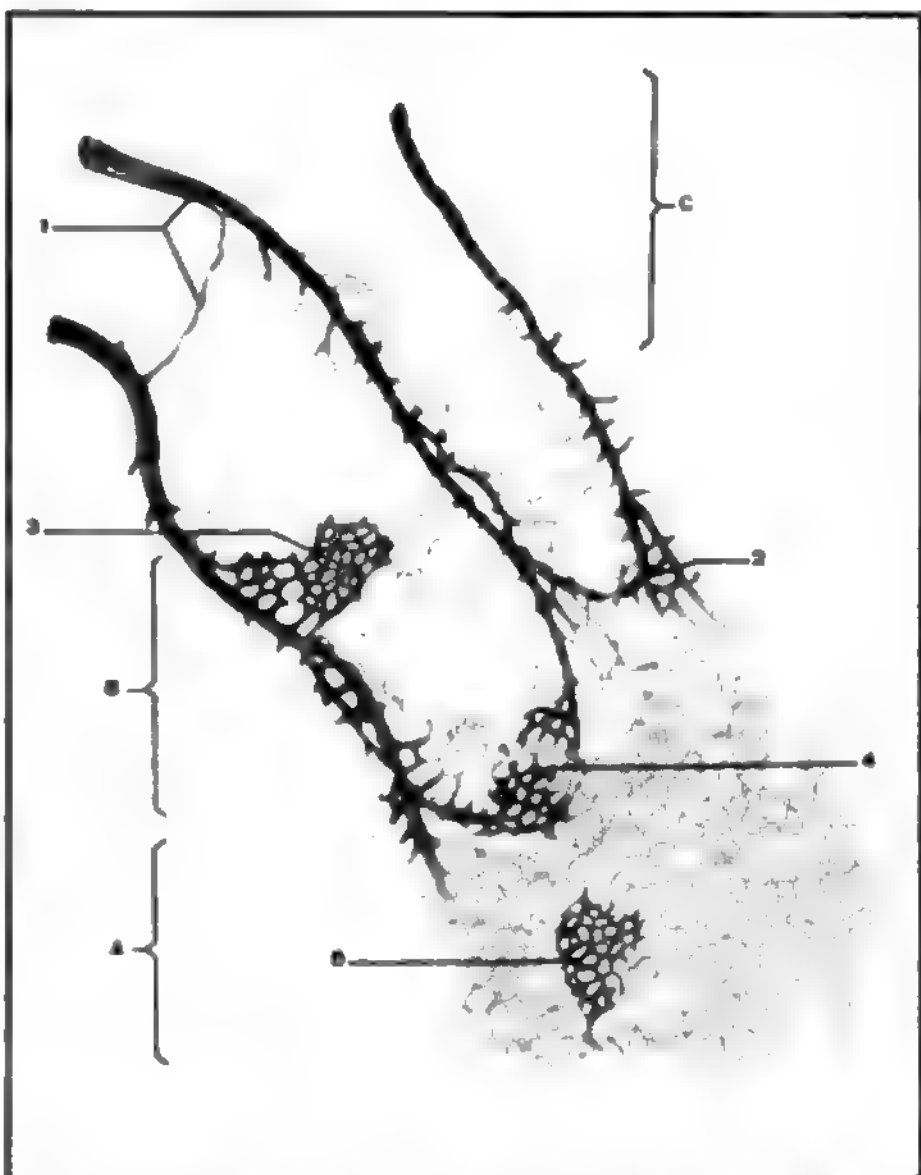


Fig. 1. Morfogenesi delle angiодисplasie: A) stadio della rete capillare; B) stadio retiforme; C) stadio della formazione dei tronchi. 1) Fistola arterovenosa tronculare fra arteria e vena di calibro cospicuo; 2) fistola arterovenosa tronculare fra vasi di piccolo calibro; 3) amartoma venoso; 4) amartoma arterovenoso; 5) amartoma capillare. (Da A. Puglionisi).

TAB. I. DISPLASIE ED AMARTIE VASCOLARI CONGENITE DEGLI ARTI

(Da Puglionisi, 1967)

A) <i>Displasie arteriose</i> : agenesie; arterie anomale; stenosi; arteriectasie; etc.							
B) <i>Amartie capillari</i> (emangiomi capillari malformativi): nevo flammeo, angioma tuberoso, angiocavernoma semplice, angiomatosi trombocitopenica di Kasabach e Merritt							
C) <i>Displasie arterovenose</i>	{	Fleboarteriectasia genuina di Weber					
		<table><tr><td rowspan="2">{</td><td>Fistole arterovenose congenite [FAVC]</td><td><table><tr><td>FAVC a grande <i>shunt</i> arterovenoso, diffuse o circoscritte. Forma tipica: aneurisma cirsoideo</td><td rowspan="2">{</td><td rowspan="2">1) Sindrome di Klippel e Trénaunay con FAVC 2) Varici arteriali di Pratt e forme affini</td></tr><tr><td>FAVC a piccolo <i>shunt</i> arterovenoso (FAVC microscopiche)</td></tr></table></td></tr></table>	{	Fistole arterovenose congenite [FAVC]	<table><tr><td>FAVC a grande <i>shunt</i> arterovenoso, diffuse o circoscritte. Forma tipica: aneurisma cirsoideo</td><td rowspan="2">{</td><td rowspan="2">1) Sindrome di Klippel e Trénaunay con FAVC 2) Varici arteriali di Pratt e forme affini</td></tr><tr><td>FAVC a piccolo <i>shunt</i> arterovenoso (FAVC microscopiche)</td></tr></table>	FAVC a grande <i>shunt</i> arterovenoso, diffuse o circoscritte. Forma tipica: aneurisma cirsoideo	{
{	Fistole arterovenose congenite [FAVC]	<table><tr><td>FAVC a grande <i>shunt</i> arterovenoso, diffuse o circoscritte. Forma tipica: aneurisma cirsoideo</td><td rowspan="2">{</td><td rowspan="2">1) Sindrome di Klippel e Trénaunay con FAVC 2) Varici arteriali di Pratt e forme affini</td></tr><tr><td>FAVC a piccolo <i>shunt</i> arterovenoso (FAVC microscopiche)</td></tr></table>		FAVC a grande <i>shunt</i> arterovenoso, diffuse o circoscritte. Forma tipica: aneurisma cirsoideo	{	1) Sindrome di Klippel e Trénaunay con FAVC 2) Varici arteriali di Pratt e forme affini	
	FAVC a grande <i>shunt</i> arterovenoso, diffuse o circoscritte. Forma tipica: aneurisma cirsoideo	{	1) Sindrome di Klippel e Trénaunay con FAVC 2) Varici arteriali di Pratt e forme affini				
FAVC a piccolo <i>shunt</i> arterovenoso (FAVC microscopiche)							
D) <i>Amartie arterovenose</i>	{	Angiomi arterovenosi, a grande <i>shunt</i> , unici o multipli (angiomi arteriosi racemosi) Angiomi diffusi arterovenosi (angiomatosi arterovenosa)					
E) <i>Displasie venose</i>	{	Flebectasie semplici superficiali, varici congenite Flebectasie ed anomalie venose superficiali e profonde (sindrome di Klippel e Trénaunay) Flebectasia diffusa genuina di Bockenheimer					
F) <i>Amartie venose</i>	{	Angiomi venosi Angiomatosi venosa Angiomatosi venosa osteolitica					
G) <i>Angiodisplasie miste</i>	{	Emolinfangectasie Emolinfangiomatosi					

Amartomi vascolari

Con questo termine s'intendono, secondo l'originario concetto di Albrecht (gr. *amartēma* 'errore'), le formazioni anomale derivanti per « errore » da uno sviluppo autonomo di gemme del primitivo abbozzo vascolare.

Il termine *amartia* è strettamente connesso al carattere disontogenetico della displasia e in pratica indica una *malistribuzione* di tessuti già normalmente esistenti nella stessa regione (al contrario della *coristia*, che invece indica la presenza di un tessuto in un organo che di norma ne è sprovvisto: ad es., tessuto pancreatico nella mucosa gastrica, milze sucenturiate nel pancreas, tiroidi o paratiroidi nel timo, etc.).

Anche i *nevi* sono amartie cutanee, per malistribuzione ed eccesso di tessuto pigmentoso su base malformativa, spesso con marcata iperplasia vascolare (*nevi vascolari*).

L'*amartomatosi* è la forma diffusa o multicentrica dell'amartia.

L'*amartoma* richiama più direttamente l'evoluzione iperplastica insita nelle malformazioni, in quanto tessuto disontogenetico dotato di capacità proliferativa per tutta la durata, e non oltre, dell'accrescimento corporeo.

Il termine *angioma* dovrebbe indicare soltanto le neoformazioni vascolari dotate di accrescimento tumorale benigno, pertanto non limitato al periodo di accrescimento corporeo e caratterizzato da note istologiche di non completa maturità; tuttavia, dato che nella quasi totalità dei casi i tumori vasali riconoscono una genesi malformativa, i termini *angioma* e *amartoma* vascolare sono divenuti sinonimi nell'uso corrente. Vi sono però casi in cui la proliferazione cellulare è di tipo francamente neoplastico (emangioendotelioma, emangiopericitoma, tumore glomico o angioneuroma); se poi l'accrescimento è maligno, e vi sono atipie cellulari, si parla di *amartoblastoma* o *angiosarcoma* (emangioendotelioma maligno o angioma metastatizzante, angioreticoloendotelioma o malattia di Kaposi). Per dettagli, v. AMARTOMA; ANGIOMI.

Anche se un individuo su tre nasce con qualche anomalia cutanea, il numero d'individui con amartomi d'interesse clinico è di gran lunga inferiore. Il sesso femminile è maggiormente colpito, forse in rapporto ai più intensi stimoli ormonali iperemizzanti dell'organismo femminile. Gli amartomi cutanei si osservano già alla nascita o entro i primi 6 mesi di vita, e spesso all'inizio consistono in strutture capillariformi poco comunicanti col circolo. La loro evolutività proliferativa ed emodina-

mica non è facilmente prevedibile, poiché vi sono forme che regrediscono spontaneamente, altre che cessano d'accrescersi entro il 2°-4° anno di vita, e altre infine che mostrano un ritorno di sviluppo negli anni intorno all'adolescenza e anche più tardi.

Di ogni tipo di amartoma si conoscono forme circoscritte o diffuse, viscerali o somatiche, queste ultime a sede superficiale (cutanea e sottocutanea) e/o profonda (muscolare e ossea).

Istologicamente gli amartomi si suddividono in capillari, venosi e arterovenosi.

1. *Amartomi capillari*. - Nella cute, assai nota è la forma piana, diffusa (a macchia di vino, nevo teleangectasico) o circoscritta (angioma stellare, naevus flammeus), di colorito roseo, rosso o bluastrò, che si scolora quando lo si comprime sotto un vetrino, a confini molto netti ma irregolari (a carta geografica).

La forma rilevata (nevo a fragola, angioma tuberoso), cutanea o mucosa, si presenta circoscritta, di colorito rosso-bluastrò non scolorabile sotto vetrino, di consistenza spugnoso-elastica.

Istologicamente la forma piana è costituita da un eccesso di capillari fortemente dilatati, rassomigliabili a varici endoteliali; dal 10° anno in poi la struttura della malformazione può assumere atteggiamenti cavernomatosi, con abbondanza di stroma connettivale giovane, al pari della forma rilevata (angiocavernoma semplice).

Oltre che nella cute e nelle mucose, amartomi capillari sono riscontrabili anche nel sottocutaneo, nei muscoli, nelle ossa (metafisi di ossa lunghe, vertebre) e raramente nei visceri, dove possono figurare come una delle componenti di *angiomatosi miste teleangectasico-cavernomatoze*, tipiche di alcune localizzazioni a sede neurocoroideo-cutanea (angiomatosi cerebro-oculofacciale: malattia di Sturge e Weber), o neuroretinica (malattia di Hippel) o cerebelloretinica (malattia di Lindau), etc.

Una forma particolare è l'*angiomatosi trombocitopenica di Kasabach e Merritt*, in cui la sequestrazione, aggregazione e distruzione di piastrine nei capillari malformati dell'angioma possono portare ad una grave trombocitopenia con tendenza al formarsi di chiazze emorragiche (porpora).

2. *Amartomi venosi*. - Più frequentemente hanno sede somatica profonda (sottocutaneo, muscoli, ossa: soprattutto forme

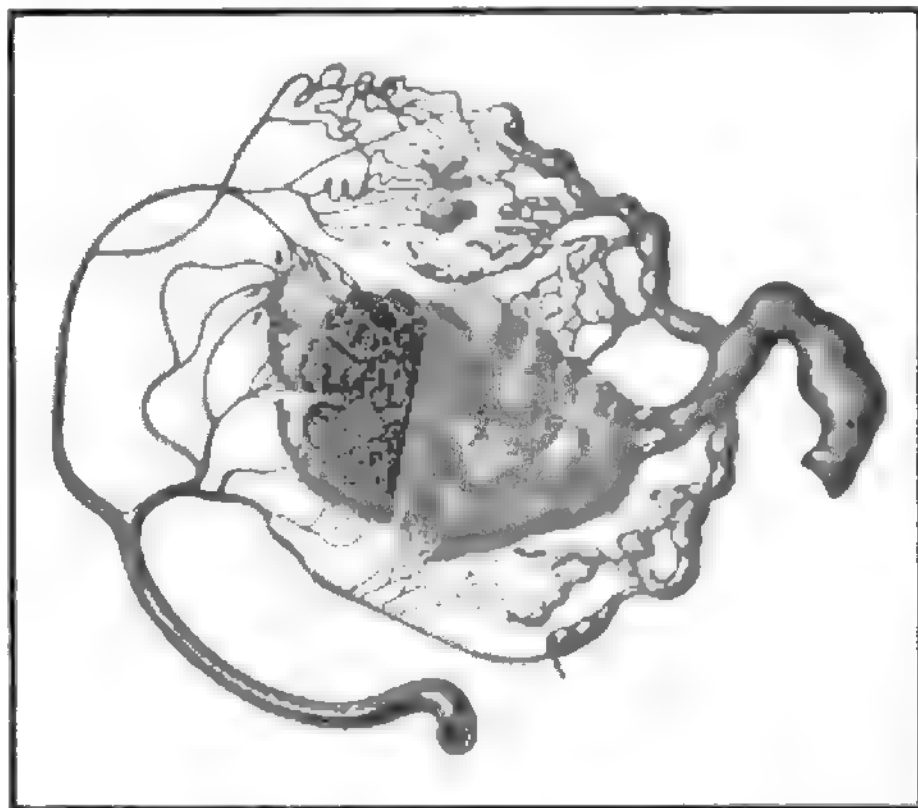


Fig. 2. Schema di un amartoma arterovenoso. A sinistra la via arteriosa afferente, a destra quella efferente venosa. All'interno e all'esterno dell'amartoma si osservano piccole fistole artero-venose indicate dalle frecce. Notare le ectasie dei vasi capillari e venosi al di fuori dell'amartoma dovute all'effetto emodinamico sul circolo distrettuale e a displasie venose. (Da A. Puglionisi, 1967).

osteolitiche vertebrali e craniche); se sottocutanei, il loro colorito bluastrò traspare caratteristicamente attraverso la cute (*angiomi blu di Broca*). Raramente sono in forma circoscritta (*fleboangiomi*), più spesso sono diffusi (*fleboangiomatosi*).

Si tratta di grovigli di vasi displasici similvenosi (a pareti sottili e povere di elementi muscolari), misti a strutture cavernomatosi e capillariformi (*cavernomi venosi di Virchow*, o *angiomi racemosi venosi di Sonntag*; cfr. Puglionisi, 1968). In genere comunicano ampiamente col circolo venoso, mediante tronchi venosi malformati (angiodisplasie amartomatose e troncolari insieme: sindrome di Klippel-Trénaunay). Con il loro accrescersi provocano ipotrofia dei tessuti circostanti, e nelle forme diffuse profonde possono comportare osteolisi progressive, la cui massima espressione è l'*angiomatosi osteolitica di Martorell*. Eventuali fatti trombotici nelle formazioni cavernomatosi possono essere sede di calcificazioni (*fleboliti*).

Tra le forme *viscerali*, oltre agli angiomi misti teleangettasico-cavernomatosi già detti, sono da menzionare, anche se rari, gli amartomi cavernomatosi del fegato, della milza, delle vie urinarie e della mucosa intestinale, talora cause misconosciute di emorragie (emobilia, ematuria, ematemesi e melena).

3. *Amartomi arterovenosi*. — Fortunatamente sono piuttosto rari, talora primitivi, altre volte secondari ad un'attivazione di amartomi capillari e venosi per traumi occasionali e stimoli endocrini o flogistici-iperemizzanti. Gli amartomi arterovenosi sono costituiti da un groviglio di vasi anomali similarteriosi e similvenosi, a pareti qua e là ispessite e sottili, ectasici, iperplastici, talora mostruosi (fig. 2). Una tale struttura è il risultato sia della primitiva displasia congenita sia delle sollecitazioni emodinamiche da *shunt* arterovenoso.

Nelle localizzazioni *agli arti* si riconoscono forme circoscritte sottocutanee (*angioma rosso di Broca*) e profonde, e forme diffuse (*angiomatosi arterovenosa*).

Quando l'effetto angectasizzante è particolarmente evidente gli AA. moderni parlano di *angioma racemoso*.

Una particolare forma di angioma venoso diffuso e profondo (muscolare) è quello di tipo *anastomatico* (Puglionisi, 1961), a struttura fondamentalmente cavernomatosi, le cui concamerazioni ricevono un modestissimo apporto arterioso da ramuscoli dotati di sfinteri (*arteriole di blocco, canali anastomatici*), ed hanno uno scarico assai difficoltoso attraverso i convoluti labirintici che immettono in venule di minor calibro. Ciò spiega la progressiva ectasia delle cavernule angiomatose e

l'assai lieve entità del flusso anastomatico (*shunt* arterovenoso *attenuato*), tanto che il ritorno venoso dall'angioma può essere addirittura ritardato rispetto ai territori normalmente irrorati. Il loro riconoscimento non è agevole clinicamente, e può essere in genere solo sospettato dalle immagini artériografiche « a fiocco di neve » e « a bambagia » delle formazioni angiomatose; ma è comunque accertabile con lo studio istologico in sezioni seriate, che consentono di documentare in tali angiomi la diretta comunicazione fra arteriole e cavernule da una parte, e fra cavernule e venule effluenti dall'altra (Bergami e Campanacci, 1960). In sostanza il rapporto di tali anomalie col circolo arterioso è talmente modesto da non modificare il significato, in esse prevalente, di anomalie *venose*.

Talora gli amartomi arterovenosi si associano a fistole arterovenose, forse secondarie all'effetto ectasizzante esercitato dall'amartoma sulle vene e sulle arterie della regione.

Nelle localizzazioni *viscerali* sono note le forme a sede polmonare (*angiomatosi arterovenosa ipossiemizzante di Glampalmo*) ed epatica (*angiomi arterovenosi del fegato di Dina e Piccaluga*), ma ogni altro organo può esserne interessato.

Una forma particolare è la *teleangettasia ereditaria emorragica di Rendu-Weber-Osler*, una delle poche angiodisplasie ereditarie, a carattere dominante, che si manifesta in età adulta con la presenza di piccole chiazze rosse cutanee e mucose facilmente sanguinanti, costituite da capillari ectasici sottoepiteliali; può associarsi ad amartomi arterovenosi e venosi viscerali (polmone, fegato, apparato digerente).

Displasie troncolari

Stando al significato etimologico del termine (gr. *dys* 'male' e un derivato moderno del gr. *plássō* 'formare', quindi 'malformazione'), questa patologia comprende tutte le anomalie congenite dei vasi giunti a sviluppo definitivo (*tronchi*). Esse si suddividono in displasie arteriose, venose e arterovenose.

1. *Displasie arteriose*. — Sono di vario genere: agenesie; anomalie di numero, di decorso, d'inserzione; ectasie (aneurismi congeniti); etc.

Numerosi esempi di questa patologia sono a carico dei *grossi vasi endotoracici*: anomalie di numero (doppio arco aortico), di decorso (arco aortico a destra, succlavia retroesofagea) e d'inserzione (succlavia destra che nasce dall'aorta discendente); stenosi (coartazione aortica); etc. Tutta la patologia congenita cardiovascolare rientrebbe in questo capitolo e pertanto si rimanda alle voci: AORTA; CARDIOCHIRURGIA; CUORE; POLMONE, etc.

Altri esempi di tal genere sussistono in patologia *endocranica*, poiché la complessa embriogenesi del *poligono di Willis* predispone caratteristicamente alle angiopatie malformative di questa sede. Agenesie e ipoplasie possono talora riscontrarsi a carico delle comunicanti posteriori o anteriori del poligono di Willis, spesso asintomatiche; ma più frequenti sono, com'è noto, gli aneurismi sacculari congeniti a carico dei vari segmenti arteriosi del poligono, per la persistenza di vestigia del circolo embrionale in questo distretto e per sviluppo erroneo o difettoso della tonaca media nelle numerose sedi di biforcazione arteriosa.

Malformazioni aneurismatiche di natura congenita possono sussistere anche a carico di *arterie viscerali* (raramente arteria epatica, più spesso arteria splenica) e delle *carotidi al collo*, etc. Altre anomalie si riscontrano anche nel distretto renale: alcune possono causare ingiungimento dell'uretere e idronefrosi; altre, come la displasia fibromuscolare dell'arteria renale, provocano spesso ipertensione nefrogena tipo Goldblatt.

Agli *arti* si possono avere, sebbene raramente, displasie arteriose di qualsiasi tipo.

2. *Displasie venose*. — Displasie troncolari possono colpire le *grandi vene toraciche*: spesso combinate a cardiopatie congenite del grande e del piccolo circolo.

Nel *grande circolo*: la *cava superiore* può essere sinistroposta (per persistenza della cava superiore di questo lato in assenza della destra; in questo caso lo sbocco della vena cava si ha nel seno coronario) o può presentarsi doppia; la *cava inferiore* può anch'essa essere sinistroposta (per mancata atrofia della vena subcardinale sinistra anziché destra), o doppia nel suo tratto lombare (per persistenza delle vene subcardinali destra e sinistra), o doppia in tutto il suo decorso (per persistenza delle vene cardinali destra e sinistra), o con sbocco anomalo nell'*azygos*, asintomatico, o nell'atrio sinistro, cianotizzante.

Nel *piccolo circolo*: vene polmonari con anomalie di numero, di calibro, di decorso e sbocco, infinitamente variabili e combinate fra loro. Dal punto di vista funzionale le anomalie più importanti sono la *vena polmonare comune stenotica*, per la presenza di un diaframma con fori di varia ampiezza che va eliminato chirurgicamente, e lo *sbocco parziale o totale delle vene polmonari nell'atrio destro o nelle cave*: le forme totali sono compatibili con la vita solo se coesiste pervietà interatriale (v. CARDIOCHIRURGIA; CUORE, *malformazioni congenite*).

Malformazioni congenite del *tronco portale* (fig. 3): atresia o stenosi, bande fibrose o pseudovalvole, ipoplasia delle diramazioni intraepatiche, ectasie sacciformi, duplicità del tronco portale. Raramente l'ipoplasia della porta può



Fig. 4. Sindrome di Klippel-Trénaunay (nevi angiomatici cutanei, varici, allungamento dell'arto). (Osservazione Biscardi).

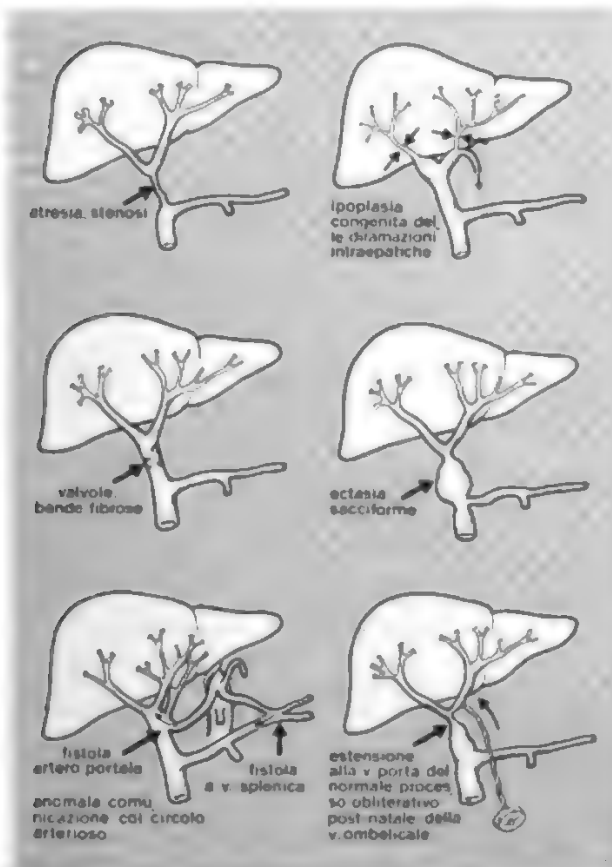


Fig. 3. Alcuni tipi di malformazioni portali. L'atresia e la stenosi, pur essendo nel complesso poco frequenti, prevalgono tuttavia di gran lunga su tutti gli altri tipi di anomalie. Possibile è anche l'ipoplasia congenita delle diramazioni intraepatiche con relativo sviluppo di un circolo collaterale di tipo *caput medusae* attraverso la vena ombelicale rimasta pervia (*morbo di Cruveilhier-Baumgarten*).

associarsi a pervietà delle vene periombelicali dando luogo clinicamente ad una sindrome di Cruveilhier-Baumgarten. Altre volte la vena porta può avere un decorso anomalo preduodenale o può sboccare nella cava inferiore o nell'*azygos* o in una o in entrambe le vene polmonari. L'anomalia più frequente è l'atresia e la stenosi della porta con rispetto del confluente spleno-mesenterico. In genere, all'ostruzione congenita della porta si associa lo sviluppo di vene porte accessorie a corrente epatopeta (cavernomi peristenotici: Domini). Un errore malformativo può anche essere dovuto all'estensione alla porta del normale processo obliterativo postnatale della vena ombelicale o del dotto venoso d'Aranzio. In tutte queste condizioni s'instaura un quadro anatomoclinico di blocco portale preepatico, con ipertensione portale di natura congenita nell'infanzia.

Quando le displasie venose troncolari riguardano i territori superficiali degli arti si parla di *varici congenite*, in contrapposizione alle comuni varici acquisite dell'età adulta. Per essere congenite tali anomalie devono essere presenti, più o meno evidenti, fin dalla nascita o dai primi anni di vita. A differenza delle forme acquisite, le varici congenite possono interessare anche gli arti superiori, non dipendendo da fattori emodinamici (gravità in ortostatismo), bensì da primitive anomalie strutturali della parete venosa: agenesia di valvole, ispessimenti o assottigliamenti per displasia o ipoplasia muscoloelastica, etc. La loro localizzazione è spesso indipendente dalla topografia dei maggiori tronchi venosi normali, presentandosi, ad es., con particolare frequenza sul lato esterno degli arti inferiori, dal piede alla regione glutea, come persistenza di tronchi venosi embrionali che di norma sono destinati a regredire. Inoltre, assumono spesso dimensioni mostruose e si presentano associate a malformazioni angiomatiche superficiali: ad es., nella cosiddetta sindrome di Klippel-Trénaunay (fig. 4) le flebeccasie regionali si associano ad angiomi cutanei piani di tipo teleangectasico. Talora, oltre alle varici congenite e ai nevi angiomatici, è riscontrabile, clinicamente e radiologicamente, un gigantismo dell'arto anche nella sua componente ossea (osteopertrofia segmentaria), a volte dovuto soltanto alla stasi da anomalie del circolo venoso, altre volte all'esistenza

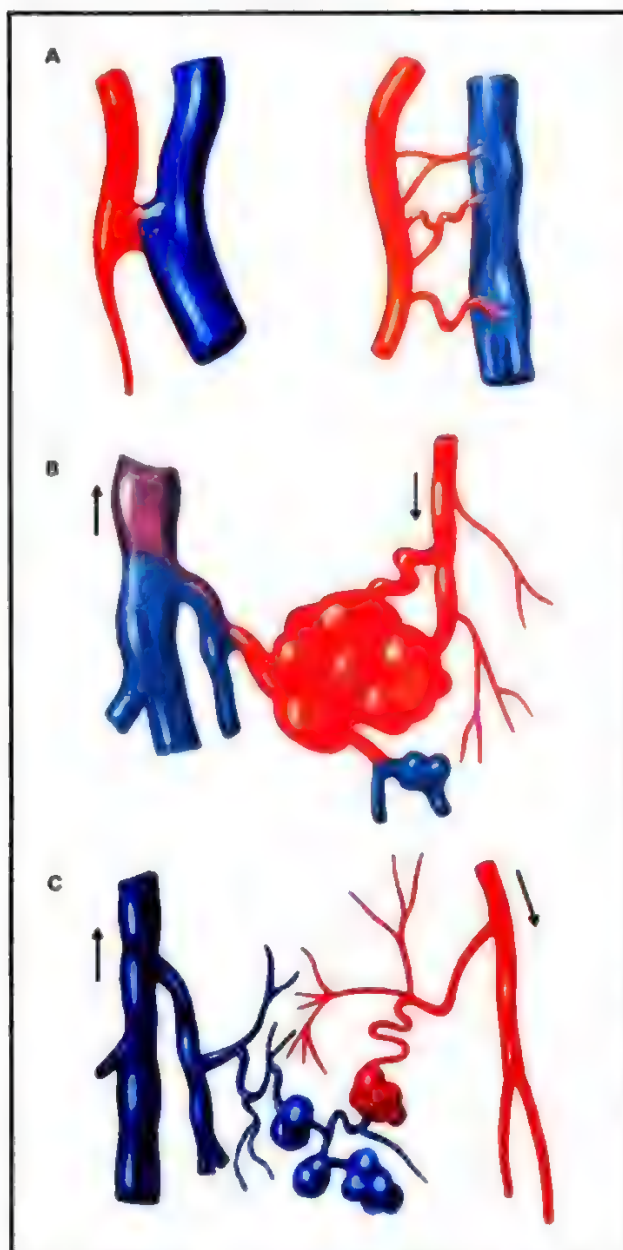


Fig. 5. Fistole arterovenose congenite (FAVC). A) Esempi di FAVC a grande *shunt* e a piccolo *shunt*; B) esempio di angioma arterovenoso a grande *shunt*; C) esempio di angioma arterovenoso a piccolo *shunt*. (Da A. Puglionisi, ridisegnata).

di cortocircuiti arterovenosi nel contesto degli angiomi cutanei (o profondi) associati.

Le flebectasie degli arti, per lo più, riguardano la rete venosa superficiale (ad es., il sistema safenico degli arti inferiori), ma da Servelle (1949) è stata sottolineata la possibilità di coesistenza, in certi casi, di anomalie anche della rete venosa profonda (atresie, ipoplasie, agenesie di valvole, etc.). In questi casi la rete venosa superficiale, anche se anomala, assume un importante ruolo di compenso nella funzione venosa dell'arto, e non può quindi essere asportata (v. sotto: *clinica*).

Se, raramente, la displasia tronculare venosa è diffusa a tutta o gran parte della rete superficiale e profonda di un

arto (superiore o inferiore) ed è « genuina » per l'assenza di angiomi, si parla di *flebectasia diffusa genuina di Bockenheimer*. Talora in questi casi la dilatazione interessa l'albero venoso fino ai più piccoli rami, con ipotrofia delle parti molli e talora anche di quelle ossee dell'arto, allungamento eventuale dell'arto stesso per stasi venosa cronica esercitantesi sulle epifisi fertili delle ossa lunghe in accrescimento.

3. *Displasie arterovenose*. — Partendo dal *centrum* la prima evenienza che si può incontrare di displasia tronculare arterovenosa è la cosiddetta *finestra aortopolmonare* per difetto del *septum trunci*, con *shunt* iniziale generalmente sinistro-destro, cioè non cianotizzante.

Molto raramente a carico del distretto carotideo può riscontrarsi una comunicazione congenita fra *carotide* e *giugulare*, o meglio fra rami malformati della carotide esterna e rami della giugulare, o, per rottura di un preesistente aneurisma congenito, fra carotide interna e seno cavernoso, con esoftalmo pulsante.

A carico dei polmoni, specie nei lobi inferiori, può esservi una *fistola arterovenosa*, il più delle volte costituita da un'angiomatosi (v. sopra), più raramente da semplici comunicazioni dirette, ampie e numerose, fra rami dell'arteria polmonare e rami delle vene polmonari, con *shunt* destro-sinistro ipossiemicizzante e cianotizzante (Giampalmo, 1947); caratteristicamente la sindrome è costituita da cianosi, dispnea, ippocratismo digitale, iperglobulia e ipervolemia, emoftoe episodica, dolori toracoepigastri, eventuali epistassi per associata angiomatosi emorragica familiare di Rendu-Osler, angiomi cutanei o mucosi coesistenti, etc.

Molto di rado possono stabilirsi congenitamente fistole arterovenose fra rami dell'arteria celiaca e sistema venoso portale: ad es., fra arteria epatica e vena porta nel loro decorso nel piccolo omento o all'ilo epatico; o fra arteria splenica e vena splenica, o fra rami di esse. In tali casi s'instaura un'ipertensione portale da diretto afflusso arterioso, con splenomegalia, ascite e varici esofagee, mentre il sovraccarico emodinamico sul cuore viene fortemente attutito dall'interposizione del filtro epatico.

A carico dei reni possono esservi fistole arterovenose congenite, per lo più multiple o bilaterali e in genere intrarenali, con sovraccarico cardiaco, micro- e macroematuria e ipertensione nefrogena tipo Goldblatt da ischemia renale (per dirottamento).

Agli arti possono sussistere fistole arterovenose congenite (FAVC) costituite da anastomosi dirette fra tronco arterioso ed uno o più tronchi venosi (FAVC a grande *shunt*: Puglionisi, 1961) o più spesso fra vasi di piccolo o piccolissimo calibro (FAVC a piccolo *shunt*). Le anastomosi sono costituite da canali intercalari di struttura arteriosa o venosa o mista, comunque sempre displasici per fattori sia malformativi che secondariamente emodinamici (fig. 5).

Le forme a canale anastomotico unico sono rarissime; più spesso si presentano a *focolaio* circoscritto di numerosi canalini anastomotici, altre volte a *focolai* multipli o *diffusi*. In questi casi raramente sono visibili canali anastomotici, che sono innumerevoli o di ordine submicroscopico. La differenziazione di tali forme da eventuali quadri patologici di *comunicazioni arterovenose* (canali di Sucquet-Hoyer) dilatate è talora impossibile arteriograficamente, ed è accertabile solo con l'esame istologico.

Fistole arterovenose piccole e diffuse sono state riscontrate in alcune sindromi varicose diffuse (*varici arteriali* di Pratt). Altre volte possono essere associate al *nevo varicoso osteoipertrofico* di Klippel-Trénaunay (sindrome di Klippel-Trénaunay con FAVC).

Una particolare forma di fistola congenita arterovenosa tronculare è l'*aneurisma cirsoideo*, costituito da una massa di angettasi diffuse troncolari che interessano caratteristicamente il cuoio capelluto e il dorso delle mani, laddove il piano osseo sottostante rende particolarmente visibile il processo angettastico sostenuto da fistole arterovenose a grande *shunt*, ben evidente attraverso il modesto spessore delle parti molli di queste regioni. Oltre alla massa aneurismatica, che talora può essere angiomatica (*angioma racemoso*: v. sopra) anziché tronculare, si hanno ectasie diffuse dei vasi regionali sotto l'impulso emodinamico da diretto flusso arterioso nel settore venoso, venutosi ad instaurare nell'angiodisplasia primitiva. In sezione, la massa aneurismatica è costituita da caverne e lacune vascolari circondate da stroma connettivale, spesso con deposizioni calcaree nelle loro pareti e trombi nel loro lume. In realtà si tratta di una forma angiodisplasica caratteristica solo delle sedi già dette (capo e mani).

Eccezionalmente, vi può essere una displasia tronculare di tutta la rete, sia venosa che arteriosa e fino ai più piccoli rami, di una determinata regione, ma comparsa primitivamente come malformazione congenita e non sostenuta da uno *shunt* arterovenoso: in questi rarissimi casi si parla di *fleboarteriectasia genuina di Weber*.

Per più ampi dettagli sulle FAVC, v. FISTOLE ARTEROVENOSE.

Angiodisplasie miste emolinfatiche

Si tratta di angiodisplasie complesse in cui ciascuna componente, ematica e linfatica, può sussistere in forma amartomatosa o tronculare.

I linfangiomi prediligono la faccia (mucosa orale: *macrocheilia*; lingua: *macroglossia*) e il collo (*cisti linfatice*), ma non mancano anche nei visceri e soprattutto agli arti, in sede superficiale (nel derma) o profonda (fra i muscoli). I linfangiomi possono essere semplici (linfangettasie congenite), cavernosi (spazi endoteliali in uno stroma fibroso), cistici (cisti ripiene di siero) e ipertrofici (linfangioendotelomi).

Una minima componente linfangettasica si può avere nel contesto di un'angiodisplasia venosa, amartomatosa o tronculare, ad es. nella sindrome di Klippel-Trénaunay, senza che per ciò si possa parlare di angiodisplasia mista emolinfatica vera e propria.

Nelle angiodisplasie miste, invece, vi è una *cospicua* componente linfatica (linfangettasie e linfangiomi), cui si associa una componente ematica che in genere è di tipo venoso (flebettasie e fleboangiomi), in forma circoscritta o diffusa. Se l'angiodisplasia mista diffusa (*emolinfangiomatosi*) interessa un arto, quest'ultimo può assumere un aspetto francamente *elefantiasico*.

Clinica

Nella realtà clinica accade frequentemente che più forme angiodisplasiche si trovino associate nel medesimo soggetto, configurando sindromi anatomocliniche caratteristiche di vari organi e sedi.

La più nota sindrome angiodisplasica degli arti inferiori è il *nevo varicoso osteoipertrofico di Klippel-Trénaunay*, costituito da nevi cutanei estesi, varici di tipo congenito e osteoipertrofia segmentaria dell'arto interessato, talora in forma incompleta (senza osteoipertrofia o senza varici). Ben conosciuta è anche la *sindrome di Sturge-Weber-Krabbe* (nevi vascolari, ipertrofie ossee, angiomi endocranici e glaucoma), come anche la *sindrome di Hippel-Lindau* (angiomatosi della retina e della leptomeninge cerebellare), o la *sindrome di Rendu-Weber-Osler* (angiomi multipli cutanei e mucosi con tendenza emorragica), etc.

In passato v'è stata forse un'eccessiva tendenza a riunire in gruppi sindromici la multiforme patologia angiodisplasica, che per la sua estrema variabilità mal si adatta ad uno schematismo classificativo sul piano clinico. Pertanto, modernamente si tende ad individuare le singole forme angiodisplasiche a seconda dei caratteri anatomopatologici (troncolari o amartomatose, venose o arteriose) e soprattutto funzionali (con o senza *shunt* arterovenoso; se con *shunt*, a piccolo o a grande *shunt*).

Tenendo quindi presente che ogni angiodisplasia, nel singolo caso, andrebbe considerata come un'entità a sé, esponiamo ora in breve i dati clinici più salienti delle angiodisplasie, distinguendo queste ultime, per necessità di esposizione, in *somatiche* (con o senza *shunt* arterovenoso) e *viscerali*.

Angiodisplasie somatiche (arti)

Amartie e displasie troncolari possono riscontrarsi in ogni distretto somatico (capo, collo, tronco, arti), ma è soprattutto agli arti che le angiodisplasie costituiscono un capitolo di patologia particolarmente studiata (Puglionisi, Goidanich).

Molto frequenti sono anche gli angiomi cutanei di qualsiasi sede, che però hanno di solito un interesse puramente estetico e non funzionale (v. ANGIOMI).

Le angiodisplasie somatiche, con particolare riferimento a quelle degli arti, possono essere distinte sostanzialmente da un punto di vista clinico in *forme senza o con shunt arterovenoso*.

1. *Angiodisplasie senza shunt arterovenoso*. - Si tratta in genere di angiodisplasie del settore venoso (fleboangiomi o flebettasie), essendo rarissime le anomalie arteriose nelle sedi periferiche (arti). Insieme agli angiomi venosi o capillari spesso si osservano strutture anastomatiche arterovenose e displasie linfatice (linfangiomi e linfangettasie), ma di entità generalmente tanto modesta da non alterare il significato prevalentemente venoso della malformazione di base.

Angiomi circoscritti o diffusi, superficiali o profondi, mostrano il loro carattere congenito per essere presenti in forma più o meno evidente fin dalla nascita, e per cessare d'accrescersi al termine dello sviluppo corporeo, a meno che non subentri una spinta evolutiva acquisita di natura emodinamica qualora una comunicazione arterovenosa venga ad instaurarsi nel loro contesto a seguito di qualche trauma occasionale (puntura d'ago o di spina, microtraumi iterativi, contusione, etc.).

I caratteri obiettivi di colorito, estensione, consistenza, profondità e rapporti con le strutture circostanti, rilevabili con l'ispezione e la palpazione, aiutano nel singolo caso ad un orientamento di massima fra le varie forme di angioma, sulla base di quanto è noto dall'anatomia patologica. Se un angiocavernoma interessa determinate sedi (poplite, sura, piede, avambraccio, mano) può arrecare dolore per compressione su strutture nervose adiacenti. Se non vi sono *shunts* arterovenosi importanti, la massa angiomatica non è pulsante, né vi si possono ascoltare soffi vascolari. Tuttavia è caratteristico un senso di peso localizzato in corrispondenza di essa in fase di replezione (in posizione declive, o durante uno sforzo muscolare, o in periodo premenstruale o gravidico, o anche da freddo). La deplezione della massa, ad es. ad arto sollevato, comporta in tal caso la scomparsa del dolore e la detumescenza della regione.

Nelle forme diffuse si possono avere ipotrofia dei tessuti circostanti e riassorbimento osseo (osteolisi), specie per angiomi a partenza dal periostio; l'osteolisi è particolarmente marcata in certe forme cavernomatose del-

l'arto superiore (*hemangiomatosis braquial osteolitica* di Martorell). La compressione meccanica dei tessuti superficiali da parte dell'angioma può determinare ulcera cutanea, fibrosi sottocutanea, ossificazione di parti molli. Se coesiste una displasia tronculare, con grosse vene avalvolari e insufficienti, si ha stasi cronica nella regione, con edema declive e dolori gravativi. Possono intervenire complicanze come la trombosi dell'angioma e poi delle vene profonde, o emorragie da rottura spontanea o traumatica degli angiomi superficiali, o fratture patologiche per focolai osteolitici angiomatosi.

Per la *diagnosi* è d'obbligo lo studio radiografico diretto della regione (comparativo se si tratta di arti) che può mettere in evidenza un'eventuale osteolisi, o un gigantismo segmentario concomitante, o la presenza di fleboliti calcifici caratteristici di cavernomi. Qualora l'entità, l'estensione e la profondità lo richiedano, si può praticare una flebografia e, se la comunicazione dell'angioma col circolo regionale è scarsa, anche una contrastografia per puntura diretta dell'angioma, per individuarne la vena efferente e i limiti cui estendere l'eventuale exeresi. Preventivamente, attraverso lo stesso ago è utile prelevare un campione di sangue dell'angioma, per misurarne il grado di ossigenazione nel sospetto di *shunts* arterovenosi. A questo proposito, invece della flebografia può riuscire più utile un'arteriografia regionale, che nei seriogrammi precoci è in grado di rivelare gli eventuali *shunts*, e in quelli tardivi (fase flebografica) può opacizzare l'angioma stesso se ben comunicante col circolo venoso.

Il *trattamento* è essenzialmente chirurgico e consiste nell'escissione in blocco dell'angioma, eventualmente con legatura preventiva dei principali collettori afferenti ed efferenti; talora s'imporrà il sacrificio di cute e muscoli, cui sarà necessario far seguire interventi di plastica (autoinnesti di cute). L'exeresi può essere prevenuta o completata da un trattamento oblitterativo dell'angioma con iniezioni sclerosanti, specie per angiomi cavernosi in sedi poco accessibili (ad es. nella mucosa orale). La roentgenterapia di contatto è ritenuta efficace solo nella prima infanzia e non in tutte le forme (negli angiomi tuberosi, e non negli angiomi piani teleangectasici).

Displasie troncolari venose, associate o meno ad angiomi (nevi angiomatosi cutanei, fleboangiomi profondi, fleboangiomatosi diffusa attorno alle displasie troncolari e più o meno comunicante con esse) mostrano il loro carattere congenito per essere presenti fin dalla nascita, spesso particolarmente evidenti o mostruose a carico del sistema safenico, oppure situate in sedi non comuni (lato esterno di un arto inferiore, o insolite varici di un arto superiore). La loro struttura, come già detto, è in genere francamente displasica, con parete a spessore ineguale e assenza di valvole, il che spiega la graduale comparsa di edema declive da insufficienza venosa cronica. Si associa spesso una dismetria dell'arto, talora solo di un segmento (gamba di solito), per macrosomia ossea da etiologia variamente interpretata: da accrescimento accelerato da stasi venosa sull'epifisi fertile, o da eventuale iperemia e iperossigenazione locale da coesistenti microfistole arterovenose, o infine da displasia congenita anche del blastema osseo (Puglionisi).

La triade varici—angiomi (nevi cutanei angiomatosi)—osteoiptrofia costituisce, come già accennato in precedenza, la non rara sindrome di Klippel-Trénaunay, talora con associate microfistole artero-venose (per taluni, sindrome di Parkes-Weber). Le microfistole arterovenose possono essere di natura primitiva congenita, oppure acquisita secondariamente alla stasi venosa cronica legata alla presenza delle anomalie troncolari venose insufficienti,

con secondario stimolo all'apertura delle normali strutture anastomotiche periferiche (Bourde, 1955; Van der Stricht, 1963).

Gli elementi fin qui detti, rilevabili con l'anamnesi e l'esame obiettivo, possono agevolmente portare al riconoscimento della sindrome di Klippel-Trénaunay. Ma un problema clinico importante riguarda lo stato delle vene profonde, che secondo alcuni possono essere contemporaneamente displasiche per ipoplasia, stenosi da briglie congenite, agenesia di valvole, etc. (Servallo). In tal caso le vene profonde sono insufficienti al circolo refluo della regione e le vene superficiali, anche se displasiche, divengono indispensabili per la funzione venosa dell'arto e quindi non possono essere asportate. Tale problema impone sempre una *flebografia* che accerti la pervietà e sufficienza del circolo profondo, condizione indispensabile se si vuole asportare la rete venosa superficiale anomala. Una prova clinica anch'essa utile a tale scopo consiste nel fasciare l'arto con bendaggio elastico e far camminare il paziente per una ventina di minuti: se non compare dolore, vuol dire che il circolo profondo è pervio e sufficiente e si può quindi attuare l'exeresi della rete venosa superficiale displasica.

Talora coesistono, come s'è detto, microfistole artero-venose di modesta entità, che non denaturano il significato globalmente venoso della malformazione, ma che tuttavia non possono essere ignorate se si vuole evitare la recidiva dopo l'exeresi: questa infatti dev'essere completata dall'interruzione di tutti gli *shunts* arterovenosi presenti nella regione, altrimenti all'exeresi delle vene displasiche seguirà la ricomparsa di varici sostenute dagli *shunts* emodinamici residuati all'intervento. Una prova clinica assai semplice permette di orientarsi sull'esistenza o meno di fistole arterovenose associate: tenendo sollevato l'arto displasico, si svuotano manualmente le varici congenite; se queste si ridistendono subito, nonostante la posizione proclive dell'arto, si può ritenere che esistano fenomeni di arterializzazione nelle vene malformate. Esami diagnostici allo stesso fine sono l'ossimetria della vena emulgente della regione e l'arteriografia, che attraverso i rispettivi reperti di scarsa desaturazione d'ossigeno e di precoce opacizzazione venosa confermeranno l'esistenza di un'arterializzazione. Lo studio radiologico va infine completato con l'esame radiografico comparativo dello scheletro, onde evidenziare un gigantismo segmentario associato, o la presenza di focolai osteolitici angiomatosi che vanno parimenti trattati chirurgicamente, pena la recidiva delle varici.

Il trattamento consiste nell'exeresi della rete superficiale displasica, preventivamente segnata sulla cute a paziente in stazione eretta onde localizzare i maggiori «gozzi» varicosi, sedi presunte di grosse comunicanti che vanno legate singolarmente nel piano sottofasciale prima di asportare i tronchi venosi anomali a cielo scoperto o mediante *stripping* (v. VARICI). Se coesistono angiomi, questi vanno trattati con exeresi quando possibile, eventualmente completata da sclerotizzazione in un secondo tempo. Talora può rendersi necessario il sacrificio di parti muscolari, o l'oblitterazione di lacune ossee angiomatose mediante sostanze cementanti (del tipo di quelle usate per otturazione dentaria). Le eventuali fistole arterovenose segnalate all'arteriografia vanno tutte accuratamente interrotte, talora con legatura anche di rami arteriosi collaterali limitrofi. Se infine il circolo venoso profondo è impervio o insufficiente e non consente l'exeresi della rete venosa superficiale, è necessario opporsi agli effetti dell'insufficienza venosa cronica (aumento delle varici, edema declive, comparsa di ulcere varicose) me-

dianete decubito notturno proclive (rialzi sotto i piedi del letto) e uso di robuste calze elastiche durante l'ortostatismo diurno.

2. *Angiodisplasie con shunt arterovenoso.* - In anatomia patologica si è già visto che esistono angiodisplasie somatiche arterovenose sia tra gli amartomi che tra le displasie troncolari (*fistole*). In entrambi i casi lo *shunt* può essere attenuato (angioma anastomotico di Puglionisi, varici arteriali di Pratt, sindrome di Klippel-Trénaunay con microfistole arterovenose associate, etc.), o pronunciato (angioma racemoso, aneurisma cirsoideo del cuoio capelluto e delle mani, etc.). Dal punto di vista clinico le angiodisplasie arterovenose sono state distinte da Puglionisi in forme a *grande shunt* (iperattive) e forme a *piccolo shunt* (ipoattive). L'angioma racemoso e l'aneurisma cirsoideo rappresentano la massima espressione clinica di *shunt* iperattivo, per il progressivo estendersi dei fenomeni emodinamici ectasizzanti a tutto il circolo della regione.

Il rapido scarico del sangue dall'albero arterioso in quello venoso, attraverso la fistola, condiziona tutta una serie di alterazioni circolatorie distrettuali e generali, con relativi adattamenti funzionali; da ciò deriva un peculiare quadro clinico nel quale, accanto alla sintomatologia locale, si riscontrano alterazioni della pressione arteriosa della massa sanguigna circolante, sovraccarico miocardico fino all'insufficienza cardiaca, etc.

Per una più ampia trattazione e per i problemi concernenti la diagnosi, l'indicazione e il tipo degli interventi chirurgici si rimanda alla voce FISTOLE ARTEROVENOSE.

3. *Sindromi da dirottamento attraverso comunicazioni arterovenose.* - Per ovviare a possibili motivi di confusione va detto che le fistole arterovenose congenite non comprendono le comunicazioni arterovenose [CAV], altrimenti dette anastomosi arterovenose [AVA], più ampiamente descritte nella voce FISTOLE ARTEROVENOSE. La patologia delle AVA è sempre acquisita e mai congenita. Le AVA sono infatti i normali canali precapillari in grado di cortocircuitare, a seconda delle esigenze funzionali, il sangue arterioso in quello venoso, escludendo a valle il circolo capillare (*canali intermedi* di Sucquet-Hoyer). Esse sono soggette ad un'intensa attività vasomotoria riflessa e risultano perciò deputate alla regolazione del flusso periferico e della temperatura distrettuale.

Un'apertura delle AVA di entità patologica (*iperstomia*) è stata osservata in dipendenza di stasi venosa di varia origine nell'acrocianosi, in quadri angiografici di arteriopatie obliteranti, e per fenomeni idiopatici di disregolazione delle AVA stesse (*emometacinesia*, *sindromi da derivazione*, o *diversione*, o *dirottamento*). Tali sindromi consistono nell'ischemia di un determinato territorio non per ostruzione arteriosa, bensì per dirottamento del flusso ematico verso un territorio vicino (*parente*) in seguito all'apertura disregolativa di tutte le AVA in esso esistenti.

Paradigmatiche di tali fenomeni sono le tre sindromi di Malan (1956), da disregolazione d'ignota etiologia (fig. 6):

a) dilatazione delle AVA al tallone con risucchio parassitario esercitato dalla tibiale posteriore a danno dell'anteriore e della peroniera (*sindrome tibiale anteriore*), con dolore ischemico alla regione anteriore della gamba e al dorso del piede;

b) dilatazione delle AVA alla pianta dell'avampiede con risucchio esercitato dalla tibiale anteriore a danno della posteriore e della peroniera (*sindrome tibiale posteriore*), con dolore ischemico alla regione posteroplantare;

c) dilatazione delle AVA dell'intera pianta del piede, con risucchio esercitato dalle tibiali anteriore e posteriore a danno della peroniera (*sindrome peroniera*), con freddo alla gamba e calore alla pianta del piede.

Queste sindromi sono prevalenti nel sesso maschile. Spesso il paziente ha dolenzie vaghe, sensazioni di calore o di freddo nel distretto interessato, mentre un dolore intenso può comparire durante l'esercizio muscolare prolungato. La diagnosi

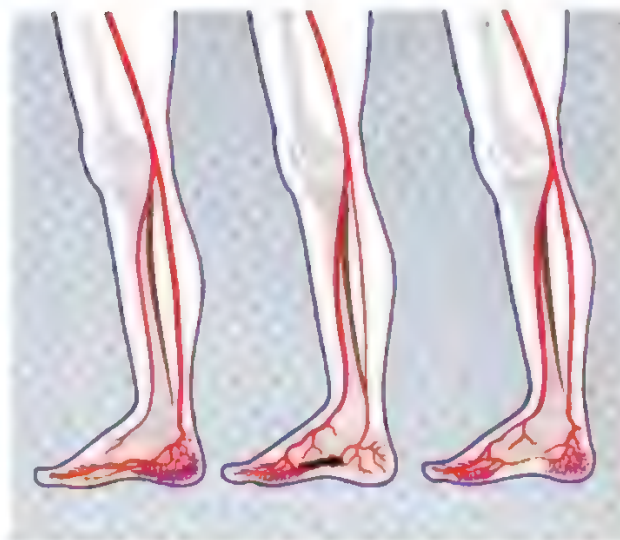


Fig. 6. Rappresentazione schematica delle tre sindromi emodinamiche di Malan. Da sinistra: 1°-2°-3° sindrome. (Da Malan, ridisegnata).

è fornita dalla termometria cutanea, l'ossimetria venosa, e soprattutto la seriografia arteriosa: caratteristiche le immagini arteriografiche «a fiamma» delle AVA dilatate rispettivamente al tallone, all'avampiede o all'intera pianta; il rallentato flusso nell'arteria ischemica e l'accelerato flusso nell'arteria parente; e infine il precoce ritorno venoso.

Un'altra sindrome derivativa può presentarsi alla coscia (*sindrome arterovenosa della coscia*, Pratesi 1957) quando le AVA di questa regione operano un risucchio determinando una maldistribuzione del flusso a livello della biforcazione femorale, a favore della femorale profonda e a danno della superficiale. S'instaura allora una *claudicatio* da sindrome ischemica alla gamba e al piede, senza che esista alcuna ostruzione vascolare. All'arteriografia si osserva un ritorno venoso precoce, accentuato nel distretto in cui risiedono le AVA esageratamente dilatate, con dilatazione dei rami arteriosi a questo livello mentre il tratto distale dell'arteria principale presenta un rallentamento di flusso.

L'intervento proposto da Malan consiste nella legatura dei

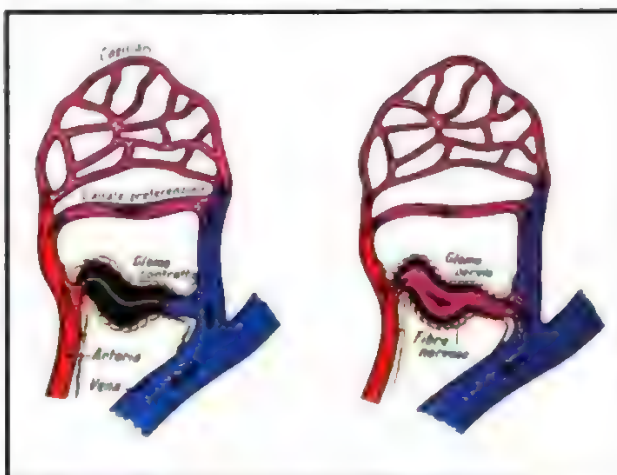


Fig. 7. Schema di distretto circolatorio terminale secondo Masson; viene considerata la funzione del glomo vascolare in costrizione e dilatazione. Nello schema è anche rappresentato il canale preferenziale o intermediario. (Da De Takats, modificata).

DISPLASIE VASCOLARI

rami arteriosi afferenti nella zona delle AVA dilatate, allo scopo di ostacolare il risucchio e ridistribuire uniformemente il flusso fra le arterie parenti.

Bisogna considerare inoltre che esiste anche una patologia tumorale delle AVA, soprattutto a carico di quelle formazioni organoidi note col nome di *glomi di Masson* (fig. 7), che talora possono costituire minuscole masserelle a sede sottoungueale assai dolenti al minimo contatto o alle variazioni della temperatura ambientale (tumore glomico o glomangioma; v. ANGIOBLASTICI TUMORI). Una *glomangioma* è anche stata segnalata a sede polmonare, da eccessivo sviluppo delle strutture glomoidi arteriose polmonari normalmente presenti nel feto, e ad effetto ipertensivo sul piccolo circolo forse per increzione di sostanze vasoattive (Giampalmo).

Angiodisplasie viscerali

Come s'è visto dall'anatomia patologica, le angiodisplasie possono interessare i distretti cefalici (angiomatosi della retina, del cervelletto, dell'encefalo), i polmoni, il fegato, la milza, i reni, i grossi vasi endotoracici, il distretto portale, etc. Tali malformazioni riflettono gli stessi fenomeni fisiopatologici delle angiodisplasie somatiche, ma non costituiscono un capitolo omogeneo di patologia, poiché presentano sintomi e possibilità diagnostiche e terapeutiche diversi a seconda dell'organo interessato. Per le singole localizzazioni rimandiamo perciò alle voci dei rispettivi organi.

Bibliografia

- Bergami P. L., Campanacci M., XIV Riun. Soc. Ital. Angiol., 1960, Stresa.
Bourde C., *Angéiologie pratique*, 1968, Doin, Paris, p. 247.
Clara M., *Le anastomosi arterovenose*, 1959, Vallardi, Milano.
Domini R., *L'ipertensione portale dell'infanzia*, 1968, Piccin, Padova, p. 7.
Giampalmo A., *Patologia delle malformazioni vascolari*, 1972, Universo, Roma, pp. 318, 342.
Goidanich I. F., Campanacci M., *Amartomi vascolari e angiodisplasie degli arti*, 1964, Cappelli, Bologna.
Holman E., *Abnormal Arteriovenous Communications*, 1968, 2 ed., Thomas, Springfield.
Malan E., *Minerva Chir.*, 1956, 11, 26.
Malan E., *Mém. Acad. Chir.*, 1960, 86, 259.
Malan E., *Arch. Atti Soc. Ital. Chir.*, 1961, 1, 384.
Malan E., Puglionisi A., *J. Cardiovasc. Surg.*, 1964, 5, 87.
Malan E., Puglionisi A., *J. Cardiovasc. Surg.*, 1965, 6, 255.
Martorell F., *Angiologia*, 1972, Pem, Roma, p. 521.
Pratesi F., *Folia Angiol.*, 1957, 1, 4.
Puglionisi A., *Arch. Atti Soc. Ital. Chir.*, 1961, 1, 441.
Puglionisi A., Antoci B., *Pathologica*, 1963, 55, 1.
Puglionisi A., *Terapia*, 1968, 53, 3.
Ratschow M., *Angiologia*, 1962, Ambrosiana, Milano, p. 894.
Tertacol J., Aimes A., *Les anastomoses artério-veineuses*, 1967, Maloine, Paris.
Van Der Stricht J., *Acta Chir. Belg.*, 1963, 62, 1068.

ANTONIO BISCARDI

DISPNEA

F. *dyspnée*. - I. *dyspnea*. - T. *Dyspnoë*. - S. *dispnea*.

Definizione e generalità.

La dispnea può essere definita come una «modalità di respirazione avvertita dal soggetto come faticosa e tormentosa e compiuta con l'intervento dei muscoli respiratori ausiliari ed accessori».

È questa la definizione più seguita, seppure non condivisa da tutti: per alcuni non è necessario l'impiego dei muscoli suddetti, mentre per altri non è necessaria la coscienza di tale atto. Il riscontro di d., così come è stata definita, svela di regola la presenza di un'insufficienza respiratoria conclamata.

La d. può costringere il soggetto ad un decubito obbligato e può accompagnarsi ad ansia, più o meno viva, e a fame di aria.

In condizioni fisiologiche sia la frequenza sia la profondità del respiro possono variare entro limiti abbastanza

ampi senza provocare alcuna sensazione sgradevole. Nel caso di un aumento della ventilazione polmonare non accompagnato da alcuna sensazione di molestia per difficoltà respiratoria si parla di *iperpnea*.

Etiopatogenesi

Le cause della d. sono molteplici e possono essere configurate in molte malattie del polmone, dei bronchi, del torace, del sistema cardiocircolatorio, del sistema nervoso, del metabolismo, etc., oppure possono consistere nell'introduzione nell'interno dell'organismo di sostanze particolari, o in fattori esterni, ad es. decremento dell'ossigeno atmosferico.

Tutte queste cause inducono d. attraverso la creazione di alcune alterazioni che possono agire isolatamente o in un contesto più o meno complesso e che possono essere elencate nel modo seguente: ipossiemia (diminuita tensione parziale dell'ossigeno nel sangue), ipossia (insufficiente apporto di ossigeno ai tessuti), ipercapnia (aumentato tasso di CO₂ nel sangue e nel liquido cefalorachidiano), acidosi (eccesso di idrogenioni nel sangue), variazioni pressorie sistemiche (con sollecitazioni a livello della carotide), aumento delle resistenze opposte dall'albero bronchiale al transito aereo endopolmonare, impulsi riflessi provenienti dal naso e dal torace, sensazioni dolorifiche, fattori emotivi, etc.

Questi fattori agiscono mediante uno o più *meccanismi patogenetici* non ancora ben noti, tra cui in particolare vengono prospettati i seguenti:

a) insufficiente apporto di ossigeno ai muscoli respiratori: per l'intensa attività che essi sono chiamati a compiere, la quantità di ossigeno che l'organismo può mettere a loro disposizione finirebbe col diventare inferiore alla richiesta, con la conseguente insorgenza della sensazione di d., in analogia a quanto si verifica per la sensazione di dolore nella *claudicatio intermittens* e nell'insufficienza coronarica;

b) alterata regolazione (o stimolazione) dei centri respiratori e dei recettori periferici che attivano i centri stessi;

c) inadeguato rapporto lunghezza-tensione dei muscoli respiratori per il notevole divario delle loro prestazioni rispetto alle consuete condizioni di funzionamento, con conseguente alterazione delle afferenze inviate dai recettori muscolari ai centri respiratori.

Classificazione

Rispetto alle *modalità di insorgenza* e al *decorso* la d. viene distinta in varie forme.

1. *Dispnea da decubito*. - Si ha nelle pleuriti e nelle pericarditi essudative, nelle mediastiniti, nelle cardiopatie, in relazione a modificazioni dinamiche da posizione. Nei particolari casi di alterazioni cardiocircolatorie nei quali il decubito supino ne provoca la comparsa e poi l'accentuazione tanto da costringere il malato alla posizione cosiddetta ortopnoica, la d. può essere riferita a variazioni volumetriche del contenuto gassoso ed ematico toracico.

2. *Dispnea da sforzo*. - Può comparire isolatamente, come avviene nei primi stadi di una pneumopatia cronica o di una cardiopatia, oppure, come si osserva nel loro ulteriore decorso, in associazione con una forma di d. continua, più o meno grave, dovuta alle stesse cause.

3. *Dispnea continua*. - È caratteristica delle cardiopatie scompensate, broncopneumopatie croniche, delle compressioni mediastiniche, etc., condizioni tutte che ne determinano la comparsa a riposo e l'accentuazione sotto sforzo.

4. *Dispnea accessoriale*. - Accessi di d. che si presentano

con ricorrenze saltuarie nel tempo, ad es. nell'asma bronchiale, nell'asma cardiaco, nell'edema polmonare acuto, etc.; ovvero isolatamente, come ad es. nel pnx spontaneo; oppure in associazione a una d. continua, come avviene nella bronchite cronica in fase di riacutizzazione, etc.

Rispetto alla *fase ventilatoria* nella quale si manifesta, si possono distinguere le seguenti forme.

1. *Dispnea inspiratoria*. - Dovuta di solito a ostruzione delle vie aeree superiori (da corpo estraneo, da stenosi infiammatoria o neoplastica della laringe, etc.) per cause che alterano il calibro della trachea, siano esse compressive o ostruttive; è caratterizzata di norma dal prolungamento della fase inspiratoria del respiro, accompagnato, nella stessa fase, da espansione della parte superiore del torace per contrazione dei muscoli del cingolo superiore, da infossamento delle fossette sopraclavicolari e sottoclavicolari, nonché da rientramento degli spazi intercostali (da un solo lato se l'ostruzione è a livello di un bronco principale). Talvolta questo tipo di d. può essere caratterizzato da stridore inspiratorio, mentre il murmure vescicolare è normale, essendo il polmone normale.

2. *Dispnea espiratoria*. - Dovuta in genere a restringimento infiammatorio o spastico dei bronchioli, è caratterizzata da impegno dei muscoli espiratori, allungamento del tempo di espirazione, se dovuta a semplice spasmo bronchiolare, come avviene, ad es., nella compressione del vago a livello del mediastino; è accompagnata da ronchi e rantoli, e da sibili quando è molto serrata, se la stenosi è spastico-infiammatoria, come avviene ad es. nella bronchite cronica, o solamente spastica, come avviene nella asma bronchiale. È caratterizzata inoltre dalla contrazione dei muscoli retti addominali, ausiliari della espirazione.

3. *Dispnea mista*. - La d. in- ed espiratoria è caratterizzata da aumento del tempo di inspirazione e di espirazione, come avviene, ad es., nelle stenosi tracheali o nella semplice congestione polmonare. Può accompagnarsi a rumori patologici, come avviene, ad es., nei cardiaci scompensati.

A seconda della *frequenza* degli atti respiratori, si può distinguere una d. *polipnoica* ed una d. *bradipnoica*.

Il criterio di classificazione delle d. tuttavia più valido, è quello basato sui diversi meccanismi etiopatogenetici interessati, in quanto consente di individuare *forme cliniche* con differente significato prognostico e terapeutico: 1) da ostacolo nelle vie aeree superiori; 2) di origine toraco-bronco-polmonare; 3) di origine cardiocircolatoria; 4) da anemia o da diminuita affinità dell'Hb per l'O₂; 5) da intossicazioni endogene o esogene (acidosi diabetica, ingestione in forte quantità di acidi, etc.); 6) di origine cerebrale (compressioni, etc.); 7) da inalazione di miscele povere di O₂ o ricche di CO₂; 8) di origine emotiva.

Forme cliniche

1. *Dispnea da ostacolo nelle vie aeree superiori*. - Può essere continua o accessionale, a seconda che l'ostacolo sia permanente (ad es. compressione tracheale) o saltuario (ad es. spasmo glottideo); di tipo inspiratorio, se l'ostacolo è al disopra delle corde vocali, o inspiratorio ed espiratorio se l'ostacolo è al disotto delle corde. Se il disturbo è alto, si osservano in genere dei quadri gravi ad insorgenza improvvisa e caratteristici con stridore e *cornage* inspiratorio, con gravoso impegno dei muscoli respiratori, con alitamento delle pinne nasali, con rientramento inspiratorio del giugulo, delle fosse sopraclavicolari, degli spazi intercostali, etc. Caratteristica è la forma di d. chiamata «respiro di rana», dovuta a respiro glossofaringeo che differisce dal respiro normale poiché non si effettua con una pressione intrapolmonare negativa ma forzando l'aria a entrare nel polmone. Se il disturbo è

a livello della trachea, ad es. compressioni, il quadro è meno drammatico, con inspirazioni ed espirazioni prolungate senza alterazioni del murmure. Si possono osservare rientramenti inspiratori al giugulo, ma tutti i sintomi sono meno gravi rispetto al primo caso a meno che si tratti di stenosi serratissima. Se l'impegno mediastinico è cospicuo, si noteranno i sintomi propri di questa forma. Una forma particolare è la d. dovuta al collabimento della *pars membranacea* della trachea, abnormemente lassa, alle pareti cartilaginee, collabimento che si instaura in forza della ipertensione endotoracica espiratoria e che si verifica in alcune pneumopatie croniche, o spontaneamente.

2. *Dispnea di origine toraco-bronco-polmonare*. - Il suo esordio può essere improvviso o subdolo, la sua intensità grave o lieve. Può essere *continua*, *accessionale*, da *sforzo*: in genere le tre forme decorrono associate. È di tipo espiratorio o misto, e si accompagna quasi sempre a modificazioni del murmure con rumori patologici aggiunti. La frequenza può essere elevata, o rara: la profondità degli atti ventilatori alta, o bassa. È sintomo comune a molte malattie ed è indotta da varie alterazioni patologiche che determinano ventilazione alveolare insufficiente, o inefficiente, o entrambe le situazioni. In alcuni casi, ad es. nella pleurite fibrinosa, può essere dovuta a riflessi indotti dal dolore.

La d. da toraco-pneumopatie è dovuta ad incremento delle resistenze al flusso aereo (stenosi bronchiolare) e ad ipossia ipossica.

A parte va considerata la d. da versamento pleurico e da pneumotorace spontaneo, dovuta in parte a riduzione della superficie respiratoria, ma prevalentemente all'aumento della pressione endotoracica con conseguente difficoltà di riempimento cardiaco.

3. *Dispnea di origine cardiocircolatoria*. - Costituisce uno dei sintomi più significativi e precoci della insufficienza cardiaca (v. anche: CUORE).

Può essere continua, parossistica, da sforzo. È caratterizzata in genere da superficialità degli atti ventilatori con frequenza elevata.

Dapprima compare dopo qualche sforzo e cessa subito col riposo, poi diventa sempre più grave ed appare per sforzi sempre più limitati fino a diventare continua e a costringere il malato a letto ed in posizione ortopnoica, aggravandosi nel decubito supino. In alcuni casi la d. si manifesta soltanto di notte in forma accessionale (asma cardiaco).

La d. dei cardiaci è dovuta a vari fattori, che possono essere associati, o agire isolatamente con meccanismo di ipossia da stasi e/o di ipossia ipossica se anche il polmone è alterato (stenosi mitralica, cardiopatie congenite, ipertensione polmonare, etc.). Secondo Beretta (1959) gli stimoli sarebbero di natura prevalentemente fisica e agirebbero su recettori posti nelle vie aeree, nei polmoni, nei vasi e nella parete cardiaca e sarebbero scatenati dalla ripienezza e dalla rigidità del piccolo circolo e dal conseguente irrigidimento del polmone.

L'esame strumentale può rilevare numerose alterazioni sia a carico della funzione polmonare sia di quella cardiaca. Quando i segni di scompenso di circolo sono conclamati la diagnosi è facile, mentre nei periodi che precedono lo scompenso può essere utile, ai fini della diagnosi, il rilievo della curva di consumo di O₂ in lavoro.

In particolare va ricordato l'*asma cardiaco*, forma parossistica di d. cardiaca. Compare di solito nel corso della notte, durante il sonno, sotto forma di crisi di soffocamento e fame d'aria. Può comparire tanto nei malati che presentano d. da sforzo ed ortopnea, come in quelli nei

quali sono assenti alterazioni del respiro. Il malato si risveglia improvvisamente con senso di fame di aria, ansietà ed assume decubito ortopnoico. All'esame polmonare si rileva allungamento dell'espiazione con ronchi e sibili, ed anche dell'inspirazione. L'asma cardiaco denota una insufficienza ventricolare sinistra e la sua patogenesi è ricondotta a congestione polmonare acuta. Beretta (1959) ritiene che tale accesso dispnoico sia indotto da crisi ipertensive del grande circolo, con cedimento improvviso del ventricolo sinistro e conseguente congestione polmonare. Sempre secondo Beretta una simile interpretazione sarebbe avvalorata dal fatto che l'asma cardiaco si manifesta in soggetti ipertesi ed affetti da valvulopatia aortica, nei quali è presumibile un'alterazione funzionale dei pressocettori aortici. Il decubito orizzontale, aumentando il ritorno venoso, determinerebbe un'ipertensione aortica, e per lo sregolamento dei meccanismi pressoregolatori aortici, una crisi ipertensiva generalizzata; Frugoni attribuisce l'aumento del ritorno venoso ad incremento della massa sanguigna per riassorbimento di edemi latenti.

In questa forma di d. si riscontra un vero e proprio spasmo bronchiale e si ha una ipersensibilità dell'albero bronchiale a stimoli normali o patologici, come si verifica nell'asma bronchiale (Schirosa, 1967).

L'edema polmonare ha sintomatologia simile a quella dell'asma cardiaco, ma più grave e si differenzia da questo per la subitanea ed improvvisa trasudazione endoalveolare che induce la caratteristica espettorazione rosata e schiumosa e il classico reperto polmonare: rantoli crepitanti e bollari che progrediscono dalle basi agli apici, « a marea montante ». La d. è inspiratoria ed espiratoria. La patogenesi è oscura (stessi meccanismi invocati per l'asma cardiaco, con l'aggiunta di liberazione di sostanze istaminosimili o comunque vasoattive a livello del polmone; acidosi per aumento della tensione di CO_2 e accumulo di cataboliti acidi, a livello del centro respiratorio; etc.).

V. anche: CUORE (IV, 1826).

4. *Dispnea da anemia*. - Essendo dovuta a diminuzione della concentrazione di emoglobina o ad una sua diminuita affinità per l' O_2 , è riportabile a deficiente ossigenazione dei tessuti per ipossia anemica. Tipicamente la d. interviene soltanto in seguito a sforzo giacché a riposo non vengono eccitati i chemocettori aortici e carotidei: in tali condizioni la quantità di O_2 presente allo stato di semplice soluzione nel sangue arterioso e quindi la pressione parziale del gas sono normali.

V. anche: ANEMIE (I, 1810).

5. *Dispnea da intossicazioni endogene o esogene*. - È dovuta ad azione eccitante diretta o riflessa sui centri, come ad es. nel caso dell'intossicazione da salicilati, oppure a variazioni del pH ematico, ad es. per ingestione di acidi, mancata eliminazione di sostanze a reazione acida (uremia) o iperproduzione di prodotti acidi (acidosi diabetica). In molti di questi casi non si ha una vera d. ma forme di iperventilazione.

Si reperano nel sangue le sostanze responsabili della alterazione del respiro e si osservano i sintomi propri delle malattie in causa, mentre cuore e polmoni, nelle forme pure, sono normali.

6. *Dispnee di origine cerebrale*. - Possono essere dovute a compressioni, a infiammazioni, a disturbi di irrorazione dell'encefalo, etc. Si possono avere alterazioni del respiro nel corso di encefaliti, meningiti, neoplasie cerebrali, emorragie cerebrali o meningee, etc. La patogenesi è da ricondurre a stimolazione o inibizione più o meno diretta dei centri respiratori.

7. *Dispnea da inalazione di miscele gassose a basso tenore di O_2 (grandi altezze) e/o ad elevato contenuto di CO_2*

(ambienti confinati). - È dovuta a stimolazione diretta e riflessa, tramite i chemocettori, dei centri respiratori.

8. *Dispnea di origine emotiva*. - Consiste in fastidiose sensazioni di « respirazione sospirata » o di « mancanza di aria » senza che siano obiettabili alterazioni particolari a carico dell'apparato respiratorio, se si eccettua una grande variabilità della profondità e della frequenza degli atti respiratori (Daddi, 1964). Tale forma, che non rappresenta in realtà una vera d., non essendo impegnati i muscoli respiratori ausiliari ed accessori, rappresenterebbe un sintomo di conversione in soggetti nevrotici.

Elementi di diagnosi differenziale

La d. deve essere ben distinta dall'iperventilazione, che costituisce un fattore normale di compenso fisiologico (ad un aumentato fabbisogno metabolico, etc.), mentre tale finalità può non esservi nella d., che può anche evidenziarsi con un decremento ventilatorio.

Altro carattere differenziale è l'impegno dei muscoli respiratori ausiliari ed accessori. È questo impegno che serve a distinguere la d. vera dalla d. nevrotica degli ansiosi, i quali provano la sensazione di difficoltà a respirare, senza alcuna oggettività se non una caratteristica irregolarità del tracciato spirometrico: *respirazione sospirata*, caratterizzata dalla intercalazione di frequenti e profondi atti respiratori.

La d. da ostruzione delle vie aeree superiori si distingue sia perché è solamente inspiratoria o prevalentemente inspiratoria, sia perché è quasi sempre accompagnata da rumori aggiunti: *cornage*, stridore inspiratorio, etc., con reperto polmonare normale.

La d. toraco-polmonare è sempre facilmente diagnosticabile per reperto polmonare e così pure la d. da versamento pleurico, etc. Si tratta di solito di d. espiratorie.

La d. cardiaca si manifesta dapprima soltanto sotto sforzo, nel qual caso non sempre può essere distinta da quella polmonare; tuttavia il reperto polmonare normale e quello cardiocircolatorio, invece, più o meno alterato, chiariranno la diagnosi.

L'asma cardiaco in alcuni casi può essere scambiato con l'asma allergico; tuttavia la diagnosi è facile nella maggioranza dei casi e deve essere imperniata sul diverso periodo di insorgenza dell'accesso: di notte e in qualsiasi stagione nell'asma cardiaco e di solito in soggetti adulti o anziani; prevalentemente in primavera o a contatto con l'allergene e in tutte le età nell'asma bronchiale (se il soggetto è adulto o anziano presenta una storia ricca di simili accessi). Altri dati differenziali scaturiscono dall'esame obiettivo, in particolare, la d. cardiaca è inspiratoria-espiratoria, mentre quella polmonare è espiratoria, almeno quella da asma bronchiale (v.). Nei casi dubbi, cessato l'accesso, si può procedere ad eseguire un test di provocazione all'acetilcolina o all'allergene specifico, consistente nel far inalare piccolissime dosi di tale sostanza, che nell'asmatico bronchiale provocano un accesso; questo invece non si manifesta nel cardiaco, o è molto meno evidente.

Utile risulta anche la determinazione della velocità di circolo durante l'accesso, velocità che risulta ridotta nel cardiaco.

Se invece si tratta di edema polmonare, la *facies*, la caratteristica espettorazione ed il reperto polmonare permettono una rapida e sicura diagnosi.

Le d. « nervose » presentano un reperto polmonare normale, mentre è positivo l'esame neurologico.

Bibliografia

Bates D. U., Christie R. U., *Patologia della funzione respiratoria*, 1970, Piccin, Padova.

Cornia G., *Manuale di semeiotica funzionale della respirazione*, 1970, EMES, Roma.

Friedberg C. K., *Malattie del cuore*, 1969, USES, Firenze.

GIORGIO CORNIA

Cenni di terapia

La terapia può essere causale, quando si conoscano esattamente la causa e il meccanismo etiopatogenetico della d., o sintomatica.

La *terapia causale* s'identifica con quella della malattia responsabile della d., prestando particolare attenzione alle terapie bronchiolodisostituenti, a quelle tendenti a diminuire le resistenze al flusso ematico transpolmonare, a quelle per il trattamento dell'insufficienza cardiaca, a quelle, infine, che correggono le alterazioni ematiche.

Per quanto riguarda il *trattamento sintomatico*, il presidio terapeutico di primaria importanza, in ogni forma di d., è rappresentato da un'adeguata *somministrazione di O₂*. L'ossigenoterapia, tuttavia, va attuata con cautela nei soggetti con ipercapnia e acidosi: ad essi l'ossigeno deve essere somministrato a dosi basse e intermittenti, per evitare che l'abolizione dello stimolo ipossiémico possa aggravare la condizione d'insufficienza respiratoria.

Particolare cautela deve invece essere rivolta all'impiego dei *sedativi*, capaci di aggravare l'ipossia e l'ipercapnia mediante la depressione dei centri respiratori, e degli *analettici*, i quali aumentano la richiesta di O₂ da parte dei muscoli respiratori e possono talvolta peggiorare il rapporto ventilazione-perfusione.

V. anche: CARDIOTERAPIA INTENSIVA (III, 1031); CUORE, *terapia dell'insufficienza o scompenso cardiaco* (IV, 1871); OSSIGENOTERAPIA; RESPIRATORIO APPARATO, *insufficienza respiratoria*; RIANIMAZIONE.

REF.

DISPRASSIA

F. *dyspraxie*. - I. *dyspraxia*. - T. *Dyspraxie*. - S. *dispraxia*.

Il termine disprassia indica incapacità, o anche difficoltà, nell'esecuzione del « gesto ». Incapacità o difficoltà che però non riguardano strettamente la sua attuazione come manifestazione simbolica, ciò che è più propriamente aprassia, bensì, e piuttosto, il gesto nella sua struttura « melodica ».

Naturalmente la d. va distinta dall'atassia, che è un disordine della misura e della coordinazione spaziotemporale dei singoli movimenti, sia pure partecipanti a un gesto.

Tale sua posizione, che appare ambigua, ha fatto sì che il termine d. non è più presente in grossi trattati recenti di neurologia quale il Vinken e Bruyn « *Handbook of Clinical Neurology* ». Tuttavia il termine d. potrebbe indicare la difficoltà che interviene nell'esecuzione di quei gesti che non hanno un esplicito contenuto simbolico, come ad es. la « marcia », per la quale Bruns ha creduto di poter indicare, nella sindrome frontale, un'aprassia della marcia.

È forse possibile indicare come d. quelle difficoltà dell'esecuzione gestuale (nel senso di una fisiogenesi tematica secondo F. J. J. Buydendijk), che, non riconducibili a un vero disturbo simbolico sia pure sotto forma di una agnosia d'uso (Morlaas), possono riferirsi ad un'alterata iniziativa motoria (Kleist ha distinto una « aprassia d'iniziativa ») o a disturbi dell'innervazione dei movimenti delle dita (aprassia innervatoria di Kleist) per la quale Wilson, Walshe e von Bayer indicano una compromissione della frontale ascendente.

LAMBERTO LONGHI

DISPROSIO: V. LANTANIDI.

DISRAFIE

F. *dysraphies*. - I. *dysraphias*. - T. *Dysraphien*. - S. *disrafias*.

Disrafie è un termine che indica diverse varietà di anomalie dello sviluppo aventi in comune un difetto di fusione sulla linea mediana delle strutture ossee (colonna vertebrale e cranio), meningei, neurali (midollo spinale e encefalo) e tegumentali, in modo isolato o in diversa combinazione. Le più frequenti e caratteristiche sono la *spina bifida* ed il *cranio bifido*.

L'incidenza delle d. è considerevole. Secondo analisi statistiche recenti (Matson, 1969), considerando tutte le d., comprese quelle forme che non si accompagnano ad alcuna menomazione funzionale (fortunatamente le più comuni), essa si aggira intorno al 25%. Ciò significa che ca. 1/4 dei bambini che vengono al mondo presentano qualche difetto di fusione del canale osseo centrale, soprattutto vertebrale, come rivelabile radiologicamente. L'incidenza delle forme disrafiche accompagnantisi a segni clinici manifesti è molto più scarsa (tra il 2,5 e il 2,7‰ per la spina bifida cosiddetta cistica; v. sotto).

Questa incidenza fa sì che le d. siano, assieme ai danni encefalici dovuti a parti distocici, la maggiore causa dei disturbi neurologici dell'infanzia. Da ciò, la considerevole importanza non solo medica ma anche socioeconomica dell'alterazione, e il conseguente sviluppo delle metodologie diagnostiche e terapeutiche dirette ad evidenziare il più precocemente possibile e a correggere l'alterazione stessa. Le d. costituiscono oggi uno dei capitoli più importanti della neurochirurgia infantile.

Etiologia

Alla base delle più frequenti d. è un difetto di saldatura sulla linea mediana delle strutture ossee contenenti il S.N.C., accompagnato o meno da malformazioni del S.N.C. stesso e dei tessuti molli pericranici o perivertebrali. La d. è considerata quindi un difetto di sviluppo. Nei primissimi stadi della vita le formazioni embrionali, che successivamente si trasformeranno nel S.N.C. (tessuto ectodermico), sono situate lungo l'asse centrale e dorsale dell'embrione, e sono aperte dorsalmente, come a formare una doccia. Successivamente le pareti di questa doccia si saldano, e la doccia si trasforma in tubo (tubo neurale). Questa trasformazione avviene gradualmente e si completa verso la fine della 4ª settimana di vita embrionale. Parallela a questa evoluzione del tessuto ectodermico è quella del tessuto mesodermico adiacente, tessuto da cui prenderanno origine le parti ossee contenenti il S.N.C. Le d. vengono considerate come difetti di chiusura o saldatura dei tessuti embrionali testé menzionati. Questo difetto può interessare contemporaneamente i tessuti mesodermico ed ectodermico, o l'uno o l'altro isolatamente, o solamente l'uno, e l'altro verrebbe ad essere colpito secondariamente, ad es., per fenomeni di compressione. In realtà le precise modalità secondo cui la d. si origina e sviluppa non sono note. Ignota è pure la causa prima della d. stessa, vale a dire la ragione per cui non si completa la saldatura dei tessuti embrionali sopra ricordata. Due sono le ipotesi interpretative principali: un difetto genetico o l'intervento di un fattore esterno che agisce dopo la fecondazione.

La descrizione che segue sarà limitata agli aspetti anatomici e clinici dei principali quadri disrafici, tenendo separati quelli interessanti il rachide ed il midollo spinale (raggruppati sotto il termine di *spina bifida*) da quelli interessanti il cranio e l'encefalo (raggruppati sotto il termine di *cranio bifido*). Verrà infine fatta breve menzione di una forma più rara: la fistola dermica.

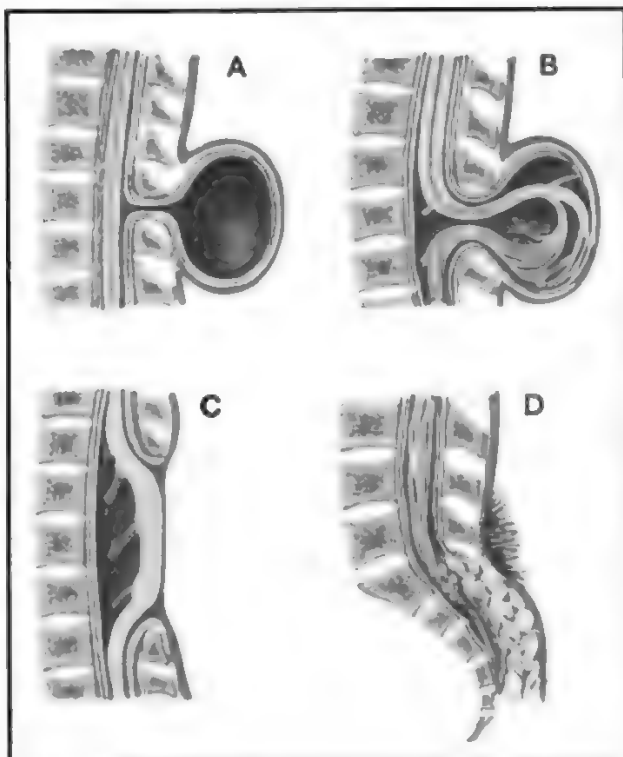


Fig. 1. A) Meningocele; B) meningomielocele; C) mieloschisi; D) spina bifida occulta.

Spina bifida

Aspetti morfologici

Il termine *spina bifida* (equivalente di rachischisi) comprende globalmente le d. che interessano la colonna vertebrale, il midollo spinale e i suoi involucri meningei. Quattro sono i quadri morfologici principali che rientrano in questo gruppo: spina bifida occulta, meningocele, mielomeningocele e mieloschisi (fig. 1).

La *spina bifida occulta* è limitata ad un difetto di fusione dell'arco vertebrale, di entità variabile: da una piccola incisura in un processo spinoso alla completa assenza di tutto l'arco vertebrale. La malformazione ha sede preferenziale a livello del tratto lombosacrale della colonna. Sovente la schisi ossea si accompagna ad una tipica alterazione della cute del dorso corrispondente al livello della schisi stessa, e costituita da una o più delle seguenti componenti: 1) una chiazza di colorito anormale, bruno rossiccio; 2) anormale crescita di peli, a ciuffo; 3) accumulo di grasso sottocutaneo, fino alla formazione di un vero lipoma; 4) depressione della cute con fissazione dell'epitelio ai tessuti sottostanti.

Nel *meningocele*, alla schisi vertebrale si accompagna una estroflessione degli involucri meningei attraverso la schisi stessa, in forma di sacco di dimensioni variabili, contenente liquido cefalorachidiano. Se all'estroflessione delle meningi si accompagna quella di tessuto nervoso — in genere radici nervose, talora il midollo stesso — si ha il quadro del *mielomeningocele*. La cute rivestente la malformazione può presentare le stesse particolarità descritte sopra per la spina bifida occulta. Sovente in essa insorgono ulcerazioni. In alcuni casi, poi, la cute può mancare, sia pure parzialmente, causando così l'esposizione dei tessuti meningei e nervosi. Dimensioni

e forma della malformazione meningocelelica o mielomeningocelelica sono assai variabili: da una semplice rilevatezza della grandezza di una noce ad una massa di dimensioni tali da superare quelle della testa del bambino. Come la spina bifida occulta, anche il meningo- e il mielomeningocele si ritrovano con maggiore frequenza a livello lombosacrale.

La *mieloschisi*, più rara delle precedenti malformazioni, è costituita dalla protrusione attraverso la schisi vertebrale di tessuto nervoso non ricoperto dagli involucri meningei e sovente neppure dalla cute.

I tre quadri testé ricordati, meningocele, mielomeningocele e mieloschisi, possono venire conglobati nell'unico termine *spina bifida cistica*.

Ricordiamo infine la forma assai rara detta *diastomomielia*, costituita dalla presenza di uno sperone osseo che dalla faccia posteriore del corpo vertebrale penetra nel canale rachideo, divide le meningi in due compartimenti e può infingersi nel midollo spinale.

Aspetti clinici

Il quadro clinico è naturalmente in rapporto all'entità del difetto malformativo, e più precisamente all'entità della compromissione del tessuto nervoso a livello della malformazione stessa.

Schematicamente detto quadro può essere suddiviso in un insieme di deficit neurologici imputabili alla lesione del sistema nervoso (midollo e radici spinali) e alle possibili complicazioni derivanti, da un lato, dall'alterazione della circolazione liquorale conseguente al formarsi della sacca meningo- o mielomeningocelelica, dall'altro all'esposizione del tessuto nervoso e meningeo all'ambiente esterno, nel caso della mieloschisi e del meningo- o mielomeningocele ulcerato.

I *deficit neurologici* possono mancare nella spina bifida occulta; sono sempre presenti nelle altre forme disrafiche. Considerando il quadro clinico conseguente alle d. lombosacrali (le più frequenti), nei casi più lievi (in genere casi di spina bifida occulta in cui il tessuto nervoso è danneggiato per fatti meccanici o circolatori conseguenti alla



Fig. 2. Encefalocele occipitale.

malformazione ossea) il bambino presenta diminuzione di forza negli arti inferiori e disturbi sfinterici (insufficiente controllo a trattenere urine e feci). Nei casi più gravi (mieloschisi, mielomeningocele e talora meningocele) si ha paralisi completa degli arti inferiori, con perdita della sensibilità e dei riflessi e totale insufficienza sfinterica. Se la d. è situata a livello cervicale, la paralisi agli arti inferiori è di tipo spastico e anche la motilità degli arti superiori può essere compromessa.

Tra le complicazioni che più di frequente si accompagnano alle forme meningo- e mielomeningoceliche delle d. ricordiamo l'idrocefalo e le infezioni della sacca malformativa.

La diagnosi delle varie forme di spina bifida non presenta in genere difficoltà: le tipiche alterazioni cutanee nella forma detta *occulta* e l'ovvio aspetto malformativo nelle forme *cistiche* sono assai significativi. Lo studio radiologico della colonna vertebrale potrà precisare le caratteristiche e l'entità della schisi ossea. L'esame mielografico permetterà di visualizzare le dimensioni interne della sacca meningo- o mielomeningocelica e precisare le alterazioni del contenuto del canale endorachideo.

Provvedimenti terapeutici si impongono nelle varie forme di spina bifida *cistica*. Questi provvedimenti sono chirurgici e sono diretti alla riduzione o alla rimozione della massa protrusa e alla prevenzione delle infezioni. Le formazioni meninge e nervose protruse attraverso la schisi ossea devono essere reinserite nel canale rachideo e la comunicazione di quest'ultimo con l'esterno accuratamente chiusa. Se il danno neurologico preesistente è grave, e dipende da una lesione ormai irreversibile degli elementi nervosi, esso persisterà dopo l'intervento; se il danno è limitato si potrà avere una ripresa funzionale o, quanto meno, si impedirà il peggioramento, altrimenti inevitabile.

L'orientamento attuale della neurochirurgia è interventista anche nei casi di spina bifida *occulta*. L'intervento è diretto a correggere quelle alterazioni strutturali che potrebbero — con la crescita del bambino — portare a disturbi neurologici anche gravi.

Cranio bifido

Analogamente a quanto può accadere a livello del rachide e del midollo, anche a livello del cranioencefalo possono verificarsi alterazioni dello sviluppo tali da portare a stati disarfici. Meno frequenti di quelle spinali, le d. craniali possono però presentare più numerose varietà anatomiche, situandosi non solo posteriormente ma anche anteriormente.

Dal punto di vista anatomico, possono distinguersi le seguenti forme principali: a) *cranio bifido occulto* in cui la malformazione è limitata alla sola struttura ossea cranica; b) *meningocele cranico*, in cui attraverso la schisi ossea protrudono le membrane meninge e; c) *encefalo-meningocele*, in cui anche il tessuto nervoso cerebrale entra nel sacco protruso. Le sedi in cui queste d. possono verificarsi sono, in ordine di frequenza decrescente: occipitale, parietale, frontale, nasale e nasofaringea.

Le forme occulte, rilevabili solamente sottoponendo il bambino ad indagini radiologiche, sono in genere asintomatiche. Le forme manifeste (meningo- ed encefalomeningocele) si presentano all'osservazione come masse talora assai voluminose, globose e mollicce, unite alla testa da un peduncolo più o meno spesso, ricoperte da cute sottile e tesa, facilmente ulcerabile (fig. 2).

Come per le forme spinali, anche per queste forme di d. craniche il solo trattamento possibile è quello chirurgico, da eseguirsi il più precocemente possibile. Esso è

diretto alla rimozione della massa protrusa e alla chiusura delle deiscenze meninge e cutanea.

Fistola dermica

Con tale termine s'intende una malformazione caratterizzata dall'invaginazione o depressione cutanea verso i tessuti sottostanti. Situata sulla linea mediana o in stretta prossimità di essa, questa invaginazione cutanea può raggiungere profondità variabile fino a penetrare nel midollo spinale o nell'encefalo. Le sedi più frequenti sono le regioni lombosacrale e suboccipitale. Come le malformazioni precedenti, anche la fistola dermica è dovuta ad un'alterazione dello sviluppo embrionale per molti aspetti assai vicino a quello delle d. prima considerate.

L'importanza di questa malformazione sul piano clinico è legata alla possibilità che attraverso la fistola dermica si propaghino infezioni al sistema nervoso e che la fistola stessa si dilati, trasformandosi in cisti, e quindi agisca sul sistema nervoso come un processo tumorale. Da qui l'opportunità di ricorrere alla sua asportazione chirurgica.

V. anche: CRANIO (IV, 1376); SPINA BIFIDA.

Bibliografia

- Ford F. R., *Diseases of the Nervous System in Infancy, Childhood and Adolescence*, 1960, 4 ed., Thomas, Springfield.
 Klein M. R., *Neurochirurgie infantile*, 1966, Doin, Paris.
 Matson D. D., *Neurosurgery of Infancy and Childhood*, 1969, Thomas, Springfield.
 Needham J., *Biochemistry and Morphogenesis*, 1962, Cambridge Univ. Press, Cambridge.
 Patten B. M., *Human Embryology*, 1946, 1 ed., Blackiston, Philadelphia.
 Patten B. M., *Anat. Rec.*, 1952, 113, 381.
 Spemann H., *Embryonic Development and Induction*, 1938, Yale, New Haven.
 Taren J. A., Kahn E. A., in Kahn E. A., Crosby E. C. et al., *Correlative Neurosurgery*, 1969, Thomas, Springfield, p. 402.

GIAN FRANCO ROSSI

DISSALAZIONE

F. *dessalement*. - I. *desalination*. - T. *Entsalzung*. - S. *desalinación*.

Generalità

La dissalazione è la tecnica con cui è possibile ottenere acqua dolce dalle acque salmastre o dall'acqua di mare. L'acqua utilizzata dall'uomo per fini potabili o igienici deve avere un contenuto di sali totali disciolti non superiore a ca. 1 g/l; l'acqua usata per l'irrigazione deve avere un contenuto salino che, per la maggior parte della colture, non deve superare i 2 g/l. L'acqua è disponibile in grandi quantità sulla terra, ma, soprattutto nelle zone in cui sono concentrate le comunità urbane e le attività industriali e agricole, spesso l'acqua dolce (cioè a basso contenuto salino, meno di 1 g/l) di buona qualità è scarsa. Anche in Italia, in molte zone, l'acqua dolce può essere ottenuta soltanto con la costruzione di laghi artificiali o di lunghe condotte, di opere, quindi, costose e impegnative. Come alternativa si può ricorrere alla trasformazione in acqua dolce delle acque salmastre (aventi salinità fra 2 e 10 g/l ca.), esistenti nel sottosuolo di molte zone aride, o dell'acqua di mare, la cui salinità « media » è di ca. 35 g/l.

Acqua dolce dalle acque salmastre o dall'acqua di mare è stata ottenuta per d., in qualche caso, sulle navi da guerra già fin dal XVII sec., ma soltanto fra la I e la II guerra mondiale la tecnica si è andata perfezionando, con l'utilizzazione delle risorse e dei progressi dell'ingegneria chimica. Intorno al 1950 ha avuto inizio negli U.S.A. un ampio programma di ricerche scientifiche e applicate, coordinate da uno speciale Office of Saline Water, nel Dipartimento dell'Interno. I risultati di tali ricerche e vari



Fig. 1. Distillatore *multiflash* in grado di produrre 4000 m³/giorno di acqua dolce dal mare. La vicina centrale termoelettrica fornisce il vapore col cui calore viene portata alla temperatura di ebollizione l'acqua di mare preriscaldata nei tubi di condensazione dell'acqua dolce. (Eilat, Israele).

incentivi offerti per la costruzione d'impianti di d. su scala industriale hanno permesso di scoprire nuovi processi e di realizzare impianti in grado di produrre ogni giorno decine di migliaia di m³ di acqua dolce.

Sistemi di dissalazione

Le tecnologie di d. usate su larga scala sono le seguenti:

- a) per l'acqua di mare: il processo di distillazione, soprattutto quello ad espansioni multiple o *multiflash*;
- b) per le acque salmastre: il processo di elettrodialisi.

Esistono anche altri processi, che però si possono considerare ancora sperimentali.

Processo di distillazione

Il principio generale della d. per distillazione consiste, come è ben noto, nello scaldare l'acqua da dissalare (generalmente acqua di mare) in modo da farne evaporare una parte; il vapore acqueo viene fatto condensare contro una superficie fredda (condensatore ad acqua o ad aria) e si raccoglie così acqua dolce, praticamente priva di sali; si ottiene come sottoprodotto una soluzione (*salamoia*) con un contenuto salino superiore a quello dell'acqua sottoposta a distillazione, e che viene eliminata (ad es. rigettata nel mare).

Il principale inconveniente del processo è costituito dall'elevato consumo di calore: per fare evaporare 1 m³ di acqua occorrono ca. 600.000 kcal e quasi tutto questo calore, nel corso della condensazione del vapore, viene ceduto al corpo freddo (aria o acqua). A causa di tale elevato consumo di calore il costo dell'acqua dolce ottenuta per distillazione sarebbe proibitivo se non fosse pos-

sibile recuperare almeno una parte del calore impiegato per l'evaporazione; ciò si realizza facendo condensare il vapore acqueo su tubature contenenti l'acqua di mare che successivamente dovrà essere fatta evaporare e che viene così preriscaldata: oggi è possibile distillare l'acqua di mare con un consumo netto di calore fra 50.000 e 100.000 kcal/m³ di acqua dolce.

Questo favorevole risultato è ottenuto con gli impianti cosiddetti a espansioni multiple, o *multiflash* (fig. 1), consistenti in una serie di camere di ferro (da 4 a 40 e oltre) sul cui fondo si muove l'acqua da distillare, dalla parte calda alla parte fredda del distillatore; nella parte superiore di tali camere (fig. 2), si trova un fascio di tubi entro cui scorre la stessa acqua da distillare, prima di entrare nelle camere di evaporazione; nei fasci tubieri l'acqua di mare entra fredda e in ciascuna camera ha sempre una temperatura inferiore a quella dell'acqua che sta evaporando, per cui il vapore acqueo si condensa sulla superficie esterna dei tubi e cede il calore (assorbito durante l'evaporazione) all'acqua che si trova all'interno dei tubi e che viene così riscaldata a mano a mano che procede, controcorrente, dalla parte fredda alla parte calda del distillatore.

L'acqua preriscaldata, prima di passare nelle vasche di evaporazione, viene ulteriormente scaldata con vapore prodotto da una caldaia o, più generalmente, fornito da una centrale termoelettrica con cui spesso gli impianti di d. *multiflash* sono abbinati (fig. 1).

Nel corso dell'evaporazione l'acqua da distillare si raffredda (perché cede calore all'acqua che evapora) e

per questo motivo in una parte delle camere l'evaporazione ha luogo ad una pressione inferiore a quella atmosferica. Passando da una camera a quella successiva l'acqua da distillare incontra un vuoto maggiore e quindi l'evaporazione ha luogo bruscamente (*flushing*), donde il nome del processo. Attualmente la maggior parte dell'acqua dolce ottenuta dal mare è ricavata col processo *multiflash* che assicura un notevole recupero del calore e quindi un consumo totale di calore abbastanza basso. Il costo dell'acqua dolce è indipendente dalla salinità dell'acqua di partenza e dipende principalmente dal costo del calore e dell'energia elettrica: nelle condizioni più favorevoli si può calcolare che tale costo vari fra 100 e 200 lire/m³.

Oltre al processo *multiflash* viene ancora utilizzato in parte il più antico processo di distillazione a multipli effetti, simile come principio a quello descritto, ma meno efficiente perché le evaporazioni successive e il recupero del calore hanno luogo in corpi separati.

Processo di elettrodialisi

L'elettrodialisi permette di ottenere acqua dolce da acque salmastre aventi una salinità non superiore a ca. 3 o 4 g/l. Non si tratta di un limite teorico, ma solo di un limite pratico ed economico: la d. di acque con salinità superiori comporterebbe, infatti, difficoltà tecniche molto grandi e costi non accettabili.

Negli impianti di elettrodialisi l'acqua salmastra viene posta in una serie di compartimenti, o *celle*, dello spessore di ca. 1 cm, delimitate da una parte da una membrana permeabile soltanto agli ioni positivi, dall'altra da una membrana che lascia passare soltanto gli ioni negativi (fig. 3). In generale tali membrane sono costituite da materie plastiche organiche opportunamente modificate. Se si fa passare una corrente elettrica continua attraverso il sistema, gli ioni positivi di ciascuna cella si muovono verso

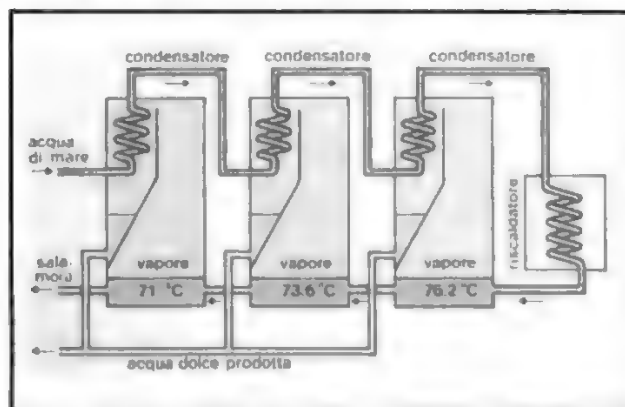


Fig. 2. Schema di un impianto di distillazione a espansioni multiple (v. testo).

il polo negativo; se, in tale loro spostamento, trovano una membrana permeabile agli ioni positivi, essi passano nella cella adiacente. Cercando di proseguire nel loro movimento verso il polo negativo, gli ioni positivi troveranno successivamente una membrana attraverso cui non possono passare e si fermeranno quindi nella cella adiacente a quella di partenza. Lo stesso si verificherà, nell'altro senso, per gli ioni negativi; nelle condizioni descritte la cella di partenza si troverà ad avere acqua con una concentrazione salina più bassa di quella originale (acqua dolce), mentre le celle adiacenti finiranno per contenere

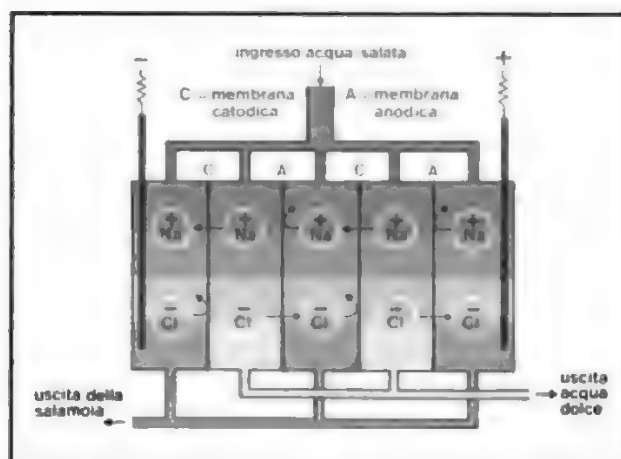


Fig. 3. Schema di un impianto di d. per elettrodialisi (v. testo).

acqua con una concentrazione salina superiore a quella originale (salamoia). Un impianto di elettrodialisi ha molte decine, o anche alcune centinaia, di celle adiacenti e in esse, alternativamente, verranno a trovarsi acqua dolce e salamoia: la prima sarà recuperata e utilizzata e la seconda sarà eliminata.

Come si è detto, l'elettrodialisi non fornisce acqua priva di sali (come nel caso della distillazione), ma acqua con un contenuto salino inferiore a quello di partenza e regolabile a seconda delle condizioni di esercizio. Per il processo occorre energia elettrica il cui consumo è proporzionale alla quantità di sali spostati dalle celle contenenti acqua dissalata a quella adiacenti. Il costo dell'acqua dolce così ottenuta dipende dalla salinità dell'acqua da trattare, dalla salinità residua nell'acqua e dal costo dell'energia elettrica; il costo per ottenere acqua potabile (ca. 0,5 g/l) da acque salmastre con una salinità di 3 g/l poteva variare, qualche anno fa, da 70 a 150 lire/m³. Un impianto in grado di fornire 5000 m³/giorno di acqua dissalata è in funzione a Brindisi.

Processi sperimentali

Oltre ai due principali processi, ricordati sopra, e utilizzati ormai in centinaia di impianti in tutto il mondo, ne esistono altri che si possono definire sperimentali perché non hanno raggiunto un'applicazione su larga scala, come quella dei processi di distillazione e di elettrodialisi, pur essendo in grado di fornire utilmente acqua dolce in particolari condizioni.

1. *Congelamento*. - Se l'acqua di mare viene congelata, vi si formano dei cristalli di ghiaccio costituiti da acqua solida praticamente priva di sali. Il processo di d. consiste nel far congelare parzialmente, in condizioni controllate, l'acqua di mare, nel separare da questa i cristalli e nel fare poi fondere i cristalli in modo da recuperare l'acqua dolce. Nella pratica, i cristalli di ghiaccio che si ottengono sono contaminati da acqua di mare, che aderisce alla loro superficie. Per congelamento, quindi, è possibile ottenere solo acqua parzialmente dissalata.

Il principio è molto ingegnoso e sono stati sperimentati vari modelli nei quali il congelamento è stato realizzato per evaporazione di un gas compresso (ad es. butano, che, passando dallo stato liquido allo stato di vapore sottrae calore all'acqua circostante (fig. 4)) o anche sfruttando il raffreddamento conseguente all'evaporazione sotto vuoto di acqua di mare a bassa temperatura; una parte dell'acqua da dissalare evapora e un'altra parte congela. Il principale inconveniente del processo è dovuto al fatto che, per ottenere acqua dolce a basso contenuto salino, occorre far formare cristalli di ghiaccio di dimensioni determinate e costanti, cosa difficile da realizzare su scala industriale.

Nel processo di congelamento s'impiega energia elettrica sia per azionare le pompe che per la produzione del freddo, e poiché

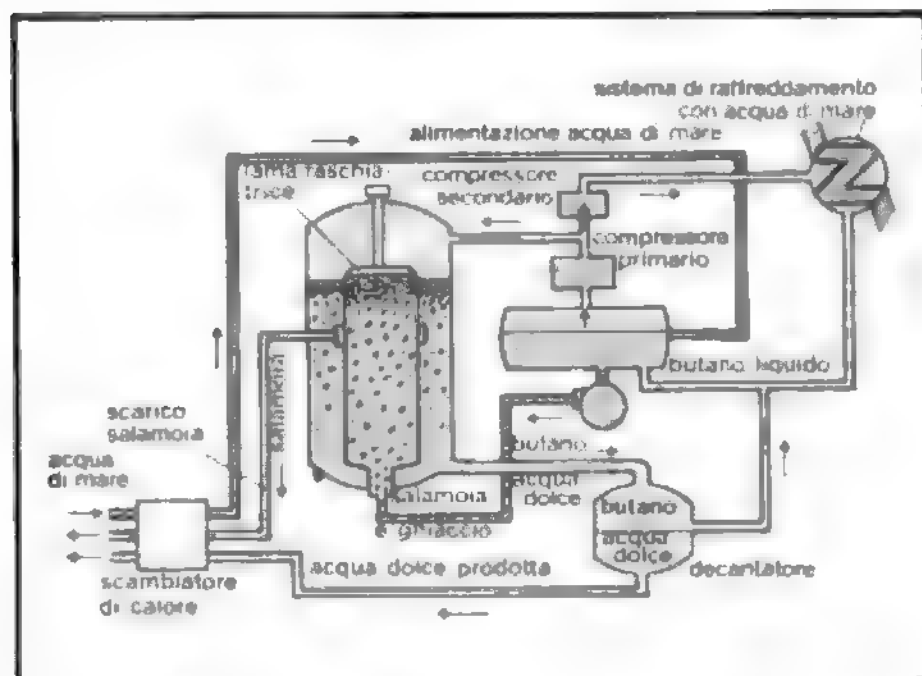


Fig. 4. Schema di impianto di d. per congelamento, che impiega come mezzo refrigerante butano liquido. Questo, che non è miscibile con l'acqua e possiede una tensione di vapore assai maggiore, sottoposto a evaporazione a pressione elevata sottrae calore all'acqua fino a provocarne il congelamento. Il butano gassoso viene compresso e convogliato sul ghiaccio: attraverso uno scambio termico il ghiaccio fonde e il butano si condensa. L'acqua dolce viene poi separata dal butano per decantazione.

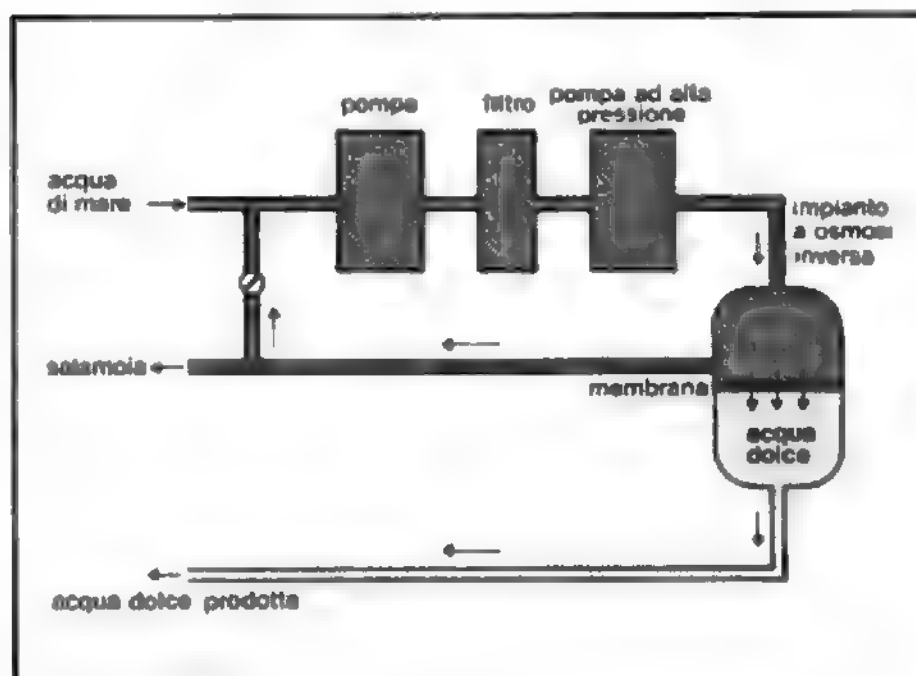


Fig. 5. Schema di impianto di d. per osmosi inversa (cfr. testo).

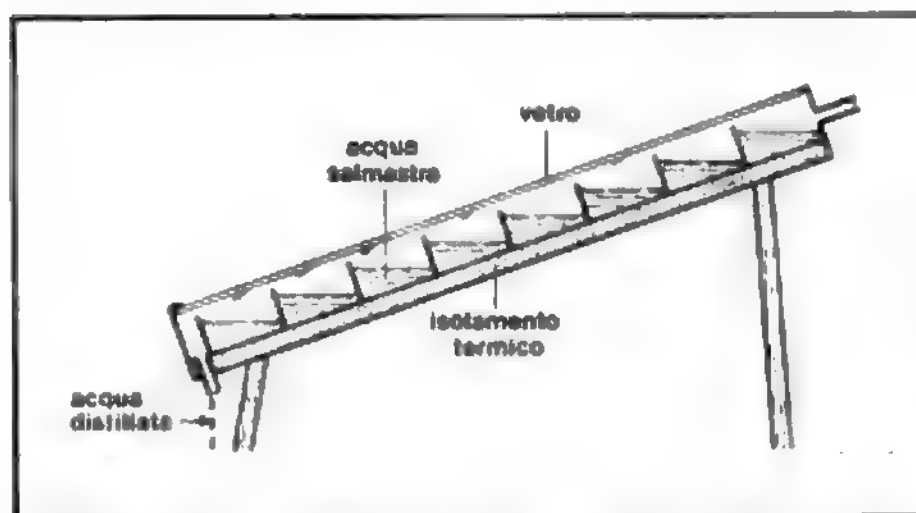


Fig. 6. Schema di distillatore solare: il calore solare passa attraverso il tetto trasparente di vetro e scalda l'acqua di mare contenuta nelle vasche a gradinata; questa evapora e il vapore si condensa sotto forma di acqua dolce sulla superficie interna della lastra di vetro.

il consumo di energia è indipendente dalla salinità dell'acqua il processo può essere applicato anche per la d. dell'acqua di mare.

2. *Iperfiltrazione, o osmosi inversa.* - Un processo di d. che ha destato interesse, soprattutto a partire dal 1965, è quello di iperfiltrazione, od osmosi inversa. La pressione osmotica dell'acqua di mare è di ca. 23 atm; se si comprime l'acqua di mare, ad una pressione superiore a tale valore, contro una membrana semipermeabile, cioè contro una membrana che lascia passare soltanto il solvente (acqua dolce) e non il soluto (cioè i sali), si ha la separazione dell'acqua dolce dall'acqua di mare (fig. 5). La principale difficoltà del processo consiste nel trovare membrane semipermeabili: ne sono state provate centinaia e solo pochissime, a base di uno speciale tipo di acetato di cellulosa, sono in grado di impedire il passaggio dei sali presenti nell'acqua. A parte ciò, il processo richiede la circolazione continua dell'acqua sotto pressione contro le membrane, utilizzate sotto forma di pellicole o di tubi. Si ha così un forte consumo di energia elettrica, necessaria per azionare le pompe. Il processo è stato applicato con qualche successo per la d. delle acque salmastre, ma non ha superato la fase sperimentale nel caso della d. dell'acqua di mare.

3. *Distillazione solare.* - Il calore solare è una fonte di energia praticamente gratuita che può essere utilizzata per la distillazione delle acque salmastre o dell'acqua di mare in impianti molto semplici: sostanzialmente l'acqua da dissalare, in strato sottile, è posta in una vasca coperta con una lastra di vetro, inclinata. Il calore solare, passando attraverso la lastra di vetro, scalda l'acqua che in parte evapora; il vapore acqueo si condensa contro la parte interna del tetto di vetro e scorre fino ad una grondaia di raccolta; la salamoia viene eliminata di tanto in tanto. La fig. 6 mostra un semplice ed efficiente distillatore solare in cui l'acqua di mare è contenuta in una serie di vasche disposte a gradinata e caricate dall'alto; l'acqua dolce è raccolta nella parte inferiore. La produzione è piuttosto modesta: ca. 5 l di acqua dolce al giorno per ogni m² di superficie di acqua esposta alla radiazione solare; con pochi m² di superficie è comunque possibile ottenere a basso costo acqua potabile per le necessità di una famiglia.

4. *Distillatori a umidificazione-deumidificazione.* - In questi distillatori una corrente d'aria è portata a contatto con una sottile pioggia di acqua di mare preriscaldata, e così l'aria si scalda e si arricchisce di umidità. L'aria calda e umida viene portata a contatto con un condensatore costituito da tubi in cui scorre acqua di mare fredda; raffreddandosi, l'aria lascia separare sotto forma di acqua dolce una parte dell'umidità che contiene.

Questo processo, che opera a pressione atmosferica, può essere applicato anche in piccole unità, veri e propri elettrodomestici che potrebbero fornire acqua dolce per i bisogni di una casa vicino al mare, in mancanza di altre fonti di acqua dolce.

Prospettive

Nel mondo è in aumento ogni anno il numero degli impianti di d.; anche se mancano dati esatti, si può calcolare che gli impianti attualmente esistenti siano molte centinaia e siano in grado di produrre ogni giorno ca. 2 o 3 milioni di m³ di acqua dolce dalle acque salmastre o dall'acqua di mare. Tali impianti sono installati soprattutto nelle zone aride costiere e in alcune di esse i processi di d. assicurano le condizioni di sopravvivenza per le popolazioni o l'acqua per le industrie.

Attualmente in Italia esistono oltre 20 impianti di d., con una produzione complessiva di ca. 100.000 m³/giorno.

È da auspicare che questa tecnologia venga usata sempre più estesamente, soprattutto nel Mezzogiorno e nelle Isole, perché in molti casi è in grado di assicurare acqua dolce alle città o alle zone industriali e turistiche al minimo costo e in breve tempo.

V. anche: ACQUA (I, 290); IDRICO APPROVVIGIONAMENTO.

Bibliografia

AA. vari, *Acqua dolce dal mare*, 1967, FAST, Milano.
AA. vari, *Nuclear Desalination*, 1969, Elsevier, Amsterdam.

- Barba B., Liuzzo G., Tagliaferri G., *La dissalazione per lo sviluppo economico*, 1972, Angeli, Milano.
- Delyannis A., Delyannis E., *Proc. Third Int. Sympos. on Fresh Water from the Sea, Dubrovnik, 1970*, Athens.
- Girelli A., *Acqua dolce dal mare*, 1965, Tamburini, Milano.
- Gomella C., *La soif du monde et le dessalement des eaux*, 1966, PUF, Paris.
- Levine S. N., *Desalination and Ocean Technology*, 1968, Dover, New York.
- Merten U., *Desalination by Reverse Osmosis*, 1966, MIT Press, Cambridge, Mass.
- Nebbia G., *Il problema dell'acqua*, 1969, Cacucci, Bari.
- Popkin R., *Desalination: Water for the World's Future*, 1968, Praeger, New York.
- Sourirajan S., *Reverse Osmosis*, 1970, Logos, London.
- Spiegler K. S., *Principles of Desalination*, 1966, Academic Press, New York.
- Vaillant J. R., *Les problèmes du dessalement de l'eau de mer et des eaux saumâtres*, 1970, Eyrolles, Paris.
- Wilson J. R., *Desalination by Electrodialysis*, 1960, Butterworth, London.

GIORGIO NEBBIA

DISSENTERIAF. *dysenterie*. - I. *dysentery*. - T. *Dysenterie*. - S. *disenteria*.

Per dissenteria s'intende un quadro sintomatologico caratterizzato da dolori addominali, tenesmo e soprattutto diarrea mucosanguinolenta. Tale sintomatologia, nella maggioranza dei casi, è in rapporto a varie affezioni intestinali e in particolare del colon.

In passato sono state genericamente indicate col termine d. le affezioni intestinali di diversa natura, che si manifestano con diarrea dissenteriforme, e col termine d. specifiche quelle sostenute da shigelle (*d. batterica*) e da amebe (*d. amebica*).

Oggi il significato del termine d. va invece circoscritto al solo quadro sintomatologico, che è comune a varie malattie.

Le malattie che più frequentemente causano d. sono la d. batterica propriamente detta (v. SHIGELLOSI); la d. amebica (v. AMEBIASI); le salmonellosi (v.); le infezioni da *Giardia intestinalis* (v. GIARDIASI), da *Trichomonas hominis* (v. TRICOMONIASI) e da *Balantidium coli* (v. BALANTIDIOSI).

Possono inoltre occasionalmente essere causa di d. la colite ulcerosa criptogenetica (v. COLITE ULCEROSA), i tumori rettosigmoidei (v. INTESTINO TENUE E CRASSO) e varie condizioni morbose generali, come l'uremia (v.), le sepsi, alcuni avvelenamenti (v.), etc.

V. anche: ENTERITI ED ENTEROCOLITI.

RED.

DISSOCIAZIONE ELETTROLITICA: v. ELETTROLISI ED ELETTROLITI.

DISTACCHI EPIFISARI: v. FRATTURE.

DISTACCO DI PLACENTA: v. GRAVIDANZA; PLACENTA.

DISTACCO DI RETINA: v. RETINA.

DISTICHIASI: v. PALPEBRA.

DISTILLAZIONEF. *distillation*. - I. *distillation*. - T. *Destillation*. - S. *destilación*.

Operazione che consiste nell'evaporazione di un liquido e successiva condensazione dei suoi vapori. Il suo scopo è, principalmente, quello della purificazione e della separazione di composti inorganici ed organici.

Per l'esecuzione di una distillazione sono necessari: un recipiente in cui si pone la miscela da evaporare; un si-

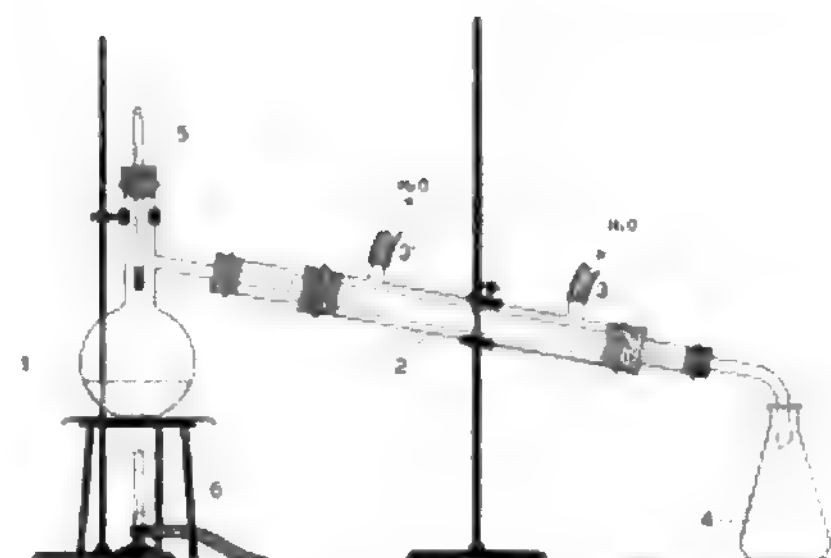


Fig. 1. Apparato per d. a pressione atmosferica. 1) Pallone da d. 2) Sistema refrigerante (condensatore). 3) Entrata e 3') uscita dell'acqua fredda. 4) Recipiente collettore per la raccolta del distillato. 5) Termometro. 6) Becco Bunsen. (Da Klyne, ridisegnata).

stema refrigerante per condensare i vapori; e uno o più collettori per raccogliere il distillato. Un termometro, opportunamente collocato, permette di registrare la temperatura del vapore che distilla. Una simile apparecchiatura (fig. 1) dà risultati praticamente soddisfacenti in tutti i casi in cui i componenti della miscela abbiano tensioni di vapore, e quindi punti di ebollizione, tanto distanti tra loro da consentire di raccoglierci in frazioni separate (*d. frazionata*).

Quando la d. viene condotta in un'apparecchiatura in cui viene alimentato in continuo con una miscela liquida uno scambiatore di calore, dal quale la miscela preriscaldata passa ad un recipiente in cui avviene la separazione del vapore dal liquido residuo, e le due fasi vengono prelevate con continuità dal recipiente durante tutta l'operazione, si ha d. *per vaporizzazione istantanea* (*d. flash* [fig. 2]).

Per ottenere, però, delle frazioni costituite da corpi puri occorre ripetere più volte il ciclo dell'evaporazione e della condensazione sulle singole frazioni, effettuare cioè una *rettificazione*. La separazione completa di due o più liquidi miscibili, di volatilità diversa, si può compiere abbastanza rapidamente, senza ricorrere a ripetute d., inserendo, tra il recipiente contenente la miscela da evaporare e il sistema refrigerante, una *colonna di rettificazione* costituita da un cilindro nel quale sono contenuti dei dispositivi detti *piatti* oppure dei corpi di riempimento (fig. 3). Essi hanno la funzione di aumentare il cammino che deve compiere il vapore per giungere al sistema refrigerante, in modo che il vapore si condensi in parte; inoltre del liquido che si produce nel condensatore una parte viene raccolta e costituisce la produzione, l'altra viene fatta ritornare nella colonna di rettifica e costituisce il liquido di riflusso. Si stabilisce allora un movimento in controcorrente di vapore e liquido che, favorendo l'intimo contatto tra le due fasi, arricchisce il vapore del componente più volatile, che passa così nel distillato, e determina la condensazione del componente meno volatile, che ricade quindi nel recipiente contenente la miscela.

Alcune sostanze non possono essere distillate in condizioni normali di pressione, perché all'ebollizione si decompongono (ad es., il *glicerolo*, che si trasforma in *acroleina* [v.]); si ricorre allora alla d. a *pressione ridotta*,

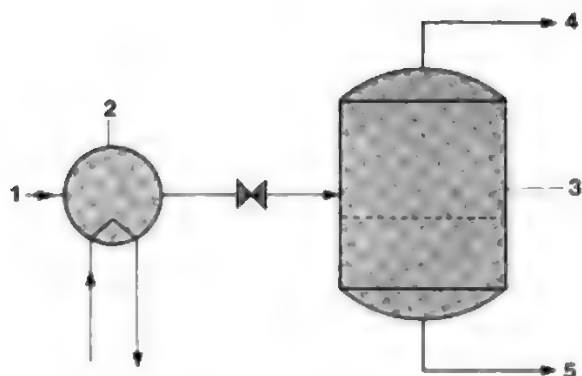


Fig. 2. Schema di apparecchiatura continua per *d. flush*. 1) Alimentazione. 2) Riscaldatore. 3) Recipiente di separazione liquido/vapore. 4) Uscita vapore. 5) Uscita liquido.

la quale necessita di una apparecchiatura lievemente modificata e di una pompa da vuoto. Questo procedimento si dimostra utile nella separazione di prodotti che, a pressione atmosferica, hanno punti di ebollizione assai vicini fra loro (ad es. i tre *mononitrotoluoli*).

Quanto più complessa è la struttura molecolare della sostanza da distillare, tanto più spinto dovrà essere il

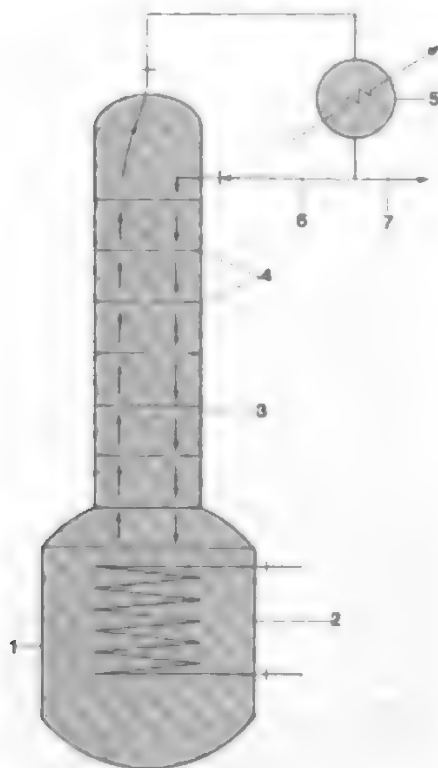


Fig. 3. Schematizzazione di un impianto per la rettifica discontinua. 1) Caldaia. 2) Riscaldatore. 3) Colonna di rettifica. 4) Piatti. 5) Condensatore. 6) Riflusso. 7) Distillato.

vuoto. A valori della pressione assoluta molto bassi (10^{-3} - 10^{-4} mmHg) cambia però completamente la natura del fenomeno di *d.* Il procedimento di separazione non corrisponde più ad una *d.* di equilibrio (poiché per questi valori bassi di pressione il libero cammino medio di una molecola diventa maggiore della distanza fra bollitore e condensatore): le molecole che lasciano la superficie del liquido non vi fanno più ritorno e vengono trattenute in modo pressoché totale nel condensatore. Questo processo prende il nome di *d. molecolare*. Gli apparecchi di *d. molecolare* debbono avere una distanza molto piccola fra evaporatore e condensatore e vengono generalmente realizzati mediante superfici affacciate o coassiali. Inoltre è preferibile lavorare su strati di liquidi molto sottili e rinnovati di frequente, dato che le molecole che abbandonano il liquido provengono dalla zona più vicina alla superficie libera, che si va perciò depauperando del composto più volatile, e si ha un rapido calo dell'efficienza di separazione.

Grande interesse pratico ha anche la *d. in corrente di vapore*; questa necessita, oltre che della comune apparecchiatura per la ordinaria *d.*, di una caldaia generatrice del vapor d'acqua, il quale viene condotto, da apposita tubazione, al fondo del recipiente contenente la miscela da distillare. Il principio che viene sfruttato nella *d. in corrente di vapore* è il seguente: due o più composti immiscibili danno luogo ad un vapore la cui tensione è uguale alla somma delle tensioni dei vapori dei singoli componenti; poiché l'ebollizione ha luogo allorché la tensione di vapore raggiunge il valore della pressione esterna, è evidente che la temperatura di ebollizione del miscuglio sarà inferiore a quella dei singoli componenti puri (ad es.: il *nitrobenzolo* bolle a $+ 209,8^{\circ}\text{C}$, mentre, in corrente di vapore, distilla a $+ 99,3^{\circ}\text{C}$). La *d. in corrente di vapore* trova impiego nella separazione e purificazione di sostanze organiche ad alto punto di ebollizione che siano insolubili in acqua e che abbiano un peso molecolare superiore a quello dell'acqua.

Bibliografia

- Coulson F. A., Herington E. F. G., *Laboratory Distillation Practice*, 1958, Newnes, London.
 Jacobs J., *Impianti di distillazione e rettificazione*, 1953, Hoepli, Milano.
 Krell E., *Handbook of Laboratory Distillation*, 1963, Elsevier, Amsterdam.
 Watt R., *Molecular Stills*, 1963, Chapman & Hall, London.
 Weissberger A., Perry E. S., *Distillation*, in *Techniques of Organic Chemistry*, IV, 1965, Interscience, New York.

ALESSANDRO BALLIO*

DISTIMIA

F. *dysthymie*. - I. *dysthymia*. - T. *Dysthymie*. - S. *distimia*.

Termine usato in senso non univoco; così, mentre alcuni AA. (ad es., Bumke) lo usano in senso lato per comprendere non solo la psicosi maniaco-depressiva, ma tutte le alterazioni durevoli dell'umore (endogene e reattive), altri lo usano solo nel senso della depressione endogena (ad es. Nagera), e altri ancora ne fanno un sinonimo di disforia.

La concezione classica, però, comprende sotto tale termine i disturbi della sfera affettiva, sia nel senso di una esaltazione del tono di questa (ipertimia o disforia gaia), sia nel senso della depressione (ipotimia o disforia triste).

Cerletti comprende sotto il termine distimia le ipertimie (mania, melancolia, psicosi maniaco-depressiva) e l'atimia (o atimia schizofrenica).

V. AFFETTIVITÀ (I, 870); ATIMIA (II, 1504); MANIACO-DEPRESSIVA PSICOSI; SCHIZOFRENIA.

RED.

DISTOCIA

F. dystocie. - 1. dystocia; difficult labor. - T. Dystokie; schwere Geburt. - S. distocia.

Si definisce distocia qualunque deviazione patologica dell'andamento del parto. La durata massima di un travaglio normale è stata giudicata di 24 h nelle primipare e di non oltre le 18 h nelle multipare. Travagli lunghi o difficili possono essere causati da alterazioni nella struttura del canale del parto o da contrazioni uterine insufficienti (d. materne) e da anomalie della grandezza e della posizione del feto (d. fetale).

Distocie materne

Le d. materne si distinguono in d. meccaniche e d. dinamiche.

Le d. meccaniche dipendono da alterazioni del canale del parto che possono interessare la componente ossea o quella molle. Le anomalie della componente ossea sono rappresentate dai vizi del bacino di origine congenita o acquisita (fratture) o da tumori ed esostosi dell'impalcatura scheletrica. Inoltre ogni tumore dell'utero, degli annessi e dei tessuti connettivi del piccolo bacino può essere, a seconda della grandezza e della localizzazione, la causa di un'anomalia di presentazione o di atteggiamento del feto e può perfino impedire un parto per le vie naturali.

Le d. dinamiche dipendono da anomalie delle contrazioni uterine. All'inizio di un travaglio normale le contrazioni uterine durano solo pochi secondi e si presentano irregolarmente, ma aumentano rapidamente di frequenza, di intensità e di durata. Verso la fine del travaglio esse possono ricorrere ad intervalli di 2 min e durano ca. 90 sec. Le contrazioni in donne nelle quali sia presente una disfunzione uterina ricorrono irregolarmente ogni 4-8 min o più e possono durare 30-45 sec al massimo. Benché le contrazioni possano essere molto dolorose la dilatazione della cervice non progredisce oltre i 4 cm (fase latente prolungata).

Esistono due tipi di disfunzione uterina, distinguibili con il tocodinamometro: il primo caratterizzato da contrazioni deboli e gradienti di attività dal fondo alla cervice normale; il secondo da un'azione uterina non coordinata con incompleto sviluppo del segmento inferiore ed ispessimento della cervice.

Si riscontra una disfunzione uterina quasi sempre nelle primipare e soltanto raramente durante i travagli seguenti. È stato osservato che una fase latente prolungata può essere causata dalla somministrazione anticipata di sostanze analgesiche durante il travaglio, però si ammette che gli analgesici possono aumentare un'anomalia già presente, ma probabilmente non la causano. Anche una superdistensione dell'utero (*hydramnios* o gravidanza multipla) può diminuire l'efficienza delle contrazioni uterine. Un travaglio disfunzionale può essere in parte di origine emotiva (timore che il bambino sia anormale, intenso senso di colpa in relazione alla gravidanza, paura di morire).

La d. dinamica può essere legata, oltre che ad una deficienza delle contrazioni uterine, ad un loro eccesso, come nei casi di tetania uterina. In tali condizioni si realizza una disarmonia tra l'attività del corpo e quella del collo uterino, e pur essendo le contrazioni frequentissime e dolorosissime, la dilatazione non progredisce, il collo rimane rigido e spesso. La disarmonia contrattile e le conseguenti turbe circolatorie del miometrio aumentano la sensazione dolorosa e questa, a sua volta, accentua la disarmonia e l'alterazione circolatoria con conseguente alterazione delle condizioni del feto.

Nell'ambito delle d. dinamiche vanno infine considerate le anomalie delle forze ausiliarie. Nel periodo espulsivo alla contrazione del muscolo uterino si associa la contrazione dei muscoli del torchio addominale e l'anomalia delle contrazioni è rappresentata dall'intempestività, dal disordine o dall'eccesso delle contrazioni stesse. I muscoli interessati sono tutti i muscoli dell'addome, del tronco e degli arti, che si contraggono non solo sotto l'azione della volontà ma anche per un atto istintivo riflesso.

Distocie fetali

Le d. fetali si distinguono in d. legate al feto e d. legate agli annessi fetali. La d. di origine fetale può essere il risultato di una grandezza eccessiva o di uno sviluppo anormale del feto o di posizione anormale nel canale del parto.

Il bambino pesa al parto intorno ai 3200 g ed è alto ca. 50 cm. La corporatura dei genitori, il diabete materno, la multiparità sono i fattori più spesso responsabili della crescita eccessiva del feto; la mortalità per i bambini eccessivamente grossi è alta e molti di essi subiscono lesioni durante i tentativi di parto. La testa può non entrare nella pelvi o la discesa può essere lenta anche se le contrazioni uterine sono normali. Se la sproporzione non è molto grande la testa può discendere ed uscire, ma le spalle larghe non possono passare attraverso lo stretto superiore (d. delle spalle).

Per quanto riguarda le anomalie dello sviluppo, queste, raramente determinano d., fatta eccezione per l'idrocefalo, l'allargamento del corpo o dell'addome (tumori del fegato, sviluppo anormale dei reni, etc.), i doppi mostri.

Anomalie della situazione, della presentazione e della posizione del feto causano invece frequentemente d. Si riconosce così una d. per situazione trasversa del feto (l'asse lungo del feto forma un angolo di 90° con l'asse longitudinale della madre); per presentazione podalica (nelle sue diverse varietà: completa, natiche sole, piedi, mista); per presentazione di spalle, di faccia, di fronte e di bregma; per presentazione composta nelle gravidanze gemellari; per posizione occipitale posteriore.

Per quanto riguarda invece la d. legata agli annessi fetali si ricorda la rottura prematura delle membrane, la brevità assoluta o relativa del funicolo, la placenta previa, il distacco intempestivo di placenta normalmente inserita.

Per concludere bisogna ricordare, nell'ambito delle d., le deviazioni dalla norma del periodo del secondamento e del *postpartum*.

Il secondamento è caratterizzato dal distacco della placenta dalla parete uterina interna. Anomalie sono il secondamento anticipato o ritardato e il secondamento incompleto.

Le anomalie del *postpartum* sono rappresentate dall'inerzia uterina parziale o totale con conseguente emorragia per insufficienza dell'emostasi muscolare.

V. anche: PARTO.

Bibliografia

Caldeyro R., Alvarez H., Reynolds S. R. M., *Surg. Gynec. Obstet.*, 1950.
D'Esopo D. A., *Bull. Sloane Hosp. Wom.*, 1968.
Ledger W. J., *Univ. Mich. Med. Cent. J.*, 1967.

NINO PASETTO

DISTOMATOSI

F. distomatose. - 1. distomatosis. - T. Distomiasi. - S. distomiasis.

Generalità

Col termine *distomi* (che non ha peraltro un riferimento tassonomico preciso) vengono indicati molti dei trema-

todi digenetici. I digenetici di forma tipica, cioè fogli-formi, hanno due ventose, visibili anche ad occhio nudo negli esemplari non troppo piccoli: la ventosa ventrale è un organo di adesione, mentre quella orale rappresenta l'apertura all'esterno del tubo digerente a fondo cieco, cioè in pratica la bocca; poiché anche la ventosa ventrale ha l'aspetto di una bocca, il parassita sembra avere appunto due bocche, donde il termine distoma. Distomatosi sono dette le infestazioni determinate da questi parassiti.

Ciclo biologico dei distomi. — L'uomo è ospite definitivo, cioè è parassitato da vermi adulti, che sono ermafroditi e perciò capaci di moltiplicazione sessuata. Le uova vengono eliminate nell'ambiente esterno per lo più con le feci; al momento dell'eliminazione in genere non sono mature; maturano se cadono in acqua dolce. Dall'uovo maturo si libera una larva ciliata (*miracidio*) che per continuare il suo sviluppo deve raggiungere un mollusco (primo ospite intermedio); in questo il miracidio si trasforma, dando origine, per moltiplicazione agamica, a più generazioni di larve (*sporocisti* e *redie*). Ancora per moltiplicazione agamica nelle redie (per qualche trematode già nelle sporocisti) si ha la formazione di miriadi di *cercarie*. Queste abbandonano il mollusco; in qualche caso (ad es. *Schistosoma*) penetrano direttamente nell'ospite definitivo attraverso la cute; ma nella maggior parte dei casi si incistano, trasformandosi in *metacercarie*, in un secondo ospite intermedio (generalmente un pesce o un crostaceo) o su qualche vegetale acquatico.

L'ospite definitivo si infesta mangiando il secondo ospite intermedio o i vegetali con le metacercarie incistate.

A titolo esemplificativo nella fig. 2 è illustrato il ciclo biologico di *Fasciolopsis buski*.

Il termine d. è usato largamente per indicare le infestazioni da trematodi; solo per le infestazioni da schistosomi si usa più correntemente quello di schistosomiasi (v.) o bilharziosi. Le d. possono avere anche nomi specifici (paragonimiasi, echinostomiasi, etc.), per lo più derivati dal nome latino dell'agente etiologico; ma poiché trematodi anche tra loro assai lontani dal punto di vista sistematico, se localizzati nello stesso organo possono determinare quadri morbosi identici, appare ragionevolmente corretto classificare e illustrare le d. secondo l'organo nel quale si localizzano i parassiti: d. epatica, d. intestinale, d. polmonare. Si deve tenere però sempre presente che possono aversi localizzazioni aberranti.

I distomi che determinano le d. (come pure le d. stesse) hanno in comune alcuni caratteri d'importanza non secondaria nell'epidemiologia e nel quadro clinico.

a) Come tutti i trematodi (v.) digenetici, i distomi hanno uno o più ospiti intermedi nei quali si sviluppano le sporocisti, le redie, le cercarie e le metacercarie (v. sopra). La presenza degli ospiti intermedi condiziona la distribuzione geografica dei parassiti e rende difficile che una persona che si sia infestata, ad es., in Estremo Oriente, tornando in Italia possa diventare fonte di contagio.

b) In genere parassitano, come ospite definitivo, animali di più specie; spesso, data la scarsa incidenza nell'uomo, questo può essere considerato ospite accidentale (non sono state condotte ricerche su un numero adeguato di parassiti che consentano di sapere se questi si sviluppano meglio nell'uomo o in altri animali: se cioè l'uomo debba essere considerato più o meno idoneo di altri animali come ospite definitivo). Tale scarsa specificità dei distomi pone dei grossi problemi per la profilassi.

L'anchilostoma o l'ascaride, così come i plasmodi della malaria, si sviluppano praticamente solo nell'uomo: curando tutti gli uomini parassitati (cosa certo difficile ma non impossibile) si può eradicare la parassitosi da una regione, o al limite dalla faccia della terra. Ma quando oltre all'uomo possono essere

parassitati altri animali, domestici o no (tanto più se non domestici), la profilassi si presenta più difficile e l'eradicazione praticamente impossibile. Ad es. *Opisthorchis felinus* parassita oltre l'uomo diversi animali, tra cui cani e gatti: puntare sulla terapia anche di questi, domestici e randagi, per attuare la profilassi appare un po' come voler vuotare il mare con un cucchiaino.

La profilassi individuale sarà curata mangiando solo ben cotti i pesci e le verdure che possono contenere le metacercarie; una profilassi più generale punterà ad evitare che gli stessi vengano messi in commercio e che le acque vengano inquinate con feci contaminate.

c) I distomi, come praticamente tutti gli elminti parassiti, non si moltiplicano nell'ospite; pertanto, poiché l'entità del danno è direttamente proporzionale al numero dei parassiti, l'infestazione può provocare un danno talmente modesto da decorrere inapparente, così come può provocare danni e disturbi notevolissimi, e talora essere anche mortale.

d) In genere, i distomi sono longevi: le d., se non curate, possono trascinarsi per anni.

e) Le infestazioni da distomi si diagnosticano sulla base del reperimento delle uova nelle feci o anche nell'escreato (d. polmonare). È perciò diagnosi di certezza.

Bisogna tuttavia stare in guardia: specialmente nei paesi dove le d. non sono endemiche, il rinvenimento di uova di trematodi nelle feci può essere dovuto non all'eliminazione di uova di trematodi parassiti del soggetto in esame, ma piuttosto all'eliminazione con le feci di uova di trematodi accidentalmente ingerite col cibo (fegato di ovini o bovini, cacciagione, etc.). In questi casi non tutte le uova hanno raggiunto lo stesso grado di sviluppo; tuttavia solo un occhio particolarmente esercitato riesce a mettere in evidenza le differenze. Buona norma è perciò ripetere l'esame due o più volte, evitando che tra un esame e l'altro il soggetto sospettato di essere affetto da questa parassitosi ingerisca visceri di animali che possono essere a loro volta parassitati.

Distomatosi epatica

Le specie diverse di trematodi che possono determinare la d. epatica sono le seguenti:

a) *Clonorchis sinensis* (fig. 1): diffuso nell'Estremo Oriente. Secondo Stoll (1947) colpisce una ventina di milioni di persone; a Canton, nel corso di un'indagine condotta su un campione piuttosto ampio (4000 persone), ma presumibilmente non rappresentativo, oltre il 10% dei soggetti sono risultati parassitati.

Il parassita è lungo dai 10 ai 25 mm, vive nei dotti biliari e occasionalmente nei dotti pancreatici. Le uova misurano in media $30 \times 15 \mu$ ca. Parassita frequentemente cani e gatti. L'uomo e gli altri ospiti definitivi s'infestano mangiando diversi pesci di acqua dolce (in particolare *Carassius auratus*, il comune pesce rosso), nei quali sono incistate le metacercarie.

b) *Opisthorchis felinus*: diffuso in Europa (anche nel bacino mediterraneo) in animali diversi (gatto, cane, volpe, ratto, etc.). Sempre secondo Stoll i casi umani sarebbero poco più di 1 milione, quasi tutti nell'Europa Orientale e in U.R.S.S. Il parassita è lungo ca. 1 cm; le uova misurano $30 \times 11 \mu$. L'ospite definitivo si infesta ingerendo carni non cotte di diversi ciprinidi (pesci d'acqua dolce).

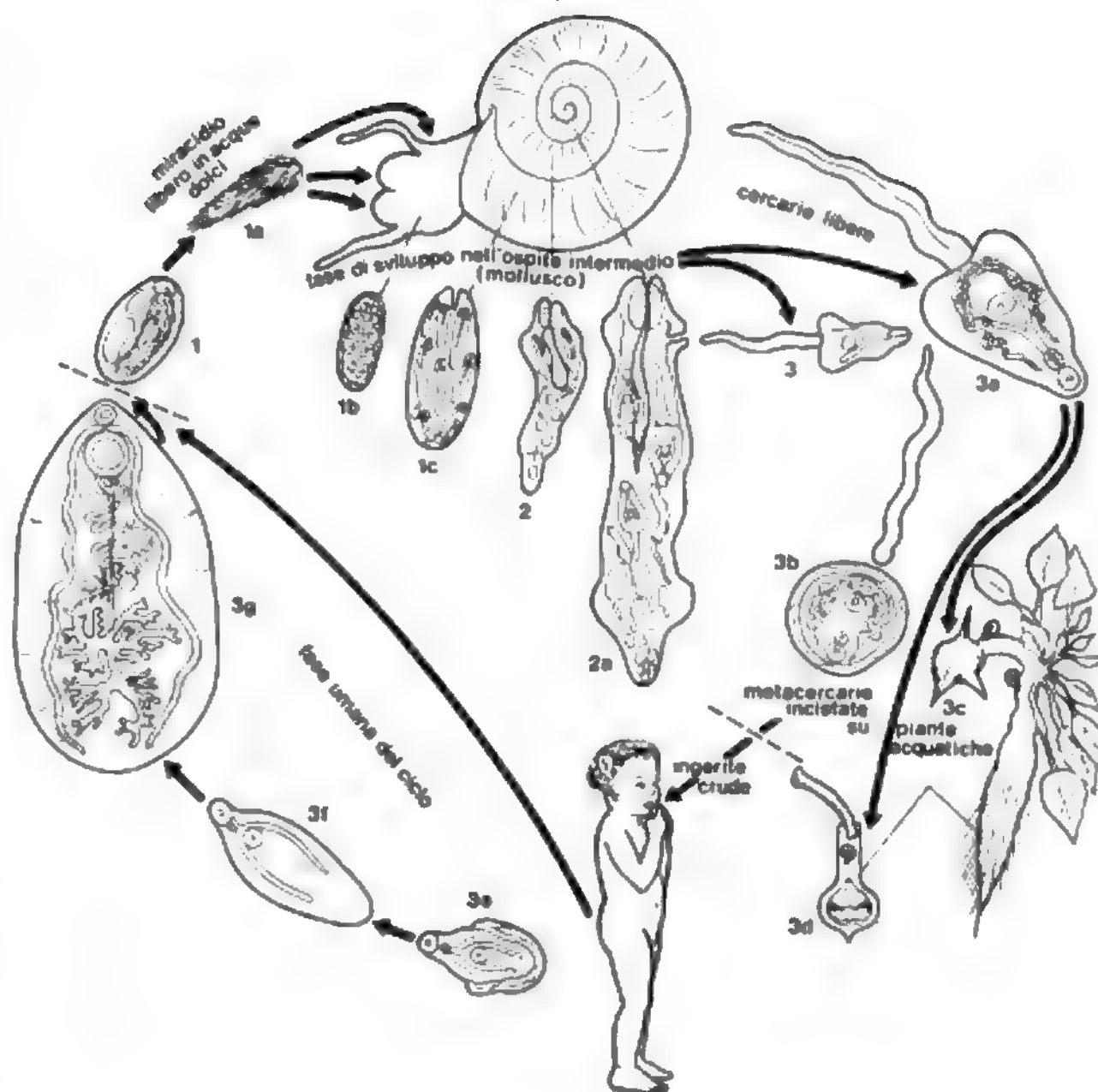
c) *Opisthorchis viverrini*: simile al precedente, interesserebbe un paio di milioni di persone, con punte fino al 25% nella Thailandia settentrionale (addirittura il 46% nella provincia di Udorn).

d) *Fasciola hepatica*: è pressoché cosmopolita ed è molto diffusa negli erbivori, relativamente poco nell'uomo, anche se sono stati descritti numerosi casi specialmente nel Sud America, in Francia e nell'Africa del Nord.

Il parassita raggiunge facilmente i 30 mm di lunghezza ed anche le uova sono relativamente grandi (fino a $150 \times 90 \mu$). Le metacercarie s'incistano sulle piante che crescono vicino

Fig. 1. *Clonorchis sinensis*.

Fig. 2. Ciclo biologico di *Fasciolopsis buski*. L'uovo, divenuto maturo (1) nell'acqua, libera il miracidio (1a) che, penetrato nell'adatto mollusco, dà origine nel corso di qualche settimana a sporocisti (1b, 1c) -- redie di 1^a e 2^a generazione (2, 2a) -- cercarie. Le cercarie, liberate all'esterno (3, 3a), vanno a incistarsi su piante acquatiche (3b, 3c, 3d). L'uomo si infetta ingerendo con vegetali non cotti le metacercarie incistate. Queste nel duodeno fuoriescono dalla cisti e si attaccano alla parete intestinale, trasformandosi nel verme adulto in ca. 3 mesi (3e, 3f, 3g). L'uomo elimina con le feci uova immature, che in ambiente adatto maturano (1). (Da Faust, modificata).



all'acqua, e l'ospite definitivo contrae l'infestazione mangiando appunto tali piante.

Talora si hanno localizzazioni anomale: vasi sanguigni, sottocutaneo, ventricoli cerebrali. Nel Medio Oriente sono stati descritti casi nei quali in seguito all'ingestione di fegato di animali parassitati non cotti, i distomi ancora vivi si sono localizzati nel palato, nella faringe, nel retrobocca e nelle fosse nasali provocando edema, disfagia o dispnea, al limite asfissia.

e) *Dicrocoelium dendriticum*: è anch'esso pressoché cosmopolita. Parassita le pecore (fino all'80% in alcune regioni) e altri erbivori e onnivori. Relativamente pochi sono i casi umani: merita di essere ricordato per la sua grande diffusione geografica, per cui casi sporadici si possono riscontrare praticamente in ogni paese.

È lungo 5-15 mm, le uova misurano ca. $40 \times 25 \mu$. L'ospite definitivo s'infesta mangiando accidentalmente delle formiche (*Formica fusca*) nelle quali sono incistate le metacercarie.

Nei dotti biliari, nei quali per lo più si localizzano, la presenza dei distomi determina frequentemente un'iperplasia dell'epitelio. Di regola si ha una reazione infiammatoria, seguita da una reazione fibrosa che può coinvolgere più o meno largamente il parenchima del fegato, fino a configurare quadri di cirrosi epatica. Questo esito si avrebbe nel 10% ca. delle infestazioni da *Clonorchis*: la sua insorgenza è presumibilmente correlata con il numero dei parassiti.

La sintomatologia è assai varia: la d. epatica può de-

correre praticamente asintomatica, così come possono aversi disturbi più o meno ben definiti a carico dell'apparato digerente (nausea, diarrea, etc.). Nelle forme più gravi (cioè di massima nelle infestazioni più massive) si ha splenomegalia e, se insorge, può aversi tutta la sintomatologia caratteristica della cirrosi epatica. Possono aversi disturbi allergici: sono descritti casi nei quali una terapia troppo drastica, portando ad una distruzione massiva dei parassiti, è stata seguita da shock anche mortale.

Quanto alla terapia, per *Fasciola hepatica* si usa somministrare il cloridrato di emetina (30 mg al giorno, per 15-20 giorni) o il bitionolo (50 mg al giorno, per una ventina di giorni). Nei confronti di *Clonorchis sinensis* non si dispone di una terapia soddisfacente. Il tartrato di sodio e antimonio, somministrato per via endovenosa, determina una diminuzione del numero delle uova eliminate; e così anche il difosfato di cloroquina: assai dubbi i risultati a lungo termine. È stato usato anche l'esacloparaxilolo. Nei confronti di *Opisthorchis felinus* non si dispone di farmaci che consentano d'impostare una valida chemioterapia.

Distomatosi Intestinale

Anche di questa parassitosi possono essere responsabili distomi di specie diversa, localizzati nel tenue. Ricordiamo i più importanti.

DISTOMATOSI

a) *Fasciolopsis buski*: diffuso in Estremo Oriente, secondo Stoll interesserebbe ca. 1 milione di persone. Parassita frequentemente il maiale. È relativamente grande (da 2,0 a 7,5 cm), con uova anch'esse di grandi dimensioni ($130-140 \times 80-85 \mu$). Come in *Fasciola hepatica* le metacercarie s'incistano sulle piante che crescono vicino all'acqua; mangiando queste si contrae l'infestazione (fig. 2).

b) *Heterophyes heterophyes*: diffuso nel delta del Nilo, in Turchia e nell'Estremo Oriente, è di piccole dimensioni: 1-2 mm di lunghezza, ca. 0,3 mm di larghezza. Le uova misurano ca. $30 \times 15 \mu$. Ospiti definitivi sono, oltre l'uomo, il cane, il gatto, la volpe, etc.: mammiferi che mangiano pesce; le metacercarie si incistano infatti nei pesci (*Mugil cephalus*, etc.).

c) *Metagonimus yokogawai*: anche questo distoma è di piccole dimensioni ($1,0-2,5 \times 4-0,7$ mm) ed è diffuso in Estremo Oriente, nelle province marittime dell'U.R.S.S., in Siberia e nei Balcani: qualche caso è segnalato anche in Spagna. Le sue uova sono di piccole dimensioni, su per giù come quelle di *H. heterophyes*. Anche in questo caso le metacercarie s'incistano nei pesci, e come ospite definitivo, oltre all'uomo, si hanno mammiferi che mangiano pesci e in particolare un uccello, il pellicano.

d) *Echinostoma ilocanum*: diffuso essenzialmente in Estremo Oriente, è lungo 3-6 mm ed ha la parte anteriore circondata da spine (da cui il nome del genere). Le uova sono lunghe un centinaio di micron. Le metacercarie s'incistano nei molluschi d'acqua dolce. Oltre l'uomo, possono essere ospiti definitivi anche cani e ratti.

Nell'intestino i distomi determinano irritazione, dolori e diarrea, ancora una volta con quadri di gravità diversa. *Fasciolopsis buski*, data la sua mole, può determinare anche disturbi meccanici. Le dimensioni di *H. heterophyes* e di *M. yokogawai* sono talmente modeste che è lecito presumere che molte infestazioni in effetti decorrano inapparenti.

Riguardo alla terapia si usa, come per gli anchilostomi, l'esilresorcinolo (da 0,4 a 1,0 g, secondo l'età) e il tetracloretilene (v. ANCHILOSTOMIASI).

Distomatosi polmonare

L'agente etiologico è *Paragonimus westermani*, diffuso in Estremo Oriente e nel Sud America. Misura ca. $1,0 \times 0,5$ cm; le uova misurano ca. $100 \times 50 \mu$.

Oltre l'uomo parassita gatti, felini selvatici, volpi, cani, maiali, etc. L'ospite definitivo s'infesta mangiando granchi e altri crostacei d'acqua dolce, nei quali s'incistano le metacercarie. Da queste a livello dell'intestino tenue si libera la larva, la quale perfora la parete intestinale, raggiunge e attraversa il diaframma, cade nella cavità pleurica e penetra nel polmone, localizzandosi vicino ai bronchi.

Nel polmone, il parassita si trova in sacche, nelle quali è immerso in un liquame ematico purulento. Determina inizialmente una reazione granulomatosa.

Dal punto di vista clinico dà luogo ad una sintomatologia bronchitica: le uova vengono espulse con l'escreato, esaminando il quale si pone la diagnosi.

Possono aversi localizzazioni anomale: nell'intestino, con disturbi più o meno vaghi e gravi; nel cervello, spesso con manifestazioni epilettiche.

Per la terapia il farmaco di elezione è il bitionolo, alla dose di 2-2,5 g al giorno, a giorni alterni, per 20-30 giorni. Si usa anche il cloridrato di emetina, la cui efficacia è tuttavia messa in dubbio da molti AA.

Bibliografia

Faust E. C., Russell P. F., Jung R. C., *Craig and Faust's Clinical Parasitology*, 1970, 8 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
Stoll N. R., *J. Parasit.*, 1947, 33, 1.

GIANFRANCO FERRETTI

DISTONIA NEUROVEGETATIVA: v. NEUROVEGETATIVO SISTEMA.

DISTOPIA

F. *dystopie*, - i. *dystopia*; *dystopy*. - T. *Dystopie*. - S. *di-stopia*.

Questo termine sta ad indicare un'anomalia congenita o acquisita, e precisamente la condizione patologica di un viscere o di un tessuto parzialmente o totalmente situati al di fuori della loro sede normale. La distopia indica cioè un vizio di posizione di un tessuto o di un organo. Il termine d. è raramente usato ed è sinonimo di ectopia (v.) o di eterotopia (v.).

Nel passato è stato usato con significato diverso a seconda degli AA.: Orth indicava come d. o allotopia l'abnorme dislocamento congenito o acquisito di germi tissutali per distacco o per reciproca compenetrazione; un esempio di d. congenita in tal senso potrebbe essere rappresentato dalla inclusione, nella tonsilla palatina, di tessuto cartilagineo proveniente dal 2° arco branchiale. L'Anderson indica come d. (della *pars distalis* dell'ipofisi) una rara condizione nella quale lo sviluppo verso il basso della neuroipofisi nella vita fetale è arrestato.

Bibliografia

Anderson W. A. D., *Pathology*, 1971, 6 ed., Mosby, St. Louis.
Borst M., *Das pathologische Wachstum*, in Aschoff L., *Pathologische Anatomie*, 1, 1923, 6 ed., Fischer, Jena, p. 582.
Dorland's *Illustrated Medical Dictionary*, 1965, 24 ed., Saunders, Philadelphia.
Garnier M., Delamare V., *Dizionario dei termini tecnici di medicina*, 1973, 18 ed., Maloine, Paris.

CARMELA TORRE

DISTORSIONI

F. *distorsions*; *entorses*. - I. *distorsions*. - T. *Distorsionen*; *Verstauchungen*. - S. *distorsiones*; *esguinces*.

La distorsione è un'entità clinica ben definita, costituita dall'insieme delle lesioni prodotte in un'articolazione da un movimento brusco o esagerato che supera i limiti fisiologici di elasticità dei tessuti articolari e periarticolari e che determina una momentanea perdita dei normali rapporti fra i capi ossei dell'articolazione.

Le alterazioni che si rinvencono in una d. sono prevalentemente a carico di tutte le parti molli: capsula, legamenti, sinovia; ma talvolta possono interessare anche l'apparato osteocartilagineo.

La d. è una lesione propria dell'età adulta, quando i legamenti sono meno resistenti dello scheletro, al contrario di quello che capita nel vecchio, in cui lo scheletro, molto spesso in preda a processi di aliteresi, è meno resistente, e nei bambini, in cui i legamenti, dotati di notevole resistenza ed elasticità, si lasciano distendere senza rompersi.

Le d. sono causate di solito da un movimento brusco, esagerato, unico, indiretto che agisce sull'articolazione con un movimento di leva, determinando una momentanea perdita dei rapporti fra i capi articolari.

La momentanea perdita dei rapporti articolari avviene però solo dopo un'abnorme distensione e una rottura della capsula o dei legamenti dell'articolazione.

Vi possono essere cause predisponenti che facilitano i movimenti articolari abnormi; tra queste vanno annoverati: i fatti distorsivi precedenti, non trattati o trattati male; le lesioni morbose che causano una deviazione del normale asse degli arti (deviazione in varo o in valgo, piedi torti, anchilosi in cattive posizioni), modificando così la statica normale o l'equilibrio muscolare (atrofie o paralisi) e predisponendo le articolazioni a movimenti abnormi.

La d. è di solito un evento morboso che colpisce con

preferenza alcune articolazioni; le più colpite sono la tibioperoneoastragalica; il ginocchio, il polso, il gomito e la colonna vertebrale.

La d. interessa cioè soprattutto le articolazioni a ginglymo o a cerniera in cui i movimenti sono limitati e unidirezionali.

L'evento traumatico esercita la sua azione meccanica sui legamenti o sulla capsula articolare, che, tesi oltre i limiti fisiologici, s'interrompono o nel loro decorso o a livello dell'inserzione prossimale o distale.

Le d. si possono distinguere in *semplici e gravi o complicate*.

Le d. semplici sono quelle in cui si è avuta solo una distensione oltre i limiti fisiologici delle parti molli con lesioni molto limitate dei tessuti e senza vere e proprie lacerazioni o rotture dei legamenti o della capsula.

Le d. gravi o complicate sono invece quelle in cui l'agente traumatizzante ha determinato lesioni gravi dei tessuti molli con vere e proprie lacerazioni della capsula e dei legamenti, tali da compromettere la solidità articolare; esse si verificano soprattutto in quelle articolazioni in cui i capi articolari sono mantenuti a contatto per mezzo di robusti legamenti o dai menischi, come avviene nel ginocchio e nell'articolazione temporomandibolare.

Nelle d. vi possono essere *lesioni periarticolari o lesioni articolari vere e proprie*.

Le lesioni periarticolari sono caratterizzate: da rottura di piccoli vasi del tessuto cellulare sottocutaneo con suffusioni ematiche più o meno estese; da lacerazioni dei muscoli e dei tendini periarticolari; da versamento ematico nelle guaine sinoviali tendinee; da contusioni o da interruzioni parziali o totali dei vasi e dei nervi articolari.

Le lesioni articolari sono invece caratterizzate da stiramento, lacerazione parziale o totale e disinserzioni con strappamento di brattee ossee dei legamenti; da lacerazioni più o meno ampie della capsula articolare; da fissurazione delle cartilagini articolari; da stiramenti o rotture parziali o totali dei menischi articolari; da contusioni o lacerazioni o procidenze attraverso le interruzioni capsulari della sinovia; da piccole lesioni ossee; da strappamento o da versamenti emorragici peri- e intrarticolari di entità diversa (figg. 1, 2, 3).

Oltre alle lesioni iniziali caratteristiche del momento del trauma, vi possono essere *lesioni secondarie e tardive*.

Le lesioni secondarie sono: edemi periarticolari imponenti, sproporzionati all'entità del trauma, molto spesso di natura vasomotoria; o versamenti sierosi o sieroematici articolari da reazione irritativa o vasomotoria della sinoviale.

Le lesioni tardive sono essenzialmente una sequela delle alterazioni patologiche raggruppate nelle lesioni iniziali o secondarie e sono caratterizzate: da mancata o cattiva cicatrizzazione della capsula o dei legamenti con residua instabilità della statica articolare; da ipertrofia sinoviale; da alterazioni della cartilagine articolare di natura degenerativa e da gravi decalcificazioni dei componenti dello scheletro nella parte immediatamente prospiciente l'articolazione interessata dalla d.

La d. presenta una *sintomatologia* ben precisa e comune nei vari capi articolari, caratterizzata da: dolore diffuso, tumefazione, impotenza funzionale, assenza di spostamenti articolari, dolore pressorio circoscritto.

Subito dopo il trauma distorsivo il soggetto accusa immediatamente un vivo dolore, spontaneo e intenso; il dolore, talvolta violento e intollerabile, va quindi rapidamente attenuandosi per riprendere dopo un intervallo di pochi minuti o qualche ora, manifestandosi in forma

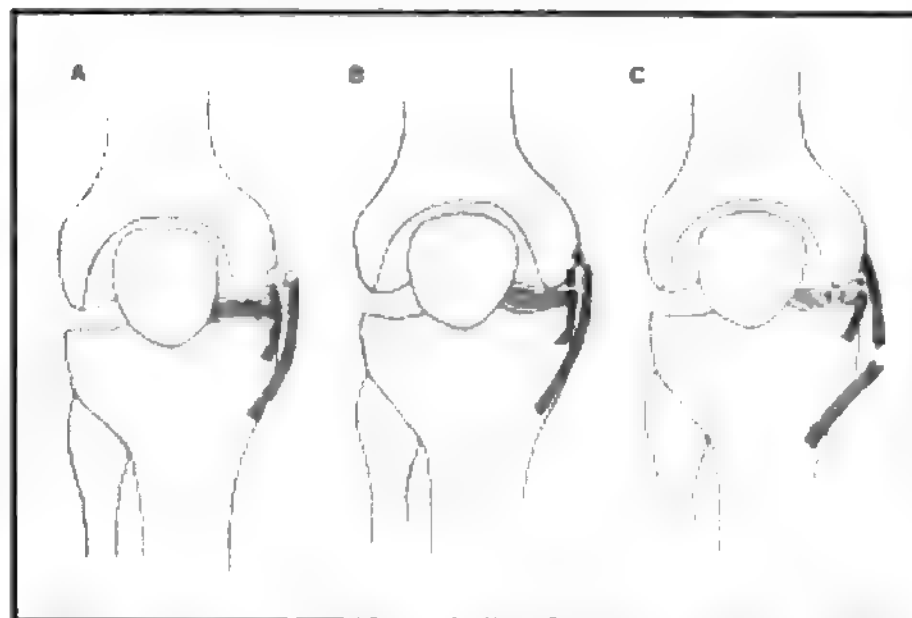


Fig. 1. Ginocchio. Rottura del legamento collaterale interno: A) con piccolo distacco osseo dell'inserzione superiore; B) con lacerazione associata della capsula articolare; C) con associata lacerazione della capsula articolare e rottura del menisco mediale.

più sorda o profonda; è particolarmente vivo sulla rima articolare e nelle regioni periarticolari del lato corrispondente alla maggiore sollecitazione traumatica.

La tumefazione e il gonfiore si manifestano rapidamente, causati dal versamento ematico nelle parti molli e nell'articolazione (fig. 4); l'emartro, se abbondante, distende l'articolazione come è caratteristico nel ginocchio, e causa una leggera flessione dell'arto determinando così una maggiore capienza del cavo articolare.

La limitazione funzionale è poco marcata subito dopo il trauma; è assoluta dopo qualche ora, perché il paziente ha timore del dolore esacerbato dai movimenti, dal versamento ematico e dall'edema periarticolare.

I capi articolari mantengono i loro normali rapporti

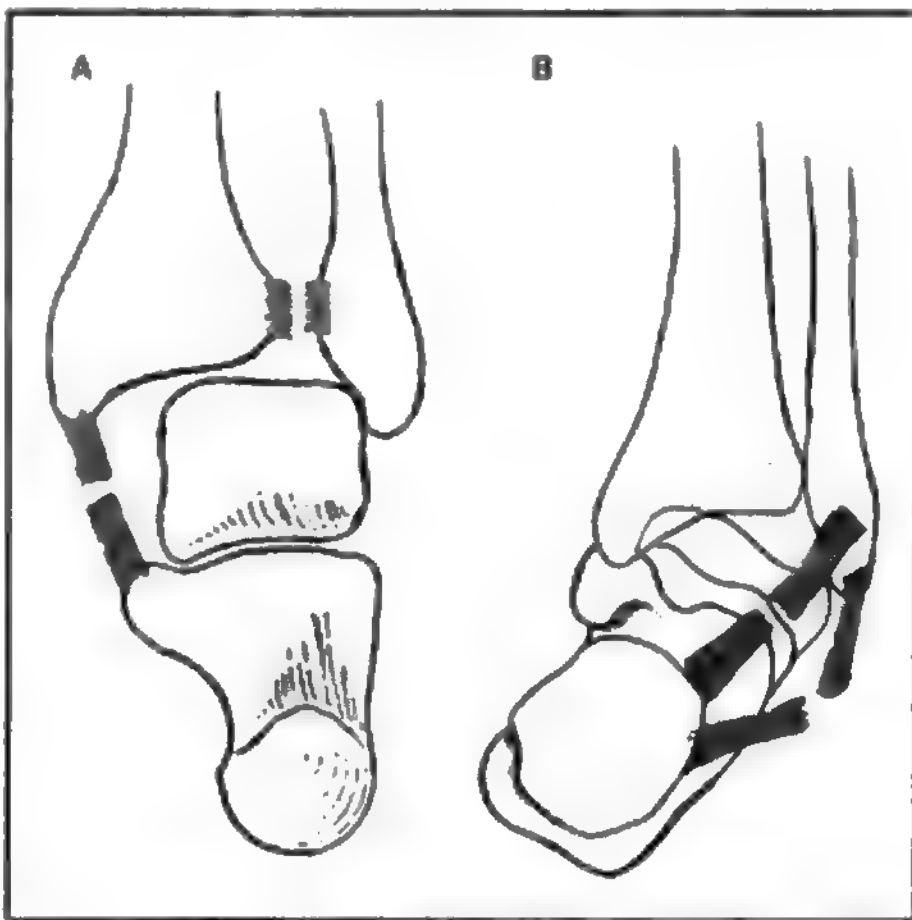


Fig. 2. Articolazione tibioperoneoastragalica. A) Rottura completa dell'apparato legamentoso collaterale mediale e dei legamenti tibioperoneali inferiori. B) Rottura completa dei legamenti collaterali laterali.

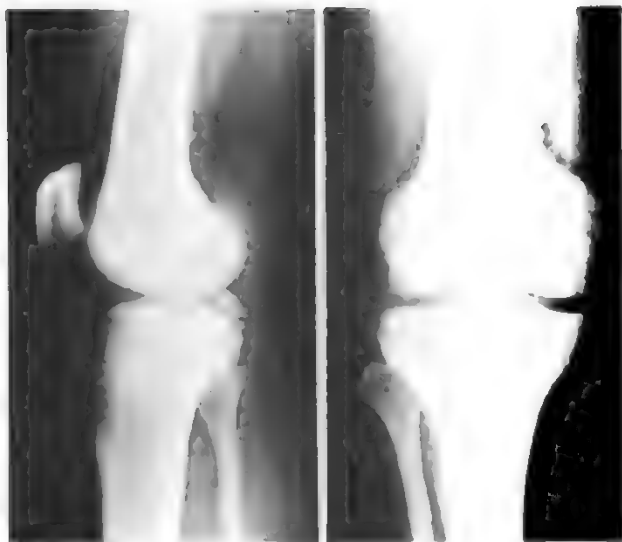


Fig. 3. Esame radiografico del ginocchio eseguito nelle proiezioni laterale e anteroposteriore: d. complicata con rottura della inserzione inferiore del collaterale laterale e rottura con distacco dell'inserzione del crociato posteriore.

■ solo con manovre opportune fatte in anestesia locale o generale si possono evidenziare movimenti abnormi e lassità articolari.

L'esame obiettivo deve essere fatto con la massima dolcezza; la palpazione fornisce quasi sempre dati negativi.

Nelle d. il dolore più vivo è localizzato non sui capi ossei articolari, ma lungo il decorso o sui punti di inserzione dei legamenti ed è evidenziato, oltre che dalla pressione localizzata, anche da movimenti di torsione o di deviazione dei capi articolari *in valgo* o *in varo*.

La palpazione permetterà inoltre d'individuare versamenti articolari, edemi e ispessimenti dei tessuti molli

peri- ed endoarticolari; l'artrocentesi ci permetterà di stabilire se il versamento articolare è di natura ematica, sieroematica o sinoviale.

L'esame obiettivo dovrà obbligatoriamente essere completato con un esame radiografico dell'articolazione ammalata.

L'esame radiografico avrà poco valore se oltre a permettere di escludere la presenza di una frattura non ci consentirà anche di fare una precisa distinzione tra d. semplici e d. gravi o complicate. Questo lo possiamo ottenere solo praticando l'esame radiografico in anestesia loco-regionale o meglio in anestesia generale.

L'anestesia, infatti, abolendo la contrattura muscolare riflessa dovuta al dolore, permetterà d'imprimere all'articolazione lesa movimenti forzati tendenti ad allargare l'interlinea articolare e ad evidenziare certi spostamenti che, oltre a dimostrare con certezza una lesione di uno o più legamenti, denunciano molto spesso che una d. apparentemente semplice in realtà è grave e complicata da lesioni dei legamenti (fig. 5).

Rilievi semeiologici importanti si possono ottenere anche con la xerografia e con l'artrografia gassosa o con mezzi opachi. Questi esami, soprattutto l'artrografia con mezzi radiopachi, permettono di visualizzare la rottura dei legamenti e della capsula sotto forma di una fuoruscita di mezzo di contrasto dal cavo articolare attraverso la rottura della capsula e talvolta esami stratigrafici fatti in proiezioni opportune svelano rotture dei legamenti e dei menischi articolari.

L'artrografia è un mezzo diagnostico fondamentale soprattutto nei casi in cui la d., cosiddetta benigna, decorre burrascosamente e a distanza di 45-50 giorni l'evoluzione fa pensare a complicazioni.

La diagnosi generica di d. è abbastanza facile, ma non sempre è facile fare, subito dopo il trauma, un'esatta distinzione tra d. semplici e d. gravi o complicate. Vanno sempre prese in opportuna considerazione le diagnosi differenziali con la lussazione o la frattura dei capi articolari e quindi l'esame radiografico, fatto in opportune proiezioni, deve escludere fratture marginali anteriori o

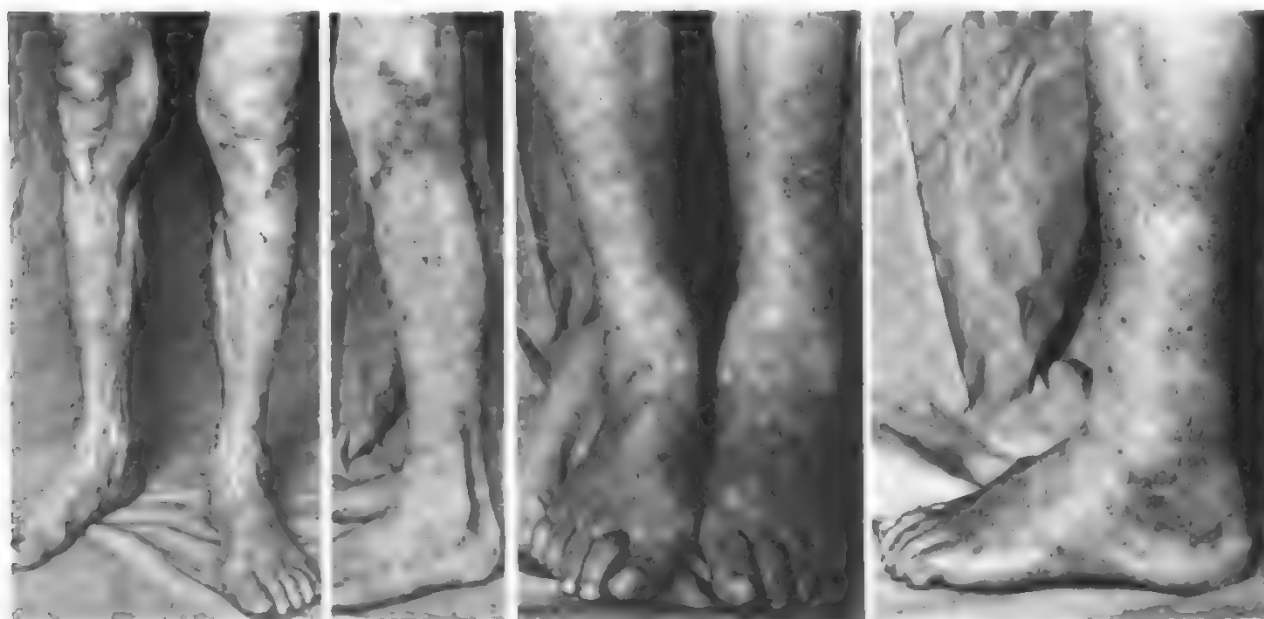


Fig. 4. Aspetti clinici di d. del ginocchio (a sinistra) e tibiotarsica (a destra) viste in senso anteroposteriore e laterale: tumefazione del ginocchio ed ecchimosi nella sede del collaterale rotto; deformazione ed edema della articolazione tibiotarsica.

posteriori della tibia; fratture dell'astragalo nella tibio-peroneoastragalica; soprattutto deve poter fare escludere che un modesto trauma distorsivo mascheri iniziali fattori infiammatori di natura cronica (tbc, blenorragia).

La *prognosi* delle d. semplici e complicate, purché opportunamente trattate, è generalmente benigna e la *restitutio ad integrum* dovrebbe essere la regola.

Le *complicanze* nella d. costituiscono un capitolo importante e molto spesso quelle secondarie sono più frequenti nei casi in cui la d. iniziale non è stata presa nella dovuta considerazione o, peggio ancora, è stata trattata non correttamente.

Tra le complicanze vanno enumerate: la calcificazione pararticolare tipo Pellegrini-Stieda; la retrazione dei legamenti o sindrome di Palmer; l'osteoporosi posttraumatica o sindrome di Südeck-Lerliche; la rottura secondaria

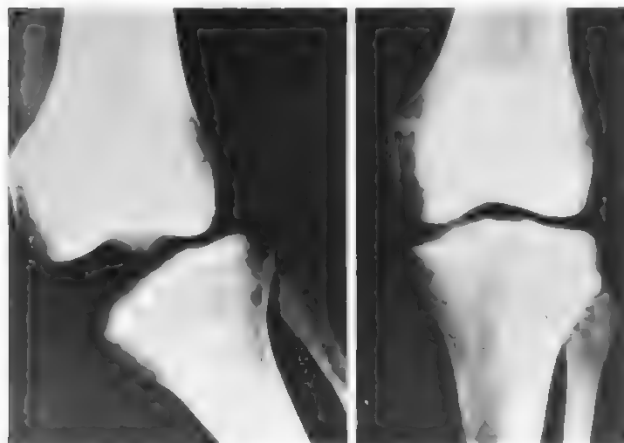


Fig. 5. Esame radiografico eseguito nella proiezione antero-posteriore in anestesia generale in un caso di d. grave. Netta positività dell'apertura della porzione mediale della rima articolare per ampia lacerazione dell'apparato legamentoso e capsulare.

dei menischi; l'ipotrofia e l'atrofia muscolare; la lassità articolare residua.

La *calcificazione pararticolare tipo Pellegrini-Stieda* è una complicanza particolarmente ricorrente nel ginocchio sul legamento collaterale interno; è caratterizzata da un'opacità amorfa, irregolare o a forma di virgola, presente sul bordo superiore del condilo interno, talvolta unica, talaltra multipla, che si prolunga in basso lungo il decorso del collaterale di cui interessa raramente l'inserzione tibiale; è generalmente separata dalla corticale del condilo, sia alla sua origine sia lungo il suo tragitto, determina tumefazione e arrossamento localizzati alla parte, limitazione più o meno grave dei movimenti di flessione ed è caratterizzata da una fase di evoluzione o di maturazione e da una fase di stabilizzazione e di raffreddamento (fig. 6).

La *retrazione dei legamenti o sindrome di Palmer* è una lesione caratterizzata essenzialmente dall'impossibilità di estendere o flettere completamente l'articolazione dopo 45-50 giorni dalla d. La limitazione funzionale è dovuta ad una cicatrizzazione difettosa dei legamenti interrotti, con edema, ispessimento e sclerosi degli stessi.

L'*osteoporosi posttraumatica o sindrome di Südeck-Lerliche* è caratterizzata da decalcificazione diffusa delle epifisi articolari con aliteresi maculosa e da un quadro clinico di tumefazione, calore, dolore diffuso articolare e limitazione dei movimenti.

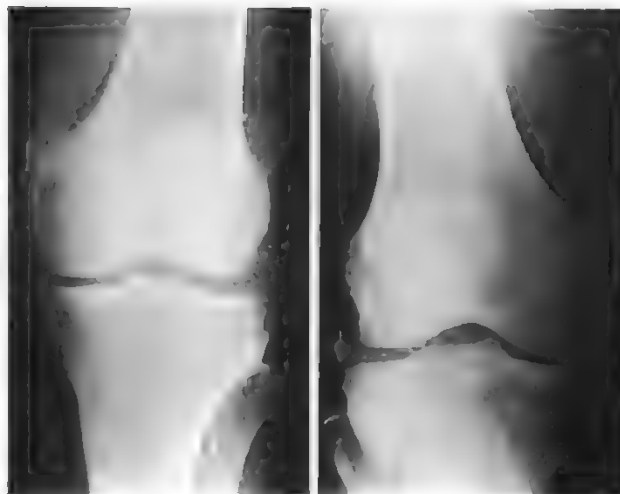


Fig. 6. Complicanze in casi di d. del ginocchio. A sinistra: calcificazione pararticolare interna o malattia di Pellegrini-Stieda. A destra: calcificazione del collaterale nella sede della lacerazione e del menisco esterno.

La *rottura secondaria dei menischi* può essere complicanza di una d. grave ed è caratterizzata a distanza da una sindrome meniscale con blocchi articolari frequenti; è difficile stabilire con certezza se la rottura meniscale sia primitiva o secondaria al trauma distorsivo e solo un esame artrografico e un accurato esame clinico potranno escludere una lesione iniziale.

L'*ipotrofia e l'atrofia muscolare del segmento di arto* interessato dalla lesione distorsiva costituiscono un problema fondamentale della terapia che, se non è preso in considerazione nella maniera più opportuna, crea danni irreversibili.

La *lassità legamentosa* è la complicanza più importante delle d. gravi; essa determina una instabilità cronica dell'articolazione che causerà una notevole limitazione della capacità lavorativa del soggetto e creerà le condizioni opportune per nuovi fatti distorsivi.

La *terapia* delle d. si articola in due grossi capitoli: *terapia conservativa incruenta* e *terapia chirurgica*.

La *terapia conservativa incruenta* è caratterizzata inizialmente da riposo della parte e applicazioni locali fredde.

L'*immobilizzazione* e il riposo dell'articolazione devono essere attuati il più precocemente e il meglio possibile.

L'*immobilizzazione iniziale* provvisoria e il riposo vanno seguiti da: svuotamento dell'emartro, se è presente; immobilizzazione in gesso dell'articolazione per 15-20 giorni, a seconda della gravità della d.; rieducazione muscolare immediata in gesso con carico diretto appena superato il primo periodo doloroso. La terapia con infiltrazioni locali di Novocaina®, come preconizzato da Lerliche, per togliere il dolore e permettere l'immediata ripresa dei movimenti, è una pratica quasi abbandonata perché può mascherare le effettive lesioni dovute alla d. e creare, con la ripresa precoce dei movimenti, i presupposti per una o più complicanze.

La *terapia chirurgica* di asportazione dei menischi rotti e di ricostruzione dei legamenti e delle capsule articolari nelle d. recenti è attualmente un'indicazione sempre più adottata dalle varie scuole ortopediche e, se praticata, deve essere fatta molto precocemente per evitare la formazione di edemi, l'organizzazione dei coaguli e la formazione di tessuto di granulazione nella sede della lesione,

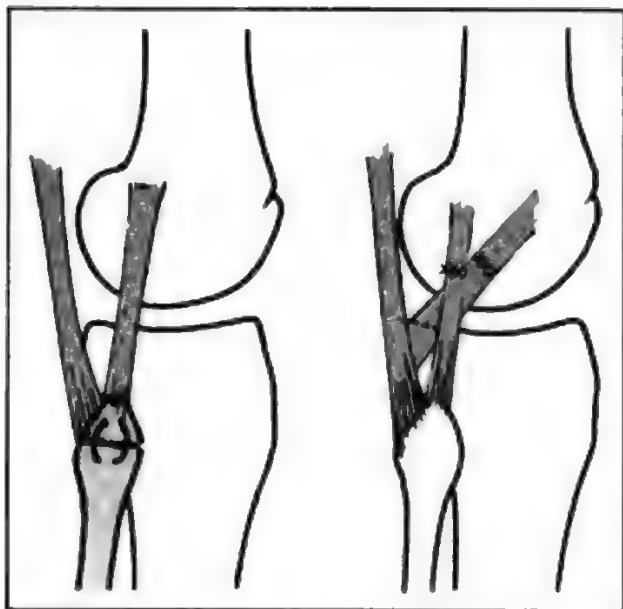


Fig. 7. Ginocchio: tecniche di sutura delle rotture dell'apparato legamentoso collaterale laterale.

il che renderebbe i tessuti molto fragili e difficilmente resistenti alla sutura.

L'intervento chirurgico nelle lesioni recenti non è un metodo da eseguire sistematicamente, ma deve tener conto di alcuni fattori generali molto importanti: età e professione, stato generale e psicologico del paziente; necessità assoluta della ripresa completa della funzionalità articolare e sicura diagnosi del tipo e della sede della lesione.

La precocità dell'intervento e la precisa tecnica operatoria di ricostruzione dei legamenti e della capsula sono fattori essenziali del successo della terapia cruenta nelle d. recenti complicate (figg. 7 e 8).

La calcificazione pararticolare del tipo Pellegrini-

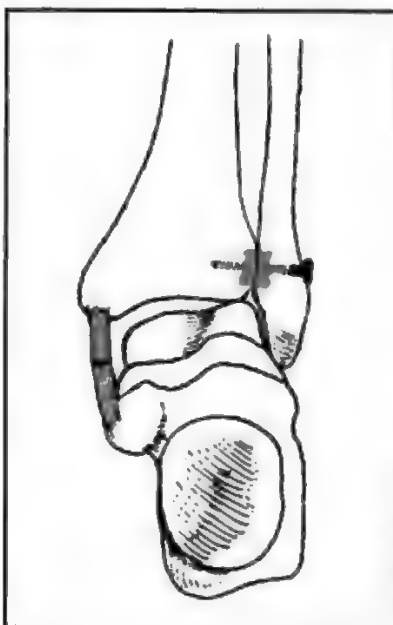


Fig. 8. Articolazione tibio-peroneo-astragalo. Sindesmorfia del legamento collaterale interno e sintesi metallica della diastasi tibio-peroneale inferiore.

Stieda va trattata nella fase evolutiva cercando di sopprimere il dolore con infiltrazioni locali di Xilocaina®, cortisone, röntgenterapia, applicazioni locali di ghiaccio e sospensione dei massaggi e della fisioterapia; nella fase di stabilizzazione, bisogna valutare bene il danno funzionale e, se vi è una limitazione grave dei movimenti, è indicata l'asportazione chirurgica della calcificazione, con buoni risultati funzionali.

La retrazione dei legamenti o sindrome di Palmer va evitata con un buon trattamento precoce delle d.; se si instaura, i movimenti di estensione e flessione massima vanno recuperati con una graduale mobilizzazione meglio che con una manovra violenta in anestesia.

L'osteoporosi posttraumatica o sindrome di Südeck va curata agendo soprattutto sul sintomo dolore con infiltrazioni e terapia medica generale onde permettere una

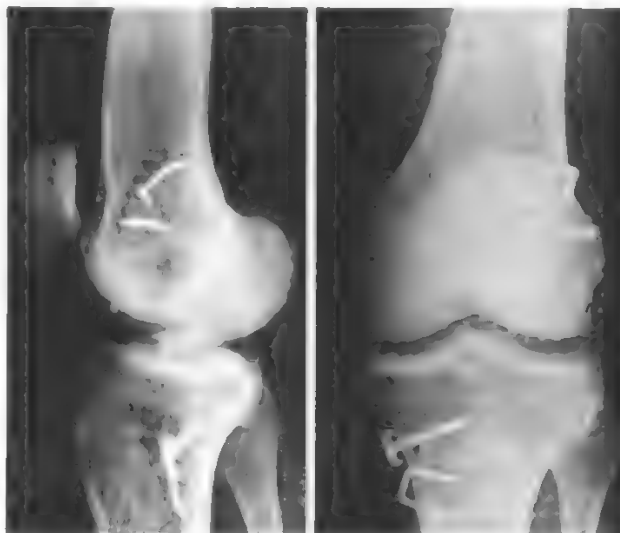


Fig. 9. Esiti di rottura del legamento crociato anteriore. Esame radiografico del ginocchio eseguito nelle proiezioni laterale e anteroposteriore. Ricostruzione del legamento crociato anteriore con lembo peduncolato di fascia lata.

mobilizzazione attiva delle articolazioni e una graduale rimineralizzazione dei capi ossei articolari.

Il blocco articolare come complicanza secondaria è di solito dovuto ad una lesione meniscale, alla presenza di un corpo libero intrarticolare o ad un villo sinoviale ipertrofico; queste lesioni, se ben diagnosticate, comportano un intervento di artrotomia esplorativa e di asportazione chirurgica.

La lassità articolare residua va ben inquadrata dal punto di vista diagnostico; infatti può essere legata a ipotrofia muscolare, a degenerazione meniscale, a esiti di rotture e a cattiva guarigione di uno o più legamenti articolari. Va trattata agendo sui muscoli con massaggi e con una opportuna fisioterapia; sui menischi e sulle cartilagini articolari con l'asportazione chirurgica di eventuali corpi mobili o dei menischi stessi; sui legamenti con una ricostruzione eseguita mediante trapianti di materiale autoplastico (*fascia lata*, tendini, fig. 9) oppure omo- o eteroplastico (tendini conservati). Si deve però tener presente che nessuna ricostruzione secondaria di legamenti dà risultati perfetti e che la migliore terapia delle complicanze è data dal corretto trattamento delle d. recenti. Vanno segnalati poi interventi di trasposizione muscolare, con scopi funzionali sostitutivi.

Bibliografia

- De Palma A., *The Management of Fractures and Dislocations. An Atlas*, 1970, Saunders, London.
 Ficat P., *Pathologie des ménisques et des ligaments du genou*, 1962, Masson, Paris.
 Fusi F., *Traumatologia dell'apparato locomotore*, 1963, Minerva Medica, Torino.
 Merle d'Aubigné R., *Traumatologie*, 1958, Flammarion, Paris.
 Pietrogrande V., *Ortopedia e traumatologia*, 1962, Universo, Roma.
 Smilie J. S., *Injuries of the Knee Joint*, 1971, Churchill Livingstone, London.

BIAGIO MAGRASSI

DISTROFIAF. *dystrophie*. - I. *dystrophy*. - T. *Dystrophie*. - S. *distrofia*.

Accanto ad un'atrofia e ipotrofia e ad un'ipertrofia, si possono considerare le condizioni dei tessuti in cui si determinano variazioni qualitative (oltre che quantitative) del ricambio cellulare, con conseguenti alterazioni funzionali e morfologiche. Tali condizioni costituiscono quadri che possono raggrupparsi sotto il nome generico di distrofia. Così definita, la d. non può distinguersi, a livello cellulare, dalla degenerazione (v. CELLULARE PATOLOGIA, *degenerazioni o metamorfosi o distrofie*).

Ad un livello più vasto e comprendente tutto l'organismo si giustifica il termine d. applicandolo a tutte quelle alterazioni della nutrizione e del trofismo che portano ad alterazioni gravi ed evidenti dello stato generale, anatomico e funzionale, del soggetto. Tali alterazioni possono essere primariamente nutritive o dipendenti da disfunzioni endocrine (ipotrofia o ipertrofia di alcune ghiandole incretogene), o del sistema di correlazione nervoso, o di quello vascolare. Alcune volte il fattore etiologico primario è ereditabile.

È evidente come fenomeni di atrofia o ipotrofia o ipertrofia di un determinato sistema di correlazione (endocrino, vascolare o nervoso), o di parti distinte di questo, possano determinare, a livello dell'intero organismo, non soltanto sproporzioni quantitative nelle parti correlate, ma anche loro modificazioni qualitative, cioè distrofiche.

Sono note le d. di origine alimentare nell'infanzia, quelle legate ad alterazioni funzionali della ghiandola ipofisi, o di altre ghiandole, prima e dopo lo sviluppo completo dell'organismo (d. adiposo-genitale, morbo di Cushing, mixedema, etc.), quelle inerenti a difetti congeniti o acquisiti del sistema circolatorio o del sistema nervoso.

A carico del sistema muscolare si distinguono numerose forme di d., alcune primitivamente muscolari (ad es. d. muscolare progressiva; v. DISTROFIE E ATROFIE MUSCOLARI MIOGENE E NEUROGENE), altre secondarie a lesioni nervose, facilmente ereditabili. Anche l'atrofia semplice da denervazione del muscolo finisce per divenire un'atrofia degenerativa e quindi una d. Come ulteriore esempio di d. viene citata anche l'anemia perniziosa nella quale più apparati sono coinvolti, e molti dei quali in una sequenza patogenetica, ma tutti dimostranti, come appunto le lesioni cutanee e nervose, una compromissione organica che va oltre l'aspetto puramente ematologico.

A questo punto diviene interessante il ricordo delle condizioni di d. legate agli eventi immunopatologici cronizzati (v. anche: LUPUS EREMATOSO SISTEMICO; ARTRITE REUMATOIDE; etc.).

Naturalmente la d. dei tessuti che hanno attività moltiplicativa è necessariamente accompagnata anche da fenomeni di *displasia* (così come l'*ipotrofia* si riflette in *ipoplasia* e l'*ipertrofia* in *iperplasia*).

MASSIMO ALOISI

DISTROFIA ADIPOSO-GENITALE

Sin.: sindrome di Fröhlich. - F. *syndrome adiposo-génital*. - I. *adiposogenital dystrophy*. - T. *Fröhlichsche Krankheit*; *Dystrophia adiposogenitalis*. - S. *sindrome de Fröhlich*; *distrofia adiposo-genital*.

Definizione

La distrofia adiposo-genitale è una malattia caratterizzata dall'associazione di una particolare forma di obesità con l'ipogenitalismo. Nella sua forma più rara (di natura tumorale) va anche sotto il nome di *morbo di Fröhlich*, dal nome dell'A. viennese che la descrisse nel 1901 sulla base di un caso personale e di casi precedenti trattati nella letteratura medica (qualcuno parla di *morbo di Babinski-Fröhlich*, perché un anno prima Babinski aveva descritto un caso di «tumore della ipofisi senza acromegalia e con arresto di sviluppo degli organi genitali»). Nella sua forma più frequente, quella cioè di natura non tumorale, la d. a.-g. va anche sotto il nome di *sindrome di Fröhlich*.

Ugualmente frequente nei due sessi, la malattia è assai più frequente tra i fanciulli e gli adolescenti, pur potendo essere osservata anche negli adulti.

Etiologia

La vera d. a.-g., così come è stata individualizzata dal Fröhlich e attribuita a tumori della regione sellare e soprasellare, è piuttosto rara. Essa va nettamente distinta, come diremo meglio in seguito, specie nell'età prepuberale, da un grande numero di obesità, con le quali viene facilmente confusa. Può essere determinata da tumori della regione ipofisario-ipotalamica o anche da tumori di zone cerebrali più lontane (ad es. corpo calloso o cervelletto), con ripercussione sulla regione infundibulotuberale; da cisti, generalmente ematiche; da ipoplasia costituzionale dell'ipofisi anteriore; da traumi, da fratture della base del cranio; da diverse malattie infettive acute e croniche con localizzazioni nella regione diencefalo-ipofisaria (encefalite epidemica, sifilide, tbc, meningite cerebrospinale epidemica, scarlattina, febbre tifoide, malattia reumatica, corea, tonsilliti, etc.); da un idrocefalo interno.

Patogenesi

Diverse sono state le opinioni dei vari AA. sulla patogenesi di tale sindrome morbosa. Alcuni pensavano che la malattia fosse dovuta ad insufficienza preipofisaria, con diminuita secrezione di ormone somatotropo e di gonadotropine; altri invece attribuivano la malattia ad alterazione di centri diencefalici; altri infine (Pende; Di Guglielmo) a un'alterazione associata diencefalo-ipofisaria. Oggi vi è la tendenza ad attribuire un'importanza preminente alle lesioni diencefaliche con ripercussione secondaria sull'ipofisi (Grollmann; Patrono).

Anatomia patologica

Data la molteplicità dei processi morbosi determinanti la malattia, le lesioni possono essere le più diverse. Quando la malattia è causata da tumori della regione sellare o soprasellare, nell'età infantile o giovanile, raramente trattasi di tumori cromofobi; ma più spesso si tratta dei cosiddetti craniofarinngiomi, a loro volta distinguibili in tumori della fessura ipofisaria di Rathke e in tumori del dotto ipofisario. I primi costituirebbero la varietà dei tumori endosellari, i secondi quella degli extra- o soprasellari. I tumori del dotto ipofisario, bene studiati da Erdheim, originerebbero, secondo questo A., dai nidi di *cellule piatte* dell'ipofisi, rudimento ectodermico del dotto ipofisario primitivo. In questi tumori, per lo più cistici, talora calcificati, la struttura fondamentale è quella di masse cellulari, ora rotondeggianti, ora a zaffi irregolari, separate

da uno stroma connettivo-vascolare delicato e più o meno abbondante: le cellule hanno una forma cilindrica o una forma poligonale. Assai difficile è la distinzione di questi tumori da un'altra varietà, osservata ugualmente nella sindrome di Fröhlich: gli adenomi della *pars intermedia*, che somigliano nella struttura alla *pars intermedia* dell'ipofisi normale. Quando invece la sindrome colpisce l'adulto, come avviene più raramente, si ha, in genere, a che fare con un adenoma cromofobo, che può essere assai piccolo, o anche ingrandirsi a poco a poco, ad estrinsecazione spesso superiore, così da determinare compressione chiasmatica.

In altri casi sono dimostrabili lesioni infiammatorie diencefaliche o ipofisarie da diversi processi infettivi (v. sopra), oppure ipoplasia costituzionale ipofisaria con atrofia, sclerosi e calcificazione della ghiandola (Cushing, Pende, etc.). Secondo una statistica di Leschke, eseguita su 149 casi accertati di sindrome di Fröhlich, erano presenti 65 volte lesioni del diencefalo (43,8% dei casi) e 63 volte lesioni associate del tuber e dell'ipofisi (42,5% dei casi).

Sintomatologia

La sintomatologia della d. a.-g., che quasi sempre si manifesta progressivamente e lentamente, è costituita soprattutto dall'adiposità, a volte di grado notevole, che si localizza elettivamente alle mammelle (falsa ginecomastia), alla regione lombare, alle natiche, alla parte inferiore dell'addome, alla regione sovrapubica e alla radice delle cosce. Talvolta vi è accumulo di grasso anche al collo e sotto il mento. La pelle, distesa dal grasso, è liscia, delicata, fredda, e presenta spesso smagliature biancastre. A volte si possono palpare noduli lipomatosi, variamente localizzati e dolenti alla palpazione, simulanti la malattia di Dercum (v. LIPOMATOSI). La faccia è arrotondata e spesso di tipo infantile e, nei maschi, di aspetto femminile. La statura è sempre inferiore alla media normale delle singole età; spesso vi è acromicria. La dentizione è spesso ritardata, con tendenza alla sovrapposizione dei denti.

L'esame radiografico dello scheletro dimostra persistenza, oltre il normale, delle cartilagini di coniugazione e scarsa ossificazione dei nuclei.

Un altro sintomo fondamentale è l'ipoplasia genitale. Nei fanciulli il pene è assai piccolo e quasi affondato in cuscinetti di grasso, i testicoli piccolissimi, a volte non discesi nello scroto, perché ritenuti nell'addome (v. CRIPTORCHIDISMO). All'epoca della pubertà, si nota anche assenza o scarsità dello sviluppo pilifero alle ascelle e al pube, con mancanza del senso genesico. Nelle ragazze la vulva è infantile; all'età pubere vi è assenza di peli alla regione pubica, e non vi è comparsa delle mestruazioni: a volte queste possono manifestarsi, ma assai scarse. Cosicché, in definitiva, nell'età postpubere si viene a determinare un quadro d'infantilismo (v.).

Interessante in questi malati è il comportamento del ricambio. Il metabolismo di base può essere normale o lievemente aumentato o, più spesso, diminuito. L'azione dinamico-specifica degli alimenti è quasi sempre diminuita. Vi è aumento della tolleranza per i carboidrati: la glicemia spesso ha valori un po' inferiori alla norma; a volte si osserva una certa sensibilità all'insulina. Anche il ricambio idrico può essere alterato: talvolta si nota l'associazione col diabete insipido.

Dal punto di vista psichico, esiste una caratteristica puerilità: in generale i malati sono calmi e apatici.

Quando la d. a.-g. è dovuta a tumori sellari e soprasellari, concomitano i segni caratteristici di essi (v. ENDOCRANICI TUMORI). In favore della localizzazione endosellare si ha la precedenza della comparsa di sintomi endocrini (diminuzione del metabolismo basale, ipoglicemia, ipogenitalismo, etc.), mentre successivamente, con

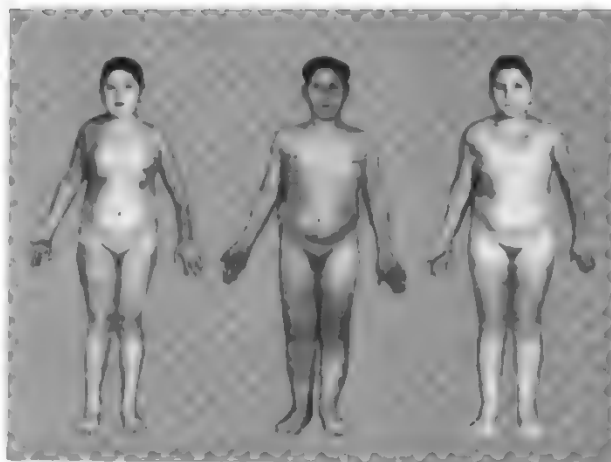


Fig. 1. Tipici casi di d. a.-g. Notare la particolare disposizione del grasso a tipo femminile, la ginecomastia più o meno sviluppata, il valgismo delle ginocchia e il deficiente sviluppo dei genitali. (Osservazione De Candia).

l'aumento volumetrico del tumore, si ha deformazione della sella turcica con i caratteristici segni radiografici; se lo sviluppo del tumore avviene verso l'alto si istituisce la sindrome da compressione chiasmatica (emianopsia bitemporale), si hanno, sebbene assai di rado, i segni di ipertensione endocranica (cefalea, vomito, papilla da stasi, etc.), e i sintomi di sofferenza diencefalica (bulimia, polidipsia e poliuria, disturbi del sonno e della termoregolazione, etc.).

Nei tumori soprasellari o parasellari (come sono quelli originatisi dal dotto ipofisario) i sintomi chiasmatici e diencefalici precedono quelli ipofisari.

Nei casi di morbo di Fröhlich degli adulti, legati a tumori cromofobi dell'ipofisi, i sintomi predominanti sono quelli genitali. Oltre l'adiposità, nel maschio si stabilisce un'atrofia degli organi genitali con anafrodisia e impotenza: il pene diminuisce poco di volume, mentre i testicoli diventano piccolissimi, i peli assai radi, e la voce si assottiglia. Nella donna si ha scomparsa dei mestruai e diminuzione notevole della libido. Quando il tumore, che di solito è di piccolo volume e non deforma la sella, s'ingrandisce e si propaga verso l'alto, si manifestano successivamente la sindrome chiasmatica e quella diencefalica.

Oltre alla forma classica di d. a.-g., che in realtà è assai rara come è stata descritta da Fröhlich, esiste un gran numero di forme fruste che rientrano nell'adiposità ipopituitarico-ipogenitale, o ipopituitarismo adiposo dei fanciulli e degli adolescenti (v. OBESITÀ).

Esistono poi associazioni morbose, fra cui frequentemente il diabete insipido, nonché il mixedema. È stata anche osservata, con una certa frequenza, nella d. a.-g., la manifestazione di crisi epilettiformi, non dipendenti dalla presenza di un tumore e che modernamente vanno interpretate come un segno di sofferenza diencefalica.

Diagnosi

La diagnosi non è difficile nei casi rari sostenuti da un tumore ipofisario o diencefalo-ipofisario. Infatti, a parte la sintomatologia da tumore endocranico (quando però c'è), l'esame radiografico del cranio, eventualmente completato dalla pneumoencefalografia, è abitualmente sufficiente per chiarire la diagnosi, permettendo di solito anche la differenziazione tra l'adenoma cromofobo (alte-

razioni del profilo sellare, a volte anche cospicue) e il craniofaringioma (alterazioni sellari meno cospicue o addirittura assenti, con presenza viceversa di calcificazioni intra- e, soprattutto, soprasellari).

Nei casi nei quali manca il tumore endocranico (sono la maggioranza) la differenziazione diagnostica va fatta soprattutto dagli ipogonadismi primitivi accompagnantisi ad obesità. A dirimere i dubbi è abitualmente sufficiente il dosaggio della *gonadostimolinuria*, giacché questa è inferiore alla norma nella d. a.-g., ed è viceversa al di sopra dei valori normali negli ipogonadismi primitivi (ipergonadostimolinurici). Prima della pubertà, la discordanza tra sesso fenotipico e tipo della *cromatina sessuale* può essere sufficiente per differenziare dalla d. a.-g. le *disgenesie* gonadiche accompagnantisi ad obesità.

Prognosi

È buona *quoad valetudinem*, nelle forme non tumorali; è riservata nei casi legati a forme neoplastiche, con carattere infausto in quelle di natura maligna.

Terapia

Si basa sulla terapia radiante o sull'asportazione chirurgica, nei casi dovuti a neoplasmi, previa accurata selezione dei singoli malati. Nella maggioranza dei casi — quelli non tumorali — dimostrano una notevole efficacia terapeutica, oltre alle opportune comuni norme dietetiche e igieniche per la terapia dell'adiposità, i preparati anteipofisari, gli ormoni gonadotropi e gli ormoni sessuali. Nei casi in cui è associata un'insufficienza tiroidea, si aggiungerà la somministrazione di adeguate dosi di preparati tiroidei.

Bibliografia

- Gamna G., Ceresa F., *Le distrofie adipose di origine diencefalopofisaria*, in *Relaz. 31° Congr. Soc. Ital. Med. Interna, Montecatini*, 1950, Pozzi, Roma.
 Patrono V., *Endocrinologia per la clinica*, 1972, 3 ed., Pensiero Scientifico, Roma.
 Rolleston H., *The Endocrine Organs in Health and Disease with an Historical Review*, 1936, Humphrey Milford, London.
 SILVIO DE CANDIA E VITO PATRONO

DISTROFIA ALIMENTARE DEL LATTANTE

F. *dystrophie alimentaire du nourrisson*. - I. *alimentary malnutrition in infancy*. - T. *Säuglingsernährungsdystrophie*. - S. *distrofia alimentar del niño de pecho*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 425). - Distrofia da ipoalimentazione quantitativa (col. 426). - Distrofia da latte vaccino (col. 428). - Distrofia da farinacei (col. 431): *Classificazione*. - *Sintomatologia*. - *Lesioni anatomiche*. - *Etiopatogenesi*. - *Profilassi e terapia*. - Distrofia da carenze vitaminiche (col. 435): *Vitamina A*. - *Vitamina B₁*. - *Vitamina C*. - Distrofia da carenza di lipidi (col. 437).

Definizione e generalità

Per distrofia alimentare del lattante [d.] s'intende uno stato di malattia dovuto esclusivamente a deficiente apporto di alimenti, sia *globale*, cioè ipocalorico con normale o pressoché normale rapporto fra i vari componenti della dieta, sia *parziale* per *scarschezza di uno o più elementi* costitutivi della normale razione.

La prima forma poteva verificarsi con maggiore frequenza quando l'allattamento al seno era molto più diffuso e non era raro il caso di nutrici che alimentavano scarsamente il poppante essendo ipogalattiche.

L'altra forma trae origine da alimentazione calorica-mente sufficiente, ma qualitativamente difettosa: più spesso per scarso apporto di proteine animali, oppure di idrati di carbonio, di grassi, di vitamine, colpendo ovviamente soltanto i bimbi ad allattamento innaturale, ed è quella che si vede di solito oggi. Raramente in particolari condizioni il latte materno può risultare scarso di qualche componente, ma in tal caso dà luogo a quadri clinici specifici (tale l'anemia perniciosiforme da deficienza di Vit. B₁₂).

La definizione scientifica della d. alimentare risale ai lavori di Czerny e Keller (1906-1913), i quali riconobbero che nella patologia del lattante esistevano malattie dovute esclusivamente alla costituzione chimica dell'alimento.

Tale concetto, accettato allora da vari pediatri (tra cui Nobecourt, Marfan, Ribadeau-Dumas, Cozzolino, Frontali) conserva ancora oggi il suo valore, pur essendo stato modificato e integrato in base alle conoscenze acquisite sul ricambio organico del lattante, sulla costituzione chimica dei vari alimenti, sull'importanza che le sostanze nutritive hanno nello svolgimento dei fenomeni vitali durante la prima infanzia.

Conviene a questo punto ricordare che nella letteratura pediatrica degli ultimi decenni a proposito delle ricerche di vario ordine (chimicofunzionale, anatomico, curativo) vengono riportati di frequente casi clinici per i quali manca una precisazione etiopatogenetica — o è incerta — così che riesce difficile o addirittura impossibile riconoscere la causa che entra in gioco volta per volta.

Si possono distinguere, tenendo conto dell'etiologia, le seguenti forme: a) d. da ipoalimentazione quantitativa; b) d. da latte vaccino; c) d. da farinacei e kwashiorkor (v.); d) d. da carenza vitaminica e di lipidi.

Distrofia da ipoalimentazione quantitativa

Si verifica in lattanti alimentati al seno (e pertanto, come già detto, in molti paesi si osserva poco in questi ultimi decenni) e in quelli ad allattamento innaturale ai quali venga somministrato latte in scarsa quantità o eccessivamente diluito.

Alcune condizioni anatomiche che ostacolano la normale alimentazione (la stenosi pilorica, specialmente organica, la stenosi duodenale e altre malformazioni) sono causa di denutrizione, con i caratteri della d. da ipoalimentazione globale.

Il digiuno, se prolungato, porta a disturbi seri, più gravi quando si tratta di lattanti molto giovani, entro il 1° semestre di vita.

Se si limita a breve periodo (non oltre qualche settimana) tutto il quadro clinico si riduce ad una crescita ponderale scarsa (ca. il 15-20% rispetto al normale), a moderato abbassamento del turgore della cute e del sottocutaneo, ad irrequietezza accompagnata da insonnia. L'alvo può essere stitico con riduzione del numero delle scariche, costituite da feci dense, grigiastre nei bimbi ad allattamento innaturale. In quelli al seno, e di rado in quelli allattati artificialmente, il numero delle scariche non si modifica, mentre le deiezioni risultano di scarso materiale semiliquido, mucoso, di colorito verdastro (feci da fame). Le alterazioni metaboliche sono insignificanti.

Diversamente vanno le cose quando l'ipoalimentazione dura a lungo, poiché in tal caso, trattandosi di organismo in rapido accrescimento, la reazione biologica è evidente. Persistendo la spinta a neoformazione di tessuti con aumento di volume di organi (particolarmente lo scheletro), la razione alimentare, quantitativamente scarsa, si traduce in un insufficiente apporto delle sostanze necessarie

alla crescita, che ne risente. Per sopperire poi al metabolismo energetico si provvede usurando le riserve lipidiche e glicidiche, riducendo la dispersione di calore, limitando alcune funzioni. Il protrarsi di tale situazione porta a grave stato di d., che implica tra l'altro: ipotermia, ipoglicemia, riduzione del metabolismo di base, acidosi metabolica, minore tolleranza all'alimento, come è stato sottolineato da Kerpel-Fronius (1913). Il quadro clinico assume carattere di gravità: l'accrescimento ponderale viene molto turbato e comincia a risentirne quello staturale; l'infermo assume l'atteggiamento fetale, l'adipe sottocutaneo si riduce notevolmente, iniziando dall'addome, la fontanella anteriore si fa depressa, l'espressione è agitata. Le masse muscolari si assottigliano, s'instaura anemia più o meno evidente. L'addome può apparire esageratamente tumido per meteorismo, dovuto all'assottigliamento e all'ipotonica della muscolatura della parete addominale e di quella liscia dell'intestino.

Si manifesta tendenza alle infezioni (disergia), comportamento conosciuto da molto tempo e a cui contribuisce la minore efficienza dei seguenti fattori (Keys e coll., 1950): l'attività di barriera propria delle superfici epiteliali (cute, mucose); lo stato immunitario specifico (passivo, trasmesso dalla madre; attivo per anticorpopoiesi) e aspecifico (fagocitosi, complemento, lisozima, etc.); le caratteristiche fisiche e chimiche degli umori, che costituiscono l'ambiente in cui i microrganismi devono svilupparsi; la funzionalità della circolazione linfoematica.

Indubbiamente il valore di ognuna di tali risorse è difficilmente valutabile nel caso della d. grave. Se ne possono prendere in considerazione alcune. La limitata irradiazione dei tegumenti e delle mucose più vicine all'ambiente esterno (quale fenomeno compensativo per ridurre l'eliminazione di calore) compromette la difesa verso i batteri sulla superficie cutanea e su quella della mucosa otorinolaringea (Keys, 1950). Inoltre le vecchie ricerche sperimentali di Ficker avrebbero dimostrato che l'ipoalimentazione, alterando il trofismo della mucosa enterica, ne facilita la colonizzazione da parte di germi patogeni e la permeabilità ad essi della barriera intestinale.

D'altra parte se, come affermano Thureau (1951) e Ilgner (1956), il tessuto linfoide è alterato in ogni forma di d. del lattante e se sperimentalmente il digiuno prolungato causa notevole riduzione dello stesso tessuto, con conseguente abbassamento dei poteri immunitari (Chase e coll., 1951), si può comprendere che la d. da ipoalimentazione conduca a disergia.

Al riguardo sono interessanti le osservazioni di Kerpel-Fronius (1965): molti bimbi, specialmente dai 2 ai 5 mesi di vita, alimentati con miscele di latte troppo diluite, spesso senza aggiunta di zucchero, si erano aggravati sino all'atrofia per sopravvenuta infezione, particolarmente otomastoiditi ed enteriti.

Nella d. da ipoalimentazione l'anemia, di grado non molto notevole, trae origine da sofferenza del midollo osseo, che si esprime con ipoplasia eritropoietica (Burgio e Fonti, 1957). Le proteine sieriche sono poco alterate ed è rilevabile una lieve riduzione della sieralbumina (Burgio e Giacalone, 1957).

Altri dati sicuri sulle condizioni degli organi in vita e *post-mortem* sono estremamente scarsi poiché di solito nella letteratura pediatrica viene quasi sempre trattata genericamente la d. senza una precisazione etiologica.

Secondo antiche osservazioni di Franceschini e Spolverini il fegato è normale; reperti biotipici recenti (Albegiani) relativi allo stesso organo hanno messo in evidenza soltanto modesta degenerazione granuloalbuminoidea.

Terapia. - La d. da ipoalimentazione risente assai

Fig. 1. Bambina di 13 mesi e mezzo; peso 6,050 kg; statura 70 cm; circonferenza toracica 41 cm; circonferenza cranica 41 cm. Latte materno fino a 8 mesi, poi in aggiunta a semolino; in seguito latte vaccino (200 ml *pro die*) e farinacci. Da 3 mesi alimentazione con riso e altri farinacci. Fegato a 4 cm dall'arco. Globuli rossi 3.740.000; Hb 65%; proteinemia g 5,18%; sideremia µg 65%. Infezione associata: piuria di notevole grado.



favorevolmente della terapia alimentare. Si passerà alla razione normale entro breve tempo se le condizioni del lattante non sono ancora compromesse; occorrerà maggiore cautela con progressione più lenta nei casi di d. grave, soccorrendo l'ammalato anche con alimentazione parenterale, e con adeguato trattamento ove si fossero insediati processi infettivi.

Nella letteratura medica, relativa a paesi di basse condizioni economicosociali è comparsa la diagnosi di *marasmus* per indicare uno stato di denutrizione da ipoalimentazione globale (o in cui il deficit proteico e vitaminico è modesto, e l'apporto calorico insufficiente).

Si tratta di solito di bimbi che si avvicinano o che hanno da poco superato il 1° anno di vita; sono notevolmente sotto peso (hanno fino al 44,1% del peso medio normale; Hadden, 1957) con pannicolo adiposo quasi scomparso, con assenza di edemi, con assottigliamento notevole delle masse muscolari, con albuminemia quasi normale, e con glicemia normale (Kalamas e coll.) o bassa (47 mg%; Hadden, 1967). Lo stato di salute riprende dopo poche settimane di cura dietetica (Kalamas-Jaya Rao, 1965; Skrikania e coll., 1969). Di alcuni enzimi sierici, studiati in bimbi indù ipoalimentati al seno materno, è risultata normale la lipasi, poco diminuita l'amilasi, sensibilmente ridotta l'esterasi. Normale l'urea del sangue (Skrikania e coll.); normali gli acidi grassi, bassa l'insulinemia (Hadden, 1967).

Distrofia da latte vaccino

Rientra nelle malattie da carenza alimentare, essendo curabile con l'aggiunta di idrati di carbonio. Il latte di mucca ne contiene una quantità minore del latte umano al punto da risultare di molto inferiore al fabbisogno del lattante nei primi mesi di vita (27-30% della razione alimentare, espressa in calorie, invece del 45-50%).

Si manifesta principalmente nel lattante più giovane (1° semestre) con ritardo e arresto della crescita ponderale ed emissione di feci con particolari caratteri (feci saponose) a seguito di alimentazione protratta, esclusiva o quasi, con latte vaccino, dato in quantità caloricamente sufficiente.

Nel 2° semestre di vita lo stato puramente distrofico

(con i caratteri sopra ricordati) non si manifesta con facilità, invece si rendono evidenti disturbi da carenze minerali (ad es. anemia sideropenica).

Da notare che l'alimentazione esclusiva con latte vaccino non porta sempre alla d. Anzi un certo numero di bimbi anche dei primi mesi di vita può prosperare regolarmente. Si è pensato per spiegare tale comportamento ad una diversa capacità biligenetica del fegato (Orgler), ad una non bene spiegata variabilità del fabbisogno individuale dei carboidrati (Finkelstein *et al.*), o ad una differente capacità funzionale dell'apparato digerente. Non è da escludere una diversa capacità di neoglicogenesi.

La malattia è studiata da circa un secolo, dopo individuazione da parte del Biedert, che si fermò ad una difficile digeribilità della caseina, e alla quale seguirono osservazioni di vari AA., che consigliarono di diluire il latte vaccino (per rendere più digeribile la caseina) e di aggiungergli zucchero per reintegrare il valore calorico. Però la descrizione più precisa si deve a Czerny e Keller (1907), che la definirono « danno alimentare da latte » (*Milchnährschade*).

La sintomatologia ha poco di caratteristico: se neonato, il bimbo tarda a riprendere il peso della nascita (protratto calo fisiologico: Lichfield), e successivamente la curva ponderale si manterrà piuttosto piatta; se l'alimentazione inadatta viene iniziata più tardivamente il bimbo può crescere per qualche tempo, sia pure con irregolarità, mentre poi si può arrivare a perdita del peso. Il turgore diminuisce progressivamente con riduzione del pannicolo adiposo; insorge un certo pallore, dovuto più a vasospasmo che ad anemia, la quale invece si rende manifesta nel lattante più grandicello (2° semestre: anemia ipocromica sideropenica). La muscolatura diventa ipotonica e tende ad assottigliarsi, l'addome di conseguenza



Fig. 2. Bambino di 10 mesi; peso 4,500 kg; statura 63 cm; circonferenza toracica 39 cm; circonferenza cranica 41 cm. Latte materno fino a 15 giorni; latte di capra (500 ml *pro die*) per 15 giorni; latte vaccino diluito fino a 2 mesi; in seguito latte in polvere di vari tipi all'8-10%, 800 ml ca. *pro die* (300-330 kcal *pro die*). Globuli rossi 3.220.000; Hb 60%; proteinemia g 7,24%.



Fig. 3. Stesso caso della fig. 2. Particolare della cute dell'addome.

si fa meteorico. Inizialmente il malato mostra segni di fame (digiuno interno?) che in seguito si trasforma in anoressia; è irrequieto, anche nel sonno. L'alvo è stitico con riduzione del numero delle scariche ed emissione di feci di particolare aspetto (feci saponose, a mastice di vetraio); talvolta possono intercalarsi periodi di diarrea di cui non è chiara la causa (dispepsia intestinale o enterite infettiva?).

Patogenesi e comportamento del metabolismo. - Si può affermare che la d. da latte vaccino è legata alla scarsità del lattosio contenuto nell'alimento. In principio si riconosce che non vi è perdita eccessiva di azoto e che i caratteri delle feci erano dovuti alla presenza di saponi non solubili e non a caseina indigerita; che, contrariamente alla prima ipotesi di Czerny e Keller, non entra in gioco una ipotetica differenza chimicobiologica fra il grasso del latte di donna e quello del latte di mucca. Si venne a concludere per uno squilibrio nel rapporto fra i vari componenti della dieta, e precisamente per carenza di carboidrati.

Le feci, relativamente abbondanti, pastose, compatte, untuose, grigiastre, di odore putrefattivo o ammoniacale, non aderiscono alla biancheria: feci con aspetto di mastice da vetraio, costituite principalmente da saponi insolubili di Ca e di Mg, contenenti un eccesso di indolo, di NH₃, e di minerali. La flora batterica è gramnegativa. Tali caratteri richiamano molto quelli delle deiezioni eliminate da bimbi sani alimentati con latte vaccino, integrato dall'aggiunta dei carboidrati.

Le cause dei caratteri delle feci saponose sono state oggetto di discussioni.

Per spiegare il colore chiaro si è pensato ad ipocolia: ad escluderla basta la considerazione che colore analogo si ha in bimbi sani, tenuti ad allattamento artificiale sin dai primi mesi di vita e che crescono del tutto regolarmente.

Piuttosto c'è da ritenere che entri in gioco la composizione chimica dell'alimento. L'elevata concentrazione di Ca nel latte di mucca interviene nella formazione dei saponi di Ca. L'alto contenuto di proteine, superando la capacità di scissione enzimatica, favorisce i processi

putrefattivi intestinali con prevalenza di flora gramnegativa e abbondante formazione di NH_3 . Il rallentamento della peristalsi rende più facile la formazione di leuco-derivati dei pigmenti biliari.

La mancata crescita del peso con alimentazione caloricamente sufficiente ha indotto a studiare il metabolismo.

Con le feci non c'è una perdita elevata di azoto; l'eliminazione urinaria seppure aumentata in valore assoluto rispetto ai bimbi sani non è tale da portare alla negatività il bilancio dell'azoto (come ci si dovrebbe attendere dal comportamento della curva ponderale). Per l'acidosi metabolica è aumentata l'ammoniuria. La protidemia è normale, compresa la frazione albuminoidea (Rindone e Mollica). L'andamento del ricambio organico fa ritenere che l'andamento del peso sia dovuto a perdita di acqua, a consumo di lipidi e glicidi di riserva, che vengono bruciati a scopo energetico anche per le scarse possibilità di neoglicogenesi.

Disergia. - Anche in questa malattia viene a determinarsi la tendenza all'infezione con il meccanismo di cui si è già detto a proposito della d. da ipoalimentazione globale.

Terapia. - È sufficiente l'aggiunta di idrati di carbonio (saccarosio, destrina). Se coesistono infezioni gioverà associare piccole trasfusioni di sangue alla terapia antifettiva. Se si tratta di bimbi grandicelli, dare gli idrati di carbonio anche per mezzo di pappe di cereali e di verdura.

La *prognosi*, ove non coesistano infezioni, è favorevole poiché la d. da latte vaccino da sola non porta all'atrofia e tanto meno all'esito infausto.

Distrofia da farinacei

A parte alcune osservazioni del sec. XIX sull'opportunità o meno di alimentare il lattante con farinacei e sui danni che ne possono derivare, si deve a Czerny e Keller (1907) una descrizione anatomoclinica, che corrisponde in molti punti alle conoscenze attuali, con un esatto inquadramento etiopatogenetico. Gli AA. tedeschi la definirono *Mehlnährschade* (danno alimentare da farinacei).

Come è implicito nella definizione, la d. da farinacei è dovuta ad alimentazione di soli farinacei a cui vengono aggiunti o meno lipidi, zucchero, sale da cucina. Tale alimentazione era praticata, sino ai primi decenni di questo secolo, specialmente fra la gente povera della campagna. Si verificava talvolta e si verifica ancora oggi in seguito a prescrizioni medicodietetiche, specialmente di pappe di riso, per la cura delle diarree.

Mentre in un primo periodo di tempo (dopo i lavori di Czerny e Keller) fiorì, in molti paesi e specialmente in quelli di lingua tedesca, un'abbondante letteratura, successivamente, dalla fine del 3° decennio, si attenuò l'interesse scientifico per tale malattia, sia perché erano stati molti gli studi, sia perché con il migliorare delle condizioni di vita delle popolazioni si andava assistendo alla scomparsa della malattia.

Attorno al 1950 comparirono in Italia molti lavori della scuola di Frontali, che ritenne di poter classificare come d. da farinacei una serie di manifestazioni distrofico-carenziali, proprie della prima infanzia, e che venivano a costituire un quadro clinico più complesso della d. da farinacei. Su tale argomento torneremo a proposito del kwashiorkor (v.).

È da aggiungere che talvolta, in periodi recenti, il termine d. da farinacei è stato sostituito con quello di d. da carenza proteica: che non è molto esatto poiché nella d. da farinacei la carenza riguarda soltanto le pro-

teine di origine animale. Pertanto preferiamo usare la vecchia denominazione di d. da farinacei.

Classificazione

Rietschel (1908), riprendendo in parte quanto avevano prospettato Czerny e Keller immediatamente prima di lui, distinse nella d. da farinacei tre forme cliniche: l'atrofica, l'ipertonica e l'edemigena. Quest'ultima è la più frequente.

Forma atrofica di Rietschel. - Si determina in seguito ad alimentazione ipocalorica costituita di soli farinacei, e scarsa di sale da cucina. Si tratta di una d. « secca » che ricalca l'aspetto della comune forma di d. (ipoalimentazione, latte vaccino, etc.) con appiattimento e poi negatività della curva ponderale, aspetto sofferente, abbassamento del turgore, riduzione progressiva dell'adipe sottocutaneo e delle masse muscolari. A carico dell'alvo: feci dispeptiche da amido, di colore brunoastro, di odore acido, contenenti molti granuli di amido e flora batterica iodofila. Il fegato non appare aumentato di volume, né sono stati messi in evidenza fenomeni di steatosi. Da notare che talvolta in seguito a diarrea acquosa si può passare dalla forma edemigena alla forma atrofica per brusca eliminazione di acqua e di sali. Si tratta in questo caso di condizioni diverse nei riguardi dell'etiopatogenesi e delle manifestazioni anatomocliniche.

Forma ipertonica. - Ha delimitazioni nosologiche più incerte della precedente, non essendo chiarita la frequenza né il rapporto etiopatogenetico con l'alimentazione.

Forma edemigena. - È la più frequente e si può dire la più caratteristica; è causata da mancato apporto di proteine animali, associato o no a somministrazioni di cloruro di sodio ed eventualmente di lipidi in una razione alimentare idonea a coprire il fabbisogno calorico.

Sintomatologia

Le lesioni sogliono essere più gravi quando l'alimentazione con farinacei è cominciata precocemente. Subdolamente, dopo ca. 3 settimane o 1 mese dall'inizio della carenza proteica (nel corso della trattazione, per carenza proteica intendiamo quella di proteine animali), cominciano a presentarsi i primi sintomi: irregolarità della curva ponderale, con bruschi, inspiegabili aumenti o diminuzioni, succulenza al volto, apatia, pallore.

L'alvo si comporta in modo irregolare: da alcuni AA. vengono rilevati i fenomeni dispeptici (già ricordati). Ma è di più comune evenienza che tali turbe manchino o possano essere addirittura sostituite da stipsi. Poi il quadro clinico si rende via via più manifesto. Il fenomeno più appariscente è l'edema; compare dapprima al volto, in seguito si fa più evidente al tronco e agli arti: può disporsi in prevalenza agli arti inferiori se il lattante è tenuto molto in braccio. Il colorito diviene sempre più pallido per l'edema e l'anemia ingravescente; l'anoressia è invincibile, l'apatia notevole. Il bambino diventa piagnucoloso, privo di espressione e non reagisce all'ambiente. L'addome è voluminoso per meteorismo (già ricordato per le altre forme di d.) e per aumento di volume del fegato, molle, non dolente a margine acuto o arrotondato. Nei casi avanzati è possibile il rilievo di modesti versamenti delle grandi cavità sierose. Il peso corporeo nei primi tempi si mantiene normale o superiore essendovi ritenzione idrosalina. Successivamente, per la scomparsa dell'adipe dapprima al tronco e poi in tutto il corpo (regioni glutee a borsa di tabacco) e per l'ipotrofia delle masse muscolari, scende di molto. Si arriva a perdita anche superiore al 40% nei soggetti che, a malattia conclamata, la grave anoressia aveva portato a rifiutare ogni alimento.

L'accrescimento staturale è compromesso (abbiamo osservato bimbi di 1 anno di età con 65 cm di lunghezza), appunto per la difficoltà che incontra la formazione della componente proteica dello scheletro. A carico della cute non si hanno alterazioni caratteristiche e ciò si è potuto confermare nel corso di alcune osservazioni in cui il processo morboso si era determinato in modo quasi sperimentale. È chiaro che se coesistono infezioni cutanee le cose vanno diversamente. Qualche anomalia si verifica a carico dei capelli: lisci, piuttosto radi e secchi.

Viceversa può essere seriamente danneggiato l'epitelio corneale se l'alimentazione era priva di vitamina o provitamina A. La complicità non è costante e si manifesta tardivamente: dalla secchezza della cornea con iperemia pericheratica si può arrivare alla cheratomalacia, con le ben note conseguenze. Tale complicità era stata già segnalata dai primi studiosi della malattia.

Ai sintomi clinici si associano altri, rilevabili con ricerche di laboratorio: gli enzimi pancreatici a malattia conclamata sono ridotti, il che si comprende avendo essi costituzione proteica.

Il fegato dà notevoli segni di sofferenza, come può risultare dalle prove funzionali; ma già l'apatia e la rara tendenza ad emorragie per ipoprotrombinemia e ipoproconvertinemia ne sono la spia. La base anatomica è costituita dalla grave steatosi, già rilevata nei primi studi degli AA. tedeschi. Tale lesione è costante, come risulta dalle ricerche *in vivo* eseguite per mezzo dell'agobiopsia epatica (Albeggiani).

Nel sangue, sotto l'aspetto morfologico, sono state rilevate riduzione degli eritrociti, normocromia con macrocitosi; nessun particolare rilievo a carico dei leucociti e delle piastrine. Nel mielogramma prevalenza granuloblastica con qualche segno di sofferenza (vacuoli nucleocitoplasmatici: Burgio e Fonti). Sono molto evidenti le alterazioni umorali: tasso proteico notevolmente ridotto (valori di 4,5 g/100 ml di siero sono frequenti); alterazioni della formula con riduzione o inversione del rapporto albumine/globuline (sino a 0,30 ca.) essendo notevolmente ridotta l'albumina in valore assoluto (sino a 1,9 g ca. per 100 ml di siero) e percentuale, mentre le globuline risultano pressoché normali in valore assoluto (riferito a 100 ml di siero) e aumentate in percentuale nella formula proteica, specialmente l' α_2 , per concorde osservazione e anche l' α_1 . Per le γ -globuline le conclusioni non sono uniformi. Appare ovvio ritenere che l'ipodisproteidemia sia legata all'alimentazione priva di proteine animali oltre che al danno epatico. Su questo aspetto si tornerà a parlare a proposito dell'etiopatogenesi. Per quanto riguarda gli altri reperti ematicoumorali, espressione del metabolismo organico: gli aminoacidi con maggiore frequenza sono stati trovati in quantità normale, talvolta aumentata (Imperato *et al.*); per gli altri costituenti dell'azoto non coagulabile (urea, etc.) si hanno dati contraddittori di difficile interpretazione. Lo stesso può dirsi per il bilancio dell'azoto totale e per i vari costituenti dell'azoto urinario.

L'ipodisproteidemia esprime il grave stato di «deplezione proteica» in cui viene a trovarsi l'organismo del lattante, con gravi lesioni anatomiche di alcuni organi (ad es. fegato) e con conseguenti profonde alterazioni metaboliche e funzionali, fra cui ridotta o mancata produzione di enzimi indispensabili alla vita, e di catalizzatori della respirazione cellulare. Il ricambio lipidico, a malattia conclamata, è contrassegnato da ridotta scissione dei trigliceridi per deficit della secrezione pancreatica e quindi da modesta steatorrea; ma il contenuto di grassi dell'organismo *in toto* non è ridotto, almeno sen-

sibilmente, per la lipogenesi da carboidrati (lipemia elevata secondo Chaptal). Contraddittori i dati sulla colesterolemia (ridotta secondo Fanconi e Prader); la chetonuria non è aumentata. Ipoglicemia a digiuno e curva da carico di glicoso protratta vengono riferite da alcuni AA. (scarsa di glicogeno, alterata regolazione ormonica).

Per quanto riguarda la patogenesi dell'edema occorre ricordare che, a proposito del kwashiorkor, da qualche A. (Gopalan) si è invocata una mancata inattivazione epatica dell'ormone antidiuretico ipofisario, mentre altri ritengono che intervengano differenti cause ormonali (iperadosteronemia: Chaptal; ipotiroidismo: Brull; ipercorticosurrenalismo: Gounelle).

Nei riguardi del ricambio idrosalino c'è da dire che è notevole l'aumento dell'acqua extracellulare: sino al 41% del peso corporeo (Passaro) rispetto al 26% del lattante normale, e che nel plasma è ridotto il contenuto di elettroliti. Cospicua la diminuzione della massa eritrocitaria totale ed evidente quella del volume plasmatico (Passaro). Ewerbeck ritiene che sintomo precoce della carenza proteica del bambino sia appunto la riduzione del volume plasmatico.

Ne segue, tenuto conto dell'edema, uno squilibrio della ripartizione del liquido extracellulare fra plasma e compartimento interstiziale.

Lesioni anatomiche

Gli esami anatomicoistologici nelle forme pure di d. da farinacei hanno messo in evidenza, oltre all'infiltrazione edematosa della cute, del sottocutaneo e le lesioni oculari già ricordate, la parenchimosi sino alla steatosi epatica con prevalente disposizione del grasso alla periferia del lobulo, con infiltrati linfocitari periportal e nei sinusoidi, con successiva iperplasia del reticolo, cui segue fibrosi (Veghely, Albeggiani). Il pancreas, di aspetto normale o edematoso (Veghely), presenta ipotrofia degli acini con riduzione e scomparsa dei granuli di zimogeno ed esito in fibrosi (Veghely, Ballabriga). Il pancreas endocrino è risparmiato.

Nel corticosurrene si ha scomparsa dei lipidi (Hubschmann, Ballabriga).

Etiopatogenesi

Come già ricordato, l'etiologia va ricercata nel tipo di alimentazione, costituita da farinacei, a cui eventualmente vengono aggiunti zucchero, sale da cucina o lipidi. Nel caso in cui la quantità somministrata sia normocalorica (cioè con valore energetico corrispondente a quello consigliato per l'età), le comuni farine da frumento spongono il lattante a carenza di alcuni aminoacidi essenziali (lisina, triptofano, leucina), di alcuni minerali (sodio, cloro, iodio, calcio), mentre è in eccesso il fosforo. Con la farina di riso la situazione si aggrava, aggiungendosi notevole deficit di cistina e lieve di treonina. L'aggiunta di grassi (olio, burro) alle pappe è nociva, perché in tal caso, anche per il senso di sazietà provocato dai lipidi, la quantità di farina assunta si riduce e si accentuano le incongruità alimentari sopra ricordate. Ne deriva grave perturbamento a carico delle sintesi proteiche, specialmente trattandosi di organismi in rapido accrescimento, con conseguenze serie sulla neoformazione di tessuti, sulla normalità delle strutture tessutali e cellulari e sulla regolarità di varie funzioni organiche.

Come ricordato, le lesioni del fegato nella fase di acuzie e nei casi gravi arrivano alla steatosi. È risaputo che parte dei grassi depositati nel fegato è di origine endogena, proveniente da idrati di carbonio.

I trigliceridi per essere utilizzati e mobilizzati, onde arrivare negli organi di deposito, devono essere prima trasformati in fosfolipidi e per tale trasformazione è

necessaria la colina. Questa contiene tre gruppi metilici labili, non sintetizzabili dall'organismo umano e che devono quindi essere assunti con gli alimenti. Disponendo di tali gruppi metilici il fegato è capace di sintetizzare la colina e di formare i fosfolipidi dai trigliceridi. I gruppi metilici labili vengono forniti dalla metionina.

La tendenza alla steatosi è più spiccata negli animali in accrescimento in quanto gli aminoacidi vengono utilizzati per la neoformazione di tessuti. La metionina partecipa a tale processo e viene deviata dalla funzione antisteatogenica. Di conseguenza i carboidrati, assorbiti in quantità eccessiva rispetto al fabbisogno energetico del lattante, finiscono con l'essere immagazzinati nel fegato sotto forma di grassi neutri. Né si verifica un'usura delle masse muscolari tale da aversi liberazione di proteine che potrebbero svolgere azione protettiva sul fegato.

Viceversa, come già accennato a proposito della forma atrofica della d. da farinacei, se l'apporto calorico è insufficiente non insorge la steatosi epatica (né edema: Whaterlow, Gyorgy-Vechely).

Il grave danno epatico contribuisce all'ipodisprotidemia per ridotta sintesi dell'albumina, così come lo scarso apporto di aminoacidi essenziali. All'ipodisprotidemia segue l'edema, eventualmente aggravato da introduzione di NaCl.

Profilassi e terapia

Il miglioramento delle condizioni economiche e igieniche ha ridotto notevolmente la frequenza della malattia, essendo aumentate le possibilità di nutrire il piccolo bambino con alimenti di origine animale, quasi esclusivamente latte.

La somministrazione di farinacei va iniziata alla fine del 1° semestre di vita tenendo presente che nella dieta, espressa in calorie, il 15% deve essere costituito da proteine e di esse 2/3 di origine animale. In mancanza di queste si può ricorrere alla soia, leguminosa oriunda dai paesi orientali, che contiene aminoacidi essenziali in tali quantità da potere sostituire il latte.

La cura nei casi non complicati deve essere rivolta a rimuovere lo stato di «deplezione proteica» dell'organismo, somministrando proteine animali (latte magro, carne tritata) o farina di soia. Quando la malattia è conclamata, occorrerà essere prudenti nella rialimentazione proteica, per la diminuita tolleranza intestinale. Si potrà ricorrere, in tal caso, ad iniezioni endovena di albumina umana concentrata, o a ripetute trasfusioni di sangue intero. La somministrazione di sostanze proteiche animali sarà graduale, cominciando con 3-4 g/kg/die. Utili le iniezioni di Vit. B₁₂, che facilita la sintesi delle proteine corporee e l'apporto di vitamine A, B₂, B₁ oltre alle cure speciali in presenza di cheratomalacia.

La prognosi dei casi non complicati da infezioni e opportunamente curati è favorevole. Riserve sono da porre nei riguardi dei singoli organi gravemente danneggiati.

Come già detto, il kwashiorkor verrà svolto in una voce a se stante.

Distrofia da carenze vitaminiche

Da osservazioni cliniche e ricerche sperimentali risulta che l'organismo umano, sottoposto a dieta priva di vitamine, va incontro a manifestazioni patologiche, le quali in progressione di tempo si presentano con aspetto diverso.

Inizialmente si ha lo stadio della latenza, in cui mancano i sintomi propri dell'avitaminosi e che è caratterizzato spesso, specialmente nel lattante, da uno stato distrofico

e da maggiore recettività rispetto alle infezioni. Segue a questo periodo la comparsa dei sintomi specifici di ogni singola carenza, che via via raggiungono la loro maggiore espressione.

Alcune volte una modesta ipovitaminosi determina soltanto i sintomi del primo stadio. Tale comportamento in via sperimentale si è ottenuto per la Vit. C (Hojer). La d., così definita, può manifestarsi nel lattante per carenza alimentare di una sola vitamina o per ipovitaminosi multipla.

È più facile che si verifichi nel caso di carenza delle vitamine A, B₁, B₁₂, C.

È da considerare che nel determinismo di alcune avitaminosi è importante la biosintesi vitaminica da parte dei batteri intestinali, oltre che l'assorbimento di esse. Fenomeni questi che risentono delle costituzioni della flora batterica, legata a sua volta al tipo dell'alimentazione e alla velocità del transito intestinale.

Vitamina A

Il fabbisogno nel lattante è di 1500 U.I. *pro die*. Lo stato di carenza distrofizzante è conosciuto da molto tempo (d. alipogenetica di Bloch, per alimentazione con latte sgrassato); comincia con anoressia, talvolta diarrea. L'arresto della crescita ponderale con tendenza alle infezioni precede anche per lungo tempo la comparsa delle lesioni corneali.

Sono caratteristiche di questo periodo le alterazioni dell'epidermide per secchezza cutanea e ispessimento dello stato corneo, e la cheratizzazione dell'epitelio di mucose.

La d. si determina con somministrazione di alimenti caloricamente sufficienti.

La diagnosi risulta dalla valutazione anamnestica: scarso valore hanno i dati obiettivi, anche il rilievo di emeralopia non è possibile per l'età dei pazienti. Di valore incerto è il dosaggio della Vit. A nel sangue.

La profilassi è alimentare: tenere presente che l'assorbimento della Vit. A è scarso nei prematuri.

La terapia si realizza con iniezioni di preparati attivi cominciando con 50-100 mila U. *pro die* per alcuni giorni, riducendo poi a poche migliaia di unità. Il controllo della vivacità, dell'appetito, dell'andamento della curva ponderale sarà di guida per le modalità della cura.

Vitamina B₁

Il fabbisogno di Vit. B₁ (aneurina) nel lattante è di 0,5 mg/kg/die.

La carenza è descritta come causa di d. anche nei paesi occidentali (Ribadeau-Dumas; Lesne, Clement *et al.*) a seguito di alimentazione con farine molto abburattate, mentre in Oriente è stata osservata in bimbi allattati al seno di donne che si cibano di alimenti poveri di Vit. B₁ (Ohta; Giappone).

I sintomi sono: anoressia, vomito, sonnolenza, stipsi, ritardo e poi arresto della crescita. Si manifesta anche in bimbi che introducono una quantità di latte di sufficiente valore energetico (Clement).

La diagnosi è basata sull'anamnesi alimentare. Per dimostrare lo stato di carenza grave è utile la prova da carico che consiste nella valutazione della eliminazione urinaria di vitamina dopo somministrazione (Westerbrink, Najar *et al.*).

La profilassi è ovviamente alimentare, specie nei riguardi del tipo di farina da usare e dell'alimentazione materna; oggi la malattia nei paesi occidentali è molto rara.

La cura va praticata con somministrazione parenterale di Vit. B₁. V. anche: BERI-BERI.

Vitamina C

Il fabbisogno giornaliero per il lattante è di 50-60 mg. La carenza, quale d., è riconosciuta essere più frequente della malattia conclamata, sia in fase di carenza latente iniziale con scorbutto successivo, sia come espressione di semplice ipovitaminosi.

Le manifestazioni cliniche corrispondono a quelle già riferite per altre carenze vitaminiche; è più evidente l'alterata crescita staturale cui si associano lieve grado di anemia, comparsa di scarse petecchie dovute ad alterazioni della rete capillare (Frontali). La patogenesi è comune a quella dello scorbutto. La Vit. C interviene come fattore di ossidoriduzione in vari aspetti del metabolismo e la sua mancanza o scarsità ci spiega i fenomeni osservati.

La tendenza alle comuni infezioni sembra essere più spiccata che nelle altre carenze vitaminiche.

Per la *diagnosi* i dati anamnestici alimentari sono d'indiscutibile utilità. Nei casi dubbi si può ricorrere ai dati di laboratorio: determinazione dell'ascorbinemia; comportamento della fragilità capillare. V. anche: SCORBUTO.

Per le altre vitamine le osservazioni e la documentazione clinica sono frammentarie e talora contrastanti tranne che per la B₁₂, la quale sarebbe curativa nei distrofici (Rossi, Aversa e Crosca).

Distrofia da carenza di lipidi

In Danimarca, alla fine della I guerra mondiale, molti lattanti furono alimentati con latte vaccino completamente sgrassato. In un certo numero di essi si ebbero alterazioni della curva ponderale e fenomeni di discheratosi cutanea ben evidenti. Inoltre si osservarono alterazioni dell'epitelio corneale, cui seguirono spesso fenomeni di cheratomalacia. Tale forma morbosa fu studiata da Block e fu definita d. alipogenetica (v. sopra *distrofie da carenze vitaminiche*; Vit. A.).

Per molti anni tale problema non è stato più discusso. Recentemente è stato ripreso da alcuni AA. (Adams, Mansen, Bentivoglio, Murano, Gaburro e coll.).

Nella carenza totale si è avuto di notevole: un accrescimento ponderale molto scarso; alterazioni cutanee entro 12 settimane, caratterizzate da arrossamento, secchezza, desquamazione della pelle, aspetto seborroico in corrispondenza delle grandi pieghe; aumento degli acidi grassi totali nel siero di sangue; tendenza alle infezioni. Non risulta che si siano avute lesioni oculari.

Nella carenza totale di acidi grassi essenziali le alterazioni cutanee sono apparse meno frequenti di quanto si verifica nella carenza totale di lipidi (40% nei lattanti in carenza nel 1° trimestre; 55% in quelli un po' più grandi).

Somministrando diete contenenti scarsa quantità di lipidi i fenomeni sono meno appariscenti e di modesto rilievo.

Bibliografia

- Albeggiani A., Pucci E., *Atti XXV Congr. Soc. Ital. Pediat., Palermo, ott. 1957, II, p. 140.*
 Alleyne G. A. O., Halliday D., Waterlow J. C., *Brit. J. Nutr.*, 1969, 23, 783.
 Burgio G. R., Fonti E., *Atti XXV Congr. Soc. Ital. Pediat., Palermo, ott. 1957, II, p. 174.*
 Czerny A., Keller H., *Des Kindes Ernährung*, 1907, 1 ed., 1925, 2 ed., Deuticke, Leipzig, Wien.
 Gaburro D., Volpato S., *Acta Paediat. Latina*, 1964, 17, 907.
 Gerbasi M., *Pediatrics*, 1956, 74, 941.
 Gerbasi M., *Atti XXV Congr. Soc. Ital. Pediat., Palermo, ott. 1957, II, p. 435.*
 Hadden D. R., *Lancet*, 1967, II, 589.
 Ilgner G., in Adam, *Säuglingsenteritis*, 1956, Thieme, Stuttgart.
 Imperato C. et al., *Atti XIII Congr. Soc. Ital. Pediat., Bologna, sett. 1954, II, p. 306.*

- Kalamas S. et al., *Amer. J. Dis. Child.*, 1965, 110, 519.
 Keys A. et al., *Biology of Human Starvation*, 1950, Minnesota Press.
 Kerpel-Fronius E., *Mschr. Kinderheilk.*, 1963, 111, 41.
 Rindone E., Mollica F., *Atti XXV Congr. Soc. Ital. Pediat., Palermo, ott. 1957, II, p. 159.*
 Russo G., *Pediatrics*, 1961, 69, 247.
 Thirau R., *Mschr. Kinderheilk.*, 1951, 99, 241.

MICHELE GERBASI

DISTROFIE E ATROFIE MUSCOLARI MIOGENE E NEUROGENE**SOMMARIO GENERALE**

INTRODUZIONE	col. 438
DISTROFIE MUSCOLARI PROTOPATICHE	col. 438
MIOPATIE CONGENITE DI NATURA OSCURA	col. 455
MALATTIE MIOTONICHE	col. 461
ATROFIE MUSCOLARI SPINALI E NEURALI	col. 464

INTRODUZIONE

Lo studio sistematico delle malattie degenerative e progressive del muscolo ha avuto inizio verso la metà del 1800, principalmente in Francia e in Germania. Aran (1850) e Wachsmuth (1855) fecero una rassegna di queste malattie, senza però tentarne una classificazione e non operando una netta distinzione fra quelle riportabili ad interessamento primitivo del muscolo e quelle secondarie a una patologia dei nervi motori; Meryon (1852) descrisse una paralisi muscolare progressiva, osservabile in giovani di sesso maschile, e ne dimostrò il substrato anatomopatologico nella degenerazione granulare del tessuto muscolare, senza concomitanti modificazioni delle corna anteriori del midollo spinale. Successivamente, nel 1868 Duchenne fornì la sua classica descrizione della stessa condizione, differenziandola chiaramente dalle atrofie muscolari progressive secondarie a compromissione del motoneurone spinale; lo stesso Duchenne, insieme a Gowers, sottolineò l'ingrossamento pseudoipertrofico osservabile in certi muscoli (1879). Una miopatia dei muscoli del cingolo pelvico fu in seguito descritta da Leyden (1876) e da Möbius (1879); nel 1884 Erb comunicò l'esistenza di una forma scapolomera primaria, da lui chiamata distrofia muscolare, mentre la forma facioscapolomera venne descritta da Landouzy e Déjerine nel 1884 e una miopatia oculare da Hutchinson (1879) e da Fuchs (1890). Di una distrofia muscolare dell'età senile parlò per primo Nevin (1936), ma nella maggior parte dei casi così diagnosticati si è potuta riscontrare l'esistenza di una poli-miosite (Walton e Adams, 1958) o di un'atrofia muscolare spinale. La miotonia congenita fu per la prima volta chiaramente identificata da Thomsen (1876) e Steinert (1909) fornì la prima chiara descrizione della distrofia miotonica.

DISTROFIE MUSCOLARI PROTOPATICHE**SOMMARIO**

DEFINIZIONE	col. 439
CLASSIFICAZIONE	col. 439
ETIOLOGIA	col. 440
ANATOMIA PATOLOGICA	col. 440

DISTROFIE E ATROFIE MUSCOLARI

ELETTROMIOGRAFIA	col. 440
REPERTI BIOCHIMICI	col. 441
QUADRI CLINICI	col. 441
Distrofia muscolare grave trasmessa con il cromosoma X (tipo Duchenne) (col. 441); <i>Incidenza</i> . - <i>Sintomi e decorso</i> . - <i>Esame obiettivo</i> . - <i>Modificazioni intellettive</i> . - <i>Modificazioni scheletriche</i> . - <i>Compromissione cardiaca</i> . - Distrofia muscolare benigna trasmessa con il cromosoma X (tipo Becker) (col. 445). - Individuazione dei portatori di distrofie muscolari trasmesse col cromosoma X (col. 446). - Distrofie muscolari autosomiche recessive (col. 447); <i>Distrofia muscolare dei cingoli</i> . - <i>Distrofia muscolare infantile a trasmissione autosomica recessiva</i> . - <i>Distrofia muscolare congenita</i> . - <i>Distrofia muscolare facioscapolomerale</i> (col. 450); <i>Sintomi e decorso</i> . - <i>Esame obiettivo</i> . - <i>Distrofia muscolare distale</i> (col. 451). - <i>Distrofia muscolare oculare (oftalmoplegia esterna progressiva)</i> (col. 451). - <i>Distrofia muscolare oculofaringea</i> (col. 453).	
DIAGNOSI DIFFERENZIALE	col. 453
TERAPIA	col. 453
Terapia farmacologica (col. 453). - Terapia delle complicazioni (col. 454). - Terapia fisica (col. 454). - Trattamento psicologico (col. 455).	

DEFINIZIONE

È importante rilevare che, mentre è stata riconosciuta da lungo tempo l'esistenza di sostanziali differenze fra le malattie muscolari secondarie a disfunzione del motoneurone spinale e quelle riportabili a una patologia primitiva della cellula muscolare, il termine «miopatia» indica convenzionalmente ogni condizione patologica sottesa da modificazioni istologiche, biochimiche o elettriche nelle fibre muscolari o nei tessuti interstiziali della muscolatura volontaria che non risultino secondarie a compromissione del S.N.C. o periferico, comprendendo dunque malattie di natura infiammatoria, metabolica o endocrina. Tradizionalmente è stato riconosciuto che mentre tutte le distrofie muscolari sono miopatie, certamente non tutte le miopatie sono distrofie muscolari, e Walton (1961, 1962) ha proposto che il termine *distrofia muscolare* venga riservato ai casi di miopatie degenerative, primarie, progressive e geneticamente determinate. Tuttavia anche questa definizione non è ormai più soddisfacente, poiché sono state identificate chiaramente numerose miopatie primarie congenite a base genetica che non sono però distrofie muscolari nel senso riconosciuto del termine: inoltre Dubowitz (1969) e McComas, Sica e Currie (1970) hanno richiamato l'attenzione sulla possibilità che anche le distrofie muscolari propriamente dette possano essere almeno in parte secondarie a una patologia del motoneurone periferico. Anche se questa ipotesi *neurogena* della patogenesi della distrofia muscolare non è tuttora dimostrata, risulta evidente, da quanto detto, l'impossibilità — allo stato attuale — di fornire una definizione semplice e soddisfacente della distrofia muscolare.

CLASSIFICAZIONE

La classificazione delle distrofie muscolari è stata di recente dettagliatamente discussa da Walton e Gardner-Medwin (1974), che hanno sottolineato l'esistenza di numerosi importanti problemi ancora irrisolti, che si frappongono alla formulazione di una classificazione che sia da un lato onnicomprensiva e dall'altro congruente con tutti i dati attualmente in nostro possesso, dalle caratteristiche cliniche e anatomopatologiche di queste malattie, alle modalità di trasmissione ereditaria e alla prognosi. Tuttavia, considerata l'importanza della classificazione,

come unica guida sicura alla prognosi e alla consulenza genetica, riportiamo qui la classificazione clinicogenetica più soddisfacente allo stato attuale delle conoscenze.

1. Distrofie muscolari trasmesse col cromosoma X (legate al sesso):

Grave (tipo Duchenne)

Benigna (tipo Becker).

2. Distrofie muscolari autosomiche recessive

Forme cingolari (scapolomerale e pelvica)

Distrofia muscolare infantile (escluso il tipo Duchenne)

Distrofia muscolare congenita.

3. Distrofia muscolare facioscapolomerale

4. Distrofia muscolare distale

5. Distrofia muscolare oculare

6. Distrofia muscolare oculofaringea.

Anche se, come già detto, questa classificazione è attualmente la più soddisfacente, vi sono tuttavia alcuni casi che difficilmente possono essere identificati in uno dei gruppi qui elencati.

ETIOLOGIA

Sebbene tutte le forme di distrofia muscolare siano geneticamente determinate, resta tuttora sconosciuta l'esatta natura del processo che porta i muscoli all'atrofia, poiché non è stata scoperta nessuna specifica alterazione biochimica e le recenti ipotesi di una difettosa produzione di sostanze trofiche neuronali non sono state finora dimostrate.

Pur essendo relativamente rare, le distrofie muscolari hanno diffusione mondiale e colpiscono tutte le razze (per l'incidenza delle varie forme, v. oltre).

ANATOMIA PATOLOGICA

Mentre la natura del processo patologico che porta all'atrofia e al deperimento muscolare è sostanzialmente simile in tutte le forme, differendo solo nei tempi, esistono importanti differenze negli schemi anatomici di compromissione muscolare, nell'entità del passaggio nel siero di enzimi quali la creatinfosfochinasi e nei quadri istopatologici riscontrabili in sezioni da biopsia muscolari, differenze tali da far fondatamente ipotizzare che si tratti in realtà di malattie diverse. I rilievi istologici principali sono nelle fasi iniziali (soprattutto nelle forme cliniche rapidamente progressive quale ad es. il tipo Duchenne) la necrosi delle fibre e la fagocitosi, accompagnate da segni di attività rigenerativa abortiva, mentre nelle fasi successive si osservano prevalentemente infiltrazione grassa e connettivale, accentuata variabilità nelle dimensioni delle fibre, rottura delle fibre, e spesso, nucleazione centrale (fig. 1). Recenti ricerche (Tomlinson, Walton e Irving, 1974) hanno confermato che nella distrofia muscolare di Duchenne le cellule delle corna anteriori del midollo spinale sono normali per numero totale e morfologia, mentre in alcuni casi diagnosticati come distrofia muscolare dei cingoli si è riscontrata all'autopsia una diminuzione numerica della popolazione cellulare delle corna anteriori, spiegabile però secondo alcuni AA. con la presenza in questi pazienti di un'atrofia muscolare spinale tipo Kugelberg-Welander. Secondo studi autopsici recentissimi, e al momento in cui scriviamo ancora non pubblicati (Tomlinson, 1975), le cellule delle corna anteriori sono invece ridotte di numero e morfologicamente anormali nella distrofia miotonica (malattia di Steinert).

ELETTROMIOGRAFIA

I tracciati elettromiografici sono per solito caratterizzati dall'assenza di attività spontanea, anche se sono talvolta osservabili occasionali fibrillazioni spontanee. L'attività

volontaria presenta i tracciati caratteristici di tutte le forme di miopatia, con sovrabbondanza di potenziali rapidi di bassa ampiezza, incremento numerico di potenziali polifasici ed un quadro di completa interferenza anche in presenza di notevole debolezza e atrofia delle masse muscolari (Richardson e Barwick, 1974). McComas, Sica e Currie (1970) hanno ideato un metodo elettrofisiologico per misurare il numero di unità motorie funzionanti nel muscolo estensore breve delle dita del piede, grazie al quale hanno potuto ipotizzare che nella distrofia muscolare tipo Duchenne e in altre varietà vi sia una notevole riduzione del numero totale di unità motorie, ma non delle loro dimensioni: questa affermazione è stata però di recente contestata da Panayiotopoulos e Scarpalezos (1975) e da Ballantyne e Hansen (1974).

REPERTI BIOCHIMICI

Nella distrofia muscolare si ha per solito un'aumentata escrezione urinaria di creatina e una diminuzione della creatininuria, ma si tratta di reperti aspecifici, al pari dell'aminoaciduria talvolta presente. In molti tipi di miopatia, compresi i tipi di distrofia muscolare e polimiosite più rapidamente progressivi, si può avere un significativo aumento dell'aldolasi e delle transaminasi sieriche. L'enzima attualmente più utile per la diagnosi di distrofia muscolare è però indubbiamente la creatinfosfochinasi, che in condizioni normali non supera nel siero le 75 U.I./l: negli stadi precoci della distrofia muscolare tipo Duchenne l'attività sierica di questo enzima può essere aumentata anche di 300 volte e modificazioni simili si osservano talvolta nella polimiosite acuta, mentre aumenti minori si hanno nelle altre forme di distrofia muscolare. Si tratta tuttavia, anche in questo caso, di un reperto non del tutto specifico, poiché un simile passaggio nel siero di creatinfosfochinasi può verificarsi nell'atrofia muscolare spinale cronica (sindrome di Kugelberg-Welander), forse a causa della cosiddetta modificazione miopatica secondaria che insorge in alcuni casi di atrofia neurogena protratta (Tyrer e Sutherland, 1961; Drachman, Murphy, Nigam e Hills, 1967).

QUADRI CLINICI

Distrofia muscolare grave trasmessa col cromosoma X (tipo Duchenne)

Come sottolineato da Walton e Gardner-Medwin (1974), questa forma è caratterizzata da:

- a) comparsa in soggetti di sesso maschile e in rari casi di sindrome di Turner;
- b) prima manifestazione clinica insorgente per solito entro il quarto anno di vita, al massimo entro il settimo;
- c) trasmissione ereditaria come carattere recessivo legato al sesso, con alta frequenza di mutazione;
- d) compromissione simmetrica, ed inizialmente selettiva, dei muscoli del cingolo pelvico, successivamente di quelli del cingolo scapolare;
- e) ipertrofia abituale dei polpacci e, in quasi tutti i casi, di altri muscoli in alcuni stadi della malattia;
- f) assenza di casi abortivi o con compromissione muscolare parziale;
- g) debolezza incessantemente progressiva, che conduce all'incapacità di camminare entro dieci anni dall'insorgenza della malattia;
- h) compromissione cardiaca sempre presente;
- i) deformità scheletrica e contratture muscolari progressive;
- j) morte per inanizione, infezioni e insufficienza respi-

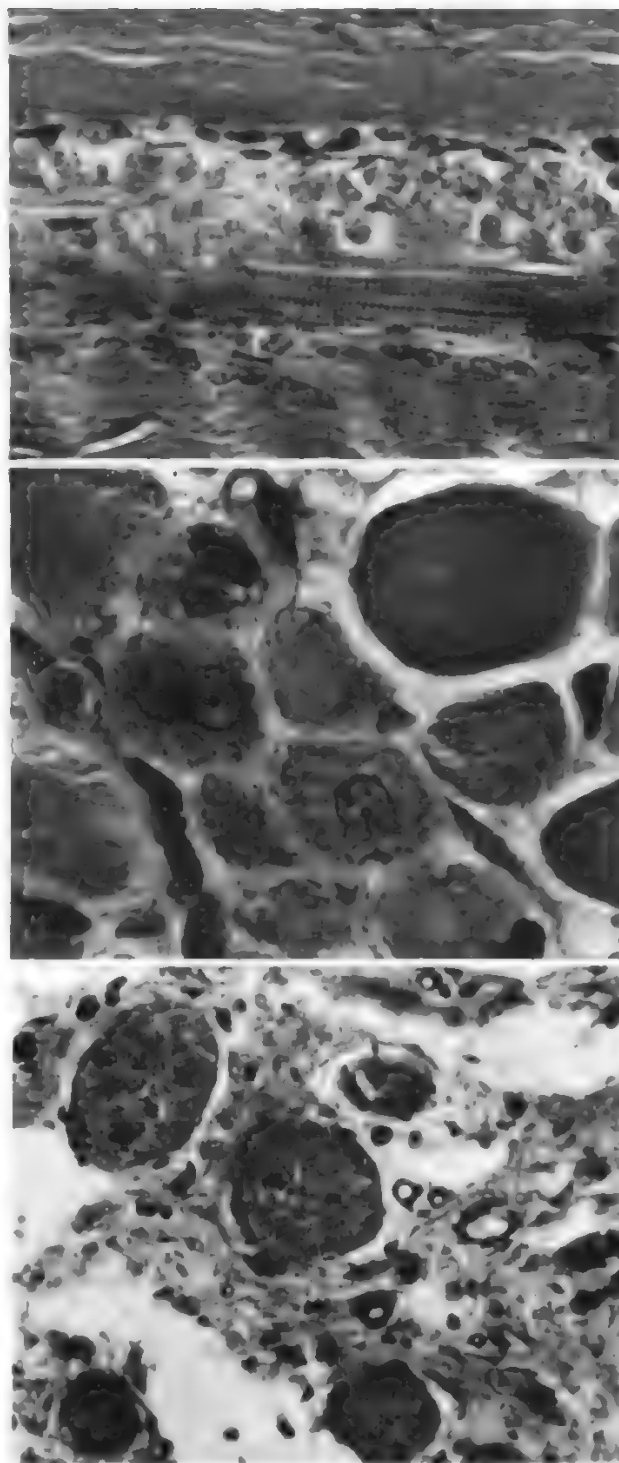


Fig. 1. *In alto*: necrosi e fagocitosi della fibra muscolare nella distrofia muscolare tipo Duchenne. Sezione longitudinale, colorazione picro-Mallory, 200 \times . *Al centro*: raggruppamento di fibre muscolari in rigenerazione; in alto a destra, fibra necrotica ialina. Le fibre in rigenerazione sono basofile, con miofibrille sparse, grandi nuclei vescicolari e nucleoli ben visibili. Sezione trasversa, colorazione ematossilina-eosina, 450 \times . *In basso*: stadio finale della distrofia muscolare dei cingoli: calibro delle fibre non uniforme, nuclei centrali, arrotondamento delle fibre, infiltrazione grassa e connettivale, residui di nuclei picnotici di fibre muscolari in degenerazione. Sezione trasversa, colorazione ematossilina-eosina, 105 \times .



Fig. 2. Movimenti che il paziente, affetto da distrofia muscolare protopatica, esegue per passare dalla posizione supina a quella eretta.

ma può essere rilevata all'esame clinico anche molto prima. Talvolta verso i 5-7 anni la crescita fisica del bambino può prendere il sopravvento sul progredire della malattia fino a dare una fallace impressione di miglioramento, ma il deterioramento è in realtà continuamente progressivo e nella maggior parte dei pazienti porta all'incapacità di camminare fra i 7 e gli 11 anni. La debolezza si accentua spesso sensibilmente in seguito a forzati periodi di riposo a letto per malattie intercorrenti. Le contratture precoci dei muscoli flessori dell'anca accentuano le difficoltà posturali; compaiono poi le contratture del tendine di Achille e, una volta raggiunto lo stadio della sedia a rotelle, quelle rapidamente ingravescenti dei tendini del cavo popliteo e dei bicipiti.

Negli stadi finali il paziente è costretto a letto: la morte sopraggiunge per infezioni respiratorie o insufficienza cardiaca, raramente oltre il venticinquesimo anno.

Esame obiettivo

Debolezza e riduzione delle masse muscolari sono inizialmente riscontrabili nei muscoli psoasiliaco, quadricipite, glutei e subito dopo nel gruppo dei tibiali anteriori. Negli arti superiori sono interessati per primi i muscoli dentati, pettorali e dorsali, in seguito il bicipite e il brachioradiale. La debolezza dei muscoli facciali è una manifestazione tardiva della malattia; si indeboliscono i muscoli intercostali mentre è risparmiato il diaframma per molti anni: ciononostante si ha un progressivo deterioramento della funzione respiratoria (Hapke, 1968; Burke, Grove, Houser e Johnson, 1971). L'ipertrofia è per solito presente nei polpacci, meno spesso nei deltoidi e quadricipiti, occasionalmente in altri muscoli; frequente la macroglossia. I riflessi tendinei degli arti superiori sono diminuiti già negli stadi precoci della malattia; pure precoce

ratoria o insufficienza cardiaca nel secondo o terzo decennio di vita, solo raramente in età più avanzata.

Incidenza

L'incidenza della malattia è di 13-33 casi ogni 100.000 nati vivi maschi, con una *prevalence* di circa 2,8 per 100.000. Un terzo dei casi sono nuovi mutanti, un terzo hanno una precedente storia familiare e i rimanenti sono figli di portatori sani, spesso nuovi mutanti (Gardner-Medwin, 1970a).

Sintomi e decorso

Il primo sintomo è la difficoltà nella deambulazione con tendenza alle cadute. Talvolta la deambulazione è appresa tardivamente, ma in altri casi si sviluppa normalmente fino al terzo anno di vita e le prime anomalie sono notate dai genitori per solito ancora più tardi. La lentezza e la goffagine nel camminare sono spesso erroneamente attribuite a pigrizia, piedi piatti o altri motivi banali, ma diviene presto evidente che il bambino non è in grado di correre ed ha difficoltà nel salire le scale o alzarsi dal suolo: atto, quest'ultimo che viene eseguito (fig. 2) con movimenti di «arrampicamento» sulle gambe (Gowers, 1879).

In un primo tempo il piccolo malato cammina dondolando e con l'addome all'infuori, successivamente sulle dita dei piedi divaricati.

La debolezza degli arti superiori si rende per solito manifesta solo ca. cinque anni dopo l'inizio della malattia,



Fig. 3. Stadio avanzato di distrofia muscolare tipo Duchenne, con grave scoliosi.

è l'abolizione dei riflessi rotulei, mentre quelli achillei si mantengono vivaci fino a uno stadio relativamente avanzato. Le contratture compaiono prima nei muscoli del polpaccio e nei flessori dell'anca, in seguito nei tendini del cavo popliteo e nel bicipite brachiale. Mentre molti bambini vanno incontro a progressivo deperimento, in alcuni si ha invece obesità: queste differenze di comportamento non sono state ancora chiarite dagli studi sulle funzioni endocrine.

Modificazioni intellettive

Nella distrofia muscolare di Duchenne è frequente riscontrare ritardo mentale (Allen e Rodgin, 1960; Worden e Vignos, 1962), con Q. I. variabile, a seconda delle ricerche, fra 70 e 85 (Dubowitz, 1965; Zellweger e Hanson, 1967; Cohen, Molnar e Taft, 1968; Prosser, Murphy e Thompson, 1969). Non risulta invece che vi sia un deterioramento mentale progressivo e Dubowitz e Crome (1969) non hanno trovato segni di alterazioni cerebrali in 21 casi studiati autopsicamente, cinque dei quali con Q.I. inferiore a 60. In tre casi di ragazzi ritardati affetti da distrofia di Duchenne, Rosman e Kakulas (1966) hanno tuttavia riscontrato eterotopie di neuroni cerebrali.

Modificazioni scheletriche

Walton e Warrick (1954) hanno trovato in numerosi casi assottigliamento diafisario e rarefazione epifisaria nelle ossa lunghe. La grave scoliosi, la diffusa decalcificazione e la grossolana distorsione e disorganizzazione del sistema scheletrico, osservabili negli stadi avanzati della malattia, sono secondarie alla debolezza muscolare progressiva (figg. 3 e 4).

Compromissione cardiaca

Un interessamento cardiaco è sempre presente, anche se può non essere evidenziabile negli stadi precoci (DeWind e Jones, 1950; Manning e Cropp, 1958; Slucka, 1968); comune è la tachicardia persistente, non rara la morte improvvisa per insufficienza miocardica (Berenbaum e Horowitz, 1956).

Caratteristica nell'ECG la presenza di alte onde R nelle derivazioni precordiali destre e di profonde onde Q nelle derivazioni degli arti e precordiali sinistre; queste peculiarità elettrocardiografiche possono avere qualche valore diagnostico (Schott, Jacobi e Wald, 1955; Skyring e McKusick, 1961; Perloff, de Leon e O'Doherty, 1966; Emery, 1972).

Distrofia muscolare benigna trasmessa col cromosoma X (tipo Becker)

Becker e Keiner (1955), Dreifuss e Hogan (1961), Becker (1957, 1962), Moser, Wiesmann, Richterich e Rossi (1964), Mabry, Roedel, Munich e Robertson (1965), Emery e Dreifuss (1966), Markand, North, D'Agostino e Daly (1969) e altri hanno chiaramente dimostrato che questa forma di distrofia muscolare è nettamente distinta dal tipo Duchenne, da cui differisce per:

- a) prima manifestazione clinica fra il quinto e il venticinquesimo anno di vita;
- b) trasmissione da soggetti maschi malati ai loro nipoti maschi, attraverso figlie portatrici sane;
- c) debolezza e atrofia gradualmente progressiva delle masse dei muscoli pelvici e, successivamente, pettorali;
- d) incapacità di camminare che s'instaura dopo 25 anni o più dall'inizio della malattia;
- e) assenza di compromissione cardiaca nella maggior parte delle famiglie colpite;

f) assenza di contratture o deformità nella maggior parte delle famiglie;

g) arco di vita spesso normale.

Per quanto possa sembrare improbabile che esistano sul cromosoma X due o più geni mutanti distinti, responsabili di malattie simili quali il tipo Duchenne e Becker di distrofia muscolare, l'esperienza clinica testimonia chiaramente che si tratta di due forme indipendenti, di cui gli studi sui legami genetici non hanno ancora chiarito i rapporti (Emery, Smith e Sanger, 1969).

Individuazione dei portatori di distrofie muscolari trasmesse col cromosoma X

Nel campo dell'individuazione dei portatori la moderna ricerca sulle distrofie muscolari ha ottenuto i suoi più significativi successi.

Una donna portatrice del gene responsabile di una forma di distrofia muscolare legata al cromosoma X ha, in ogni gravidanza, 1 probabilità su 4 di dare alla luce un figlio maschio colpito dalla malattia (fig. 5). Sicuramente portatrici sono le madri di un bambino malato delle quali sia pure malato un fratello, uno zio materno, un figlio di una sorella o un qualsiasi altro parente maschio nella linea ereditaria femminile; sicuramente portatrici sono anche le madri di più bambini malati figli di padri diversi e non consanguinei. Probabili portatrici sono le madri di due o più bambini malati, nella famiglia delle quali non vi siano altri casi di distrofia muscolare. Possibili portatrici sono le madri di un bambino malato, le sue sorelle e tutti i suoi parenti di sesso femminile. Nelle possibili portatrici il rischio di eterozigotità può essere noto, come nel caso della figlia di una sicura portatrice, dove il rischio è di 1 su 2, o sconosciuto, come per la sorella di un caso isolato.



Fig. 4. Radiografia di femore e articolazione dell'anca destri, con presenza di grave atrofia, distorsione e decalcificazione scheletrica, in un caso di distrofia muscolare tipo Duchenne. (Da Walton e Warrick, 1954).

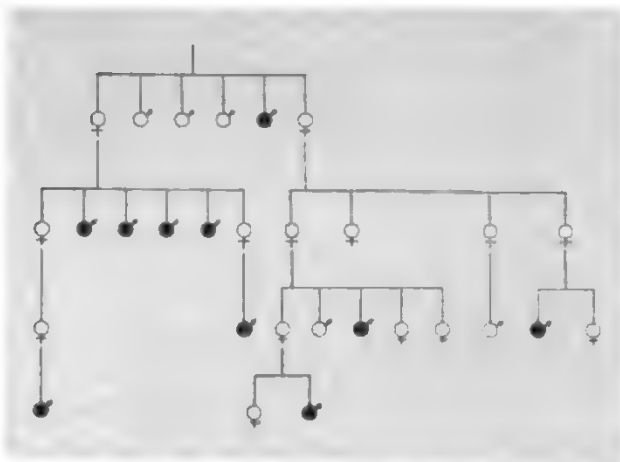


Fig. 5. Albero genealogico di una famiglia con molti casi di distrofia muscolare tipo Duchenne, che evidenzia la trasmissione della malattia attraverso soggetti femminili, portatori sani del gene responsabile, localizzato sul cromosoma X.

Una dettagliata rassegna dei metodi utilizzati nella individuazione delle portatrici è stata compiuta da Walton e Gardner-Medwin (1974). La tecnica di gran lunga più valida si fonda sulla misura dell'attività sierica della creatinfosfochinasi ed utilizza calcoli probabilistici basati sui tassi di attività enzimatica riscontrati nella donna sospetta di essere portatrice e in sua madre (Emery e Morton, 1968). Attualmente le tecniche di individuazione delle portatrici sono meno efficaci per la forma benigna (Becker) che per il tipo Duchenne: per quest'ultimo, un programma attivo di individuazione delle portatrici, accompagnato da consulenza genetica ed interruzione nella quattordicesima settimana delle gravidanze (previo accertamento tramite amniocentesi del sesso maschile del feto), si è dimostrato in grado di ridurre sensibilmente il numero di nuovi casi di distrofia muscolare tipo Duchenne.

Distrofie muscolari autosomiche recessive

Distrofia muscolare dei cingoli

Questa forma di distrofia muscolare è caratterizzata, secondo Walton (1962), da:

- a) comparsa in soggetti di ambedue i sessi;
- b) prima manifestazione clinica per solito nel secondo o terzo decennio di vita, ma talvolta anche successivamente;
- c) trasmissione ereditaria per solito come carattere autosomico recessivo, ma anche, raramente, come carattere autosomico dominante; numerosi casi sporadici;
- d) compromissione iniziale del cingolo scapolare o di quello pelvico, con successivo interessamento dell'altro, dopo un periodo di tempo variabile;
- e) ipertrofia muscolare dei polpacci e di altri muscoli in un piccolo numero di casi;
- f) presenza di casi abortivi, per quanto rari;
- g) gravità e velocità di progressione variabili; una grave invalidità è tuttavia per solito presente vent'anni dopo l'inizio della malattia;
- h) contratture muscolari e deformità scheletriche che compaiono tardivamente, e possono anche essere del tutto assenti;
- i) malati che per la maggior parte presentano gravi forme di invalidità nell'età matura e muoiono innanzi tempo.

Va tuttavia sottolineato come la distrofia muscolare dei cingoli sia una delle forme meno chiaramente caratterizzate, in cui la diagnosi differenziale con forme miopatiche acquisite, metaboliche o infiammatorie, può risultare

estremamente difficile. Così ad es., in una ricerca di recente condotta a Newcastle upon Tyne, è risultato che in almeno il 50% dei casi diagnosticati come distrofia muscolare dei cingoli uno studio più approfondito con tecniche moderne e raffinate rivela la presenza di un'atrofia muscolare spinale cronica (sindrome di Kugelberg-Welander).

1. *Sintomi e decorso.* - L'epoca di comparsa delle prime manifestazioni cliniche è variabile: in molti casi la malattia s'inizia entro la seconda decade, meno spesso nella terza, occasionalmente fra i 30 e i 50 anni. Le prime manifestazioni sono talvolta a carico del cingolo pelvico, talvolta di quello scapolare; la velocità di progressione della malattia è inferiore a quella osservabile nel tipo Duchenne ma paragonabile a quella di molti casi del tipo Becker. Quando si ha interessamento dei muscoli del cingolo scapolare, il paziente presenta un tipico abbassamento delle spalle e ha difficoltà a sollevare le mani al di sopra del capo; la debolezza del cingolo pelvico dà invece una caratteristica difficoltà a salire le scale e ad alzarsi da sedie basse.

La gravità della malattia varia notevolmente da caso a caso: in linea di massima la prognosi è più favorevole nelle forme a partenza dai muscoli del cingolo scapolare. Talvolta il progredire della malattia è lento ed interrotto apparentemente per lunghi periodi, mentre è altre volte implacabile per 10-15 anni, fino a portare a gravi forme di invalidità. In un certo numero di casi la debolezza è limitata ai muscoli del cingolo scapolare anche per 20 anni, senza compromissione del cingolo pelvico, mentre al contrario nelle forme a partenza dal cingolo pelvico si ha per solito entro pochi anni l'interessamento dei muscoli della spalla. Una forma miopatica limitata ai soli quadricipiti, descritta da Denny-Brown (1939), Walton (1956a), van Wijngaarden, Hagen, Bethlem e Meijer (1968), è probabilmente una forma abortiva di distrofia muscolare dei cingoli.

2. *Esame obiettivo.* - In ca. un terzo dei pazienti si osserva ipertrofia dei polpacci e del vasto laterale; sono occasionalmente ingrossati anche i deltoidi. Solo in alcuni casi il processo morboso interessa i muscoli del collo.

Nell'arto superiore i muscoli più di frequente colpiti sono i dentati, i trapezi, i romboidi, i dorsali e la porzione sternale del grande pettorale; solo in stadi avanzati della malattia si ha l'interessamento dei bicipiti, dei brachioradiali, della porzione clavicolare dei pettorali e, talvolta, dei tricipiti (fig. 6). Gli estensori del polso e delle dita sono spesso precocemente colpiti, mentre solo in un secondo tempo compare la debolezza dei flessori delle dita ed anche dei piccoli muscoli della mano. Nell'arto inferiore sono precocemente interessati lo psoas, i glutei, i quadricipiti e gli adduttori; il vasto mediale è spesso indebolito mentre quello laterale si mantiene efficiente; i muscoli tibiale anteriore e peroneo sono spesso interessati dalla malattia, mentre quelli del polpaccio sono per solito risparmiati fino a stadi molto avanzati. Debolezza e riduzione delle masse muscolari sono in molti casi asimmetriche; ma questi pazienti, a un più attento esame, risultano spesso affetti da atrofia muscolare spinale e non da distrofia muscolare dei cingoli.

Le contratture muscolari compaiono tardivamente nei tendini achillei e del cavo popliteo, mentre i riflessi tendinei scompaiono precocemente nei muscoli colpiti. La compromissione cardiaca è rara (Perloff, de Leon e O'Doherty, 1966) e il livello intellettuale è normale.

Distrofia muscolare infantile a trasmissione autosomica recessiva

È una delle forme di distrofia muscolare più difficilmente caratterizzabili: è addirittura possibile che la maggior

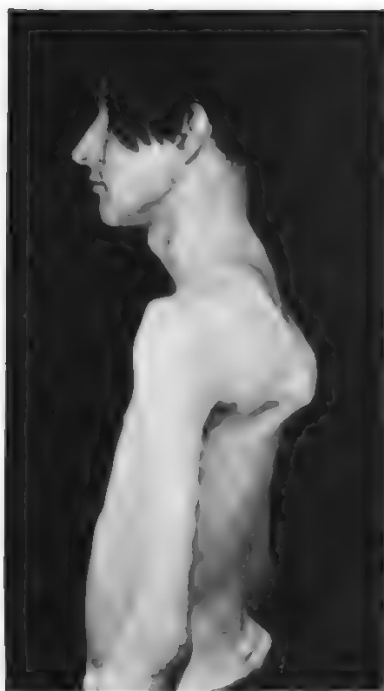


Fig. 6. Distrofia muscolare dei cingoli; si notino le scapole alate e l'atrofia dei muscoli prossimali degli arti superiori.

parte (se non tutti) dei casi così diagnosticati non siano vere distrofie muscolari ma piuttosto atrofie muscolari spinali pseudomiopatiche, tipo Kugelberg-Welander.

A favore dell'esistenza di questa forma depongono l'occasionale comparsa di una distrofia muscolare in ragazze giovani e l'esistenza di un piccolo numero di famiglie colpite nelle quali la consanguineità dei genitori rende probabile una modalità ereditaria di tipo autosomico recessivo. I dati su questa forma sono stati passati in rassegna da Stevenson (1953), Lamy e de Grouchy (1954), Kloepper e Talley (1958), Jackson e Carey (1961), Jackson e Strehler (1968) e Gardner-Medwin (1970b). Penn, Lisak e Rowland (1970) concludono per l'esistenza di una rara forma di distrofia muscolare simile al tipo Duchenne ma occasionalmente osservabile in ragazze e a probabile trasmissione autosomica recessiva.

Da un punto di vista clinico questa forma è per solito meno grave del tipo Duchenne; l'età di comparsa delle prime manifestazioni cliniche è variabile (nei primi tre anni di vita in alcuni casi, fino al quattordicesimo in altri); sono state descritte anomalie elettrocardiografiche simili a quelle presenti nel tipo Duchenne, ma con minore regolarità (Jackson e Carey, 1961).

Distrofia muscolare congenita

Questa forma oscura di distrofia muscolare si manifesta spesso alla nascita con una grave ipotonia muscolare, frequentemente associata al quadro di contratture muscolari diffuse caratteristico della cosiddetta *arthrogryposis multiplex congenita*. Mentre in alcuni casi il decorso è rapidamente progressivo e si ha la morte entro i primissimi mesi di vita (de Lange, 1937a; Lewis e Besant, 1962; Short, 1963; Wharton, 1965), in altri la debolezza muscolare, grave alla nascita, si mantiene relativamente stabile (Banker, Victor e Adams, 1957; Pearson e Fowler, 1963; Gubbay, Walton e Pearce, 1966; Zellweger, Afifi, McCormick e Mergner, 1967). Pur rimanendo incerto l'inquadramento nosologico di questa malattia muscolare congenita e non progressiva, è indubbio che in un piccolo numero di soggetti nella prima infanzia, estremamente

deboli e ipotonici, con presenza già alla nascita di contratture muscolari diffuse, le modificazioni istologiche osservabili nei muscoli interessati sono quelle tipiche della distrofia muscolare e non dell'atrofia muscolare spinale infantile (malattia di Werdnig-Hoffmann), che può presentarsi con un quadro clinico simile.

Distrofia muscolare facioscapolomerale

Secondo la descrizione di Walton (1962), questa forma di distrofia muscolare è caratterizzata da:

- a) comparsa in ambedue i sessi;
- b) prime manifestazioni cliniche in qualsiasi età, dall'infanzia all'età adulta;
- c) trasmissione abituale come carattere autosomico dominante, limitata a un sesso in alcune famiglie; in rari casi la sindrome è trasmessa come carattere autosomico recessivo;
- d) alto numero di casi abortivi o lievi;
- e) interessamento iniziale della faccia e del cingolo scapolare, con successiva estensione al cingolo pelvico;
- f) ipertrofia muscolare estremamente rara;
- g) contratture muscolari e deformità scheletrica raramente presenti;
- h) progressione insidiosa con lunghi periodi di apparente sosta; nonostante vi siano casi in cui la malattia progredisce con inusuale rapidità, la maggior parte dei pazienti vive attivamente per un tempo sufficientemente lungo.

Sebbene questa forma sia una delle meglio identificate, può essere talvolta confusa, in casi familiari a trasmissione dominante e senza debolezza facciale, con la forma dei cingoli (Hertrich, 1957), e con la sindrome scapolo-peroneale a volte miopatica (Ricker e Mertens, 1968) ma più spesso neurogena (Kaesler, 1965; Ricker, Mertens e Schimrigk, 1968), a trasmissione dominante e senza interessamento facciale. Un'indagine condotta a Newcastle upon Tyne (simile a quella citata sopra per la distrofia dei cingoli) ha dimostrato che alcuni casi di sindrome facioscapolomerale sono dovuti ad atrofia muscolare spinale e non a distrofia muscolare spinale, osservazione confermata da Fenichel, Emery e Hunt (1967). Munsat e Piper (1971) hanno talvolta rinvenuto, in stadi precoci della malattia, modificazioni infiammatorie in preparati biotipici muscolari, simili a quelle della polimiosite.

Una delle più interessanti caratteristiche di questa forma (Tyler e Wintrobe, 1950; Walton, 1955, 1956b, 1962) è l'alta frequenza di casi abortivi o a sintomatologia incompleta. Spesso i malati con forme lievi non si rendono neanche conto del tipo di malattia che li ha colpiti, poiché la debolezza è indefinitamente limitata a uno o due gruppi muscolari.

Sintomi e decorso

In questa forma di distrofia i primi sintomi compaiono per solito nel secondo decennio di vita, talvolta prima, talvolta dopo, anche fino al quarto decennio. La sintomatologia è praticamente identica a quella della distrofia dei cingoli, eccezion fatta per la presenza di debolezza dei muscoli facciali con conseguente difficoltà a chiudere gli occhi, incapacità di fischiare e incresparsi le labbra. In stadi avanzati il linguaggio diviene incomprensibile per l'incapacità di pronunciare le labiali.

Il decorso è in molti casi benigno e molti malati si mantengono attivi, se pur con crescenti difficoltà, fino a tarda età. Vi sono però notevoli variazioni individuali di gravità, anche all'interno di una stessa famiglia, per cui si osservano anche pazienti di mezza età costretti alla sedia a rotelle. Frequenti i periodi di sosta nel progredire della malattia; la durata della vita è in genere normale.

Esame obiettivo

L'ipertrofia muscolare è relativamente rara: si osserva talvolta nei polpacci e nei deltoidi. La faccia è spianata, mancano spesso le rughe della fronte e attorno agli occhi; le labbra hanno un tipico aspetto imbronciato, con un sorriso obliquo. I malati non sono in grado di chiudere strettamente gli occhi o di ammiccare rapidamente; solo pochi possono trattenere all'interno della bocca aria sotto pressione. La distribuzione della compromissione muscolare negli arti superiori e inferiori è simile a quella della distrofia dei cingoli, mentre è tipico il precoce interessamento di tibiali anteriori e peronei negli arti inferiori. Le contratture muscolari e la deformità scheletrica spesso mancano del tutto e sono comunque tardive; la compromissione cardiaca è rara e il livello intellettuale normale.

Distrofia muscolare distale

Nel 1907, Spiller ha descritto una forma miopatica limitata ai muscoli distali degli arti, distinta dall'atrofia muscolare peroneale (malattia di Charcot-Marie-Tooth). Wexler (1951, 1957) ha descritto numerosi casi di distrofia muscolare distale, a trasmissione autosomica dominante, verificatisi in Svezia, in cui la malattia si manifestava per solito fra i 40 e i 60 anni e interessava ambedue i sessi, sebbene con maggior frequenza quello maschile. Nell'arto superiore erano inizialmente interessati i piccoli muscoli delle mani, successivamente la miopatia si estendeva lentamente in direzione prossimale; nell'arto inferiore erano colpiti per primi i muscoli tibiali anteriori e del polpaccio.

L'interessamento iniziale dei muscoli periferici degli arti consente la diagnosi differenziale dalla distrofia dei cingoli, il cui quadro clinico è simile; inoltre negli U.S.A. e in Gran Bretagna si osservano solo casi sporadici. Negli stadi iniziali l'aspetto degli arti è simile a quello dell'atrofia muscolare peroneale, e indubbiamente molti malati in cui in passato è stata fatta diagnosi di miopatia distale erano in realtà affetti da atrofia neurogena (Biemond, 1955). Non vanno sottovalutate le difficoltà nel distinguere la miopatia distale dall'atrofia muscolare spinale cronica (Sumner, Crawford e Harriman, 1971).

Distrofia muscolare oculare (oftalmoplegia esterna progressiva)

L'interessamento dei muscoli oculari esterni è raro in tutte le forme di distrofia muscolare fin qui descritte, mentre è talvolta presente nella distrofia miotonica. Casi di ptosi progressiva e limitazione nel movimento dei muscoli oculari esterni, senza significativa diplopia, furono per la prima volta descritti da Hutchinson (1879) e da Fuchs (1890); una rassegna ne è stata fatta da Kiloh e Nevin (1951). I sintomi caratteristici possono comparire in una qualsiasi epoca della vita, dalla prima infanzia alla vecchiaia, e ad essi si aggiunge spesso debolezza dei muscoli facciali superiori (fig. 7) e, in più di un quarto dei casi, debolezza dei muscoli scheletrici del collo, tronco e arti. Kiloh e Nevin (1951) sono giunti alla conclusione che questa forma, considerata in passato da molti ricercatori una oftalmoplegia nucleare progressiva, è invece probabilmente riportabile a una distrofia dei muscoli oculari esterni, come confermato da reperti autopsici di nuclei del tronco encefalico normali e modificazioni distrofiche nei muscoli oculari e degli arti (Schwartz e Liu, 1954; Cogan, Kuwabara e Richardson, 1962; Ross, 1963).

Il problema è complicato dal frequente verificarsi di una forma simile di oftalmoplegia esterna progressiva accompagnata però da segni di compromissione del S.N.C.

e pigmentazione retinica (Erdbrink, 1957; Walsh, 1957; Kearns e Sayre, 1958; Drachman, 1968; Rosenberg, Schotland, Lovelace e Rowland, 1968) e, in alcuni casi, da atrofia muscolare spinale (Rosenberg *et al.*, 1968; Aberfeld e Namba, 1969).

L'associazione più frequente è quella con degenerazione retinica pigmentaria, diminuzione della vista, progressivo rallentamento dell'accrescimento, menarca ritardato e amenorrea secondaria (nelle femmine), blocco cardiaco progressivo, debolezza della muscolatura scheletrica, atassia cerebellare, sordità neurale, aumento delle proteine nel liquor e talvolta spasticità o demenza, con inizio di tutte queste manifestazioni sintomatiche nell'infanzia (Kearns e Sayre, 1958; Drachman, 1968). Questa associazione viene attualmente spesso indicata come sindrome di Kearns-Sayre e molti ricercatori pensano che in questi casi la lesione primaria, responsabile della debolezza dei muscoli oculari, sia quasi certamente a livello dei nuclei del tronco encefalico, nonostante che Kearns e Sayre (1958) abbiano riportato un caso in cui questi risultati fossero normali all'autopsia.

Schneck, Adachi, Briet, Wolintz e Volk (1973) hanno trovato in questi casi mitocondri anormali e un eccesso di goccioline lipidiche nei muscoli scheletrici e, in un caso studiato autopicamente, modificazioni mitocondriali identiche nel cervelletto; mitocondri anormali sono stati descritti anche in campioni di prelievi biopsici muscolari (Zintz e Villiger, 1967; Olson, Engel, Walsh e Einaugler, 1972).



Fig. 7. Miopatia oculare; si notino la ptosi bilaterale, il corrugamento compensatorio della fronte e la lieve atrofia dei muscoli prossimali dell'arto superiore.

Distrofia muscolare oculofaringea

Victor, Hayes e Adams (1962) hanno proposto di raccogliere sotto questo nome i casi di miopatia oculare accompagnata da disfagia; questa proposta è stata accolta da Bray, Kaarsoo e Ross (1965) che di questa forma di distrofia muscolare hanno indicato le altre caratteristiche cliniche, fra cui la più significativa è l'età di comparsa dei primi sintomi (in media 40 anni, contro i 23 anni della forma oculare). Molti dei casi fin qui descritti sono di provenienza franco-canadese (Taylor, 1915; Hayes, London, Seidman e Embree, 1963; Peterman, Lillington e Jamplis, 1964; Barbeau, 1966), ma sono stati osservati rari casi in altre popolazioni, spesso in forma sporadica. Nella forma ereditaria la malattia è trasmessa come carattere dominante. In un caso giunto all'autopsia, Rebeiz, Caulfield e Adams (1969) hanno trovato conferma della natura miopatica primaria.

Questa forma ha alcune somiglianze con la distrofia miotonica, non solo nelle caratteristiche cliniche e genetiche, ma anche nel probabile interessamento della muscolatura liscia (Lewis, 1966) e nella presenza, segnalata da alcuni AA., di atrofia gonadica (Lundberg, 1962) e anomalie delle immunoglobuline (Russe, Busey e Barbeau, 1967) in alcune famiglie.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Walton e Gardner-Medwin (1974) hanno approfonditamente discusso la diagnosi delle distrofie muscolari. Come già ricordato, la diagnosi differenziale più difficile è quella fra distrofia muscolare e atrofia muscolare spinale, tipo Kugelberg-Welander, soprattutto perché l'attività sierica della creatinfosfochinasi, fortemente aumentata nella distrofia muscolare tipo Duchenne e in misura minore nelle altre forme, può aumentare notevolmente anche nell'atrofia muscolare spinale cronica, in cui per di più le modificazioni miopatiche secondarie non solo possono dar luogo ad alterazioni dell'EMG apparentemente di tipo miopatico, ma possono anche portare a quadri biotipici che a un esame affrettato vengono giudicati di tipo miopatico primario (fig. 8); mentre svelano la loro vera natura se si procede a uno studio istochimico completo dei prelievi muscolari.

La diagnosi differenziale con la polimiosite si fonda sull'anamnesi familiare specifica e sulla presenza in questa di una debolezza muscolare per lo più diffusa a tutti i muscoli prossimali e, talvolta, di interessamento della pelle e di altri tessuti e organi; inoltre la debolezza dei muscoli anteriori e posteriori del collo e la disfagia, comuni nella polimiosite, sono presenti solo in rari casi di distrofia muscolare che all'esame biotipico rivelano la presenza di infiltrati cellulari infiammatori.

La diagnosi differenziale dalle varie miopatie metaboliche e endocrine si fonda sulle manifestazioni cliniche della presenza di un difetto metabolico o endocrino primario e sulla biopsia muscolare, a cui è assolutamente obbligatorio procedere in tutti i casi di sospetta distrofia muscolare.

TERAPIA**Terapia farmacologica**

Non esiste attualmente nessuna terapia in grado di modificare significativamente il decorso di una qualsiasi forma di distrofia muscolare. Fra i molti farmaci finora sperimentati ricordiamo la glicina, la Vit. E, i corticosteroidi, le associazioni di aminoacidi e vitamine, l'adenosintrifosfato e gli steroidi ad alta attività anabolizzante: nessuno di essi ha dato risultati positivi (Barwick, Walton

e Newell, 1962; Walton, Gubbay, Hudgson e Newell, 1965).

Terapia delle complicazioni

L'infezione respiratoria è un pericolo sempre in agguato nei casi avanzati di distrofia muscolare e va naturalmente trattata con gli antibiotici appropriati. Nel tipo Duchenne l'insufficienza cardiaca può richiedere l'impiego di digitalici e diuretici, ma anche questi farmaci servono a poco. L'unica indicazione per la tracheotomia o per la respirazione assistita è costituita da rari casi di distrofia dei cingoli con paralisi diaframmatica, in cui la respirazione assistita intermittente si è dimostrata in grado di prolungare la vita in condizioni relativamente buone. Le fratture delle ossa sottili degli arti rispondono per solito a un trattamento ortopedico standard. In alcuni casi del tipo Duchenne è necessario controllare l'obesità con la dieta. Nelle distrofie dei cingoli e facioscapolomerale la gravidanza non comporta per solito complicazioni, mentre nella distrofia miotonica richiede per lo più un'assistenza nel secondo stadio (Hopkins e Wray, 1967). L'edema degli arti risponde per solito ai diuretici e in alcuni casi a strette fasciature elastiche.

Terapia fisica

Tutte le forme di distrofia muscolare si giovano di una moderata attività fisica e i pazienti vanno incoraggiati a un regolare esercizio quotidiano, che non deve però mai portare a una vera stanchezza; particolarmente utile è il nuoto. L'inattività è dannosa e i bambini affetti da distrofia muscolare tipo Duchenne in caso di malattie febbrili intercorrenti dovrebbero passare a letto solo il tempo strettamente necessario. Vignos e Watkins (1966) hanno dimostrato che un programma organizzato di esercizi di massima resistenza porta talvolta a un aumento della forza muscolare, in particolare nelle forme dei cingoli e facioscapolomerale.

Evitare le contratture muscolari e la deformità scheletrica è in tutti i casi un importante obiettivo del tratta-

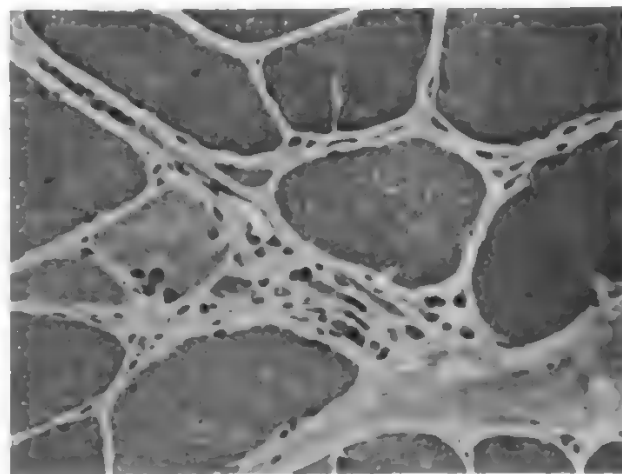


Fig. 8. Modificazioni miopatiche secondarie (casuali variazioni di dimensioni e forma della fibra, rottura delle fibre, necrosi focale e fagocitosi, nuclei centrali) nella biopsia muscolare di un paziente affetto da atrofia muscolare spinale cronica, con quadro clinico simile a quello della distrofia dei cingoli. Si notino i gruppi centrali di piccole fibre muscolari atrofiche, con ammassi di nuclei picnotici scuri, indice di denervazione. Sezione trasversale al criostato, colorazione ematossilina-eosina 200 x.

mento. Vignos, Spencer e Archibald (1963) raccomandano lo stiramento passivo dei tendini che tendano ad accorciarsi; Spencer e Vignos (1962), Vignos *et al.* (1963) e Siegel, Miller e Ray (1968) propongono l'allungamento chirurgico dei tendini achillei e dei flessori della coscia, e delle fasce ileotibiali, nei casi appropriati, ma è importante sottolineare che quando si ricorra a questi interventi chirurgici è necessaria l'immediata mobilizzazione del paziente dopo l'operazione, onde evitare un deterioramento della potenza muscolare. Mentre è indubbio che questi interventi prolungano la capacità di deambulazione (soprattutto nel tipo Duchenne), va tenuto presente che molti pazienti accolgono con sollievo il definitivo passaggio alla sedia a rotelle dopo un periodo di tentativi di camminare sempre più frustranti e fallimentari. La scoliosi può essere prevenuta con l'uso appropriato di busti leggeri (Vignos *et al.*, 1963; Dubowitz, 1964a; Tunbridge e Diamond, 1966) e controllando e correggendo l'atteggiamento posturale dei pazienti.

La terapia fisica non ostacola in alcun modo il progredire della malattia, ma usata con misura contribuisce notevolmente al benessere fisico e alla mobilità del paziente, migliorandone quindi lo stato d'animo.

La maggior parte dei malati (fanno eccezione solo le forme più lievi di distrofia facioscapolomerale) richiede a un certo punto la sedia a rotelle: la loro mobilità in casa può essere notevolmente migliorata da elevatori idraulici o con altri sistemi.

Trattamento psicologico

Nei casi di distrofia muscolare tipo Duchenne, un atteggiamento iperprotettivo da parte dei genitori favorisce spesso nel piccolo malato la comparsa di atteggiamenti ipocondriaci e di lamentoso invalidismo. Alcuni bambini soffrono di una vera depressione e richiedono i trattamenti del caso; la maggior parte invece si adattano sorprendentemente bene alla gravità dell'invalidità, con un misto di accettazione e rassegnazione: vanno sostenuti con continui incoraggiamenti e un ragionevole ottimismo.

Scopo delle attività educative deve essere quello di preparare i malati, bambini o adulti, a un'occupazione sedentaria compatibile col loro stato; ancor più importante è poi prepararli a combattere le difficoltà della loro condizione di invalidi.

MIOPATIE CONGENITE DI NATURA OSCURA

SOMMARIO

Ipotonia e miopatia congenite benigne (col. 456). - Malattia del nucleo centrale (central core disease) (col. 456). - Miopatia nemalinica (col. 458). - Miopatie mitocondriali e miopatie da deposito di lipidi (col. 458). - Miopatia miotubulare o centronucleare (col. 459). - Altre miopatie congenite (col. 460).

Per una recente completa rassegna di queste forme si veda Tizard (1974).

La distrofia muscolare congenita è stata discussa in precedenza (v. sopra, col. 438). Va innanzitutto ricordato che l'ipotonìa muscolare generalizzata della prima infanzia (la sindrome del bambino flaccido) può essere dovuta a numerose cause diverse, fra cui le paralisi cerebrali infantili, il ritardo mentale, le malattie degenerative cerebrali e numerose malattie dell'apparato neuromuscolare; causa frequente è l'atrofia muscolare spinale (malattia di Werdnig-Hoffmann), di cui parleremo in seguito, che provoca per solito un'ipotonìa grave e diffusa, areflessia

generalizzata, debolezza dei muscoli respiratori e, spesso, fascicolazioni della lingua. Poiché il quadro clinico di questa malattia può in alcuni casi essere molto simile a quello della distrofia muscolare congenita, una diagnosi sicura si fonda sugli studi elettromiografici e la biopsia muscolare.

Ipotonia e miopatia congenite benigne

Nel 1957 Walton descrisse una serie di casi di neonati con controllo motorio ritardato e ipotonìa diffusa, in molti dei quali vi era stato un graduale miglioramento, fino talvolta alla completa guarigione. Vi sono indubbiamente casi di modesta ipotonìa alla nascita in cui un accurato studio clinico e le indagini specifiche non evidenziano la presenza di una patologia metabolica o neuromuscolare specifica e la cui natura rimane dunque oscura: si parla di ipotonìa benigna nei casi che giungono a guarigione, di miopatia benigna in quelli che presentano per tutta la vita debolezza e assottigliamento delle masse muscolari (fig. 9).

Il termine amiotonia congenita, coniato da Oppenheim (1900) e spesso usato in passato per indicare queste forme, è caduto in disuso dopo che nella maggior parte dei casi così diagnosticati era stata scoperta la presenza di una atrofia muscolare spinale infantile.

Nella diagnosi differenziale di queste forme va tenuta presente la polineurite infantile, in cui però esiste per solito un deficit nella conduzione dei nervi motori o sensitivi e spesso un aumento delle proteine liquorali, e la malattia di Pompe, o glicogenosi di II tipo, da deficienza di maltasi acida, facilmente distinguibile con l'esame biotico anche nelle fasi iniziali in cui il quadro clinico è molto simile a quello delle forme in discussione (Krivit, Polglase, Gunn e Tyler, 1953). Krabbe (1958) ha coniato il termine *ipoplasia muscolare universale congenita* per indicare i casi con debolezza, atrofia e ipotonìa persistenti, ma successive ricerche hanno dimostrato che in alcuni di questi pazienti lo studio biotico del muscolo evidenzia una serie di anomalie morfologiche relativamente specifiche.

Va inoltre ricordato che un quadro simile di grave ipotonìa infantile può essere dato anche dalla distrofia miotonica infantile (Vanier, 1960; Dodge, Gamstorp, Byers e Russel, 1965) e che nella prima infanzia le forme miotoniche non sono identificabili elettromiograficamente; il genitore affetto è quasi sempre la madre (Harper e Dyken, 1972).

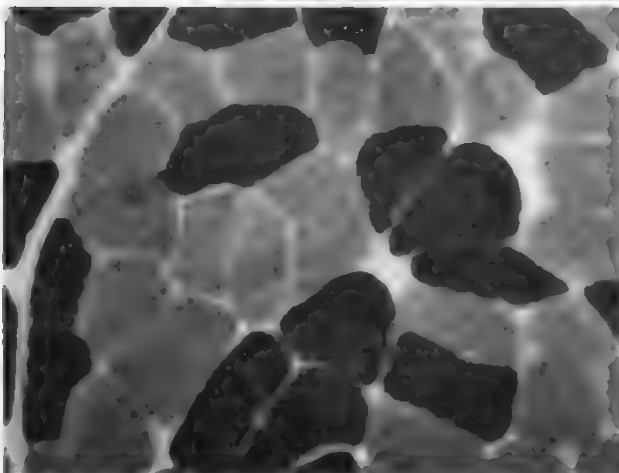
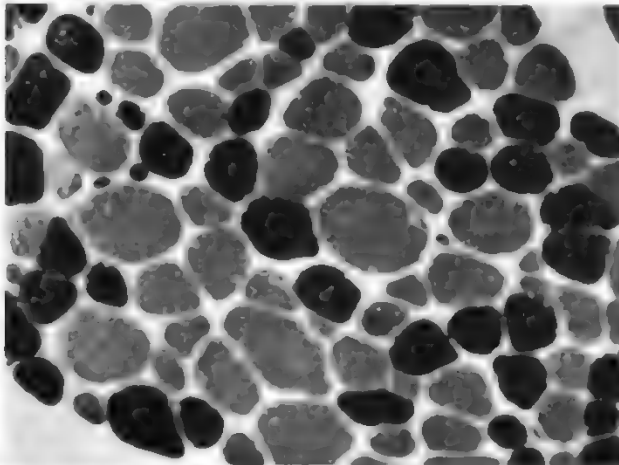
Nell'ambito della *miopatia congenita benigna* sono state distinte, in base ad anomalie morfologiche specifiche rilevabili all'esame biotico, una malattia del nucleo centrale, una miopatia da nemalina, vari tipi di miopatia mitocondriale e una miopatia miotubulare o centronucleare.

Malattia del nucleo centrale (central core disease)

Questa miopatia non progressiva, originariamente descritta da Shy e Magee (1956) e in seguito osservata da Engel, Foster, Hughes, Huxley e Mahler (1961), Bethlem e Meyjes (1960) e altri, è trasmessa per solito come carattere autosomico dominante. I bambini colpiti imparano a camminare tardivamente e sono deboli e ipotonici fin dalla prima infanzia; i muscoli sono in genere deboli e sottili, mentre i riflessi tendinei sono conservati. Alla biopsia muscolare si osservano grandi fibre con nuclei centrali le cui miofibrille si colorano in maniera diversa dalle fibrille periferiche, più vicine al normale; inoltre nel nucleo centrale sono assenti gli enzimi ossidativi e l'attività fosforilasi (Dubowitz e Pearse, 1960; Dubowitz e Platts, 1965; Gonatas, Perez, Shy e Evangelista, 1965; Armstrong, Koenigsberger, Mellinger e Lovelace, 1971).



Fig. 9. *A sinistra:* caso di miopatia congenita benigna aspecifica, in cui la miopatia era segnalata dal tracciato elettromiografico. *Al centro:* biopsia muscolare della bambina: arrotondamento, variazioni casuali delle dimensioni e atrofia — prevalentemente di tipo II — delle fibre, senza altre significative anomalie morfologiche. ATP-asi, pH 9,4; 120 x. *In basso:* muscolo normale. ATP-asi, pH 9,4; 120 x. Si confronti con la fig. al centro.



Miopatia nemalinica

Questa forma miopatica congenita e relativamente non progressiva è caratterizzata dalla presenza di gruppi di corpi a forma di bastoncelli all'interno delle fibre muscolari, per solito al disotto del sarcolemma. I malati presentano segni di aracnodattilia, palato ogivale, prognatismo mandibolare e indice metacarpale anormale, mentre non sempre sono presenti i segni cardiaci e oculari della sindrome di Marfan. Nel muscolo di un paziente con diagnosi di ipoplasia muscolare universale congenita di

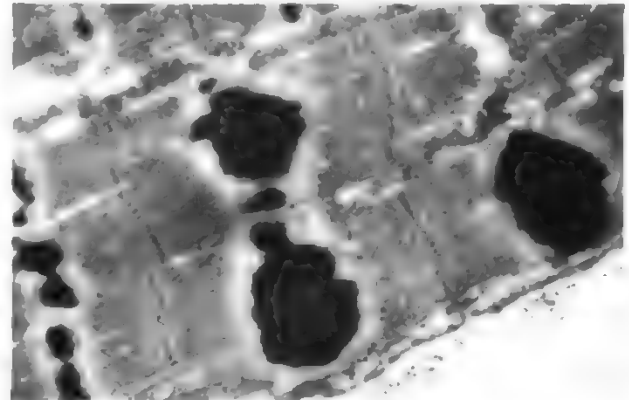


Fig. 10. Rigonfiamento delle bande Z in un caso di miopatia nemalinica. 16.000 x. (Da Hudgson et al., 1967, per gentile concessione degli AA., del curatore e dell'editore).

Krabbe, sono stati trovati bastoncelli di nemalina (Hopkins, Lindsey e Ford, 1966). A volte la malattia è rapidamente progressiva e porta a morte nell'infanzia (Kolin, 1967), ma in molti casi è invece relativamente benigna e non progressiva. Studi di microscopia elettronica hanno suggerito che i bastoncelli osservabili sotto il sarcolemma siano dovuti a rigonfiamento e degenerazione selettivi delle bande Z (fig. 10), con conseguente distruzione dei miofilamenti contigui (Nienhuis, Coleman, Jann Brown, Munsat e Pearson, 1967; Karpatis, Carpenter e Andermann, 1971). Di recente è emerso che i bastoncelli di nemalina possono essere un reperto istologico aspecifico, poiché sono stati osservati in campioni di muscolo di pazienti con molte forme miopatiche diverse e anche con atrofia da denervazione: ciò nonostante si considera ancora la miopatia nemalinica una sindrome relativamente specifica, caratterizzata da un quadro clinico marfanoid associato a diffusa debolezza e riduzione delle masse muscolari (Hudgson, Gardner-Medwin, Fulthorpe e Walton, 1967).

Miopatie mitocondriali e miopatie da deposito di lipidi

Nel 1966, Shy, Gonatas e Perez descrissero il caso di una bambina di 8 anni che dall'età di 3 soffriva di debolezza muscolare lentamente progressiva, inizialmente a carico dei muscoli dei cingoli pelvico e scapolomeroale. Mentre al microscopio ottico le fibre muscolari apparivano normali, al microscopio elettronico si evidenziarono mitocondri enormemente ingranditi, molti dei quali contenevano inclusioni ad alta densità, rettangolari e cristalliformi: gli AA. denominarono questa forma *miopatia megacorniale*. Gli stessi AA. hanno descritto anche un caso di un bambino con debolezza e riduzione delle masse muscolari prossimali, presenti dalla nascita, ed episodi di paresi flaccida associati ad appetito specifico per il sale, in cui l'esame al microscopio elettronico dei prelievi biopsici

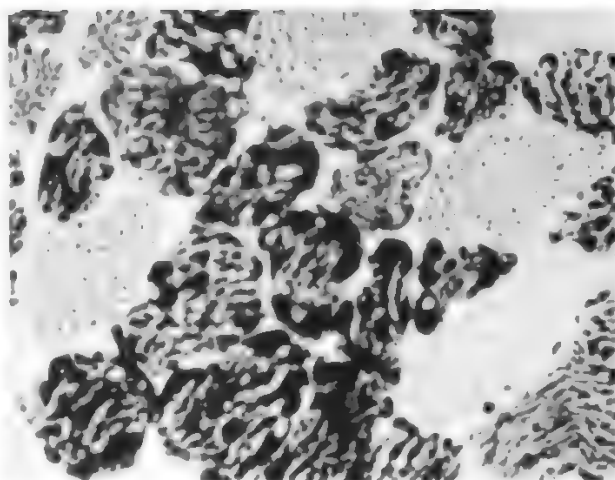
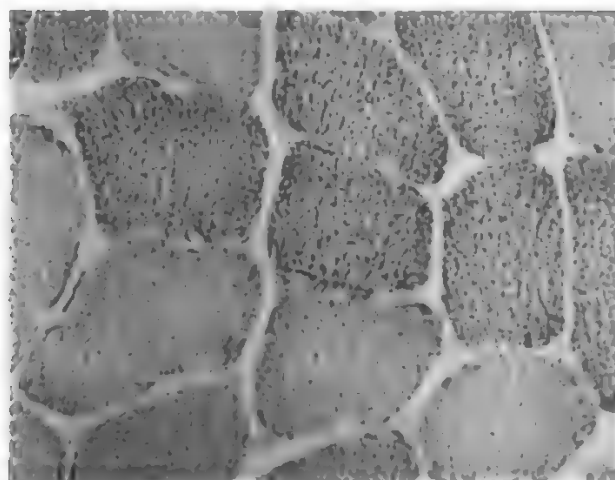


Fig. 11. *A sinistra*: muscolo normale, in cui è evidente la maggiore concentrazione del grasso neutro per solito osservabile nelle fibre di I tipo. Sezione trasversa al criostato, colorazione nero Sudan, 400 \times . *A destra*: biopsia muscolare del caso descritto da Bradley *et al.* (1969), con massiccio accumulo di grassi neutri nelle fibre di I tipo. Sezione trasversa al criostato, colorazione nero Sudan, 400 \times . (Per gentile concessione degli AA., del curatore e dell'editore).

muscolari evidenziò un notevole aumento numerico dei mitocondri: parlarono in questo caso di *miopatia pleoconiale*.

È ormai dimostrata l'aspecificità di queste modificazioni mitocondriali. Va segnalato però che negli ultimi 10 anni sono apparse nella letteratura numerose segnalazioni di pazienti con forme miopatiche, a volte presenti dalla nascita, ma in altri casi simili alla distrofia muscolare dei cingoli o facioscapolomerale, caratterizzate da un deposito lipidico muscolare di entità variabile, spesso associato ad anomalie mitocondriali (Hulsmann, Bethlem, Meijer, Fleury e Schellens, 1967; D'Agostino, Ziter, Rallinson e Bray, 1968; Salmon, Esiri e Ruderman, 1971; Hudgson, Bradley e Jenkinson, 1972): mentre raramente sono presenti segni di grave ipermetabolismo da difettosa regolazione dell'attività respiratoria mitocondriale (Luft, Ikkos, Palmieri, Ernster e Afzelius, 1962), mitocondri muscolari isolati presentano spesso un difettoso accoppiamento della fosforilazione ossidativa (Bradley, Jenkinson, Park, Hudgson, Gardner-Medwin, Pennington e Walton, 1972).

Una malattia in qualche modo simile, caratterizzata da debolezza prossimale e lentamente progressiva dei muscoli dei cingoli, e in alcuni casi da compromissione muscolare più grave, è dovuta ad anomalie nel deposito dei grassi neutri nelle fibre muscolari di I tipo (Bradley, Hudgson, Gardner-Medwin e Walton, 1969) (fig. 10). Engel, Vick, Glueck e Levy (1970) hanno descritto una forma miopatica, associata a difettosa ossidazione degli acidi grassi, in due gemelle di 18 anni con dolori muscolari crampiformi, nausea e senso di malessere dopo esercizio fisico. Recentemente Markesbery, McQuillen, Procopis, Harrison e Engel (1974) hanno dimostrato che il deposito di lipidi nei muscoli volontari, all'origine di questo tipo di quadro clinico, può essere dovuto a una deficienza ereditaria di carnitina. In questi casi i mitocondri dei muscoli scheletrici sono spesso anormali per numero e morfologia.

Miopatia miotubulare o centronucleare

Spiro, Shy e Gonatas (1966) hanno descritto un caso di grave miopatia congenita, con debolezza e ipotonia muscolari diffuse, interessamento dei muscoli oculari esterni con ptosi, strabismo, debolezza dei muscoli facciali, tali da ricordare la sindrome di Möbius. L'esame al microscopio

ottico della biopsia rilevò l'assenza delle miofibrille centrali nella maggior parte delle fibre e la presenza di nuclei centrali circondati da uno spazio chiaro; la microscopia elettronica dimostrò poi la presenza, attorno ai nuclei centrali, di mitocondri anormali e di sagome mieliniche. Nei casi successivamente descritti questa condizione si è manifestata talvolta in forma grave, portando a morte nella prima infanzia per asfissia e infezioni respiratorie ricorrenti (Engel, Gold e Karpati, 1968; Munsat, Thompson e Coleman, 1969), mentre altre volte si è osservato un decorso molto più benigno, con un quadro di miopatia relativamente non progressiva. L'aspetto delle fibre muscolari è simile a quello dei miotubuli fetali, ragion per cui si è pensato di poter attribuire questa condizione morbosa alla persistenza nella vita extrauterina di miotubuli fetali, anche se Sher, Rimalovski, Athanassiades e Aronson (1967) e altri hanno dimostrato l'esistenza di numerose differenze fra fibre muscolari colpite e miotubuli. Spesso, ma non sempre, i nuclei centrali sono osservabili solo nelle fibre muscolari di I tipo (Bethlem, van Wijngaarden, Meijer e Hulsmann, 1969; Bethlem, van Wijngaarden, Mumenthaler e Meijer, 1970). Talvolta questa forma è ereditata come carattere autosomico dominante, ma in una famiglia l'eredità era probabilmente di tipo recessivo legata al cromosoma X (van Wijngaarden, Fleury, Bethlem e Meijer, 1969). Alcuni casi sono stati descritti con il nome di « ipotrofia di I tipo con nuclei centrali ».

Altre miopatie congenite

Ogni anno vengono osservate nuove anomalie istologiche in bambini con forme miopatiche congenite.

Jenis, Lindquist e Lister (1969) hanno descritto il caso di un bambino, morto all'età di 2 mesi, che presentava numerose inclusioni cristalline all'interno dei nuclei muscolari.

Brooke e Neville (1972) hanno descritto due casi di cosiddetta *reducing body myopathy*, giunti a morte nei primi 3 anni di vita, che presentavano ai margini di molte fibre muscolari insolite strutture fisiche contenenti grandi quantità di gruppi sulfidrilici e RNA.

Sono stati inoltre descritti vari casi di miopatia congenita con aminoaciduria, passati in rassegna da Tizard (1974).

MALATTIE MIOTONICHE

SOMMARIO

Distrofia miotonica o miotonia atrofica (col. 462). - Miotonia congenita (col. 462). - Paramiotonia congenita (col. 463). - Miotonia condrodistrofica (col. 463). - Terapia (col. 464).

S'intende per miotonia il persistere della contrazione muscolare al cessare dell'atto volontario o della stimolazione: essa è accompagnata da una scarica postuma nell'EMG, e si evidenzia clinicamente nel lento rilasciamento della presa o con una persistente infossatura dopo un colpo secco su un ventre muscolare (eminenza tenare, lingua).

La miotonia si manifesta in tre sindromi principali, ereditate tutte come caratteri autosomici dominanti: cioè la distrofia miotonica o miotonia atrofica (v.) (Batten e Gibb, 1909; Steinert, 1909), la miotonia congenita (v.) o morbo di Thomsen (Thomsen, 1876) e la paramiotonia congenita (Eulenburg, 1886).

La miotonia può anche essere acquisita, anche se la descrizione originaria della *miotonia acquisita* (Talma, 1892) si riferiva a un caso di distrofia miotonica (Thomsen, 1948). In una rara e oscura sindrome si trovano, associati alla miotonia, mioclonia, crampi, iperidrosi e talvolta riduzione delle masse muscolari (Gamstorp e Wohlfart, 1959; Greenhouse, Bicknell, Pesch e Seelinger, 1967). Sostanzialmente simili sono i casi di continua attività della fibra muscolare e spasmo, descritti da Isaacs (1967) e la neuromiotonia di Mertens e Zschocke (1965).

Sebbene tutte queste forme si differenzino elettromiograficamente dalla miotonia vera delle sindromi ereditarie sopra ricordate, anche in esse il difettoso rilasciamento

muscolare può essere migliorato somministrando preparati di idantoina.

Il termine *pseudomiotonia* è stato impiegato per indicare la lentezza di contrazione e rilasciamento del muscolo volontario talvolta osservabile nell'ipotiroidismo (Hoffmann, 1897a; Wilson e Walton, 1959; Norris e Panner, 1966). Una miotonia sintomatica è stata descritta nella polineuropatia (Worster-Drought e Sargent, 1952) e nella polimiosite (Klink e Wachs, 1963); infine si può avere miotonia come complicazione della terapia diazocolessterolica (Somers e Winer, 1966).

Distrofia miotonica o miotonia atrofica

Questa condizione morbosa (fig. 12) sarà ampiamente descritta altrove (v. MIOTONIA ATROFICA). Si tratta di una malattia sistemica diffusa, in cui alla miotonia e all'atrofia muscolare distale si accompagnano cataratta, calvizie frontale (nel maschio), atrofia gonadica, miocardiopatia, difettosa ventilazione polmonare, lievi anomalie endocrine, modificazioni ossee, deficit mentali o demenza e anomalie nelle immunoglobuline sieriche; frequente la disfagia da perdita di coordinazione nelle contrazioni esofagee. Le modificazioni istologiche a livello testicolare sono quelle della sindrome di Klinefelter; un'iperostosi della volta cranica e una piccola sella turcica sono spesso rilevabili radiograficamente, mentre vi è un'alta incidenza di tracciati elettroencefalografici anormali e la pneumoencefalografia può evidenziare un progressivo ingrandimento dei ventricoli cerebrali. Nelle famiglie colpite si notano un declino sociale progressivo di generazione in generazione, una diminuita fertilità e un aumento del tasso di mortalità infantile.

L'incidenza della malattia è circa uguale a quella della



Fig. 12. Distrofia miotonica. Si notino la calvizie frontale, la ptosi bilaterale delle palpebre, la tipica facies e l'atrofia dei muscoli sterno cleidomastoidei.



Fig. 13. Grossolana ipotonia nella distrofia miotonica infantile.

distrofia muscolare tipo Duchenne (Walton e Gardner-Medwin, 1974). Una grave ipotonia infantile (fig. 13), simile a quella osservabile nella cosiddetta ipotonia congenita benigna, è una manifestazione importante della distrofia miotonica nei figli di donne malate (Harper e Dyken, 1972).

Miotonia congenita

Questa forma (Thomsen, 1876; Nissen, 1923; Thomsen, 1948) si manifesta per solito alla nascita; talvolta però i primi sintomi possono comparire più tardi, fino all'inizio del secondo decennio di vita. La miotonia è più diffusa che nella distrofia miotonica e provoca per solito una rigidità dolorosa e generalizzata, peggiorata dal riposo e dal freddo e gradualmente risolvibile con il movimento. Caratteristica è l'ipertrofia muscolare diffusa (fig. 14); tal-

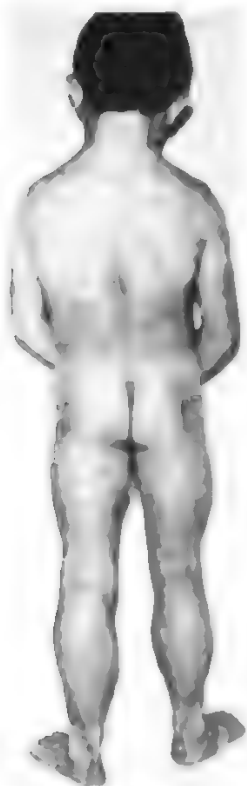


Fig. 14. Ipertrofia muscolare diffusa in un bambino di 5 anni affetto da miotonia congenita.

volta si osservano nei bambini malati uno strano pianto strozzato e difficoltà a nutrirsi. Becker (1961, 1971) ha identificato una forma a sé stante di miotonia congenita, ad eredità autosomica recessiva, che si differenzia dalla malattia di Thomsen anche per la più tardiva manifestazione clinica e la maggiore gravità. V. MIOTONIA CONGENITA.

Paramiotonia congenita

Nelle famiglie descritte da Eulenburg (1886) la malattia era caratterizzata da comparsa di miotonia solo in seguito ad esposizione al freddo e inspiegabili attacchi di debolezza muscolare generalizzata; è stato in seguito chiarito che questi attacchi sono simili a quelli osservabili nella paralisi periodica familiare e sono accompagnati da un aumento del potassio sierico (Drager, Hamill e Shy, 1958), come nella paralisi periodica ipercaliemica. Shy (1961) ha ipotizzato un'identità tra paramiotonia congenita e paralisi periodica ipercaliemica, ma Walton (1961) e Resnick e Engel (1967) hanno descritto attacchi di paralisi periodica di tipo ipercaliemico anche in soggetti miotonici. Thrush, Morris e Salmon (1972) hanno descritto alcuni casi in cui una contrazione muscolare ripetuta provoca la comparsa di miotonia paradossa prima, di paralisi poi, molto più rapidamente in ambienti freddi e senza modificazioni del potassio sierico; in questi casi è particolarmente frequente la difficoltà ad abbassare le palpebre, dopo l'apertura forzata degli occhi; tale fenomeno può essere indotto con l'applicazione alle palpebre di borse di ghiaccio. I rapporti tra paramiotonia congenita e paralisi periodica sono tuttora poco chiari.

Miotonia condrodistrofica

Questa sindrome, descritta per la prima volta da Aberfeld, Hinterbuchner e Schneider (1965), è caratterizzata da miotonia, deformità scheletriche e bassa statura. Nell'infanzia compaiono contratture e dislocazioni dell'anca,

seguite poi da progressiva deformità dell'anca e comparsa di contratture localizzate altrove: il quadro radiologico dell'epifisi è anormale. Successivamente si ha un progressivo arresto della crescita, i muscoli divengono rigidi e vi è un rigido increspamento delle labbra con blefarospasmo. Per una rassegna di questa rara sindrome si veda il lavoro di Huttenlocher, Landwirth, Hanson, Gallacher e Bensch (1969).

Terapia

La miotonia può essere risolta con l'impiego di farmaci appropriati: chinina, ACTH, cortisone, deplezione di potassio con resine a scambio ionico e, soprattutto, la procainamide (Geschwind e Simpson, 1955; Leyburn e Walton, 1959) e la difenilidantoina sono mezzi terapeutici efficaci, maggiormente nella miotonia congenita, in misura minore nella distrofia miotonica, il cui quadro clinico, per solito, è dominato più dalla debolezza muscolare che dalla miotonia.

ATROFIE MUSCOLARI SPINALI E NEURALI

SOMMARIO

ATROFIA MUSCOLARE SPINALE INFANTILE E GIOVANILE col. 464

Atrofia muscolare progressiva infantile (malattia di Werdnig-Hoffmann) (col. 465): *Diagnosi differenziale*. - Atrofia muscolare prossimale cronica dell'infanzia e dell'adolescenza (sindrome di Kugelberg-Welander) (col. 466): *Diagnosi differenziale*. - Atrofia muscolare scapoloperoneale (col. 469). - Paralisi bulbare giovanile progressiva (Fazio-Londe) (col. 469).

MALATTIE DEL MOTONEURONE col. 469

Atrofia muscolare progressiva (col. 470). - Paralisi bulbare progressiva (col. 470). - Sclerosi laterale amiotrofica (col. 471): *Diagnosi*. - *Etiologia*. - *Terapia*. - Malattia del motoneurone di Guam (col. 473).

FORME NEURALI col. 474

Malattia di Charcot-Marie-Tooth e neuropatia ipertrofica ereditaria (col. 474): *Malattia di Charcot-Marie-Tooth di tipo ipertrofico, a trasmissione ereditaria dominante*. - *Malattia di Charcot-Marie-Tooth di tipo ipertrofico, sporadica o ereditaria dominante con bassa espressività o ereditaria recessiva*. - *Neuropatia ipertrofica tipo Déjerine-Sottas*. - *Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo neuronale, a trasmissione ereditaria dominante*. - *Atrofia muscolare spinale progressiva, tipo Charcot-Marie-Tooth*. - *Heredopathia atactica polyneuritiformis* (col. 476).

In questo capitolo discuteremo una serie di malattie degenerative e progressive dei motoneuroni spinali e dei nuclei motori dei nervi cranici (raggruppate sotto la dizione « malattie del motoneurone o del sistema motorio »), alcune delle quali di natura ereditaria, altre ad etiologia ignota. Tratteremo anche alcune rare malattie a carico delle radici spinali e dei nervi periferici, mentre la maggior parte delle polineuropatie e molte malattie acquisite delle radici spinali e dei nervi periferici, che possono anch'esse dar luogo a debolezza e riduzione delle masse muscolari, verranno discusse altrove.

ATROFIA MUSCOLARE SPINALE INFANTILE E GIOVANILE

Negli ultimi anni molto si è discusso sui rapporti fra atrofia muscolare spinale infantile acuta (Werdnig, 1891, 1894; Hoffmann, 1893, 1897), amiotonia congenita (Oppenheim, 1900) e sindrome di atrofia muscolare spinale cronica (Kugelberg e Welander, 1956). È ormai chiarito che la maggior parte dei casi descritti da Oppenheim e molti

di quelli in seguito diagnosticati come amiotonia congenita erano in realtà casi di atrofia muscolare spinale del tipo Werdnig-Hoffmann.

La dizione « amiotonia congenita » è stata spesso usata dai pediatri per indicare qualsiasi sindrome di ipotonia congenita o infantile, quale che ne fosse la causa: ciò ha portato al quasi completo abbandono del termine. Negli ultimi anni vari AA., fra cui Dubowitz (1964b) e Gardner-Medwin, Hodgson e Walton (1967), hanno avanzato l'ipotesi che la malattia di Werdnig-Hoffmann e la sindrome di Kugelberg-Welander non siano che varianti cliniche di un'unica malattia a trasmissione autosomica recessiva, riferendo la presenza, in una stessa progenie, di casi gravi e casi relativamente lievi. Fried e Emery (1971), invece, hanno suddiviso le atrofie muscolari spinali infantili e giovanili in tre tipi, di cui il I, malattia rapidamente progressiva e per solito fatale entro i primi due anni di vita, corrisponderebbe alla malattia di Werdnig-Hoffmann e il III, più tardivo e a decorso più favorevole, alla sindrome di Kugelberg-Welander; il II tipo sarebbe caratterizzato da comparsa di debolezza muscolare e ipotonia, per solito fra il 6° e il 12° mese di vita, che portano a progressiva grave invalidità, mentre è frequente la sopravvivenza fino all'adolescenza e oltre. Più recentemente Pearn, Carter e Wilson (1973) hanno però esposto le ragioni per ritenere che, sia dal punto di vista clinico che da quello genetico, sia possibile distinguere solo due forme morbose, cioè la malattia di Werdnig-Hoffmann e la sindrome di Kugelberg-Welander.

Atrofia muscolare progressiva infantile (malattia di Werdnig-Hoffmann)

Con un'incidenza approssimativa di 1/20.000 nascite e una frequenza di portatori fra 1/60 e 1/80 in Gran Bretagna (Pearn *et al.*, 1972), questa condizione morbosa rappresenta per frequenza la seconda o terza malattia recessiva infantile (Carter, 1972).

Essa si manifesta (per solito alla nascita, entro il 5° mese di vita nel 95% dei casi) con ipotonia e debolezza gravi, e porta generalmente a morte entro il 3° anno di vita. Per il fratello (o la sorella) di un bambino malato il rischio di malattia è di 1/4. Nell'anamnesi è spesso presente una riduzione dei movimenti fetali, mentre in meno di un terzo dei casi sono presenti dalla nascita contratture indicative di una artrogriposi congenita. L'aspetto tipico dei bambini colpiti è caratterizzato da immobilità, con i quattro arti in abduzione, *facies* inespressiva e bocca aperta per debolezza facciale. Sono spesso osservabili movimenti respiratori paradossi, con rientramento degli spazi intercostali inferiori nel punto di attacco diaframmatico; completamente aboliti i riflessi tendinei (de Lange, 1937b; Byers e Banker, 1961); spesso è presente fascicolazione della lingua. L'interessamento bulbare progressivo con ingravescenti difficoltà respiratorie fa sì che la maggior parte dei bambini muoia di polmonite.

Non è ancora chiarito — per le ragioni sopra esposte — se i casi a decorso meno rapido e grave, e ad inizio abituale nei secondi 6 mesi di vita e successivamente, vadano classificati con la malattia di Werdnig-Hoffmann o con la sindrome di Kugelberg-Welander, di cui parleremo in seguito (Brandt, 1950; Dubowitz, 1964b; Gamstorp, 1967; Namba, Aberfeld e Grob, 1970). È comunque assodato che i casi ad inizio dopo 6 o anche 12 mesi di vita hanno una prognosi decisamente migliore e una più lenta evoluzione della malattia, che può a volte arrestarsi. Anche in questi bambini sono presenti accentuata ipotonia muscolare e areflessia, ma molti imparano alla fine a star seduti e qualcuno addirittura a stare in piedi

o a camminare con aiuto: la maggior parte è però costretta sulla sedia a rotelle ed è gravemente invalida dopo i dieci anni d'età. Complicazione frequente sono le difficoltà respiratorie croniche, spesso aggravate da deformità spinali acquisite con cifoscoliosi (Liversedge e Campbell, 1974).

Diagnosi differenziale

Si pone innanzitutto con tutte le cause di ipotonia infantile (sindrome del bambino flaccido) sopra ricordate, cioè la distrofia muscolare congenita, la distrofia miotonica, le altre miopatie congenite, la glicogenosi di Pompe (fig. 15), la miastenia grave, la leucodistrofia metacromatica, la polineuropatia infantile, i traumi da parto, l'ipotonia sintomatica e l'ipotonia congenita benigna (Walton, 1956c).

Nella maggioranza dei casi di malattia di Werdnig-Hoffmann l'attività della creatinfosfochinasi sierica è normale, ma l'esame elettromiografico evidenzia per solito potenziali di fibrillazione diffusi, un ridotto tracciato interferenziale e la sopravvivenza di grosse unità motorie con potenziali di ampiezza e durata aumentati (Buchthal e Olsen, 1970). La biopsia muscolare consente per solito una diagnosi sicura, evidenziando ampie aree di fibre uniformemente atrofe, raggruppate secondo il tipo istochimico. Normali sono le velocità di conduzione dei nervi sensitivi e motori e il liquor; nella polineuropatia e nella leucodistrofia infantile le proteine liquorali sono per solito aumentate. La diagnosi differenziale con l'ipotonia congenita benigna si fonda sulla non progressività di questa condizione, la minore entità di debolezza e ipotonia mu-

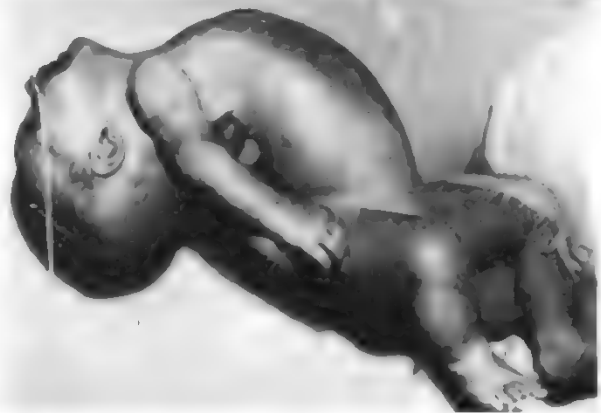


Fig. 15. Grossolana ipotonia in un bambino affetto da glicogenosi di Pompe.

scolare nella prima infanzia, la conservazione dei riflessi tendinei e l'assenza di debolezza dei muscoli respiratori.

Atrofia muscolare prossimale cronica dell'infanzia e dell'adolescenza (sindrome di Kugelberg-Welander)

Kugelberg e Welander (1956) hanno descritto 12 pazienti, distribuiti in sei famiglie, con comparsa, fra i 2 e i 17 anni d'età, di debolezza muscolare lentamente progressiva e simmetrica, a carico delle regioni prossimali degli arti, quelli inferiori innanzitutto, talvolta con fascicolazioni muscolari e, in alcuni casi, interessamento del cingolo scapolomeroale: a questa condizione essi diedero il nome di *atrofia muscolare spinale pseudomiopatica*, per la sua notevole somiglianza con la distrofia muscolare infantile.



Fig. 16. Atrofia muscolare spinale, tipo Kugelberg-Welander, in una bambina di 3 anni che presentava la tipica andatura dondolante e difficoltà ad alzarsi dal suolo: si noti l'accentuata lordosi lombare.

La malattia è trasmessa quasi sempre come carattere autosomico recessivo, ma sono stati descritti casi di trasmissione dominante (Finkel, 1962; Armstrong, Fogelson e Silberberg, 1966; Tsukagoshi, Sugita, Furukawa, Tsubaki e Eno, 1966) o recessiva legata al cromosoma X (Kennedy, Alter e Sung, 1968). Si manifesta per solito nella prima infanzia o nell'adolescenza, occasionalmente all'inizio della vita adulta. I rapporti con l'atrofia muscolare spinale cronica dell'infanzia, che ha modalità di trasmissione ereditaria simile, sono stati discussi in precedenza.

La debolezza muscolare compare talvolta dopo una malattia febbrile o un periodo di forzato riposo a letto (Dubowitz, 1964b; Gardner-Medwin, Hudgson e Walton, 1967); manifestazioni cliniche caratteristiche sono il ritardo nella deambulazione o un'andatura ondeggiante con difficoltà a salire le scale e ad alzarsi dal suolo: il quadro clinico è dunque spesso simile (fig. 16) a quello della distrofia muscolare tipo Duchenne o della distrofia muscolare dei cingoli (fig. 17), a seconda dell'età. Frequente l'ipertrofia dei polpacci (Gardner-Medwin *et al.*, 1967; Namba, Aberfeld e Grob, 1970); non rara una selettività della debolezza muscolare simile a quella della distrofia muscolare tipo Duchenne e soprattutto della distrofia dei cingoli, con interessamento dei muscoli dentati, bicipiti, brachioradiali e pettorali nell'arto superiore, quadricipiti, tibiali anteriori e peronei nell'arto inferiore. Tuttavia in altri casi, a differenza delle distrofie muscolari, si osserva un precoce interessamento dei deltoidi, come pure di flessori e estensori lunghi delle dita, e, all'arto inferiore, dei flessori della coscia e della gamba. Non di rado si osserva una asimmetria nella riduzione delle masse muscolari, che può essere utilizzata per la diagnosi differenziale dalla distrofia muscolare: una ricerca recentemente svolta a Newcastle upon Tyne ha però dimostrato che non esistono sicuri criteri clinici per la diagnosi differenziale, e che

molti casi diagnosticati clinicamente come distrofia dei cingoli, o addirittura talvolta come distrofie di tipo Duchenne o Becker, sono risultati a un esame più approfondito esempi di sindrome di Kugelberg-Welander. Come già detto, si osserva talvolta interessamento dei muscoli facciali (e quindi una sindrome facioscapolomerale), mentre raro è quello dei muscoli innervati dai nervi cranici. Sono stati descritti casi di interessamento muscolare prevalentemente distale (Gardner-Medwin *et al.*, 1967; Meadows, Marsden e Harriman, 1969), in alcuni dei quali si osservano risposte plantari estensorie, anche se rari sono i segni di interessamento del tratto corticospinale. Alcuni casi in soggetti adulti, con interessamento muscolare distale, sono difficilmente distinguibili dall'atrofia scapoloperoneale o dalla malattia di Charcot-Marie-Tooth (v. oltre); sempre in casi di soggetti adulti può non essere facile la diagnosi differenziale con la malattia del motoneurone sporadica degli adulti (atrofia muscolare progressiva), che talvolta si fonda solamente su assenza di segni di interessamento del tratto corticospinale, interessamento precoce e tendenzialmente simmetrico dei muscoli prossimali, e decorso relativamente lento.

La malattia progredisce in maniera diversa da caso a caso e da famiglia a famiglia, per solito lentamente e spesso con interruzioni. La maggior parte dei pazienti sono in grado di camminare per 10-20 anni dopo l'inizio della malattia, talvolta anche molto più a lungo. Come nelle distrofie muscolari, compaiono spesso contratture e deformità scheletriche, in conseguenza della debolezza muscolare.

Diagnosi differenziale

Sul piano clinico la diagnosi differenziale della sindrome di Kugelberg-Welander si pone con la distrofia muscolare tipo Duchenne, dei cingoli e facioscapolomerale e con



Fig. 17. Atrofia muscolare spinale cronica in un uomo di 20 anni, con quadro clinico simile a quello della distrofia muscolare dei cingoli; si noti l'atrofia dei muscoli della coscia.

altre miopatie simili. L'attività sierica della creatinfosfochinasi è spesso sensibilmente aumentata, in particolare negli stadi avanzati (Mastaglia e Walton, 1971). L'esame elettromiografico evidenzia fascicolazione spontanea ed altri segni di denervazione cronica; inoltre il numero di unità motorie nel muscolo estensore breve delle dita valutato elettromiograficamente è spesso notevolmente inferiore al normale (Sica e McComas, 1971); possono tuttavia essere presenti potenziali di tipo miopatico, risultanti dalle cosiddette modificazioni miopatiche secondarie, che nei muscoli colpiti si sovrappongono ai segni di denervazione primaria, evidenziabili anche all'esame bioptico (Kondo, 1969; Gath, Sjaastad e Løken, 1969; Mastaglia e Walton, 1971). L'esistenza di una denervazione primaria può essere segnalata, in prelievi bioptici studiati istochimicamente, dal raggruppamento delle fibre secondo il loro tipo. Recentemente Tomlinson *et al.* (1974), studiando autopicamente un caso diagnosticato in vita come distrofia muscolare dei cingoli, hanno rilevato una significativa riduzione della popolazione cellulare del corno anteriore midollare e dunque la presenza in realtà di un'atrofia muscolare spinale.

Atrofia muscolare scapoloperoneale

Nel 1964 e 1965, Kaeser ha descritto 12 casi di una malattia neuromuscolare lentamente progressiva, distribuiti in cinque generazioni di un'unica famiglia, in modo tale da suggerire una modalità di trasmissione autosomica dominante. I primi sintomi, a comparsa per solito nell'età adulta, erano debolezza e atrofie simmetriche nei muscoli tibiale anteriore e peroneo, seguite da interessamento dei dentati con comparsa di scapole alate e difficoltà ad alzare le braccia. In un caso studiato autopicamente si rilevarono una perdita di neuroni nei nuclei motori inferiori dei nervi cranici e nel midollo e un'atrofia muscolare raggruppata, tipicamente da denervazione. Casi sporadici, con una compromissione muscolare similmente distribuita, ma a comparsa nell'infanzia, sono stati descritti da Munsat (1969). Il quadro clinico di questa malattia è simile a quello della distrofia facioscapolomerale, eccezion fatta per l'interessamento dei muscoli facciali: sebbene alcuni casi siano stati interpretati come espressioni di una miopatia primaria, sembra più probabile che questa sindrome scapoloperoneale sia una specifica malattia dei motoneuroni, a trasmissione ereditaria dominante.

Paralisi bulbare giovanile progressiva (Fazio-Londe)

Non è ancora chiaro se questa affezione, originariamente descritta da Fazio (1892) e Londe (1893), debba essere considerata un'entità distinta dall'atrofia muscolare spinale infantile. Gomez, Clermont e Bernstein (1962), oltre a passare in rassegna la letteratura in materia, hanno descritto il caso di un bambino di 33 mesi in cui comparvero *stridor* ingravescente da paralisi delle corde vocali e debolezza dei muscoli facciali seguita da oftalmoplegia progressiva; l'autopsia rilevò degenerazione selettiva dei relativi nuclei motori del tronco encefalico e segni di atrofia neurogena nei muscoli cervicali, intercostali e diaframmatici.

MALATTIE DEL MOTONEURONE

Sono malattie ad etiologia ignota, caratterizzate da degenerazione di entità variabile dei motoneuroni centrali e periferici, a tutti i livelli del sistema nervoso; presenti in tutto il mondo in forma sporadica, hanno un'incidenza approssimativa di 1/100.000 per anno e una *prevalence* di 2,5-7 per 100.000 (Kurland, 1954; Kurland e Mulder, 1954). Sono state descritte famiglie con una modalità di

trasmissione autosomica dominante della malattia, e non è ancora chiaro se esistano differenze tra forma sporadica ed ereditaria. I maschi sono colpiti ca. due volte più spesso delle femmine; l'età media di comparsa è appena superiore ai 50 anni. In una serie di Mulder e Espinosa (1969) un quarto dei casi presentava sin dall'inizio sintomi bulbari, un terzo debolezza degli arti superiori, un terzo debolezza degli arti inferiori e un decimo interessamento precoce della muscolatura delle spalle, cingolo pelvico o tronco. Crampi erano presenti inizialmente nel 10% dei casi, in seguito nel 40%. I casi (il 15%) in cui mancavano segni di interessamento del motoneurone centrale furono diagnosticati come atrofia muscolare progressiva; i rimanenti, in cui si evidenziava interessamento sia del motoneurone centrale che di quello periferico, furono classificati o come sclerosi laterale amiotrofica o come paralisi bulbare progressiva, a seconda che fossero prevalentemente colpiti gli arti o i muscoli innervati dai nervi cranici.

Atrofia muscolare progressiva

Sebbene il nome indichi un processo patologico limitato ai motoneuroni periferici, Friedman e Freedman (1950) hanno trovato un interessamento del tratto piramidale in tutti i 12 casi di questa sindrome clinica studiati autopicamente. I primi sintomi sono per solito debolezza e atrofie diffuse e asimmetriche, a carico dei piccoli muscoli della mano: talvolta si osserva anche piede cadente unilaterale. Inizialmente sono comunque per solito colpiti i muscoli distali piuttosto che quelli prossimali, e in essi spesso gli stessi pazienti notano fascicolazioni muscolari diffuse. La debolezza muscolare progredisce abitualmente in maniera asimmetrica ed è accompagnata da progressiva perdita di peso. Spesso nei muscoli colpiti diminuiscono i riflessi tendinei, mentre un aumento della loro vivacità può preannunciare la comparsa di segni di interessamento piramidale che orientano la diagnosi verso la sclerosi laterale amiotrofica piuttosto che verso l'atrofia muscolare progressiva. Mancano tipicamente sintomi o segni di interessamento della sensibilità. La malattia progredisce con regolarità, fino a portare a debolezza respiratoria, compromissione bulbare e inanizione; è tuttavia la forma più benigna di malattia del motoneurone: molti pazienti sopravvivono più di cinque anni, alcuni anche più a lungo. Come già dicemmo, difficile è la diagnosi differenziale tra questa forma e l'atrofia muscolare spinale cronica tipo Kugelberg-Welander.

Paralisi bulbare progressiva

Secondo Duchenne (1860), che per primo la descrisse, questa forma è caratterizzata da progressiva paralisi muscolare di laringe, lingua, palato e labbra. Per solito si manifesta fra i 50 e i 60 anni con disartria progressiva, di cui si può sospettare una natura isterica poiché negli stadi precoci i segni fisici sono difficili, se non impossibili, da evocare. In seguito compaiono atrofia e fascicolazione della lingua, seguite da immobilità del palato e disfagia, da debolezza dei muscoli faringei. Ancora successive sono la disfonia e la riduzione nella capacità di tossire, mentre ancor più tardiva e più rara è la difficoltà nel masticare. A questi sintomi si associano per solito quelli di interessamento del motoneurone centrale, con accentuazione del riflesso masseterino e comparsa del « riflesso del muso »; a volte l'interessamento del motoneurone centrale domina inizialmente il quadro clinico, dando spasticità dei muscoli con disfonia, disartria e disfagia, ma abitualmente tutto il decorso della malattia è caratterizzato dalla presenza congiunta di segni di compromissione del motoneurone

periferico (paralisi bulbare) e centrale (paralisi pseudo-bulbare). Di regola, debolezza e atrofia non rimangono a lungo confinate ai muscoli innervati dal bulbo, ma si estendono rapidamente a quelli del cingolo scapolomero-rale, del tronco e delle estremità, mentre si accentuano i riflessi tendinei e le risposte plantari estensorie. Anche in questa forma sono assenti modificazioni della sensibilità. Molti pazienti muoiono in seguito a infezione respiratoria, spesso conseguente a inalazione di secrezioni accumulate o, occasionalmente, di cibo: è perciò spesso necessario ricorrere alla tracheostomia, perfettamente giustificabile poiché molti soggetti presentano una quasi completa disfagia mentre sono ancora in grado di camminare e usare gli arti.

Sclerosi laterale amiotrofica

La combinazione di una compromissione del motoneurone centrale (sclerosi laterale), segnalata da debolezza spastica degli arti, con una non uniforme compromissione di quello periferico, segnalata da atrofie e fascicolazioni, fu chiaramente descritta per la prima volta da Charcot e Joffroy (1869) e in seguito da Charcot (1874). La modalità di presentazione di alcuni di questi casi è caratterizzata da segni di interessamento del tratto corticospinale, quali spasticità degli arti, iperreflessia e risposte plantari estensorie: può essere allora difficile la diagnosi differenziale con la sclerosi multipla, la mielopatia cervicale da spondilosi e altre malattie midollari; essa è invece agevole nei casi con segni di interessamento del motoneurone periferico diffusi agli arti superiori, e particolarmente in quelli tipici con fascicolazione diffusa. In questa forma l'interessamento bulbare può essere relativamente tardivo, dando allora disturbi del linguaggio e della deglutizione simili a quelli osservati nei casi a partenza bulbare.

Come nell'atrofia muscolare progressiva, i segni fisici comprendono debolezza, atrofia e fascicolazioni, spesso a carico dei muscoli della mano, talvolta di quelli del cingolo scapolomero-rale. I riflessi tendinei sono per solito vivaci; i riflessi plantari sono di tipo estensorio; i riflessi addominali superficiali sono spesso conservati fino a uno stadio avanzato di malattia. La morte è per solito dovuta a infezione respiratoria, come per altro nelle altre forme.

Va sottolineato che, pur essendo abituale suddividere la malattia del motoneurone nelle tre sindromi distinte, sopra descritte, vi sono molti casi nei quali è presente fin dall'inizio l'interessamento, variamente combinato, di bulbo, arti e tratto corticospinale, non inquadrabili dunque in nessuna delle tre sindromi. Tuttavia, la classificazione qui seguita ha una sua validità, poiché la sopravvivenza dei malati di paralisi bulbare non supera per solito i 2 anni, mentre si aggira fra i 3 e i 5 anni nella sclerosi laterale amiotrofica e raggiunge e supera i 5 anni nell'atrofia muscolare progressiva.

Diagnosi

La presenza di segni clinici di denervazione, quale la fascicolazione diffusa alle estremità superiori e inferiori, e, quando vi sia, di interessamento del motoneurone centrale, consente per solito una diagnosi sicura. Negli stadi precoci la riduzione dei piccoli muscoli della mano può far sospettare una lesione del midollo cervicale o della «apertura toracica»: mancano però il dolore e i disturbi della sensibilità; inoltre, in breve tempo, compaiono debolezza e riduzione delle masse muscolari, troppo diffuse per essere attribuibili a lesione di un qualsiasi nervo periferico o di una qualsiasi combinazione di due o tre radici o segmenti midollari. La velocità di conduzione nervosa

si mantiene per solito normale fino a stadi avanzati della malattia, ma notevolmente ridotta è spesso l'ampiezza della risposta muscolare evocata da una stimolazione sopra-massimale (Lambert, 1969). L'attività sierica della creatinfosfochinasi è aumentata al massimo nel 40% dei casi e dopo uno o due anni di malattia (Williams e Bruford, 1970). L'esame elettromiografico evidenzia per solito un quadro di fibrillazione e fascicolazione combinate, con potenziali d'azione d'unità motoria giganti e di grande aiuto nella diagnosi; la biopsia muscolare rileva la presenza di un'atrofia da denervazione con raggruppamenti di fibre (fig. 18), spesso secondo il tipo istochimico.

È sempre importante distinguere la malattia del motoneurone dalla fascicolazione benigna: quest'ultima interessa per solito il primo spazio interosseo e i polpacci ed è spesso più grossolana di quella osservabile nella malattia del motoneurone; inoltre si caratterizza per solito elettromiograficamente per la presenza di salve di due o tre potenziali di unità motorie in contrazione spontanea simultanea.

Nella diagnosi differenziale della paralisi bulbare va sempre presa in considerazione la miastenia grave, e talvolta anche la paralisi pseudobulbare da vasculopatia cerebrale bilaterale. Patognomica della paralisi bulbare è la presenza a livello della lingua di atrofia e fascicolazioni; per escludere la miastenia solo di rado è

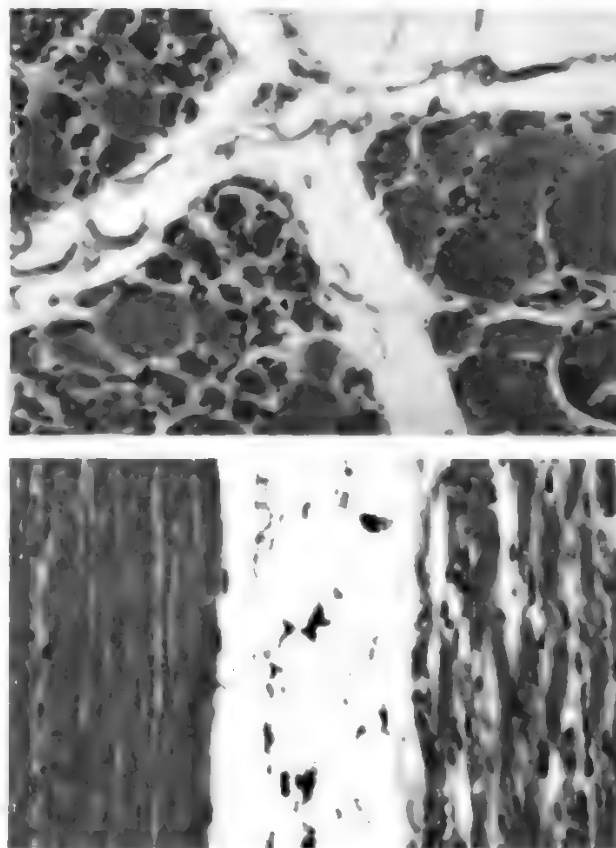


Fig. 18. Atrofia raggruppata delle fibre muscolari, sicuro indice di denervazione, in un soggetto affetto da malattia del motoneurone. In alto: sezione trasversa, colorazione ematossilina-eosina, 180 \times ; sulla destra, fibre relativamente normali, sulla sinistra, fibre in vari stadi di denervazione. In basso: sezione longitudinale, colorazione ematossilina-eosina, 190 \times ; fibre ipertrofiche sulla sinistra, sottili fibre denervate sulla destra.

necessario ricorrere all'iniezione endovenosa di idroclo-ridrato di edrofonio (Tensilon®), poiché nella malattia del motoneurone mancano per solito l'affaticabilità, la ptosi e l'interessamento dei muscoli oculari esterni.

Etiologia

Nonostante la mole di lavoro svolta in questi ultimi anni, prevalentemente sul metabolismo glicidico, l'attività pancreatica e la ricerca di una possibile origine virale (si veda la rassegna di Liversedge e Campbell, 1974), l'etiologia di queste malattie sporadiche rimane tuttora oscura. Nulla indica un possibile ruolo di tossine o di veleni; anche le stimolanti ricerche svolte sulla replicazione del DNA nei neuroni interessati (Mann e Yates, 1974) non hanno per il momento fornito chiare indicazioni etiologiche.

Terapia

La terapia delle malattie del motoneurone e delle altre forme di atrofia muscolare spinale cronica segue sostanzialmente gli stessi principi di quella della distrofia muscolare: incoraggiare un regolare e moderato esercizio fisico (che non porti mai a una vera stanchezza); curare e, soprattutto, prevenire le complicanze respiratorie; prestare una costante attenzione alla comparsa di contratture o di deformità scheletriche; considerare i difficili problemi psicologici posti da questo tragico gruppo di malattie. Personalmente da molti anni l'A. ha deciso di comunicare ai pazienti con malattia del motoneurone che la loro infermità è ben nota, tende a progredire col tempo per alcuni anni per poi stabilizzarsi e, in alcuni casi, può verificarsi in seguito un miglioramento spontaneo. Si tratta — è chiaro — di una mezza verità, a cui è però giustificabile ricorrere al fine di non cancellare ogni speranza; allo stesso fine può servire il tenere informato il paziente degli sviluppi delle ricerche mediche in questo campo.

Un'appropriata terapia occupazionale e l'impiego di apparecchi ortopedici possono spesso migliorare le condizioni soggettive del malato, mentre serve a poco ricorrere ad una fisioterapia intensiva, data la natura progressiva della malattia. Come già detto, in alcuni casi di paralisi bulbare delimitata può essere necessario ricorrere alla tracheostomia, e persino alla gastrostomia, per nutrire il malato. Nei primi stadi della malattia si osserva talvolta un temporaneo miglioramento nella deglutizione e nella parola per somministrazione di piridostigmina (60-120 mg, ogni 6-8 h): il farmaco ha però, per solito, un'efficacia transitoria e va abitualmente associato all'atropina, che svolge anche un ruolo positivo riducendo la secrezione salivare ed evitando così effetti collaterali di tipo muscarinico.

Nei molti pazienti in cui compaiano forme depressive si ricorrerà a farmaci antidepressivi o anche a tranquillanti.

Malattia del motoneurone di Guam

Agli inizi degli anni cinquanta venne segnalata da più fonti un'alta incidenza di malattia del motoneurone fra la popolazione Chamorro indigena dell'isola di Guam, nelle Marianne (Koerner, 1952; Arnold, Edgren e Palladino, 1953; Kurland e Mulder, 1954): la malattia era infatti causa di morte in ca. il 10% della popolazione adulta dell'isola ed aveva una incidenza più di 100 volte superiore a quella riscontrabile in qualsiasi altra parte del mondo. Il quadro clinico era identico a quello della sclerosi laterale amiotrofica (SLA) e simile la predominanza di casi maschili, mentre di poco più precoce era l'età media di comparsa: attorno ai 45 anni (Brody e Chen,

1969). Nonostante che la natura familiare della malattia sia dimostrabile nel 57% dei casi (Mulder e Espinosa, 1969) e che essa sia osservabile fra i Chamorro emigrati in California con incidenza simile a quella degli abitanti di Guam (Torres, Iriate e Kurland, 1957), non è ancora chiara la rispettiva importanza di fattori genetici e ambientali nella genesi della malattia (Kurland, Choi e Sayre, 1969). In seguito è stata riscontrata fra i Chamorros un'altra malattia progressiva, nota come *complesso parkinsonismo-demenza*, (Mulder, Kurland e Iriate, 1954; Hirano, Kurland, Krooth e Lessell, 1961) spesso variamente combinata con la sclerosi laterale amiotrofica: così, ad es., in ca. il 10% dei malati di SLA si osservano negli stadi finali deficit extrapiramidali o intellettivi (Kurland *et al.*, 1969), mentre in ca. il 25% dei malati del complesso parkinsonismo-demenza era presente, sempre negli stadi terminali, riduzione delle masse muscolari (Brody e Chen, 1969). In ambedue le condizioni sono evidenziabili istologicamente modificazioni neurofibrillari, di tipo Alzheimer, e granulovacuolari nei neuroni interessati, siti principalmente nella corteccia cerebrale, ippocampo, gangli della base e nuclei del tronco encefalico, mentre sono risparmiati i neuroni delle corna anteriori.

Studi successivi hanno rilevato un'alta incidenza di SLA anche fra gli abitanti di Guam non Chamorro (Elizan *et al.*, 1966) e in altri gruppi etnici delle isole del Pacifico, compresi gli abitanti della penisola giapponese di Kii (Kusui, 1962), i maschi filippini delle Hawaii (Matsumoto *et al.*, 1972) e alcune tribù della Nuova Guinea (Gajdusek, 1963). Finora infruttuosa è stata la ricerca di un'origine virale: si ritiene attualmente che i gruppi etnici di queste isole del Pacifico siano per ragioni genetiche più vulnerabili ad un fattore ambientale, a diffusione mondiale e tuttora ignoto, in grado di causare la comparsa della malattia del motoneurone.

FORME NEURALI

Bradley ha di recente (1974, 1975) passato in rassegna le varie neuropatie che provocano la comparsa di debolezza e riduzione delle masse muscolari. Un'amiotrofia di modica entità è indubbiamente presente in varie sindromi del gruppo dell'ataxia ereditaria e nell'amiloidosi (Andrade *et al.*, 1970): in questa sede saranno però discusse esclusivamente l'atrofia muscolare peroneale e la polineuropatia interstiziale ipertrofica.

Malattia di Charcot-Marie-Tooth e neuropatia ipertrofica ereditaria

Charcot e Marie (1886) e Tooth (1886) per primi descrissero casi familiari di progressiva debolezza e riduzione delle masse muscolari distali, tali da determinare il quadro di «gambe di cicogna», con successivo interessamento motorio delle mani e segni relativamente scarsi di interessamento dei nervi sensitivi. Nel 1893, Déjerine e Sottas studiarono un fratello e una sorella nei quali era comparsa, nell'adolescenza, una neuropatia sensomotoria distale, a progressione relativamente veloce, con ipertrofia dei nervi periferici e presenza di formazioni a *bulbo di cipolla*. I rapporti fra queste e altre malattie, con caratteristiche cliniche e anatomopatologiche simili, sono stati in buona parte chiariti dai lavori di Dyck e Lambert (1968a e b), che consigliano di suddividere questo gruppo di malattie nei seguenti tipi.

Malattia di Charcot-Marie-Tooth di tipo ipertrofico, a trasmissione ereditaria dominante

Questo gruppo comprende i casi familiari simili a quelli descritti da Charcot e Marie (1886), Tooth (1886) e Roussy

e Lévy (1926). La prima manifestazione è abitualmente il piede cavo, mentre nel secondo decennio di vita compaiono spesso disturbi della deambulazione da atrofia progressiva dei gruppi muscolari tibiali, anteriori e posteriori. Presenti anche piede cadente progressivamente ingravesciente e, in seguito, difficoltà nei movimenti delle dita. La compromissione sensoriale è tardiva e meno grave di quella motoria, e principalmente a carico delle fibre di calibro maggiore. Nei parenti sani dei malati è presente una sensibile riduzione nella velocità di conduzione nervosa (Bradley e Aguayo, 1969). Il decorso progressivo della malattia è estremamente lento e molti pazienti sono in grado di camminare con sostegni fino a trent'anni dopo il suo inizio. Le massime velocità di conduzione riscontrate nei nervi motori e sensitivi sono dell'ordine di grandezza di quelle riscontrabili nelle neuropatie demielinizzanti, cioè fra i 5 e i 20 m/sec: l'esame anatomopatologico evidenzia un'estesa demielinizzazione segmentaria e ipertrofia con formazione di *bulbi di cipolla*, mentre l'interessamento del midollo spinale, occasionalmente presente, è secondario a compressione da parte di radici nervose ipertrofiche (Symonds e Blackwood, 1962).

Malattia di Charcot-Marie-Tooth di tipo ipertrofico, sporadica o ereditaria dominante con bassa espressività o ereditaria recessiva

Questa forma si differenzia dalla precedente solo per la diversa distribuzione familiare.

Neuropatia ipertrofica, tipo Déjerine-Sottas

Questo gruppo comprende casi familiari simili a quelli descritti da Déjerine e Sottas: si manifesta per solito nei primi anni di vita con un ritardo deambulatorio, progredisce lentamente costringendo il paziente alla sedia a rotelle verso i 20-30 anni. Vi è una progressiva e simmetrica perdita della sensibilità, a guanto e a calza, da interessamento prevalente delle fibre di calibro maggiore. Le modificazioni elettrofisiologiche e anatomopatologiche sono sostanzialmente simili alla forma di tipo ipertrofico, a trasmissione ereditaria dominante, salvo una maggiore sottigliezza delle guaine mieliniche superstiti.

Malattia di Charcot-Marie-Tooth, tipo neuronale, a trasmissione ereditaria dominante

Il quadro clinico è simile a quello della forma di tipo ipertrofico, a trasmissione ereditaria dominante, ma la malattia si manifesta in soggetti di mezza età, vi è una minore compromissione della mano e una maggiore compromissione della gamba, manca l'ingrossamento dei nervi periferici. La massima velocità di conduzione nelle fibre motorie dei nervi ulnare e mediano è normale; la compromissione della sensibilità è lieve rispetto a quella motoria. Lo studio bioptico dei nervi sensitivi evidenzia una scarsissima perdita di fibre mieliniche di grosso calibro e l'assenza di demielinizzazione segmentaria e modificazioni ipertrofiche. La sede della lesione potrebbe essere negli assoni motori o nelle cellule del corno anteriore, con interessamento molto scarso dei neuroni ganglionari delle radici posteriori.

Atrofia muscolare spinale progressiva, tipo Charcot-Marie-Tooth

Si tratta di casi sporadici con comparsa, nel 2° o 3° decennio di vita, di debolezza simmetrica e distale negli arti inferiori, che successivamente si estende alle mani e agli avambracci; grave è la riduzione delle masse muscolari, che interessa anche la parte mediana della coscia e l'avambraccio. Deficit sensoriali non sono evidenziabili né clinica-

mente né elettrofisiologicamente. La massima velocità di conduzione dei nervi motori è normale e manca ogni ipertrofia dei nervi.

Va rilevato che l'atrofia muscolare peroneale può essere talvolta associata a malattie del gruppo dell'atassia ereditaria, comprese varie forme di degenerazione cerebellare e l'atassia di Friedreich.

Dall'ampio materiale clinico passato in rassegna da Dyck e Lambert (1968a e b) risulta che, fra i vari tipi, il più frequente è il tipo 1 (ca. il 70% dei casi), seguito dal tipo 2 (il 10% ca.), mentre le altre forme sono molto meno comuni. Mancano attualmente precise indicazioni sull'etiologia di questa malattia, anche se Dyck, Ellefson, Lais, Smith, Taylor e Van Dyke (1970) hanno riscontrato un anormale metabolismo degli esosi del ceramide e dei loro solfati nella neuropatia ipertrofica tipo Déjerine-Sottas.

Un'ipertrofia dei nervi periferici può esser presente in molte altre condizioni morbose, fra cui il diabete, la polineuropatia recidivante (Austin, 1958; Cazzato, 1965), l'acromegalia (Stewart, 1966), l'ingrossamento multifocale dei nervi periferici (Adams, Asbury e Michelsen, 1965; Simpson e Fowler, 1966) e la malattia di Refsum (Cammermeyer, 1956), probabilmente ereditata come carattere autosomico recessivo.

Heredopathia atactica polyneuritiformis

Originariamente descritta da Refsum (1946), è caratterizzata dalla comparsa, nel 1° o 2° decennio di vita, di una polineuropatia sensomotoria distale simmetrica progressiva e cronica, con remissioni e ricadute. Sono inoltre presenti una disfunzione cerebellare con atassia e nistagmo, e una retinite pigmentosa atipica per l'assenza delle classiche cellule pigmentarie a *corpuscolo osseo*. Le proteine liquorali sono aumentate e si hanno spesso sordità neurogena, ictiosi e anomalie cardiache e pupillari. È una condizione rara (ca. 50 casi finora descritti) ma interessante perché se ne conosce parzialmente la base biochimica ed è dunque possibile una terapia causale: in questi malati si riscontra un aumento nel sangue e in molti tessuti corporei di un acido grasso, per l'esattezza l'ac. fitanico (ac. 3, 7, 11, 15-tetrametil-esadecanoico) (Klenk e Kahlke, 1963), derivato dai fitoli alimentari; escludendo i quali dalla dieta si ottiene un notevole miglioramento (Steinberg, Mize, Herndon, Fales, Engel e Vroom, 1970).

RINGRAZIAMENTO

Nella stesura di questa voce ho ampiamente utilizzato alcuni capitoli del volume *Disorders of Voluntary Muscle*, III ed., 1974, da me curato, per l'esattezza i capitoli: *The Muscular Dystrophies*, scritto da me e dal dott. Gardner-Medwin; *Neuromuscular Disorders in Infancy and Childhood* del prof. J. P. M. Tizard; *The Motor Neurone Diseases* del dott. M. J. Campbell e L. A. Liversedge; *The Neuropathies* del prof. W. G. Bradley. Sono grato a tutti questi colleghi e alla casa editrice Churchill Livingstone & Co., Ltd., per avermi autorizzato a citare questo materiale nella voce.

Bibliografia

- Aberfeld D. C., Hinterbuchner L. P., Schneider M., *Brain*, 1965, 88, 313.
- Aberfeld D. C., Namba T., *Arch. Neurol. (Chicago)*, 1969, 20, 253.
- Adams R. D., Asbury A. K., Michelsen J. J., *Trans. Amer. Neurol. Ass.*, 1965, 90, 30.
- Allen J. E., Rodgin D. W., *Amer. J. Dis. Child.*, 1960, 100, 208.
- Andrade C., Araki S. et al., *Arthritis Rheum.*, 1970, 13, 902.
- Aran F. A., *Arch. Gén. Méd.*, 1850, 24, 5.
- Armstrong R. M., Fogelson M. H., Silberberg D. H., *Arch. Neurol. (Chicago)*, 1966, 14, 208.
- Armstrong R. M., Koenigsberger R. et al., *Neurology (Minneapolis)*, 1971, 21, 369.

- Arnold A., Edgren D. C., Palladino V. S., *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1953, 117, 135.
- Austin J. H., *Brain*, 1958, 81, 157.
- Ballantyne J., Hansen S., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1974, 37, 1195.
- Banker B. Q., Victor M., Adams R. D., *Brain*, 1957, 80, 319.
- Barbeau A., *The Syndrome of Hereditary Late Onset Plois and Dysphagia in French Canada*, in Kuhn E. ed., *Progressive Muskeldystrophie, Myotonie, Myasthenie*, 1966, Springer, New York.
- Barwick D. D., Walton J. N., Newell D. J., *Neurology (Minneapolis)*, 1962, 13, 12.
- Batten F. E., Gibb H. P., *Brain*, 1909, 32, 187.
- Becker P. E., *Acta Genet. Med. (Roma)*, 1957, 7, 303.
- Becker P. E., *Die Heterogenität der Myotonien*, in *Proc. 2nd Int. Congr. Human Genetics*, III, 1961, Excerpta Medica, Amsterdam, p. 1547.
- Becker P. E., *Rev. Canad. Biol.*, 1962, 21, 551.
- Becker P. E., in Bergsma D. ed., *The Clinical Delineation of Birth Defects - Part VII - Muscle*, 1971, Williams & Wilkins, Baltimore, p. 52.
- Becker P. E., Keiner F., *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1955, 193, 427.
- Berenbaum A. A., Horowitz W., *Amer. Heart J.*, 1956, 51, 622.
- Bethlem J., Meyjes F. E., *Psychiat. Neurol. Neurochir.*, 1960, 63, 246.
- Bethlem J., Van Wijngaarden G. K. et al., *Neurology (Minneapolis)*, 1969, 19, 705.
- Bethlem J., Van Wijngaarden G. K. et al., *Arch. Neurol. (Chicago)*, 1970, 23, 70.
- Biamond A., *Acta Psychiat. Scand.*, 1955, 30, 25.
- Bradley W. G., *The Neuropathies*, in Walton J. N. ed., *Disorders of Voluntary Muscle*, 1974, 3 ed., Churchill-Livingstone, Edinburgh, cap. 22.
- Bradley W. G., *Disorders of Peripheral Nerves*, 1975, Blackwell, Oxford.
- Bradley W. G., Aguayo A., *J. Neurol. Sci.*, 1969, 9, 131.
- Bradley W. G., Hodgson P. et al., *Lancet*, 1969, 1, 495.
- Bradley W. G., Jenkinson M. et al., *J. Neurol. Sci.*, 1972, 16, 137.
- Brandt S., *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1950, 63, 218.
- Bray G. M., Kaarsoo M., Ross R. T., *Neurology (Minneapolis)*, 1965, 15, 678.
- Brody J. A., Chen K. M., in Norris F. H., Kurland L. T., eds., *Motor Neuron Disease*, 1969, Grune & Stratton, New York, p. 61.
- Brooke M. H., Neville H. E., *Neurology (Minneapolis)*, 1972, 22, 829.
- Buchthal F., Olsen P. Z., *Brain*, 1970, 93, 15.
- Burke S. S., Grove N. M. et al., *Amer. J. Dis. Child.*, 1971, 121, 230.
- Byers R. K., Banker B. Q., *Arch. Neurol. (Chicago)*, 1961, 5, 140.
- Cammermeyer J., *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1956, 15, 340.
- Cazzato G., *Riv. Pat. Nerv. Ment.*, 1965, 86, 325.
- Charcot J. M., *Progrès Méd.*, 1874, 2, 325, 341, 453.
- Charcot J. M., Joffroy A., *Arch. Physiol.*, 1869, 2, 354, 744.
- Charcot J. M., Marie P., *Rev. Méd. (Paris)*, 1886, 6, 97.
- Cogan D. G., Kuwabara T., Richardson E. P., *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1962, 111, 42.
- Cohen H. J., Molnar G. E., Taft L. T., *Develop. Med. Child Neurol.*, 1968, 10, 754.
- D'Agostino A. N., Ziter F. A. et al., *Arch. Neurol. (Chicago)*, 1968, 18, 388.
- Déjerine J., Sottas J., *C. R. Soc. Biol.*, 1893, 45, 63.
- De Lange C., *Acta Paediat. (Uppsala)*, 1937a, 20, Suppl. 3.
- De Lange C., *Acta Paediat. (Uppsala)*, 1937b, 20, Suppl. 3, 51.
- Denny-Brown D., *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1939, 32, 867.
- DeWind L. T., Jones R. J., *J.A.M.A.*, 1950, 144, 299.
- Dodge P. R., Gamstorp I. et al., *Pediatrics*, 1965, 35, 3.
- Drachman D. A., *Arch. Neurol. (Chicago)*, 1968, 18, 654.
- Drachman D. B., Murphy S. R. et al., *Arch. Neurol. (Chicago)*, 1967, 16, 14.
- Drager G. A., Hammill J. F., Shy G. M., *Arch. Neurol. (Chicago)*, 1958, 80, 1.
- Dreifuss F. E., Hogan G. R., *Neurology (Minneapolis)*, 1961, 11, 734.
- Dubowitz V., *Clin. Pediat.*, 1964a, 3, 323.
- Dubowitz V., *Brain*, 1964b, 87, 707.
- Dubowitz V., *Arch. Dis. Child.*, 1965, 40, 296.
- Dubowitz V., *Chemical and Structural Changes in Muscle: The Importance of the Nervous System*, in Allan J. D., Raine D. N. eds., *Some Inherited Disorders of Brain and Muscle*, 1969, Livingstone, Edinburgh.
- Dubowitz V., Crome L., *Brain*, 1969, 92, 805.
- Dubowitz V., Pearce A. G. E., *Lancet*, 1960, II, 23.
- Dubowitz V., Platts M., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1965, 28, 432.
- Duchenne G., *Arch. Gén. Méd.*, 1860, 16, 283, 431.
- Duchenne G., *Arch. Gén. Méd.*, 1868, 11, 5, 179, 305, 421, 552.
- Dyck P. J., Ellefson R. D. et al., *Proc. Mayo Clin.*, 1970, 45, 286.
- Dyck P. J., Lambert E. H., *Arch. Neurol. (Chicago)*, 1968a, 18, 603.
- Dyck P. J., Lambert E. H., *Arch. Neurol. (Chicago)*, 1968b, 18, 619.
- Elizan T. S., Chen K. M. et al., *Arch. Neurol. (Chicago)*, 1966, 14, 347.
- Emery A. E. H., *J. Med. Genet.*, 1972, 9, 8.
- Emery A. E. H., Dreifuss F. E., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1966, 29, 338.
- Emery A. E. H., Morton R., *Acta Genet. (Basel)*, 1968, 18, 534.
- Emery A. E. H., Smith C. A. B., Sanger R., *Ann. Hum. Genet.*, 1969, 32, 261.
- Engel W. K., Foster J. B. et al., *Brain*, 1961, 14, 167.
- Engel W. K., Gold G. N., Karpati G., *Arch. Neurol. (Chicago)*, 1968, 18, 435.
- Engel W. K., Vick N. A. et al., *New Eng. J. Med.*, 1970, 282, 697.
- Erb W. H., *Deutsch. Arch. Klin. Med.*, 1884, 34, 467.
- Erdbrink W. L., *Arch. Ophthalm. (Chicago)*, 1957, 57, 335.
- Eulenburg A., *Neurol. Zbl.*, 1886, 5, 265.
- Fazio M., *Riforma Med.*, 1892, 8, 327.
- Fenichel G. M., Emery E. S., Hunt P., *Arch. Neurol. (Chicago)*, 1967, 17, 257.
- Finkel N., *Arch. Neuropsychiat.*, 1962, 4, 307.
- Fried K., Emery A. E. H., *Clin. Genet.*, 1971, 2, 203.
- Friedman A. P., Freedman D., *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1950, 111, 1.
- Fuchs E., *Arch. Ophthalm. (Chicago)*, 1890, 36, 234.
- Gajdusek D. C., *New Eng. J. Med.*, 1963, 268, 474.
- Gamstorp I., *Acta Paediat. Scand.*, 1967, 56, 408.
- Gamstorp I., Wohlfart G., *Acta Psychiat. Scand.*, 1959, 34, 181.
- Gardner-Medwin D., *J. Med. Genet.*, 1970a, 7, 334.
- Gardner-Medwin D., *Brit. Med. J.*, 1970a, 4, 51.
- Gardner-Medwin D., Hodgson P., Walton J. N., *J. Neurol. Sci.*, 1967, 5, 121.
- Gath I., Sjaastad O., Loken A. C., *Neurology (Minneapolis)*, 1969, 19, 344.
- Geschwind N. A., Simpson J. A., *Brain*, 1955, 78, 81.
- Gomez M. R., Clermont V., Bernstein J., *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1962, 6, 317.
- Gonatas N. K., Perez M. C. et al., *Amer. J. Path.*, 1965, 47, 503.
- Gowers W. R., *Pseudohypertrophic Muscular Paralysis*, 1879, Churchill, London.
- Greenhouse A. H., Bickness J. M. et al., *Neurology (Minneapolis)*, 1967, 17, 263.
- Gubbay S. S., Walton J. N., Pearce G. W., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1966, 29, 500.
- Hapke E. J., *Pulmonary Function in Progressive Muscular Dystrophy*, in *Proc. 4th Sympos. on Research in Muscular Dystrophy*, 1968, Pitman, London, p. 461.
- Harper P. S., Dyken P. R., *Lancet*, 1972, II, 53.
- Hayes R., London W. et al., *New Eng. J. Med.*, 1963, 268, 163.
- Hertrich O., *Nervenarzt*, 1957, 28, 325.
- Hirano A., Kurland L. T. et al., *Brain*, 1961, 84, 642.
- Hoffmann J., *Deutsch. Z. Nervenheilk.*, 1893, 3, 427.
- Hoffmann J., *Deutsch. Z. Nervenheilk.*, 1897a, 9, 272.
- Hoffmann J., *Deutsch. Z. Nervenheilk.*, 1897b, 10, 292.
- Hopkins A., Wray S., *Neurology (Minneapolis)*, 1967, 17, 166.
- Hopkins I. J., Lindsey J. R., Ford F. R., *Brain*, 89, 299.
- Hodgson P., Bradley W. G., Jenkinson M., *J. Neurol. Sci.*, 1972, 16, 343.
- Hodgson P., Gardner-Medwin D. et al., *Neurology (Minneapolis)*, 1967, 17, 1125.
- Hulsmann W. C., Bethlem J. et al., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1967, 30, 519.
- Hutchinson J., *Trans. Med. Chir. Edinb.*, 1879, 62, 307.
- Huttenlocher P. R., Landwirth J. et al., *Pediatrics*, 1969, 44, 945.
- Isaacs H., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1967, 30, 126.
- Jackson C. E., Carey J. H., *Pediatrics*, 1961, 28, 77.
- Jackson C. E., Strehler D. A., *Pediatrics*, 1968, 41, 495.
- Jenis E. H., Lindquist R. R., Lister R. C., *Arch. Neurol. (Chicago)*, 1969, 20, 281.
- Kaesler H. E., *Deutsch. Z. Nervenheilk.*, 1964, 186, 379.
- Kaesler H. E., *Brain*, 1965, 88, 407.
- Karpati G., Carpenter S., Andermann S., *Arch. Neurol. (Chicago)*, 1971, 24, 291.
- Kearns T. P., Sayre G. P., *Arch. Ophthalm. (Chicago)*, 1958, 60, 280.
- Kennedy W. R., Alter M., Sung J. H., *Neurology (Minneapolis)*, 1968, 18, 671.
- Kiloh L. G., Nevin S., *Brain*, 1951, 74, 115.

DISTROFIE E ATROFIE MUSCOLARI

- Klenk E., Kahlke W., *Z. Physiol. Chem.*, 1963, 333, 133.
- Klink D. D., Wachs H., *Neurology (Minneapolis)*, 1963, 13, 160.
- Kloepfer H. W., Talley C., *Ann. Hum. Genet.*, 1958, 22, 138.
- Koerner D. R., *Ann. Intern. Med.*, 1952, 37, 1204.
- Kolin L. S., *Amer. J. Dis. Child.*, 1967, 114, 95.
- Kondo K., *Acta Neuropath. (Berlin)*, 1969, 13, 29.
- Krabbe K. H., *Acta Psychiat. Scand.*, 1958, 33, 94.
- Krivit W., Polglase W. J., et al., *Pediatrics*, 1953, 12, 165.
- Kugelberg E., Welander L., *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1956, 75, 500.
- Kurland L. T., *Neurology (Minneapolis)*, 1954, 4, 56.
- Kurland L. T., Choi N. W., Sayre G. P., in Norris F. H., Kurland L. T. eds., *Motor Neuron Diseases*, 1969, Grune & Stratton, New York, p. 28.
- Kurland L. T., Mulder D. W., *Neurology (Minneapolis)*, 1954, 5, 182.
- Kusui K., *Psychiat. Neurol. Jap.*, 1962, 64, 85.
- Lambert F. H., in Norris F. H., Kurland L. T. eds., *Motor Neuron Diseases*, 1969, Grune & Stratton, New York, p. 135.
- Lamy M., De Grouchy J., *J. Génét. Hum.*, 1954, 3, 219.
- Landouzy L., Déjerine J., *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1884, 98, 53.
- Lewis A. J., Besant D. F., *J. Pediatr.*, 1962, 60, 376.
- Lewis L., *Canad. Med. Ass. J.*, 1966, 95, 146.
- Leyburn P., Walton J. N., *Brain*, 1959, 82, 81.
- Leyden E., *Klinik der Rückenmarks-Krankheiten*, III, 1876, Hirschwald, Berlin.
- Liversedge L. A., Campbell M. J., *Motor Neuron Diseases*, in Walton J. N. ed., *Disorders of Voluntary Muscle*, 1974, 3 ed., Churchill-Livingstone, Edinburgh.
- Londe P., *Rev. Méd.*, 1893, 13, 1020.
- Luft R., Ikko D. et al., *J. Clin. Invest.*, 1962, 41, 1776.
- Lundberg P. O., *Acta Neurol. Scand.*, 1962, 38, 142.
- McComas A. J., Sica R. E. P., Currie S., *Nature (London)*, 1970, 226, 1263.
- Mabry C. C., Roeckel L. E. et al., *New Eng. J. Med.*, 1965, 273, 1062.
- Mann D. M. A., Yates P. O., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1974, 37, 1036.
- Manning G. W., Cropp G. L., *Brit. Heart J.*, 1958, 20, 410.
- Markand D. N., North R. R. et al., *Neurology (Minneapolis)*, 1969, 19, 612.
- Markesbery W. R., McQuillen M. R. et al., *Arch. Neurol. (Chicago)*, 1974, 31, 320.
- Mastaglia F. L., Walton J. N., *J. Neurol. Sci.*, 1971, 12, 15.
- Matsumoto N., Worth R. M. et al., *Neurology (Minneapolis)*, 1972, 22, 934.
- Meadows J. C., Marsden C. D., Harriman D. G. F., *J. Neurol. Sci.*, 1969, 9, 551.
- Mertens H.-G., Zschocke S., *Klin. Wschr.*, 1965, 43, 917.
- Meryon F., *Med. Chir. Trans. (London)*, 1852, 35, 71.
- Möbius P. J., *Samml. Klin. Vortr.*, 1879, 171, 1505.
- Moser von H., Wiesmann U. et al., *Schweiz. Med. Wschr.*, 1964, 94, 1610.
- Mulder D. W., Espinosa R. E., in Norris F. H., Kurland L. T. eds., *Motor Neuron Diseases*, 1969, Grune & Stratton, New York, p. 12.
- Mulder D. W., Kurland L. T., Iriate L. L. G., *US Armed Forces Med. J.*, 1954, 8, 1724.
- Munsat T. L., *Neurology (Minneapolis)*, 1967, 17, 359.
- Munsat T. L., *Bull. Los Angeles Neurol. Soc.*, 1969, 35, 47.
- Munsat T. L., Piper D., *Neurology (Minneapolis)*, 21, 440.
- Munsat T. L., Thompson L. R., Coleman R. F., *Arch. Neurol. (Chicago)*, 1969, 20, 120.
- Namba T., Aberfeld D. C., Grob D., *J. Neurol. Sci.*, 1970, 11, 401.
- Nevin S., *Quart. J. Med.*, 1936, 5, 51.
- Nienhuis A. W., Coleman R. F. et al., *Amer. J. Clin. Path.*, 1967, 48, L.
- Nissen K., *Z. Klin. Med.*, 1923, 97, 58.
- Norris F. H., Panner B. J., *Arch. Neurol. (Chicago)*, 1966, 14, 574.
- Olson W., Engel W. K. et al., *Arch. Neurol. (Chicago)*, 1972, 26, 193.
- Oppenheim H., *Mtschr. Psychiat. Neurol.*, 1900, 8, 232.
- Panayiotopoulos C. P., Scarpalezos S., *J. Neurol. Sci.*, 1975, 24, 95.
- Pearn J. H., Carter C. O., Wilson J., *Brain*, 1973, 96, 463.
- Pearson C. M., Fowler W. G., *Brain*, 1963, 86, 75.
- Penn A. S., Lisak R. P., Rowland L. P., *Neurology (Minneapolis)*, 1970, 20, 147.
- Perloff J. K., De Leon A. C., O'Doherty D., *Circulation*, 1966, 33, 625.
- Peterman A. F., Lillingston G. A., Jamplis R. W., *Arch. Neurol. (Chicago)*, 1964, 10, 38.
- Prosser E. J., Murphy E. J., Thompson M. W., *Arch. Dis. Child.*, 1969, 44, 221.
- Rebeiz J. J., Caulfield J. B., Adams R. D., in *Progress in Neurophthalmology*, (Excerpta Medica Int. Congr. Ser. No 176), Excerpta Medica, Amsterdam, p. 12.
- Refsum S., *Acta Psychiat. Scand.*, 1946, Suppl. 38.
- Resnick J. S., Engel W. K., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1967, 30, 47.
- Richardson A. T., Barwick D. D., *Clinical Electromyography*, in Walton J. N., ed., *Disorders of Voluntary Muscle*, 1974, 3 ed., Churchill-Livingstone, Edinburgh, cap. 28.
- Ricker K., Mertens H.-G., *Europ. Neurol.*, 1968, 1, 275.
- Ricker K., Mertens H.-G., Schimrigk K., *Europ. Neurol.*, 1968, 1, 257.
- Rosenberg R. N., Schotland D. L. et al., *Arch. Neurol. (Chicago)*, 1968, 19, 362.
- Rosman N. P., Kakulas B. A., *Brain*, 1966, 89, 769.
- Ross R. T., *Brain*, 1963, 86, 67.
- Roussy G., Lévy G., *Rev. Neurol.*, 1926, L, 427.
- Russe H., Busey H., Barbeau A., *Immunoglobulin Changes in Oculopharyngeal Muscular Dystrophy*, in Proc. 2nd Int. Congr. Neurogenetics, 1967, Montreal.
- Salmon M. A., Esiri M. M., Ruderman N. B., *Lancet*, 1971, II, 290.
- Schneck L., Adachi M. et al., *J. Neurol. Sci.*, 1973, 19, 37.
- Schott J., Jacobi M., Wald M. A., *Amer. J. Med. Sci.*, 1955, 229, 517.
- Schwartz G. A., Liu C.-N., *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1954, 71, 31.
- Sher J. H., Rimalovski A. B. et al., *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1967, 26, 132.
- Short J. K., *Neurology (Minneapolis)*, 1963, 13, 526.
- Shy G. M., Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis., 1961, 38, 274.
- Shy G. M., Gonatas N. K., Perez M., *Brain*, 1966, 89, 133.
- Shy G. M., Magee K. R., *Brain*, 1956, 79, 610.
- Sica R. E. P., McComas A. J., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1971, 33, 469.
- Siegel I. M., Miller J. E., Ray R. D., *J. Bone Joint Surg.*, 1968, 50-A, 1437.
- Simpson D. A., Fowler M., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1966, 29, 80.
- Skyring A., McKusick V. A., *Amer. J. Med. Sci.*, 1961, 242, 534.
- Slucka C., *Circulation*, 1968, 38, 931.
- Somers J. E., Winer N., *Neurology (Minneapolis)*, 1966, 16, 761.
- Spencer G. E., Vignos P. J., *J. Bone Joint Surg.*, 1962, 44-A, 214.
- Spiller W. G., *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1907, 34, 14.
- Spiro A. J., Shy G. M., Gonatas N. K., *Arch. Neurol. (Chicago)*, 1966, 14, 1.
- Steinberg D., Mize C. E. et al., *Arch. Intern. Med.*, 1970, 125, 75.
- Steinert H., *Deutsch. Z. Nervenheilk.*, 1909, 37, 58.
- Stevenson A. C., *Ann. Eugenet. (London)*, 1953, 18, 50.
- Stewart B. M., *Arch. Neurol. (Chicago)*, 1966, 14, 107.
- Sumner D., Crawford M. d'A., Harriman D. G. F., *Brain*, 1971, 94, 51.
- Symonds C. P., Blackwood W., *Brain*, 1962, 85, 251.
- Talma S., *Deutsch. Z. Nervenheilk.*, 1892, 2, 197.
- Taylor E. W., *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1915, 42, 129.
- Thomsen E., *Thomsen's Disease, Paramyotonia, Dystrophia Myotonica*, 1948, Universitetsforlaget, Aarhus.
- Thomsen J., *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1876, 6, 706.
- Thrush D., Morris C. J., Salmon M. V., *Brain*, 1972, 95, 537.
- Tizard J. P. M., *Neuromuscular Disorders in Infancy and Early Childhood*, in Walton J. N. ed., *Disorders of Voluntary Muscle*, 1974, 3 ed., Churchill-Livingstone, Edinburgh, cap. 18.
- Tomlinson B. E., *comunicazione personale*, 1975.
- Tomlinson B. E., Walton J. N., Irving D., *J. Neurol. Sci.*, 1974, 22, 305.
- Tooth H. H., *The Peroneal Type of Progressive Muscular Atrophy*, Thesis, Univ. of London, 1886, Lewis, London.
- Torres J., Iriate L. L. G., Kurland L. T., *Calif. Med.*, 1957, 86, 385.
- Tsukagoshi H., Sugita T. et al., *Arch. Neurol. (Chicago)*, 1966, 14, 378.
- Tunbridge P. B., Diamond C., *Med. J. Aust.*, 1966, 1, 962.
- Tyler F. H., Wintrobe M. M., *Ann. Intern. Med.*, 1950, 32, 72.
- Tyrer J. H., Sutherland J. M., *Brain*, 1961, 84, 289.
- Van Wijngaarden G. K., Fleury P. et al., *Neurology (Minneapolis)*, 1969, 19, 901.
- Van Wijngaarden G. K., Hagen C. J. et al., *J. Neurol. Sci.*, 1968, 7, 201.
- Vanier T. M., *Brit. Med. J.*, 1960, 2, 1284.
- Victor M., Hayes R., Adams R. D., *New Eng. J. Med.*, 1962, 267, 1267.
- Vignos P. J., Spencer G. E., Archibald K. C., *J.A.M.A.*, 1963, 184, 89.
- Vignos P. J., Watkins M. P., *J.A.M.A.*, 1966, 197, 843.

- Wachsmuth A., *Z. Rat. Med.*, 1955, 7, 1.
 Walsh F. B., *Clinical Neuro-ophthalmology*, 1957, 2 ed., Bail-
 liere, Tindall & Cox, London.
 Walton J. N., *Ann. Hum. Genet.*, 1955, 20, 1.
 Walton J. N., *J. Neurol. Psychiat.*, 1956a, 19, 160.
 Walton J. N., *Ann. Hum. Genet.*, 1956b, 21, 40.
 Walton J. N., *Lancet*, 1956c, I, 1023.
 Walton J. N., *J. Neurol. Psychiat.*, 1957, 20, 144.
 Walton J. N., *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, 1961, 38, 378.
 Walton J. N., *Clinical Aspects of Human Muscular Dystrophy*,
 in Bourne G. H., Golarz M. N. eds., *Muscular Dystrophy*
in Man and Animals, 1962, Karger, Basel, New York.
 Walton J. N., Adams R. D., *Polymyositis*, 1958, Livingstone,
 Edinburgh.
 Walton J. N., Gardner-Medwin D., *Progressive Muscular Dys-*
trophy and the Myotonic Disorders, in Walton J. N. ed.,
Disorders of Voluntary Muscle, 1974, 3 ed., Churchill-Living-
 stone, Edinburgh, cap. 15.
 Walton J. N., Gubbay S. S. et al., *Brit. Med. J.*, 1965, 2, 533.
 Walton J. N., Warrick C. K., *Brit. J. Radiol.*, 1954, 27, 1.
 Welander L., *Acta Med. Scand.*, 1951, Suppl. 264, 1.
 Welander L., *Acta Genet. Med. (Roma)*, 1957, 7, 321.
 Werdnig G., *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1891, 22, 437.
 Werdnig G., *Arch. Psychiat.*, 1894, 26, 706.
 Wharton B. A., *Lancet*, 1965, I, 603.
 Williams E. R., Bruford A., *Clin. Chlm. Acta*, 1970, 27, 53.
 Wilson J., Walton J. N., *J. Neurol. Psychiat.*, 1959, 22, 320.
 Worden D. K., Vignos P. J., *Pediatrics*, 1962, 29, 968.
 Worster-Drought C., Sargent F., *Brain*, 1952, 75, 595.
 Zellweger H., Afifi A. et al., *Amer. J. Dis. Child.*, 1967, 114,
 591.
 Zellweger H., Hanson J. W., *Arch. Intern. Med.*, 1967, 120,
 525.
 Zintz von R., Villiger W., *Ophthalmologica (Basel)*, 1967,
 153, 439.

JOHN N. WALTON

DISULFIRAME: v. TETRAETILTIOURAME BISOLFURO.

DISURIA

F. *dysurie*. - I. *dysuria*. - T. *Dysurie*; *Harnbeschwerde*. -
 S. *disuria*.

La disuria è rappresentata dalla difficoltà o irregolarità
 nello svuotamento della vescica.

Può assumere i seguenti caratteri: 1) *minzione lenta*:
 priva di forza, con getto minimo e irregolare; 2) *minzione*
ritardata (d. iniziale): il paziente è costretto ad attendere
 qualche minuto la comparsa del getto, la minzione poi
 continua regolarmente; 3) *d. terminale*: alla fine della
 minzione occorre eseguire uno sforzo penoso per emettere
 le ultime gocce di urina; 4) *minzione iterativa*: a distanza
 di qualche minuto dalla minzione il paziente è costretto
 ad urinare nuovamente; 5) *minzione in due tempi*: quando
 invece il fenomeno sopra descritto (minzione iterativa)
 insorge immediatamente; 6) *interruzione improvvisa del*
getto, e, quindi, arresto della minzione, che però può
 riprendere normalmente dopo un movimento o cambiando
 la posizione.

La *minzione lenta* può osservarsi a) per compromissione
 dell'innervazione vescicale (lesioni midollari o nervose);
 b) per interessamento, puramente funzionale, della con-
 trattilità vescicale (stato nevrastenico); c) per un ostacolo
 uretrale (ipertrofia prostatica, malattia del collo, restrin-
 gimenti, corpi estranei); d) per lesioni congenite delle vie
 urinarie superiori (dilatazioni ureterali), o della vescica
 (diverticoli), o del collo vescicale (malattia del collo).

La *minzione ritardata* o d. iniziale si verifica soprat-
 tutto: a) nei prostatici, specie al mattino, quando inter-
 viene, a difficolare lo svuotamento della vescica, uno
 stato congestizio della prostata; b) nei nervosi, negli im-
 pressionabili, che, ad es., stentano ad urinare in presenza
 di estranei.

La *d. terminale* è propria delle affezioni infiammatorie
 della vescica ed inoltre della calcolosi.

La *minzione iterativa* si ha nei prostatici ritenzionisti

cronici; quella *in due tempi* in caso di diverticolosi vesci-
 cale, di vescica bilobata (rara), di ernia vescicale, o di re-
 flusso vescico-ureterico; talvolta anche nei nevropatici.

L'*interruzione improvvisa del getto* può essere provocata
 da un calcolo che venga ad occludere l'orificio interno
 della vescica. Non è però patognomonica della calcolosi
 e può aversi solo per un spasmo, provocato talvolta dal
 dolore (cistiti, prostatiti acute, tromboflebiti emorroi-
 darie).

Tra i vari accorgimenti usati dai pazienti per vincere la d.,
 è interessante notare come, per mingere, i cistitici assumono, in
 genere, la posizione accoccolata; i soggetti affetti da stenosi
 uretrale in senso lato ed i nevrastenici preferiscono la stazione
 eretta, con il busto piegato in avanti; i calcolotici, quando il
 calcolo tende ad occludere il collo vescicale, preferiscono in-
 vece la posizione supina.

Bibliografia

- Sorrentino M., *Trattato Italiano di urologia*, I, 1957, Ed. Scien-
 tifiche, Napoli, p. 532.
 Stachler W., *Trattato di urologia*, I, 1963, Abruzzini, Roma,
 p. 13.
 Thompson G. J., in Campbell M., *Urology*, I, 1954, Saunders,
 Philadelphia, London, p. 152.

MARIO ARDUINI

DISVITAMINOSI

v. *dysvitaminose*. - I. *dysvitaminosis*. - T. *Dysvitaminose*. -
 S. *disvitaminosis*.

Definizione

Non vi è accordo unanime fra i vari AA. sul significato
 da attribuire al termine disvitaminosi, specialmente per
 quanto riguarda i rapporti fra d. e avitaminosi; la mag-
 gioranza, tuttavia, indica come d. in senso stretto quelle
 condizioni morbose nelle quali esistono i sintomi di un'avi-
 taminosi, senza che vi sia un deficit di apporto della vi-
 tamina corrispondente; tale eventualità può realizzarsi con
 vari meccanismi, ed è stata anche definita «deficienza
 secondaria»; per necessità di spazio saranno trattate solo
 le condizioni che riguardano l'uomo, tralasciando tutta
 la vastissima letteratura sperimentale sull'argomento; così
 pure non verranno trattati i sintomi di ogni singola ca-
 renza, rimandandosi per essi al capitolo sulle avitaminosi.

Patogenesi

Per quanto riguarda il meccanismo con cui queste con-
 dizioni si producono, possiamo distinguere vari tipi di d.

1. *Disvitaminosi da antivitaminine*. - È un'eventualità che
 va divenendo sempre più frequente; molti dei farmaci
 antibatterici e antiparassitari, attualmente usati su vasta
 scala, agiscono in quanto si comportano come antivita-
 mine di qualche fattore del complesso B per i microrga-
 nismi. Naturalmente essi agiscono, seppure in grado mi-
 nore, come antivitaminine anche per le cellule dell'orga-
 nismo. Appartengono a questo gruppo i sulfamidici, gli
 antibiotici, l'idrazide dell'ac. isonicotinico, la cicloserina,
 la pirimetamina (usata nella terapia della toxoplasmosi),
 etc.; è quindi necessario somministrare, contempora-
 nemente a tali prodotti, anche dosi adeguate della vitamina
 che viene inibita: ad es. Vit. B₄ (e in alcuni casi anche
 Vit. PP e folati) per l'idrazide dell'ac. isonicotinico; folati
 per la cicloserina e per la pirimetamina; poiché è dimo-
 strato che talvolta viene indotta una deficienza vitaminica
 multipla, può essere opportuna la somministrazione del-
 l'intero complesso vitaminico B (anche sotto forma di
 lievito).

2. *Disvitaminosi da farmaci ad azione devitaminizzante*
non specifica. - Anche questa è un'evenienza frequente,
 anzi molto più frequente di quanto non si ritenga di solito.

L'azione devitaminizzante degli antibiotici è dovuta in parte a questo meccanismo; tali sostanze, infatti, specie se introdotte per bocca, provocano modificazioni della flora intestinale e quindi deficiente o assente produzione nell'intestino di varie vitamine del complesso B o della Vit. K, fattori alla cui produzione da parte della flora intestinale viene attribuita grande importanza per coprire il fabbisogno dell'organismo. Inoltre agiscono in tal senso gli oli minerali usati come lassativi e che, agendo come solventi delle vitamine liposolubili (A, D, E, K), ne ostacolano l'assorbimento; i purganti anche non oleosi, se usati esageratamente, poiché, attraverso la diarrea, impoveriscono l'organismo di vitamine; infine la tiroxina, che provoca un maggior fabbisogno di vitamine in genere, attraverso l'aumento del metabolismo. In questi casi, quindi, non si determina una deficienza di una data vitamina, ma l'azione del farmaco è aspecifica; può manifestarsi una sintomatologia complessa, per impoverimento di parecchi fattori vitaminici, oppure può comparire una carenza ben determinata; ciò dipende dalle condizioni nelle quali si trovava precedentemente l'organismo; se, ad es., il contenuto di Vit. B₁ è già ai limiti inferiori del fisiologico, un farmaco aspecificamente devitaminizzante provocherà la comparsa dei segni di deficit di aneurina e non di altri fattori.

Vi sono inoltre farmaci che agiscono specificamente su una data vitamina, non però con azione competitiva specifica: ad es., il bismuto provoca un aumento dell'eliminazione dell'ac. ascorbico; gli antiepilettici tipo fenilidantoina, che pare inibiscano la scissione intestinale dei poliglutammati dell'ac. folico (scarsamente assorbibili) in ac. folico, provocano così abbastanza spesso una deficienza di tale acido; più raramente determinano deficit di ac. folico i barbiturici e i contraccettivi.

3. *Disvitaminosi da diete inadeguate.* - Una dieta inadeguata può non provocare da sola un'avitaminosi, ma determinare un aumento del fabbisogno di una data vitamina, e quindi affrettare la comparsa di una sintomatologia nel caso esista un'avitaminosi subclinica; così, ad es., una dieta eccessivamente ricca di glicidi provoca un aumento del fabbisogno di aneurina e può determinare la comparsa dei sintomi del beri-beri; una dieta con un eccesso di calcio rispetto al fosforo determina un aumento del fabbisogno di Vit. D, e può quindi essere la causa determinante della comparsa del rachitismo.

Un caso particolare di avitaminosi da dieta squilibrata è quello che si può osservare nella pellagra; per tale sindrome infatti hanno importanza non solo la scarsità di Vit. PP e di triptofano nella dieta (anche per l'uomo il triptofano ha significato di precursore della niacina), ma anche la presenza di particolari sostanze, come, ad es., l'ac. indolacetico che agirebbe come un'antivitamina, e che è abbondante nel mais; ciò spiegherebbe come mai l'alimentazione maidica sia più pellagrogena di altre, a parità di contenuto di niacina e di triptofano. Recentemente è stata osservata, sia nell'uomo che negli animali, l'azione pellagrogena di una dieta ricca di sorgo, che pure contiene discrete quantità sia di triptofano che di niacina: ciò è dovuto al forte contenuto nel sorgo di leucina, aminoacido che pare agisca inibendo la sintesi dei nucleotidi della niacina.

Infine l'alcolismo cronico può essere causa aspecifica di d. varie, anche se l'introduzione vitaminica alimentare è adeguata; può essere causa specifica di avitaminosi B₁, alterando il metabolismo del triptofano.

4. *Disvitaminosi da alterazioni dell'equilibrio vitaminico.* - È ormai dimostrato che ogni vitamina influisce sull'azione e sul fabbisogno delle altre: è quindi necessario che i

rapporti quantitativi tra le vitamine introdotte con la dieta o somministrate a scopo terapeutico oscillino entro dati limiti. Se tali rapporti non sono rispettati, possono comparire segni di deficit di uno o più fattori, diversi da quello introdotto in eccesso (avitaminosi da squilibrio), oppure può avverarsi un semplice impoverimento delle riserve di tali fattori nell'organismo; in quest'ultimo caso l'avitaminosi può divenire evidente in un secondo tempo, per il sovrapporsi di un'altra causa (dieta squilibrata; somministrazione di antibiotici, di chemioterapici, di purganti; diarrea; malattie infettive, elmintiasi; gravidanza; etc.).

Le avitaminosi da squilibrio presentano alcune caratteristiche fondamentali: a) perché si avverino è necessario non solo che una vitamina sia introdotta in eccesso, ma che inoltre l'organismo si trovi in stato di deficit, anche se non clinicamente evidente, per una o più altre vitamine; b) la sindrome clinica è indipendente dalla vitamina somministrata in eccesso, e dipende invece dal fattore che si trova in carenza.

Difficilmente si può provocare uno squilibrio vitaminico all'infuori della somministrazione terapeutica di vitamine (v. IPERVITAMINOSI); uno dei rari casi d'introduzione eccessiva di vitamine con la dieta è quello dell'ipervitaminosi A degli esploratori artici, dovuta all'ingestione di grandi quantità di fegato di orso bianco.

Con relativa facilità, invece, gli squilibri vitaminici possono essere di origine terapeutica; attualmente sono a disposizione del medico (e anche del pubblico) dosi enormi del tutto antifisiologiche di singole vitamine: ad es. fiale con 100 mg di Vit. B₁ (100 volte il fabbisogno giornaliero), con 5 mg di Vit. B₁₂ (5000 volte il fabbisogno), con 25 mg di Vit. D₂ (1000 volte il fabbisogno); spesso tali dosi sono introdotte ripetutamente e a lungo, sia nella cura di avitaminosi, sia nel trattamento di affezioni di altro genere (vitamine B₁ e B₁₂ per nevriti, Vit. D₂ per il *lupus vulgaris*).

Le vitamine più pericolose per quanto riguarda la provocazione di avitaminosi da squilibrio sono: la Vit. B₁, la Vit. PP, la Vit. B₆ e l'ac. folico. Si deve tener presente che molte delle avitaminosi cliniche non sono etiologicamente pure, ma sono dovute al deficit contemporaneo di vari fattori: esempi tipici sono la pellagra e il beri-beri. In tali casi la somministrazione di dosi elevate del fattore la cui carenza è più evidente può provocare avitaminosi degli altri fattori carenti (ad es., comparsa di pellagra per forti dosi di Vit. B₁ o di Vit. B₆; di nevrite per forti dosi di niacina, etc.). Particolarmente importanti dal punto di vista clinico, sia per la loro frequenza, sia per la loro gravità, sono i sintomi da carenza di Vit. B₁₂, provocati dall'ac. folico negli anemici perniciosi; essi consistono nella comparsa o nel rapido aggravamento della mielosi funicolare, caratteristica dell'anemia perniciosa; la mielosi, così provocata, è, in genere, grave e resistente alle cure (a questo proposito, v. quanto riportato a col. 1906 del I volume nella voce ANEMIE, *anemia perniciosa*).

Forti dosi di una vitamina possono anche provocare segni di deficit di un'altra, con un meccanismo diverso da quello sopra esposto, e cioè per un antagonismo specifico; così nella ipervitaminosi A è frequentissima un'ipoprotrombinemia da deficit di Vit. K.

Infine si deve tener presente che un'avitaminosi specifica può essere dovuta a deficit di un'altra vitamina; ad es. la B₆ è necessaria per la produzione di Vit. PP dal triptofano, la B₁₂ perché l'ac. folico possa essere utilizzato dall'organismo.

È quindi chiara l'importanza di mantenere sempre in equilibrio l'apporto delle varie vitamine.

Profilassi

Il capitolo delle d. in senso stretto è quindi un capitolo recente, ma in rapido sviluppo, e soprattutto di grande importanza per la pratica, poiché si tratta per la massima parte di avitaminosi iatrogene, che possono essere evitate ove si tengano presenti alcuni principi: a) non somministrare troppo a lungo farmaci devitaminizzanti; b) non usare dosi elevatissime di una singola vitamina, specie quando si sospetti una carenza latente di altre vitamine; c) quando si sia obbligati ad adottare un trattamento di uno dei tipi sopra citati, associare sempre dosi adatte di fattori vitaminici in un rapporto reciproco per quanto possibile vicino a quello fisiologico.

V. anche: AVITAMINOSI (I, 1734); IPERVITAMINOSI.

Bibliografia

- Amman P., Herwig K., Baumann Th., *Helv. Paediat. Acta*, 1968, 23, 137.
 Bichi J. P., Vilter E. W., *J.A.M.A.*, 1954, 156, 1549.
 Charconnet-Harding F., Dalglish C. E., Neuberger A., *Biochem. J.*, 1953, 53, 513.
 Davidson L. S. P., Girdwood R. H., *Lancet*, 1948, 1, 360.
 Di Mattei P., *Rif. Med.*, 1951, 65, 430.
 Elvehjem C. A., Krehl W. A., *J.A.M.A.*, 1947, 135, 279.
 Gopalan C., *Nutr. Rev.*, 1968, 26, 323.
 Guignard J., *Sem. Hôp.*, 1965, 41, 352.
 Handler Ph., *J. Lab. Clin. Med.*, 1947, 32, 428.
 Hoffbrand A. V., Necheles T. F., *Lancet*, 1968, 2, 528.
 Klipstein F. A., Berlinger F. G., Reed L. J., *Blood*, 1967, 29, 697.
 Lambert J. et al., *Sem. Hôp.*, 1970, 46, 3221.
 Leitner Z. A., *Lancet*, 1948, 1, 462.
 Luvà A., *Acta Vitamin. (Milano)*, 1970, 24, 21.
 Malaguzzi Valeri C., *Recenti Progr. Med.*, 1951, 11, 37.
 Mitolo M., *Sci. Med. Ital.*, 1951, 2, 138.
 Nixon P. F., Bertino J. R., *Amer. J. Med.*, 1970, 48, 555.
 Randon L., *Alimentation*, 1951, 39, 16.
 Rosen F., Huff J. W., Perlzweig W. A., *J. Nutr.*, 1947, 33, 561.
 Shaw E., *Metabolism*, 1953, 2, 103.
 Vilter R. W., Vilter C. F., Hawkins V., *J. Lab. Clin. Med.*, 1947, 32, 1426.
 Waxman S., Corcino S. J., Herbert V., *Amer. J. Med.*, 1970, 48, 599.
 Woolley D. W., *Physiol. Rev.*, 1947, 27, 308.
 Wright L. D., *J. Amer. Diet. Ass.*, 1947, 23, 289.

CLAUDIO MALAGUZZI VALERI

DITTERI

F. diptères. - I. Diptera. - T. Dipteren; Zweiflügler. - S. dipteros.

Ordine di insetti provvisti di due sole ali membranose (le ali posteriori sono atrofizzate e trasformate in bilancieri). Appartengono a questo ordine le zanzare, i flebotomi, i tabanidi, le mosche, etc., cioè insetti (v.) di notevolissima importanza per la patologia umana.

RED.

DIURESI

F. diurèse. - I. diuresis. - T. Diurese; Harnabsonderung. - S. diuresis.

Il termine *diuresi* in fisiologia sperimentale, e nel linguaggio clinico, viene usato per indicare, semplicemente, l'escrezione urinaria dal punto di vista quantitativo. Di per sé il termine equivale ad « emissione di urina », prescindendo, s'intende, dalla minzione (v.), che sta ad indicare, invece, l'atto fisiologico che porta allo svuotamento della vescica urinaria. Il termine d. dovrebbe quindi essere accompagnato da una indicazione che ne precisi di volta in volta il significato (ad es.: d. normale, d. provocata, d. da acqua, etc.).

Da alcuni il termine viene usato per indicare un aumento della quantità di urina emessa (il che equivarrebbe al termine *poliuria*, v. sotto): in tal caso sarebbe più corretto usare l'espressione d. abbondante, o aumento della d.

Nell'uomo adulto, normale e di peso medio, i valori della d. oscillano, di regola, tra 1000 e 1800 ml nelle 24 h (flusso medio 1 ml/min). Tali valori possono manifestare oscillazioni fisiologiche, direttamente dipendenti, ad es., dalla stagione, dalle condizioni ambientali (umidità, temperatura, etc.), dalla quantità di liquidi ingeriti, dalla dieta, dall'età del soggetto, dal peso, dall'ora, etc.

L'aumento della d. va sotto il nome di *poliuria* (v.), la diminuzione di *oliguria* (v.), la sospensione di *anuria* (v.), tenendo presente che, generalmente, vengono inquadrare sotto il termine *anuria* anche le cosiddette oligurie estreme (50-100 ml nelle 24 h).

V. anche: ANURIA (II, 490); NEFROPATIE MEDICHE; OLIGURIA; POLIURIA; RENE E BACINETTO; URINA.

REC.

DIURETICI

F. diurétiques. - I. diuretics. - T. Diuretika; harntreibende Mittel. - S. diuréticos.

SOMMARIO

Premessa (col. 486). - Diuretici tubulari (col. 486): Diuretici agenti sul segmento diluente midollare. - Diuretici agenti sul segmento diluente corticale. - Diuretici agenti sul tubulo contorto distale. - Diuretici del tubulo contorto prossimale. - Diuretici glomerulari (col. 493). - Indicazioni e usi terapeutici (col. 495).

Premessa

I *diuretici*, per definizione, sono i farmaci che aumentano l'eliminazione renale di acqua e di sostanze che, normalmente, sono in soluzione nel secreto renale: sono, cioè, quei farmaci che aumentano la quantità giornaliera delle urine.

Sarà utile la premessa che i d. validi in terapia sono quelli capaci di eliminare sodio oltre che acqua, essendo lo scopo più comune della terapia diuretica quello di eliminare gli edemi i cui liquidi sono formati da un solvente (l'acqua) e da soluti (soprattutto sodio).

All'effetto diuretico si può pervenire per azioni di farmaci sulle due funzioni fondamentali del rene: la *filtrazione glomerulare* e il *riassorbimento tubulare*. È possibile ottenere pertanto un aumento della diuresi aumentando la filtrazione glomerulare o riducendo il riassorbimento tubulare.

I d. più validi sono quelli che agiscono con il meccanismo della riduzione del riassorbimento tubulare. Tenuto conto, infatti, che la quantità del filtrato giornaliero glomerulare è di ca. 200 l e che, in conseguenza del riassorbimento tubulare, il volume giornaliero delle urine è solo di poco più di 1 l, è comprensibile come il meccanismo di gran lunga il più efficace sia quello della riduzione del riassorbimento tubulare: basterà, infatti, una riduzione del riassorbimento tubulare idrico dal 99% al 98% ca., perché si abbia un raddoppio della diuresi. Per avere lo stesso effetto, invece, con farmaci agenti sull'ultrafiltrazione glomerulare si dovrebbe, teoricamente, aumentare il volume del filtrato glomerulare da 200 a 400 l giornalieri.

Questo meccanismo *glomerulare* riesce utile solo in condizioni in cui la coartazione della diuresi sia conseguenza di una riduzione della portata plasmatica glomerulare, per riduzione della gittata del cuore, come nel corso di insufficienza cardiaca.

Diuretici tubulari

Una moderna classificazione dei d. tubulari potrebbe essere basata sulla sede prevalente (prevalente e non esclusiva) d'azione, lungo la parte tubulare del nefrone.

Sono necessarie, a questo punto, nozioni fondamentali anatomofunzionali sul nefrone e, particolarmente, sul *nefrone tubulare*. Le unità anatomofunzionali del rene sono i *nefroni*: ogni rene ne contiene ca. 1 milione. Le parti che costituiscono il nefrone sono: il *glomerulo* (arteriola afferente ed efferente), contenuto nella capsula di Bowman; il *tubulo contorto*

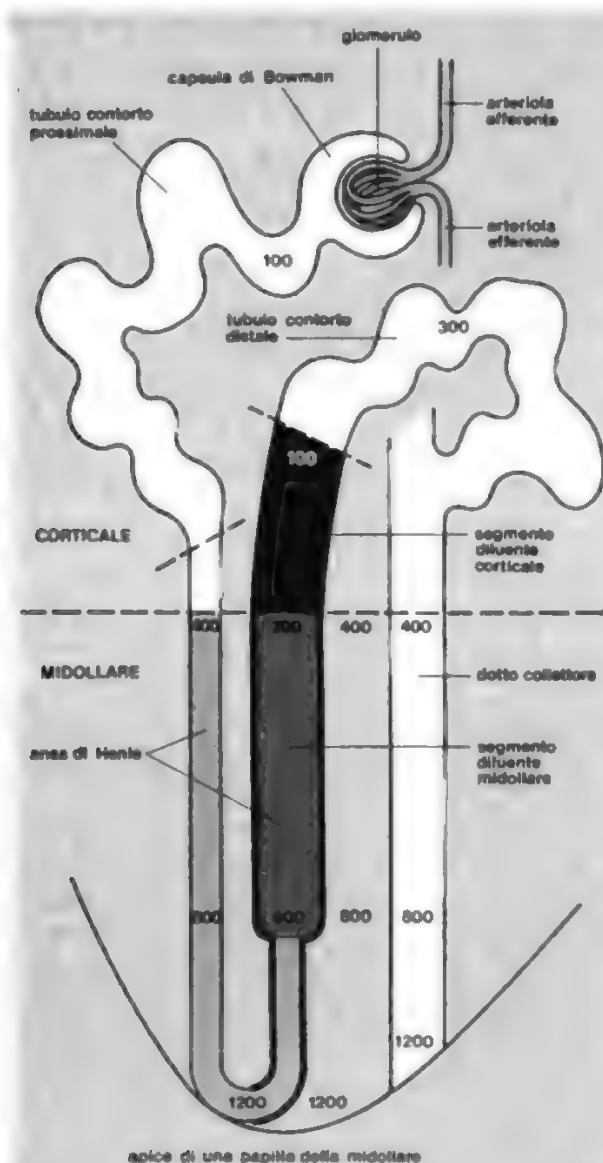


Fig. 1. Nefrone tubulare. Le cifre indicano in mOsm le variazioni più cospicue dei valori osmolari dell'urina tubulare nelle varie porzioni del nefrone e nello spazio interstiziale. Con mOsm (milliosmole) si indica la millesima parte dell'osmole; l'osmole (Osm) è l'unità di misura dell'osmolarità e dell'osmolalità ed è la pressione osmotica di una mole di soluto in 1 l di soluzione o in 1 kg di solvente puro. La mole o grammomolecola è la quantità in grammi di una sostanza pari al suo peso molecolare. L'osmolarità è la pressione osmotica di un soluto in 1 l di soluzione; l'osmolalità è la pressione osmotica di un soluto in 1 kg di solvente puro. La pressione osmotica di una soluzione (dipendente dal numero di particelle, molecole o ioni del soluto disciolto nella soluzione) è la pressione idrostatica che bisogna applicare ad una soluzione (contenuta in un recipiente e separata dall'acqua da una «membrana semipermeabile») per prevenire che l'acqua passi attraverso la membrana semipermeabile nella soluzione.

prossimale; l'ansa di Henle; il tubulo contorto distale; il dotto collettore (glomerulo, tubulo contorto prossimale e tubulo contorto distale sono disposti nella parte corticale renale; ansa di Henle e dotto collettore vengono a trovarsi nella parte midollare). L'ansa di Henle è formata da una *branca discendente* e da una *branca ascendente*; la branca ascendente viene ancora distinta in *parte interna*, *parte esterna* (o segmento diluente midollare) e *tratto corticale* o segmento diluente corticale (fig. 1).

La parte ascendente dell'ansa, che s'inizia subito dopo il ripiegamento, è impermeabile all'acqua; in essa può avvenire solo il riassorbimento del sodio. L'osmolarità delle urine va, quindi, man mano diminuendo nella branca ascendente e man mano aumentando (per l'immissione di sodio) in quella discendente.

A livello del segmento diluente corticale si raggiunge la massima diluizione delle urine (100 mOsm: v. fig. 1). Nel tubulo contorto distale, invece, ricomincia il riassorbimento di acqua, che continua poi nel dotto collettore: l'urina riprende pertanto a concentrarsi raggiungendo a livello dello sbocco del dotto collettore la massima concentrazione (1200 mOsm).

L'urina definitiva (se non esistono interferenze dell'ormone antidiuretico) assume la stessa concentrazione del liquido interstiziale circostante. Fini meccanismi regolano l'osmolarità del liquido interstiziale che circonda il dotto collettore. L'ormone antidiuretico (ADH) rimuove la «barriera» al passaggio di acqua dal dotto collettore nel liquido interstiziale. ADH in quantità normale permette alle urine, molto diluite, del dotto collettore, con semplice meccanismo osmotico, di passare nel liquido interstiziale per concentrarsi fino a raggiungere l'osmolarità del liquido interstiziale (ca. 1200 mOsm). In deficit di ADH (come avviene nel diabete insipido) permane una «barriera» al riassorbimento di acqua dal dotto collettore, per cui le urine non vengono a concentrarsi e la quantità quotidiana raggiunge altissimi livelli.

Nel tubulo contorto prossimale avviene il riassorbimento di ca. l'80-85% del filtrato glomerulare senza variazioni di concentrazioni rispetto al plasma: si ha un riassorbimento attivo del sodio e del cloro (seguito da assorbimento passivo di acqua), riassorbimento del potassio e dei bicarbonati.

A regolare il riassorbimento del sodio a questo livello pare prenda parte un presunto «fattore III», di natura non ancora identificata, e secondo alcuni di natura ormonale (*ormone natriuretico*). Il riassorbimento del sodio nella branca ascendente dell'ansa di Henle è influenzato dall'aldosterone, più decisamente, pare, nel tratto corticale. Il riassorbimento del sodio è, soprattutto, regolato dall'aldosterone a livello del tubulo contorto distale, dove segue anche un riassorbimento di acqua; con l'aumento dell'assorbimento del sodio, l'aldosterone induce a questo livello anche un aumento dell'escrezione del potassio.

Uno dei più fini meccanismi della complessa funzione renale è la *barriera al riassorbimento dell'acqua*, non rimovibile come nella branca ascendente dell'ansa di Henle o rimovibile, come a livello del collettore (ad opera dell'ADH).

I d. «tubulari» di attuale più comune uso clinico possono essere, secondo moderne vedute, classificati, conformemente la sede prevalente di azione, in:

a) d. agenti prevalentemente sul segmento diluente midollare (parte del tratto midollare della branca ascendente dell'ansa di Henle);

b) d. agenti prevalentemente sul segmento diluente corticale (tratto corticale della branca ascendente dell'ansa di Henle);

c) d. agenti prevalentemente sul tubulo contorto distale e sul dotto collettore.

Il meccanismo d'azione dei d. del 1° gruppo è quello dell'inibizione del riassorbimento del sodio a livello del segmento diluente midollare (parte indicata in «grigio-medio» nella fig. 1): mancando il riassorbimento del sodio a questo livello, viene a mancare l'arrivo del sodio nella branca discendente e non si ha più l'alta concentrazione osmolare necessaria perché si abbia una corrispondente concentrazione delle urine (viene, cioè, compromesso il meccanismo della concentrazione controcorrente).

I diuretici del 2° gruppo agiscono ugualmente inibendo il riassorbimento del sodio, ma, avvenendo l'inibizione a livello del tratto corticale ascendente dell'ansa di Henle (con valori osmolari più bassi; fig. 1) viene compromesso solo in parte il meccanismo della concentrazione controcorrente.

Per azione dei d., sia del 1° che del 2° gruppo, aumenta non solo l'eliminazione del sodio, ma anche quella del potassio: è per questo che i d. appartenenti a questi due gruppi hanno avuto il nome di *saluretici*.

Alcuni dei d. del 3° gruppo (*spironolattone*) agiscono con meccanismo conosciuto (inibizione dell'azione dell'aldosterone a livello dei recettori nel tubulo contorto distale e nel tubulo collettore); altri (*triamterene*) con meccanismo non ancora chiarito (si sa solo che aumenta a livello del tubulo distale la permeabilità al Cl).

Ai d. del 1° gruppo appartengono: la *furosemide* e l'*ac. etacrinico*; ai d. del 2° gruppo: i *tiazidi* e i *tiazidosimili*; ai d. del 3° gruppo: lo *spironolattone*, il *triamterene* e l'*amiloride*.

Altri d., come i *mercuriali* e l'*acetazolamide* (v.), o d. ad azione molto modesta, come i *d. osmotici*, possono, in base alla precedente classificazione, riguardante sede e meccanismo d'azione, essere inseriti come appresso:

1) i *mercuriali*: agiscono prevalentemente sul segmento midollare della branca ascendente dell'ansa di Henle o, forse, anche su tutte le varie parti del nefrone tubulare; bloccano i radicali sulfidrilici di vari enzimi interessati nel meccanismo di riassorbimento del Na;

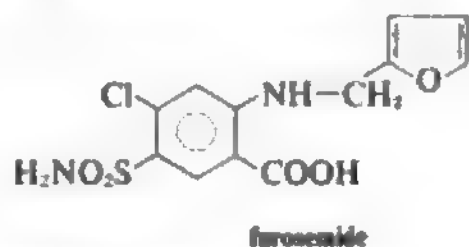
2) l'*acetazolamide*: agisce, soprattutto a livello del tubulo prossimale, con l'inibizione dell'anidrasi carbonica (v. sotto);

3) i *d. osmotici* (mannitolo, composto non riassorbibile, e urea, parzialmente riassorbibile): agiscono sul tubulo prossimale.

Diuretici agenti sul segmento diluente midollare

I d. che agiscono a livello del segmento diluente midollare dell'ansa di Henle sono quelli più potenti attualmente a disposizione. L'azione su questo distretto nefronico va intesa in senso prevalente ma non esclusivo. Vanno compresi in questo gruppo, come è detto, la *furosemide*, l'*ac. etacrinico* e anche i *d. mercuriali*.

1. *Furosemide* (N.R.: Lasix). - È un d. solfonamidico non tiazidico (il gruppo tiazidico è sostituito da un derivato dell'ac. antranilico). È disponibile in forme farmaceutiche per uso orale e parenterale (intramuscolare e endovenosa). La sede d'azione è, come si è detto, il segmento diluente midollare dell'ansa di Henle.



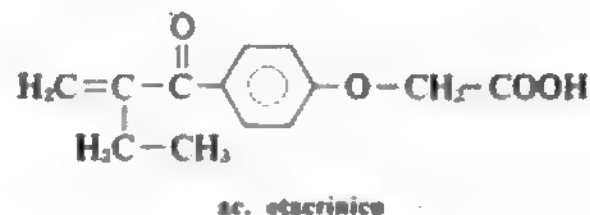
Questa sostanza blocca la capacità del rene di concentrare le urine. L'escrezione del Na⁺ può raggiungere ca. il 40% del Na⁺ filtrato: l'escrezione cloro-sodica è, quindi, prevalente; il rapporto Na/K è elevato; modesto è l'effetto sull'eliminazione dei bicarbonati. È un d. attivo in condizioni di acidosi e di alcalosi.

Nel complesso, si può dire che la *furosemide* viene ad esplicare la più alta attività natriuretica e cloruretica. Con le somministrazioni protratte può diminuire la potassiemia ed aversi lieve tendenza all'alcalosi metabolica. *In vitro* ha dimostrato di possedere anche un blando effetto inibitorio sull'anidrasi carbonica. Una caratteristica di questo d. è l'effetto rapido: compare 30 min dopo una

singola dose orale e 5-15 min dopo un'iniezione endovenosa. La durata d'azione è contenuta nell'ordine di 6-7 h (dopo somministrazione orale) e di 1-2 h (dopo somministrazione endovenosa).

Dosi elevate possono produrre una diuresi subitanea e massiva con possibili effetti indesiderabili (ipovolemia, ipotensione, alcalosi ipokaliemica ipocloremica, possibile iperazotemia, etc.); è consigliabile non superare la dose iniziale di 40 mg. Se questa dose è inefficace si può aumentare progressivamente il dosaggio sino a 600-800 mg e più al giorno (con somministrazioni ogni 6 h). La somministrazione endovenosa di alte dosi (200-400 mg), fatta lentamente in 10-15 min, per evitare sordità temporanea o permanente, può essere utile per la diagnosi di necrosi tubulare acuta, caratterizzata da grave oliguria o anuria (risposta positiva è quella che porta a più di 60 ml di urina all'ora). Nella stessa maniera delle tiazidi (v. sotto), la *furosemide* svolge azione iperglicemizzante e iperuricemizzante. La *furosemide* è un d. che si è manifestato efficace anche nel trattamento dell'edema nell'insufficienza renale cronica.

2. *Ac. etacrinico* (N.R.: Edecrin; compresse da mg 50 e fiale da mg 25). - Ha una struttura chimica diversa dalla *furosemide*. Agisce come questa a livello del segmento diluente midollare e menoma la capacità di concentrazione renale. Come i *mercuriali*, pare blocchi i gruppi sulfidrilici legati alle proteine delle cellule renali. Non ha dimostrato di inibire *in vitro* l'anidrasi carbonica. Aumenta notevolmente l'escrezione di Na⁺; l'escrezione di Cl⁻ è maggiore di quella del Na⁺. La kaliuresi esplicita dall'*ac. etacrinico* è simile a quella della *furosemide*. È un d., quindi, che induce iponatriemia, ipocloremia e ipopotassiemia ed alcalosi metabolica.



L'azione dell'*ac. etacrinico* è meno pronta ma più prolungata di quella della *furosemide*. La somministrazione può farsi per via orale o parenterale (intramuscolare ed endovenosa): per le alte dosi vengono consigliate le stesse cautele che per la *furosemide*.

3. *Diuretici mercuriali*. - Erano gli unici d. forniti di reale efficacia terapeutica, disponibili sino all'avvento dei « d. moderni ». L'azione dei d. mercuriali, come si è detto, sarebbe quella di bloccare i radicali sulfidrilici dei vari enzimi interessati nel meccanismo del riassorbimento del sodio. Sede prevalente di azione si ritiene sia il segmento diluente midollare; ma probabilmente vi sono interessate tutte le varie parti del nefrone tubulare.

Attualmente i d. mercuriali sono stati quasi del tutto superati dai d. tiazidici o tiazidosimili, i quali sono di efficacia uguale e anche superiore, ma meno tossici; al giorno d'oggi, pertanto, i mercuriali hanno solo un limitato impiego terapeutico.

I prodotti ancora impiegati sono tre, tutti per uso parenterale: il *mersalile*, il *meralluride* (N.R.: Mercurhydrin) e la *mercaptomerina*. I primi due contengono teofillina in proporzione equimolecolare. Preparati orali come la *clormerodrina* possono, spesso, provocare turbe gastro-intestinali, soprattutto diarrea. La diuresi da mercuriali è caratterizzata dalla tendenza all'ipocloremia e all'alcalosi metabolica. L'alcalosi metabolica è fattore limitante la diuresi da mercuriali: può essere corretta con la sommi-

DIURETICI

nistrazione di cloruro di ammonio, ad azione acidificante, o con la somministrazione alternata di acetazolamide, che promuovendo una diuresi di bicarbonati corregge l'alcalosi metabolica.

I d. mercuriali non hanno effetti secondari *iperuricizzanti* e *iperglicemizzanti* e forse l'unica indicazione che allo stato attuale possono conservare è la stimolazione della diuresi in soggetti (a rene integro) affetti anche da sindromi iperuricemiche o iperglicemiche.

La dose abituale di meralluride è di 1-2 ml (di una soluzione contenente 40 mg di mercurio in combinazione organica per ml) sottocute o per via intramuscolare. La via endovenosa è pericolosa e può comportare morte improvvisa da anafilassi o da fibrillazione ventricolare.

Diuretici agenti sul segmento diluente corticale

Questi d. comprendono un vasto gruppo di farmaci a struttura chimica benzotiazidica (costituita da un *nucleo benzosulfamidico unito ad un nucleo tiazidico*).

Nel nucleo benzosulfamidico non si hanno sostituzioni, tranne in alcuni casi, come nella *benzidroflumetiazide*, nella quale al posto del Cl, in posizione 6, c'è un gruppo trifluorico. Nel nucleo tiazidico, invece, si hanno sostituzioni con catene laterali di vario tipo, che differenziano una tiazide dall'altra (tab. I).

Tiazidi e tiazidosimili. - Le tiazidi sono paragonabili, per gli effetti, ai d. mercuriali; esse non differiscono fra loro per meccanismi d'azione, ma solo per l'intensità di azione, per la stessa dose.

Quanto all'intensità di azione le tiazidi possono essere distinte in tre gruppi:

- a) *ad azione modesta* (dosaggio medio: mg 100/die): idroclorotiazide e idroflumetiazide;
- b) *ad azione media* (dosaggio medio: mg 10/die): triclormetiazide, benzidroflumetiazide, meticlotiazide;
- c) *ad azione elevata* (dosaggio medio: 1 mg/die): polittiazide, ciclopentiazide.

Al gruppo delle tiazidi può essere aggiunto un gruppo di d. che, sebbene non derivino dal nucleo benzotiazidico, esplicano effetti farmacodinamici analoghi: sono i tiazidosimili, caratterizzati dalla presenza dell'anello benzoclorosulfamidico, con gruppi laterali di varia natura.

Ai tiazidosimili appartengono: il *clortalidone*, il *chinezazone*, la *clopamide* e la *mefruside* (N.R.: Baycaron).

L'azione diuretica delle tiazidi e dei tiazidosimili è, di regola, meno intensa di quella dell'ac. etacrinico e della furosemide, ma più prolungata.

Un'altra distinzione nel gruppo dei d. di tipo tiazidico può essere fatta sulla base della loro durata di azione, che può variare da poche ore a più giorni. Si possono considerare pertanto i seguenti gruppi:

- a) *d. ad azione molto breve* (4-6 h): furosemide;
- b) *d. ad azione breve* (6-12 h): clorotiazide;
- c) *d. ad azione intermedia* (12-18 h): benzidroflumetiazide, ciclotiazide, idroclorotiazide;
- d) *d. ad azione lunga* (24-36 h): idroflumetiazide, polittiazide, triclormetiazide;
- e) *d. ad azione lunghissima* (2-3 giorni): clortalidone.

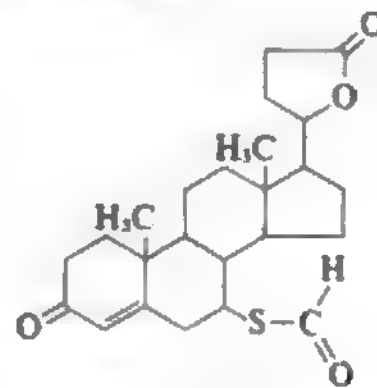
Diuretici agenti sul tubulo contorto distale

I d. agenti primariamente a livello del tubulo contorto distale e del tubulo collettore sono detti *antikaliuretici*, in quanto vengono ad esplicare un'azione di risparmio sul potassio.

Gli *antikaliuretici* sono tre d.: lo *spironolattone*, il *triamterene* e l'*amiloride*.

1. **Spironolattone.** - È uno steroide sintetico con un gruppo « spirolattonico » in posizione 17. Il prodotto im-

piegato in terapia è un derivato tioacetilico, in commercio con il nome di Aldactone®.



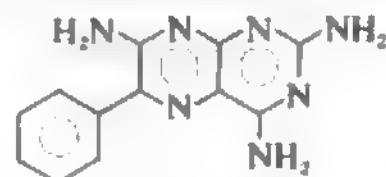
spironolattone

Lo spironolattone è un antagonista competitivo dell'*aldosterone*; per questa azione specifica esso limita la sua azione sulle aree di attività dell'*aldosterone* (tubuli distali e collettori). L'*aldosterone* esplica una duplice azione: 1) determina il riassorbimento del sodio nel tubulo distale; 2) promuove il riassorbimento del sodio in scambio col potassio e anche (in una porzione più distale del tubulo) con l'idrogeno.

Lo spironolattone antagonizza i due effetti e determina aumento dell'escrezione di sodio e ritenzione di potassio e diminuisce la secrezione di idrogeno. L'effetto non è proporzionato alla dose e necessita, per evidenziarsi, di un periodo di latenza di alcuni giorni (2-4). L'azione è modesta in soggetti normali in cui la secrezione aldosteronica non è alta. Lo spironolattone non blocca l'escrezione di ac. urico, né ha azione iperglicemizzante; sono stati invece descritti effetti secondari di tipo estrogeno (ginecomastia nell'uomo e meno-metrorragia nella donna). V. anche: SPIRONOLATTONI.

L'indicazione clinica principale è l'*iperaldosteronismo secondario* di soggetti con scompenso cardiaco refrattario o con cirrosi ascitica o con sindrome nefrosica.

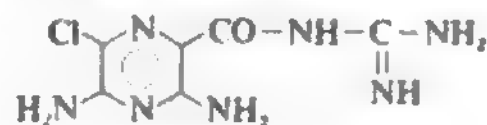
2. **Triamterene** (v.). - È un d. che aumenta l'escrezione del sodio e porta a ritenzione di potassio, ma non è un antagonista dell'*aldosterone*; agisce, infatti, anche nell'animale surrenectomizzato. È considerato un farmaco che esplica effetti opposti a quelli dell'*aldosterone*. Essi si manifestano dopo alcuni giorni di trattamento.



triamterene

Il triamterene (N.R.: Triamteril; compresse da mg 50, dose media 200 mg) si associa vantaggiosamente ai d. tiazidici. L'associazione è giustificabile (per un rinforzo dell'azione) anche con lo spironolattone.

3. **Amiloride.** - È un nuovo agente diuretico « antikaliuretico ». Come il triamterene non svolge un antagonismo competitivo verso l'*aldosterone*. L'azione sembra più potente di quella degli altri d. dello stesso gruppo. Possiede pure un effetto ipotensivo.



amiloride

Diuretici del tubulo contorto proximale

1. **Diuretici osmotici.** - Sono sostanze che, somministrate ad alte dosi, vengono filtrate dal glomerulo ma non sono

riassorbite dal tubulo. Esse determinano la diuresi impedendo il riassorbimento dell'acqua, e di conseguenza degli elettroliti, a livello del tubulo prossimale. Ai fini della diuresi osmotica non è importante la natura delle particelle del soluto, ma il numero; molecole, infatti, di natura diversa (come il glicoso, il sorbitolo, il mannitolo, il solfato di sodio, il cloruro di sodio, l'urea, la creatinina, etc.), quando sono escrete in quantità osmolari comparabili, esplicano lo stesso effetto diuretico. L'attività osmotica di 1 osmole di glicoso (≈ 180 g) è uguale a quella svolta da 1 osmole di urea (≈ 60 g) o di mannitolo ($\approx 182,17$ g). L'attività diuretica di un soluto è ovviamente più efficace se esso non viene assorbito per nulla lungo il nefrone, come ad es. il mannitolo.

Il d. osmotico più usato è il mannitolo. Si somministra per via endovenosa a dosi medie di g 12,5-25, alternando 1-2 giorni di trattamento con 2-3 giorni di riposo. Dosi alte (più di 100 g), per l'effetto osmotico a livello del sistema vascolare, possono portare ad aumento del volume circolante con possibilità d'insorgenza di edema polmonare. La somministrazione prolungata di mannitolo può indurre anche lesioni del tubulo renale (nefrosi da mannitolo), in genere reversibili.

Altra sostanza usata come d. osmotico è l'urea.

2. *Diuretici inibitori dell'anidrasi carbonica.* - Il farmaco più rappresentativo fra gli inibitori dell'anidrasi carbonica è l'acetazolamide (N.R.: Diamox) che può considerarsi il capostipite della moderna terapia diuretica.

Nei tubuli renali avviene diffusamente lo scambio fra ioni idrogeno e ioni sodio. Gli idrogenioni si formano dall'idratazione dell'anidride carbonica ad ac. carbonico, reazione catalizzata dall'anidrasi carbonica. L'acetazolamide blocca la disponibilità di H^+ e ostacola la possibilità dello scambio ($H^+ - Na^+$), attraverso cui si realizza normalmente il riassorbimento dei bicarbonati. L'uso di questi d. porta ad *acidosi metabolica*. In passato erano impiegati, per questa azione secondaria, nella terapia con d. mercuriali (che producono *alcalosi*) per rinforzarne l'azione. Attualmente un'indicazione dell'acetazolamide è il trattamento del glaucoma cronico, per il fatto che la formazione dell'umor acqueo nell'occhio dipende dall'*anidrasi carbonica*. La somministrazione è per via orale, alla dose singola media giornaliera di 250-375 mg, alternando 2-3 giorni di trattamento con 1-2 giorni di intervallo. Per l'impiego dell'acetazolamide nello scompenso cardiaco, v. CUORE.

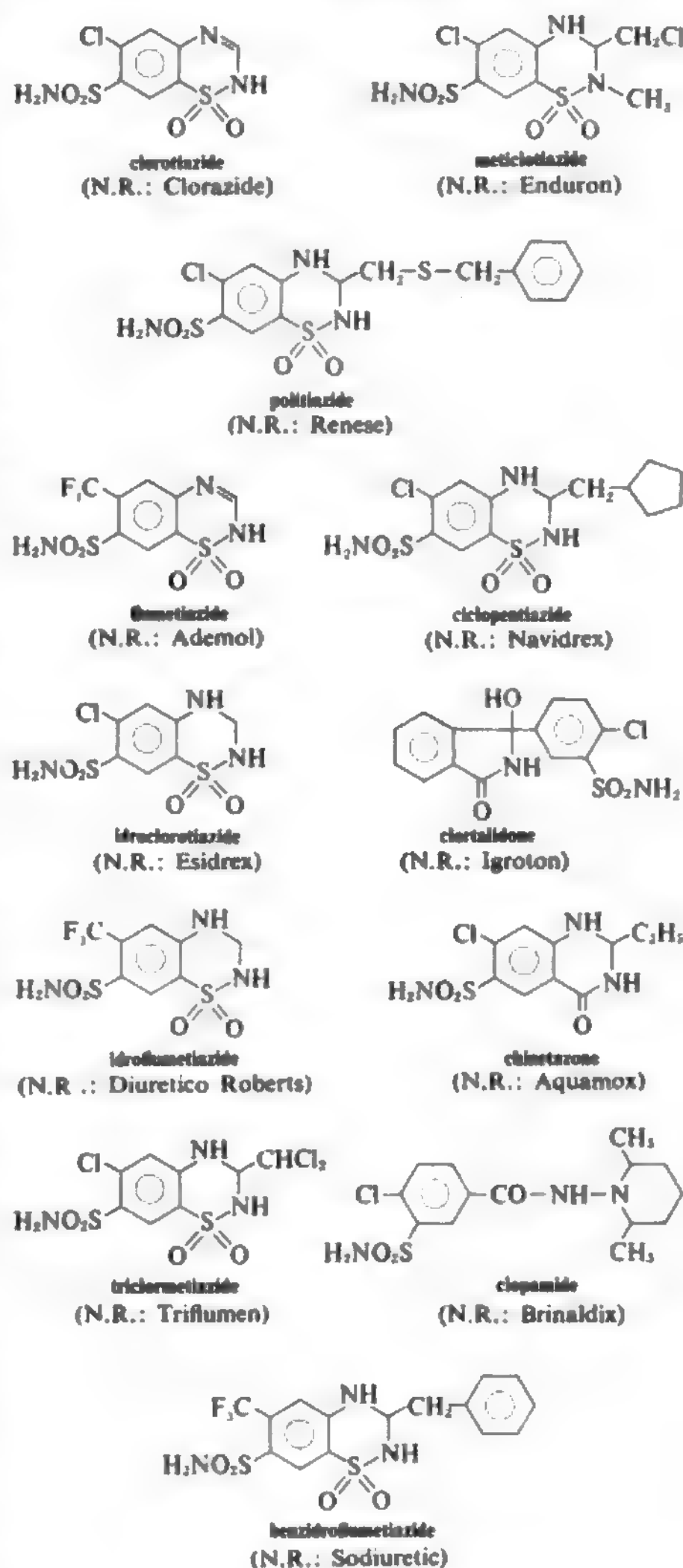
Fra i d. del tubulo prossimale vengono anche compresi l'acqua e le soluzioni ipotoniche.

Diuretici glomerulari

Normalmente è impossibile aumentare il filtrato glomerulare sino a valori capaci d'indurre una considerevole azione diuretica. Il filtrato glomerulare può essere aumentato in maniera da dare effetti sulla diuresi solo quando una causa (comunemente quella circolatoria) ne induce una cospicua riduzione funzionale.

A tal riguardo possono migliorare la diuresi (ma non andrebbero considerati *veri d.*): 1) i farmaci che agiscono sulla pressione arteriosa; 2) i farmaci che aumentano la gittata sistolica (glicosidi cardiaci). Per alcuni di essi (strofanto) è stata ammessa anche un'attività diuretica diretta tubulare. Digitale e digitalici, oltre ad aumentare la velocità di circolo, aumentano la pressione idrostatica della « rete mirabilis » e, riassorbendosi gli edemi (per la diminuzione della pressione venosa), diminuiscono la pressione oncotica e migliorano la diuresi; 3) i farmaci ad azione vasodilatatrice sul distretto vascolare renale, come le basi puriniche. La *teofillina*, la *teobromina*, la

TAB. I. STRUTTURA CHIMICA DEI DIURETICI TIAZIDICI E TIAZIDOSIMILI



caffèina aumentano l'ultrafiltrazione glomerulare per aumento di vasodilatazione della superficie dializzante o, forse, con altri meccanismi; i loro effetti diuretici sono piuttosto modesti; 4) farmaci restauratori dello stato colloidale idrofilo ematico (albumina, plasma, *plasma-expanders*, etc.), detti anche d. oncotici.

DIURETICI

Indicazioni e usi terapeutici

Le indicazioni fondamentali dei d. sono: a) la ritenzione idrosalina in corso di scompenso cardiaco (v. CUORE); b) la cirrosi epatica (v.) in fase ascitica; c) la sindrome nefrosica (v. NEFROPATIE MEDICHE); d) l'ipertensione arteriosa (v.), con l'associazione di altri farmaci.

Altre indicazioni meno comuni sono: l'edema polmonare acuto (furosemide per via endovenosa); l'insufficienza respiratoria cronica.

Nel diabete insipido i d. tiazidici svolgono un'utile azione paradossa (il meccanismo non è stato ancora chiarito) e sono farmaci di elezione nelle sindromi congenite in cui la vasopressina non è efficace.

Il trattamento diuretico intensivo (furosemide per via parenterale) è anche preconizzato nell'avvelenamento acuto da farmaci (barbiturici, etc.).

La scelta del d. presuppone una valutazione delle condizioni funzionali renali ed epatiche. La durata della terapia diuretica può essere breve o lunga e, in alcuni casi, indefinita. Nel caso in cui il d. sia somministrato giornalmente, va ricordato che una diminuzione di sodio e di acqua (come nella nausea, nel vomito, nella diarrea, etc.) può portare a disidratazione e iperazotemia. La terapia diuretica non controllata può indurre effetti secondari: iponatriemia, ipokaliemia, ipocloremia, e alcalosi metabolica; effetti secondari di alcuni d., come si è detto, sono anche l'iperglicemia e l'iperuricemia.

Se la terapia diuretica, ben attuata, non dà effetti, occorre controllare l'apporto di sodio, che, somministrato in eccesso rispetto alla sua eliminazione, è frequente causa dell'insuccesso terapeutico. La diuresi intermittente (alternanza di 1-2 giorni di trattamento con 2-3 giorni di riposo), evitando l'ipovolemia dovuta alla diuresi troppo rapida, non bilanciata dal passaggio nel sangue di liquidi dagli interstizi, può dare i migliori risultati terapeutici.

Bibliografia

- Bartorelli C., Zanchetti A., *Atti Accad. Med. Lombarda*, 1963, 18, 1043.
Brest A. N., Moyer J. H., *Amer. J. Cardiol.*, 1966, 17, 626.
Gantt C. L., *Terapia diuretica*, in *Le basi razionali della terapia*, 1972, 2, n. 12.
Lattanzi A., *Clin. Ter.*, 1973, 65, 507.
Laut A. F., Wilson G. M., *Clin. Pharmacol.*, 1966, 2, 473.
Sanna G. P., *Cardiol. Prat.*, 1972, 23, 101.
Sanna G. P., *Med. Int.*, 1969, 77, 12.
Scarpioni L., *Diuresi e diuretici*, 1972, Il Ponte, Milano, bibl.

BIAGIO LOSCALZO

DIVERTICULOSI

F. *diverticulose*. - I. *diverticulosis*. - T. *Divertikulose*. - S. *diverticulosis*.

Il termine diverticolosi indica la presenza di diverticoli multipli più frequentemente localizzati in vari tratti del tubo digerente o dell'apparato urinario, nonché la concomitanza di più diverticoli in diversi distretti. Per diverticolo si intende una estroflessione della parete di un organo cavo comunicante col lume tramite un orifizio ben delimitato.

I diverticoli si trovano più frequentemente nei diversi tratti del tubo digerente (esofago, stomaco, duodeno, colecisti, tenue e colon) e dell'apparato urinario (bacinetto, uretere, vescica, uretra). Sedi più rare sono gli atri del cuore, l'aracnoide spinale, il sacco lacrimale. Il diverticolo s'inizia come una semplice estroflessione mucosa che si realizza spesso sulla guida di una cripta linfonodale, che scivola sul letto anatomico del diverticolo (tratto di migrazione) per diventare una vera e propria sacca di volume crescente, comunicante mediante un orifizio posto su un piano inizialmente verticale poi orizzontale all'asse.

Sul margine dell'orifizio si reperta frequentemente una cresta mucosa che può mascherare l'orifizio stesso. Si distinguono nel diverticolo il colletto (o peduncolo) e il sacco. Il peduncolo può essere corto e largo o lungo e stretto. I diverticoli possono avere le dimensioni di un pisello e arrivare fino a quelle di un pugno e più.

La parete ha struttura diversa a seconda della patogenesi. Essa può essere costituita da tutti gli strati che compongono l'organo, ovvero solo dalla mucosa e sottomucosa, mentre la muscolare può mancare o essere assottigliata e scomparsa. In prossimità del diverticolo si apprezza frequentemente un'ipertrofia muscolare. La cavità comunica liberamente col lume dell'organo di provenienza riempiendosi e svuotandosi regolarmente mentre talora il contenuto può ristagnare.

Per molti diverticoli si può sostenere l'origine congenita a favore della quale sta un complesso di fattori: riscontro durante lo sviluppo embriologico, familiarità, concomitanza con altre malformazioni congenite e diverticoli in altri distretti, inclusioni di tessuto eterotopico, ad es. pancreatico, nella parete della sacca di diverticoli duodenali e gastrici, etc. Per quanto riguarda i diverticoli acquisiti, si sottolinea l'importanza di due fattori concomitanti: la debolezza della parete e l'aumento della pressione endoluminale, fattori rispettivamente predisponente e determinante. La debolezza della parete dipende dalla disposizione delle fibre muscolari, da deficit muscolari, dall'iperplasia ed eterotopia di strutture ghiandolari, da lacune muscolari create dall'ingresso di vasi e di dotti (coledoco, dotto pancreatico e uretere), dalla mancanza del rivestimento peritoneale, dall'ipoplasia e atrofia o degenerazione della tonaca muscolare per processi senili e tossinfettivi, dalla presenza di tessuto adiposo e dalle sue variazioni quantitative. L'aumento della pressione endoluminale è dovuto a ristagno del contenuto, ad ostacoli dinamici da alterazioni funzionali quali incoordinazione sfinterica o da discinesie distrettuali circoscritte, nonché a stenosi infiammatorie, tumorali o da processi iperplastici (ad es., la d. vescicale nell'iperplasia prostatica). L'alterazione dinamica dell'organo in cui si origina il diverticolo può essere determinata da piccole trazioni o aderenze con organi vicini (meccanismo da trazione) mentre la pulsione è rappresentata dalle onde peristaltiche. La molteplicità dei diverticoli è frequente nell'esofago, nel duodeno, nell'uretere, nel colon, nella vescica.

I diverticoli sono frequentemente asintomatici. Possono però dare una sintomatologia evidente in rapporto al loro volume e alle numerose complicanze (infiammazioni, emorragie, ulcerazioni, calcoli, ascessi peridiverticolari, ostruzioni). Le neoplasie (ad es. quelle dell'orificio dei diverticoli vescicali) hanno un'incidenza che supera l'ocasionalità.

Va sotto il nome di *diverticolo di Meckel* (v. MECKEL, DIVERTICOLO DI) una malformazione congenita che presenta caratteri di notevole costanza, ed è dovuta a mancata involuzione del canale onfalomesenterico o canale vitellino, che unisce l'ansa vitellina dell'intestino primitivo alla vescicola ombelicale.

V. anche: DUODENO; ESOFAGO; INTESTINO TENUE E CRASSO; STOMACO; VESCICA URINARIA.

Bibliografia

- Amar A. D., *J. Urol.*, 1972, 107, 966.
Gittel R. R., *J. Urol.*, 1972, 108, 392.
I diverticoli dell'apparato digerente, in *Arch. Atti Soc. Ital. Chir.*, 77 Congr., ottobre 1975.
Seack W. W., *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1970, 63, 49.
Zollinger R. W., Zollinger R. H., *Advances Surg.*, 1971, 5, 255.

MARIELLA PEVERINI

DIVEZZAMENTO

v. sevrage; ablactation. - I. weaning. - T. Abstillen. - s. destete; ablactación.

SOMMARIO

Diversi concetti di divezzamento in senso medico e definizione (col. 497). - **Inizio del divezzamento** (col. 497). - **Termine del divezzamento** (col. 499). - **Alimenti per il divezzamento** (col. 499): *Cereali e prodotti derivati (alimenti amidacei).* - *Carni (carne propriamente detta, pollame, pesce).* - *Uova.* - *Prodotti derivati dal latte (latticini).* - *Prodotti vegetali (ortaggi e frutta).* - *Grassi alimentari.* - *Sostanze edulcoranti.* - *Condimenti.* - *Bevande.* - *Alimenti particolari dell'industria (omogeneizzati, precotti, succhi di frutta).* - **Fabbisogno energetico e dei singoli componenti alimentari nel divezzamento** (col. 505). - **Tecnica del divezzamento** (col. 506). - **Incidenti del divezzamento** (col. 513).

Diversi concetti di divezzamento in senso medico e definizione

Se il concetto di «divezzamento» appare di per sé chiaro, nel senso tradizionale esprimendo le modalità atte a «togliere il latte» al bambino a dieta latte esclusiva modificando la sua alimentazione, a chi consulti la letteratura sull'argomento risulteranno invece molte disparità di orientamenti: non solo relativamente al significato da attribuire al termine, ma anche al tempo di inizio del d., agli alimenti utilizzabili, alle modalità attuali di condurlo. Va inoltre detto, come premessa, che l'argomento ha subito, nell'ultimo ventennio, radicali modificazioni: conseguenti da un lato alle nuove acquisizioni relative alle necessità fisiologiche e psicologiche del lattante, dall'altro alle possibilità offerte dalle recenti tecnologie industriali in ambito dietetico.

In senso tradizionale, oggi peraltro poco accolto, alcuni AA. intendono tuttora per d. il passaggio dall'alimentazione esclusiva con latte di donna ad altro tipo di alimentazione, con latte di altra specie, o più solida. Sembra in realtà che, ad indicare la sostituzione, parziale o totale, del latte umano con altri latti, sia preferibile parlare rispettivamente di «allattamento misto» e di «allattamento innaturale» (meglio che «artificiale»).

Né pare opportuno intendere come d., «nemmeno come sua «anticipazione», secondo il pensiero di alcuni AA., l'aggiunta alla dieta latte esclusiva, nelle prime settimane di vita, di sostanze alimentari estranee al latte stesso (glicidi più o meno complessi, carni omogeneizzate); la metodica realizzando soltanto, come sembra ovvio, una modalità di integrazione alimentare di fabbisogni «di stimolazione dei meccanismi enzimatici digestivi. Chiariti tali concetti, ne scaturisce meglio delineata la definizione del d.: *quel periodo transitorio — occorrente in ogni lattante, quale che ne sia la specie — in cui il latte, naturale o innaturale, cessa di essere il nutrimento esclusivo; rimanendo dapprima, per sostituzione con cibi solidi diversi, l'alimento ancora preponderante; e finendo via via col divenire alimento del tutto secondario, comunque non indispensabile.*

Si tratta, in sintesi, di un sostanziale cambiamento di regime alimentare.

Inizio del divezzamento

La tradizione fissa l'epoca del d. il più tardi possibile («non prima della eruzione dei primi dodici denti» secondo Venet, 1770), consiglia tuttora allattamenti protratti oltre il 1° anno e si richiama alle abitudini (3-4 anni) dell'alimentazione al seno presso popoli primitivi e sot-

tosviluppati, i quali ovviamente, per mancanza di prodotti di rimpiazzo, non hanno d'altronde altra alternativa di nutrizione e comunque integrano il latte con altri alimenti. Ma è noto, ormai da tempo, che la dieta latte esclusiva, protratta oltre il 3° mese, è insufficiente a coprire tutti i fabbisogni del lattante. Onde si è assistito, dagli inizi del secolo attuale, ad una progressiva anticipazione del d., con introduzione di carboidrati, verdure, carni: dapprima, fino agli anni 1930-1940, nel 2° anno di vita; poi, tra gli anni 1940-1950, nel secondo semestre; infine, sull'esempio dei pediatri nordamericani, che consigliano la dieta diversificata già verso la 4°-5° settimana, iniziando il d. verso il 4° mese.

Gli attuali concetti relativi al d. precoce derivano da acquisizioni recenti.

a) Il lungo protrarsi della dieta latte esclusiva comporta, rispetto ai fabbisogni, deficienze e squilibri (v. BAMBINO, *alimentazione*), specialmente col latte umano: difetto proteico; apporto lipidico in eccesso; carenze di sali minerali, in particolare di ferro e di calcio; insufficienze vitaminiche (D e del gruppo B).

b) Sul piano dietetico, di conseguenza, è necessario un precoce apporto di carni e vegetali, i quali permettono anche di realizzare un opportuno arricchimento calorico della dieta, sì da non dover ricorrere a quantità eccessive di latte, che squilibrerebbero la razione in rapporto al fabbisogno idrico.

c) Dal punto di vista psicologico, il lattante di 3-4 mesi è già perfettamente disponibile verso esperienze nuove: curioso, non ancor sospettoso, si interessa ai colori, dimostra in vario senso preferenze di scelta, accetta gusti insoliti e l'uso del cucchiaino, abitudine che è opportuno instaurare precocemente per evitare assuefazione ai cibi esclusivamente liquidi e conseguenti difficoltà nella successiva offerta di alimenti solidi.

d) I recenti studi di fisiologia digestiva hanno dimostrato che: 1) già alla nascita sono presenti, in quantità bastevoli alle necessità, quasi tutti gli enzimi idrolizzanti le sostanze alimentari: non solo proteasi, lipasi e lattasi ma anche, sebbene in minor quantità, fermenti (amilasi, saccarasi, maltasi) capaci di scindere alimenti più complessi, costituiti da sostanze assenti nel latte; 2) la formazione di tali ultimi enzimi è stimolata dalla presenza nella dieta, e quindi, dall'offerta alimentare, dei relativi substrati (saccaroso, maltoso, amidi, proteine vegetali e delle carni), a patto però che la quantità del substrato non abbia a superare la capacità di attività idrolizzante del relativo enzima (pena, altrimenti, disturbi digestivi); 3) la migliore digeribilità del substrato è proporzionale allo stato fisico della sua massima «dispersione», che ne aumenta la «superficie di attacco» da parte dell'enzima.

e) L'industria alimentare con le nuove tecnologie ha permesso, addirittura fors'anche come incitamento, di realizzare le recenti acquisizioni della fisiologia digestiva, nella fattispecie fornendo, per il d., gli alimenti omogeneizzati, i precotti, le farine variamente modificate: prodotti dietetici i quali, per la larga diffusione commerciale e col superamento delle difficoltà di reperibilità stagionale dei relativi costituenti naturali, consentono, offerti al lattante già in periodo neonatale, di stimolarne da un lato le attività enzimatiche e, dall'altro, l'ottima digestione di alimenti che, nel passato, era possibile somministrare soltanto in epoca di vita più avanzata.

I diversi motivi esposti hanno dunque permesso di anticipare l'epoca del d. al 3° mese compiuto, di ridurne o addirittura di eliminarne gli incidenti e di farne un atto ormai privo di concrete difficoltà.

Per converso, il d. precocissimo (prima del 3° mese di

DIVEZZAMENTO

vita) non poggia su alcuna oggettiva base biologica e non ha quindi ragion d'essere.

Se, da un lato, è logico variare ad un certo momento l'alimentazione del lattante per soddisfare i suoi bisogni alimentari essenziali, è pur anche vero che fino al 3° mese la dieta latte esclusiva adempie appieno alle necessità metaboliche del lattante, con accrescimenti ottimali; ovviando anzi agli eccessi alimentari quantitativi i quali portano alla obesità. Questa, anche nel lattante, se pur appaga, erroneamente intesa come floridezza, il tanto diffuso anelito estetico delle madri di esibire il proprio figlio paffuto, costituisce una situazione almeno para-fisiologica, se non addirittura di vera patologia. Non si vede quindi la ragione, prima del limite minimo di 8-10 settimane, di sostituire il latte, anche parzialmente, con altri alimenti, pur idonei ed in proporzioni equilibrate: sostituzione che avrà invece indicazione precisa solo quando lo esigano particolari situazioni di patologia digestiva (ad es., intolleranze alimentari al latte). Né va dimenticato che il d. precocissimo, prima del 3° mese, urta spesso, sul piano psicologico e pratico, contro atteggiamenti conservatori, che non sembra opportuno travolgere: di madri non facilmente disponibili ad abbandonare una metodica alimentare semplice; di medici restii a seguire e controllare diete complicate; di familiari ancorati a regole tradizionali e pronti ad imputare ogni pur non correlato incidente ad una alimentazione inconsueta (Cruvelhier e Bocquet). Se ne conclude che *l'epoca ottimale per iniziare il d. cade al termine del 3° mese, in pratica al principio del 4°.*

Termine del divezzamento

Il d. avrà termine, attraverso la gradualità dei diversi «passaggi» dietetici (dal d. «iniziale» al «definitivo»), una volta che siano stati raggiunti gli scopi che lo hanno indotto: 1) integrare l'insufficienza qualitativa dell'alimentazione latte esclusiva, favorendo il passaggio graduale all'alimentazione dell'adulto (carboidrati sotto forma di amido; grassi vegetali; proteine delle carni; ortaggi; sali minerali; vitamine); 2) concentrare gli alimenti necessari all'accrescimento fisiologico, senza dover somministrare, proporzionalmente, liquidi in eccesso; 3) abituare il lattante al regime alimentare dell'adulto, nei diversi sapori e nella svariata consistenza, col cucchiaino al posto del poppatoio.

In caso di allattamento innaturale, il d. potrà ritenersi concluso entro l'8° mese (4 pasti, 1 dei quali di latte).

Più difficile è invece fissare la durata massima dell'allattamento al seno, dipendendo essa da situazioni varie (di ordine fisiopsicologico e di impegni di lavoro): non dimenticando che, comunque, l'allattamento rappresenta, per la nutrice, un affaticamento; che, oggidi, i lattini industriali possono ben sostituire, senza rischi, il latte umano; che il completamento dell'alimentazione diversificata è realizzato, come sopra detto, all'8° mese. Se ne conclude che il compimento del d. dall'allattamento materno può aver luogo, nei singoli casi, tra il 4° e l'8° mese.

Alimenti per il divezzamento

Cereali e prodotti derivati (alimenti umidei)

Il fabbisogno di carboidrati, nel bambino, aumenta rapidamente con l'età e già all'inizio del d., per la raggiunta compiutezza amilasica, sono utilizzabili i polisaccaridi, la cui principale fonte è costituita, per la migliore tolleranza, dall'amido dei cereali, più che delle leguminose. Dai diversi cereali (grano, orzo, riso, mais, avena, segale) vengono ricavati, a seconda del tipo di molitura, di abburattamento e della eventuale demolizione diastatica, le farine, i semolini, i fiocchi, i biscotti e le pastine.

Le moderne tecniche industriali producono, con le più diverse mescolanze ed integrazioni, una gamma svariatissima di alimenti dietetici, utilizzando anche gli attuali sistemi di precottura e di omogeneizzazione, vere conquiste in ambito alimentare.

Le farine non modificate, contenenti amido, sono di vario tipo: *bianche* (*fiori o creme*), prive di crusca; *grigie*, con una quota di crusca; *integrali*, con tutti i componenti del chicco, compreso il guscio macinato.

Tutte le farine, pur diversamente costituite a seconda del cereale di origine, contengono prevalentemente carboidrati (amido, 75% ca.), scarse proteine (10%) e minima quantità di lipidi (1-3%), con valore calorico medio di 380 kcal/100 g.

Ne deriva una premessa, da non dimenticare: tutte le farine, quale che ne sia il cereale di origine, la composizione, il tipo commerciale del prodotto edibile, pur necessarie come tappa obbligata per il d. al fine di assicurare il necessario apporto di carboidrati, rappresentano alimenti unilaterali: non devono superare il 30% della razione globale, pena sbilanciamenti alimentari. È perciò necessaria la somministrazione, in rapporto idoneo, di proteine (animali e vegetali) e di grassi. A tale scopo parecchi prodotti dell'industria dietetica sono costituiti da cereali con supplementazioni proteiche (aggiunta alle proteine vegetali di aminoacidi), per innalzarne l'«indice proteico» al fine di una migliore utilizzazione ai fini plastici.

Le *farine bianche* (*creme*), perlopiù di riso e di orzo, possono essere cotte (20 min ca.) in acqua (*farinate o pappe semplici*, al 10-12%; *mucillagini*, all'1-2%), in brodo, in latte al 3% (*decozioni latte-farinose*) o al 5-15% (*farinate al latte*). Le diverse industrie arricchiscono le farine con sali minerali (Ca, P, Fe), vitamine del complesso B, proteine del latte. Le farine bianche sono usate come «pappe» all'inizio del d. (4° mese) e, come «decozioni», anche prima; le farine grigie sono di uso più tardivo; quelle integrali, di raro consumo, sono indicate dopo il 1° anno.

Le *farine composite* (complesse, molteplici) sono miscele di farine dei più comuni cereali (ed anche di tuberosi e leguminose, quali la soia e la manioca, che è utilizzata in ambito industriale per la preparazione della «tapioca») con ortaggi (pomodori, spinaci, carote, piselli, fecola di patate, etc.), sì da compensare reciprocamente i difetti dei singoli costituenti (le leguminose sono ricche di protidi). Ne esistono in commercio, di conseguenza, moltissimi tipi: dolci (aggiunta di saccarosio, malto-destrine, cacao) e salati; bianchi e colorati per aggiunta di verdure; integrati con vitamine del complesso B, con sali minerali, con proteine; per la preparazione di mucillagini e di «pappe» in diversa concentrazione (media del 10-12%). Hanno valore calorico variabile da 350 a 430 kcal/100 g. Si usano all'inizio del d., dal 4° mese in poi.

Le *farine degradate*, denominate genericamente «alimenti diastasati», derivano dalla scissione dell'amido: *farine destrinizzate*, ridotte cioè, mediante tostatura (riscaldamento a secco), a prodotti di demolizione intermedia (eritro- e acrodestrine); *farine diastasate*, depolimerizzate cioè dal maltaggio, a seconda del grado di idrolisi subita, in destrine e maltoso in proporzioni varie. Onde i vari, specifici e più idonei nomi, rispettivamente, di *farine destrinizzate*, *destrin-maltizzate*, *maltizzate*. Vanno cotte per 10-15 min. Tali farine, facilmente attaccabili, per l'avvenuta depolimerizzazione, dagli enzimi amidosaccarolitici, non sono veri e propri prodotti del d., essendo utilizzabili, quelle destrin-maltizzate, anche in età neonatale, per la efficienza della isomaltasi. Sono spesso addizionate, nei prodotti industriali, alle farine composite e sono integrate, anche, con sali e vitamine. Valore calorico medio di 380 kcal/100 g.

Le *farine latte* sono alimenti in polvere costituiti da carboidrati (amido, destrine, maltoso) per il 70-80% e da latte in polvere (10-12%), perlopiù con aggiunta di sali e vitamine e, talvolta, di proteine e di grassi, dei quali sono carenti. Costituiscono pertanto alimenti squilibrati, da usare, all'inizio del d., per 1-2 pasti, sciolte in acqua (o meglio in latte diluito a metà, per bilanciare le carenze), alla concentrazione del 15-20%. Cottura variabile per 5-20 min a seconda della composizione. Valore calorico medio di 410-430 kcal/100 g. Per il gusto gradevole, rappresentano comunque un ottimo alimento all'inizio del d. Di recente sono state introdotte in commercio farine latte bilanciate nei diversi costituenti, sì da farne alimento di d. di più lungo uso.

I *semolini* (granelli di cereali, perlopiù riso e grano, frantumati in modo grossolano dalla macinazione) sono usabili già dal 4° mese, in latte o brodo, alla concentrazione dell'8-10%; integrati o meno, stante lo sbilanciamento qualitativo, con proteine, sali e vitamine, richiedono cotture di 15-20 min. Alimenti di largo consumo nel d., hanno valore calorico di 360-390 kcal/100 g.

I *fiocchi* (chicchi di cereali, perlopiù riso e avena, mondati dalle glumelle, sottoposti a vaporizzazione e schiacciati) si usano in latte o in brodo, dal 5° mese, alla concentrazione dell'8-10%; richiedono breve cottura (3-4 min), ne esistono qualità particolari ad alto tenore proteico (g 30%) e hanno valore calorico anche elevato (400 kcal/100 g).

I *biscotti* sono costituiti da farine destrinizzate per tostatura. Ne esistono molteplici varietà: da quelli più semplici a quelli integrati con proteine animali e vegetali, disaccaridi, grassi alimentari, sali minerali (Ca, P, Fe), vitamine (complesso B; A; C; D). Sbriciolati nel latte, in sostituzione delle farine (ne esistono tipi che si sciolgono all'istante nel poppatoio), si usano già al 3° mese; a pezzi, inzuppati nel latte, verso il 5° mese; vicino ai 10 mesi possono essere sgranocchiati anche asciutti. A seconda della composizione e delle integrazioni hanno valore calorico variabile dalle 390 alle 435 kcal/100 g.

Le *fette biscottate* hanno la stessa composizione dei biscotti e si usano, sia nel tipo normale che in quello dolce, inzuppate nel latte o asciutte, in epoca di poco successiva ad essi.

I *grissini* sono usabili negli stessi tempi e modi, analogamente alla *crosta del pane* e alle *fettine di pane tostato*.

Le *pastine* sono in commercio in ricca gamma di prodotti. Per ovviare allo sbilanciamento qualitativo, stante il loro ampio consumo protratto nel 2° semestre, sono completate con proteine (glutine, latte e ovalbumina), grassi (olio, burro, tuorlo d'uovo), sali minerali, vitamine e ortaggi (spinaci, carote, pomodori). Perlopiù preparate con farina di grano, sono altresì integrate, per facilitarne la digestione e la assimilazione nelle prime fasi del d., con proteasi, amilasi, mucina gastrica. Ne esistono tipi a diversa dimensione: «triplo zero» (1 mm), «doppio zero», «zero». Hanno valore calorico di ca. 360 kcal/100 g. Di cottura più o meno rapida, si usano, dal 4° mese in poi, alla concentrazione del 10-12% o più, a seconda della densità desiderata, per la preparazione delle minestrine.

Sono definite *minestrine* gli alimenti in brodo (di carne o vegetale) nel quale siano cotti i diversi derivati dei cereali (farine nei vari tipi, semolini, fiocchi, pastine, polvere di biscotto o di grissino, fette biscottate, pane secco grattugiato), alla concentrazione desiderata, dall'8 al 15%.

Il *brodo di carne* ha valore calorico assai scarso, ma azione eccitosecretoria gastrica. È ricco di sali e di principi estrattivi. Si usa a partire dal 5° mese.

Il *brodo vegetale* ha valore calorico molto basso (10 kcal/100 g) e quota cellulosa minima, ma è ricco di sali (Fe, P, K) e di vitamine termoresistenti. Si usa a partire dal 4° mese. Alle minestrine, dopo cottura, si aggiunge olio (5 g) dal 4° mese o burro (10 g) dal 7° mese e, sin dall'inizio del d., formaggio parmigiano grattugiato (5-10 g) e un pizzico di sale.

Le *minestrine* («pappe salate») rappresentano l'alimento nuovo e basilare del d., per l'ovvio motivo della assuefazione del bambino al sapore salato, e possono essere rese più consistenti, e di più elevato valore calorico (in media 250 kcal per ogni «pappa»), con aggiunta di «passati» e di *purées* vegetali, nonché di omogeneizzati di carni e di ortaggi.

L'indagginosa preparazione domiciliare delle minestrine è resa oggi pratica e sollecitata dalla disponibilità in commercio di prodotti completi e precotti che hanno già nell'impasto il brodo e le pastine, realizzati, con ogni garanzia di controllo, da parte delle industrie di dietetica infantile.

Carni (carne propriamente detta, pollame, pesce)

Altro scopo del d. è costituito dalla necessità di somministrare tempestivamente proteine animali diverse da quelle del latte. Le carni rappresentano fonti di proteine ricche di aminoacidi essenziali, di carnitina, di fattori proteici animali (solo in parte noti; ben conosciuto il nucleotide ac. orotico), di Fe, P, K: con ovvii vantaggi per la proteinemia, per la sintesi della emoglobina, della mioglobina e di molti enzimi. Ma, fino a pochi anni or sono, prima cioè dell'introduzione della omogeneiz-

zazione degli alimenti, la carne veniva somministrata, in Italia, solo dopo il 1° anno di vita e talvolta sul finir del 2°, stante la struttura non finemente frantumabile e la conseguente limitazione della superficie aggredibile dagli enzimi proteolitici (si usava il succo di carne, erroneamente ritenuto anche oggi, secondo una tradizione difficile da sradicare, ricco di proprietà nutritive!). In altre nazioni, peraltro, si usa già da parecchi anni la carne anche nel 2° trimestre. In realtà tutte le carni, anche congelate e conservate (di specie bovina; di pollame; di pesci magri in quanto scarse di tessuto connettivo, esclusi crostacei e molluschi), purché macinate o finemente triturate e ben cotte (per facilitarne la digestione e ridurre il rischio delle parassitosi; erronea l'abitudine della «cottura» sotto vapore), possono essere tranquillamente somministrate dall'8°-9° mese in poi, al termine cioè del d.; analogamente agli organi interni degli animali da mattazione (le cosiddette frattaglie: fegato; cervello; pancreas e timo). Né sembra esistere un logico motivo per escludere i prodotti suini salati (prosciutto magro, dappima cotto) e quelli bovini e suini derivati (carni inscatolate pressate), gradevolmente sapidi e ben accetti, facilmente masticabili anche dai bambini più o meno edentuli e ben digeribili, ottimamente precotti e stimolanti l'appetito nei casi di anoressia spiccata. L'uso delle carni insaccate, per il condimento aromatico e perché troppo grasse, sarà invece più tardivo. Il valore calorico delle diverse carni è variabile a seconda della specie e dei prodotti industriali.

Uova

Il tuorlo (ricco di lipidi non contenuti nei grassi vegetali; di Fe, P, Ca, K; di vitamine A, D e del complesso B; di fattori proteici animali) è di utile somministrazione, anche giornalmente, in piccole quantità progressivamente crescenti, cotto nelle minestrine, già all'inizio del d. (4° mese). L'albume (ricco di aminoacidi essenziali) va somministrato — per la possibilità di fenomeni allergici, in realtà forse un po' esagerati nella frequenza ma comunque, anche per tale ragione, sempre cotto — più tardi, sul finire del d. (6°-7° mese), pur esso anche giornalmente, in quantità crescenti. Fino al compimento del 1° anno è consigliabile, per la migliore digeribilità, che le uova vengano somministrate cotte (con quelle di anatra e di oca non va mai dimenticato il pericolo di infezioni). Un uovo intero di gallina (peso medio 45 g) ha valore calorico di ca. 72 kcal (56 kcal il tuorlo, 16 g; 16 kcal l'albume, 29 g).

Prodotti derivati dal latte (latticini)

I *formaggi* (costituiti da paracaseinato di calcio, precipitato dalla chimosina) rappresentano altra ricca fonte di proteine, mentre la quantità di lipidi varia in funzione dei grassi contenuti nel latte di partenza (intero, a mezza crema o scremato). Nel d. sono preferibili i formaggi fermentati «magri» (ad es. il grana parmigiano-reggiano) e quelli «ipolipidici dietetici», ambedue usabili già dal 4° mese, rispettivamente grattugiati o dispersi nelle pappe salate. I formaggi più grassi (contenuto lipidico tra 30-50%), meno tollerati anche se più graditi sul piano organolettico, sono consigliabili solo nel 2° semestre. Preferibili i formaggi vaccini (rispetto ai pecorini e caprini, peraltro più sapidi); idonei, per la scarsità di lipidi, anche se poco usati, alcuni a maturazione rapida (mozzarella, scamorza; cosiddetti formaggi filati). Per l'alto valore nutritivo e per la sicurezza igienica dovuta alla doppia cottura, la *ricotta* (particolare tipo di formaggio) è ben indicata e, a torto, poco utilizzata, nel corso del d. (dal 6° mese). Il valore calorico dei formaggi varia a seconda della qualità: grana parmigiano (380 kcal/100 g), ricotta (350 kcal/100 g), mozzarelle (di mucca, 250 kcal/100 g), formaggini ipolipidici (120 kcal/100 g).

Prodotti vegetali (ortaggi e frutta)

Gli *ortaggi* (nome generico di piante o di loro parti) hanno importante ruolo nell'alimentazione del bambino. Di uso più comune nel d. sono gli ortaggi a radici (carote), a tuberi (patate), a germogli (asparagi), a fiori (cavolfiore), le ricche varietà a foglie (bietole, spinaci, cavolo) ed a semi di leguminose (fagioli, piselli, lenticchie). Si usano nel d. come ortaggi anche i frutti di varie specie vegetali (pomodori, zucchine).

Il valore nutritivo degli ortaggi varia in rapporto a diversi fattori (tipo e varietà della pianta o sua parte, grado di matu-

DIVEZZAMENTO

razione al momento del raccolto, conservazione, etc.). Gli ortaggi a tubero e a radice hanno discreto contenuto di amido; quelli a foglie e a fiori abbondano di vitamine e sali minerali; i legumi sono i vegetali più ricchi di protidi (fino al 30%), di Fe e P, di vitamine (C, complesso B, provitamina A). Tutti gli ortaggi hanno alto contenuto di sali minerali (Fe, Cu, Zn, Mg), di grande importanza metabolica. La più «meno» abbondante quota di cellulosa e di pectine (carote, zucche gialle) ne fa ottimi alimenti adsorbenti, utilissimi regolatori della funzionalità intestinale, sia nelle diarreie che nella stipsi. Nella preparazione dei brodi vegetali, peraltro, si ha perdita pressoché completa della quota cellulosa e anche di quella calorica, conservate invece con la «precottura» industriale.

Il *passato di vegetali* si prepara con ortaggi singoli (patate o carote «zucca gialla») «molteplici» (legumi, zucchine, spinaci, bietole, etc.), cotti per oltre 2 h in poca acqua fino a spappolamento e passati in colino finto o negli appositi apparecchi di uso domestico. Valore calorico: passato di patate 80 kcal/100 g; di carote 45 kcal/100 g; di zucca 9 kcal/100 g.

La *purée di vegetali* è di composizione identica: si differenzia dai passati per l'aggiunta a questi di latte (50 ml), facendo cuocere ulteriormente per 10-15 min, aggiungendo burro (5 g), formaggio grana grattugiato (10 g) e salando. Valore calorico: *purée* di patate 150 kcal/100 g; di carote 110 kcal/100 g. Il valore calorico dei passati e delle *purées* di ortaggi misti (è consigliabile dare preferenza alle carote) è ovviamente variabile in funzione della qualità e quantità dei singoli ingredienti.

I passati si usano dal 4° mese, le *purées* dal 5°; sia mescolati nelle minestrine, sia, meglio, separatamente (dal 5°-6° mese), come «seconda portata» del pasto. L'aggiunta di burro (e giallo d'uovo) alle *purées* serve ad integrare il fabbisogno lipidico, a insaporirle e a facilitarne la deglutizione. Ma l'abitudine alla troppo facile deglutizione delle *purées* può rendere più difficoltosa, in prosieguo di tempo, l'alimentazione più solida.

La *frutta* costituisce parte integrante del d., per il ricco contenuto di vitamine, di sali «di cellulosa». La frutta acidula (agrumi, mele, pere, pesche, susine) «alcuni tipi di quella zuccherina (banane) sono utilizzabili già all'inizio del d. (4°-5° mese), mentre la amidacea (castagne) è di uso più tardivo «quella oleosa (noci, mandorle) trova indicazione solo nella 3ª infanzia. È preferibile la frutta fresca: grattata o frullata.

Alla frutta cotta sono ormai preferibili i prodotti dietetici industriali (omogeneizzati). Il valore calorico della frutta è variabile a seconda del tipo: quello della frutta acidula non supera 50 kcal/100 g; la banana contiene 100 kcal/100 g.

Grassi alimentari

L'olio di oliva (ricco di acidi oleico monoinsaturo e linoleico, acido grasso essenziale; 890 kcal/100 g), durante il d., è meglio tollerato del burro (ricco di acidi palmitico e stearico; 760 kcal/100 g) che, pur contenendo maggior quantità di vitamine A e D, si usa al termine del d. stesso, oltre il quale 1/3 dei grassi deve essere di origine animale. Nei primi periodi del d., e con particolari indicazioni per patologia (insufficienza pancreatica, deficit di assorbimento intestinale), possono essere utilizzati anche altri oli vegetali (arachide, sesamo, soia, etc.) spesso miscelati, ricchi di acidi grassi polinsaturi, idrolizzabili ed assorbibili più rapidamente «facilmente». Alcune preparazioni industriali di olio sono arricchite con vitamine. Olio e burro, durante il d., saranno somministrati sempre crudi: i cibi fritti sono concessi nel corso del 2° anno.

Sostanze edulcoranti

Il saccarosio (400 kcal/100 g), scarsamente fermentescibile, è l'edulcorante più comune del d. Il miele, ricco di acidi organici, di sali (K, P), di enzimi, con elevato potere calorico (300 kcal/100 g), dovrebbe trovare più largo uso nel d., nel 2° semestre, in piccole quantità (1-2 cucchiaini) nei singoli pasti. La polvere di cacao (497 kcal/100 g) e la cioccolata (in media 550 kcal/100 g) si possono aggiungere al latte — come «sapori» per accrescerne il gradimento, anche ai fini energetici, nei bambini anoressici — in piccole quantità, già all'inizio del d.

Condimenti

Intesi come sostanze usate per accrescere l'aroma dei cibi o per dar loro speciale sapore, e ricordando che nessun alimento

dovrà essere molto sapido, non si usano nel d. le spezie né le erbe aromatiche. Proscritto l'aceto in quanto derivato comunque dalla fermentazione alcolica, i succhi di arance e di limoni suppliscono vantaggiosamente gli estratti aromatici. I vari alimenti che lo richiedono saranno salati più o meno, a seconda del gradimento individuale (in realtà dipendente dalle abitudini familiari). L'accettazione del sapore salato, tappa fondamentale del d. sui piani organolettico e biologico, può costituire una reale difficoltà del d. stesso.

Bevande

Il fabbisogno idrico giornaliero, dal 4° al 12° mese, si aggira sui 120-130 ml/kg di peso corporeo, con variazioni da soggetto a soggetto a seconda dell'attività muscolare e della temperatura ambiente. Occorre soddisfare le necessità individuali, senza restrizioni, offrendo liquidi, fino a spontaneo rifiuto del bambino, superando il tradizionale radicato pregiudizio della limitazione idrica, durante i pasti e negli intervalli. È inutile, anzi, ovviamente, svantaggioso, al fine esclusivo di soddisfare la sete, somministrare il latte ed i succhi di frutta; bando al vino e ad ogni alcolico; proscrizione al caffè, anche decaffeinato; senza logico motivo, durante i pasti, l'offerta di tè leggero e di acqua d'orzo («caffè di cereali»), al più utilizzabili, edulcorati con saccarina, soltanto tra i pasti stessi. La bevanda di scelta è l'acqua, pura «mediominerale».

Alimenti particolari dell'industria (omogeneizzati, precotti, succhi di frutta).

1. Gli omogeneizzati. — Di carne, di ortaggi, di frutta, hanno determinato una radicale modificazione nella dietetica del d., permettendo l'introduzione tempestiva di alimenti necessari (e le conseguenti coperture dei diversi fabbisogni) un tempo irrealizzabile per motivi digestivi «di reperibilità in ogni stagione. La loro ottima digeribilità, assimilazione «tolleranza (già in età neonatale ed anche nell'immaturo), la diffusione in tutti i paesi, la relativa accessibilità anche sul piano del costo rappresentano un reale progresso nella alimentazione infantile in genere, nel d. in particolare.

L'omogeneizzazione degli alimenti è realizzata in via industriale attraverso diversi passaggi: cottura in ambiente povero di ossigeno, per evitare i fenomeni ossidativi; frantumazione delle fibre carnee e vegetali sino a particelle delle dimensioni di poche decine di micron; inscatolamento sotto vuoto del prodotto; sterilizzazione che ne assicura la purezza batteriologica.

I vantaggi connessi all'uso degli omogeneizzati sono molteplici: apporto di sostanze ad elevato indice proteico; ottima conservazione delle proprietà biologico-nutritive dell'alimento (aminoacidi essenziali); liberazione di prodotti della demolizione proteica (peptoni, polipeptidi, aminoacidi), che esercitano sulle attività enzimatiche uno stimolo secretivo, si da consentire una più precoce somministrazione successiva di carni e verdure come tali; vasta superficie di substrato alimentare, facilitante l'attività enzimatica; gradevolezza dal punto di vista organolettico; uso pronto senza necessità di cottura; perfetta dispersibilità nei liquidi e in altri alimenti semisolidi.

Quanto al grado di omogeneizzazione, questa può essere spinta al massimo (*Baby food*), si da rendere il prodotto utilizzabile fin dai primi giorni di vita, oppure in grado minore, con sola riduzione dell'alimento in piccoli frammenti (omogeneizzazione tipo junior: *Junior food*), in modo da abituare il bambino a masticare e ad apprezzare il sapore dei diversi cibi, si da farne un utile prodotto di transizione (7°-8° mese di vita) verso alimenti tritati di preparazione domiciliare.

Esistono in commercio anche gli omogeneizzati liofilizzati (frantumazione a secco in particelle più minute, inscatolamento sotto vuoto allo stato di polvere e, quindi, trattamento termico meno spinto), che presentano il vantaggio, rispetto agli omogeneizzati comuni semiliquidi, i quali debbono essere consumati entro le 24 h., della migliore conservazione, con possibilità di consumo frazionato anche in più giorni, senza rischi di inquinamento. A seconda degli alimenti costituenti, gli omogeneizzati hanno diverso contenuto protido-lipo-glicidico, ridotta quota vitaminica (tranne vitamine A, PP e B) e vario valore calorico.

Gli omogeneizzati di carni (manzo, vitello, cavallo, prosciutto, pollo, fegato, cervello, pesce), isolate o mescolate fra loro in

varia preparazione, sono comunque addizionati a piccole quantità di carboidrati e, nelle diverse varietà, ad ortaggi, cereali, grassi vegetali. Rispetto alla carne imm modificata hanno: quota proteica ridotta a metà, oppure ad un terzo nei preparati misti di carni e verdure; contenuto glicidico aumentato, specie quelli contenenti ortaggi; tenore lipidico ridotto se non arricchiti in olio. Di recente sono stati immessi in commercio anche omogeneizzati carnei cosiddetti «rinforzati», con contenuto proteico superiore e di gusto appetitoso, con notevole effetto oressizzante. Il valore calorico degli omogeneizzati, siano di carni e misti a verdure, varia tra 70 e 130 kcal/100 g; tra 120 e 130 kcal/100 g per quelli addizionati di grassi vegetali; tra 40 e 45 kcal/100 g per quelli di pesce; tra 370 e 440 kcal/100 g per quelli liofilizzati.

Gli omogeneizzati di ortaggi (verdure varie, leguminose, carote, pomodori, etc.), isolati, assortiti o addizionati con carni e cereali in varia proporzione, comportano i vantaggi della somministrazione precoce, già nel 1° trimestre, delle proprietà alimentari competenti ai diversi vegetali: non escluso, anche, l'apporto di modesti quantitativi di microcellulosa. Possono costituire dal 4° mese l'elemento base di minestrine e di loro integrazioni, o «portate» a sé stanti. Il valore calorico varia, a seconda della composizione, tra 35 e 95 kcal/100 g.

Gli omogeneizzati di frutta (mele, pere, prugne, albicocche, pesche, ananas, banane) sono in commercio in diversi tipi: frutta isolata o assortita, con aggiunta di Vit. C e di succo di agrumi. Si usano dal 4° mese, come «portate» a sé stanti. Il valore calorico varia, a seconda della composizione, tra 70 e 135 kcal/100 g. Gli omogeneizzati di frutta hanno vantaggiosamente sostituito, nel d., le «gelatine», troppo acide, ricche di zucchero e di pectina, il cui uso è indicato dopo la 1° infanzia.

2. *I precotti.* - Sono alimenti (amidacei ed ortaggi) sottoposti a cottura parziale in corrente di vapore, con tempi e temperature controllati, in modo tale che la cottura definitiva viene abbreviata a 3-5 min. I precotti «istantanei» sono invece alimenti completamente precotti, di uso immediato, stemperati in liquidi caldi o freddi. Molti precotti sono anche omogeneizzati, con ovvio giovamento per la digeribilità. Le farine precotte dei diversi cereali sono proficuamente utilizzabili, in diversa concentrazione, nel latte, fin dalle prime settimane. Dall'inizio del d. (4° mese) i vantaggi digestivi della precottura diminuiscono: restano quelli pratici domiciliari, inerenti all'abbreviazione del tempo di cottura definitiva.

Più concreti sono i vantaggi della precottura degli ortaggi (conservazione delle vitamine, dei sali, della quota calorica; trasformazione, irrealizzabile a domicilio, dello stato fisico della macrocellulosa, indigeribile, in microcellulosa, regolatrice della funzionalità intestinale), utile altresì nella pratica domiciliare per la rapida preparazione di brodi, passati e purées vegetali.

Esistono altresì in commercio precotti di frutta, associate o meno ad ortaggi, anche omogeneizzati tipo junior, di gusto gradevole, utilizzabili comunque sul finire del d. (7°-8° mese).

Il valore calorico dei precotti è ovviamente quello delle diverse sostanze alimentari costituenti.

3. *I succhi di frutta.* - Dietetici, liquidi, sterilizzati, imbottigliati, sono disponibili in molte varietà e gusti (arance, limoni, mele, pere, albicocche, pesche, pompelmi, ananas, pomodori, agrumi misti, etc.), integrati con Vit. C. Ne esistono anche tipi frullati, con maggiore valore energetico. L'uso migliore è a completamento del pasto, piuttosto che come bevande durante o tra i pasti. Il valore calorico varia da 40 a 80 kcal/100 g.

Fabbisogno energetico e dei singoli componenti alimentari nel divezzamento

Il d. adeguatamente condotto, su base scientifico-dietologica, non può prescindere dalle conoscenze dei principali fabbisogni giornalieri; ai quali, come parametri pratici di massima, il regime quotidiano deve attenersi (v. BAMBINO, alimentazione).

È consigliabile che il fabbisogno energetico giornaliero venga coperto, dai singoli costituenti alimentari, secondo la seguente ripartizione: carboidrati 55-60%; proteine 13-15%; lipidi 25-30%.

TAB. 1. FABBISOGNI GIORNALIERI DURANTE IL DIVEZZAMENTO

Quoziente Energetico (Q.E.)	110-100 kcal/kg	da 3 a 6 mesi
	100-90 kcal/kg	da 6 a 12 mesi
Carboidrati	12-15 g/kg	
Proteine	2,5-3,5 g/kg	da 3 a 6 mesi
	2-3 g/kg	da 6 a 12 mesi
Lipidi	3-3,5 g/kg	
Acqua	130-150 ml/kg	da 3 a 6 mesi
	120-140 ml/kg	da 6 a 12 mesi
Calcio	1 g	
Ferro	6 mg	
Vit. A	1500 U.I.	
Vit. D	400 U.I.	
Vit. C	50 mg	

Secondo le esigenze individuali, e controllando l'incremento ponderale in modo da evitare l'insorgenza di obesità, il Q.E. può superare i valori riferiti.

Come indicazioni pratiche, considerando le abitudini alimentari del nostro paese, è consigliabile, per l'adeguata completezza della dieta, nel corso del d., che: 1) si faccia largo uso di alimenti contenenti ferro (spinaci, lenticchie, tuorlo d'uovo, carni); 2) ci si astenga dalla tanto diffusa supplementazione di calcio, il cui fabbisogno metabolico, nel 1° anno di vita, non supera i 15 mg/kg/die, si da concludere che la sua somministrazione nella quantità di 1 g/die ne copra a iosa le necessità; 3) si arricchiscano comunque gli alimenti abituali del d. con vitamine, specialmente con la D (la cui carenza è molto comune), ma anche con le altre (A, C, complesso B), secondo i rispettivi fabbisogni: prassi oggigià estremamente facile, facendo ricorso ai numerosi prodotti industriali «polivitaminici», bilanciati in modo opportuno nei confronti del fabbisogno vitaminico giornaliero.

Tecnica del divezzamento

Il metodo corretto del d. deve attenersi ad alcune norme fondamentali: 1) introduzione graduale dei diversi alimenti, con progressione lenta nel tempo; 2) offerta, senza imposizione, dei cibi nuovi; 3) varietà delle diverse vivande; 4) opportuna presentazione delle stesse; 5) considerazione delle esigenze psicologiche del bambino.

1) L'introduzione graduale, qualitativa, dei diversi alimenti, con aumento quantitativo in tempo protratto, serve ad abituare il bambino (sul piano del gusto, della masticazione e della digestione) ai diversi cibi che costituiranno la base dietetica degli anni successivi. Non esistono, sotto l'aspetto della gradualità progressiva, tempi cronologici precisi: alcuni bambini inghiottono bene, accettano la nuova consistenza e granulosità ed imparano presto a masticare, mentre altri incontrano maggiori difficoltà; alcuni si abituano rapidamente al sapore salato laddove in altri può esser indicato salare gradualmente le pappe dolci o addolcire quelle salate; né si possono fissare, per una determinata età, quantitativi precisi, strettamente rispondenti ai canoni del Q.E., poiché l'abbondanza degli alimenti assunti dipende da situazioni variabili (appetito individuale, stato di salute, clima, attività motoria, abitudini familiari, etc.). Onde è opportuno che razione

giornaliera globale e tipo dei cibi siano « individualizzati ». È buona regola, comunque, iniziare con piccoli quantitativi dei nuovi alimenti e aumentarli progressivamente, per saggiarne la tolleranza, tenendosi pronti a modificarne qualità e quantità.

La vera rivoluzione, in ambito di d., non consiste tanto nella sua precocità, rispetto agli schemi tradizionali, quanto nel fatto che, fino a pochi anni fa, lo si doveva iniziare e proseguire a lungo termine con sole farine, mentre oggi la precottura e la omogeneizzazione delle carni e dei vegetali ha permesso di sopperire, pur nell'anticipazione, alla necessità di un fisiologico equilibrio tra i diversi alimenti.

L'amido dei cereali, con aggiunta di proteine delle carni e dei vegetali per idoneo bilanciamento, resta comunque l'elemento basilare del d., per provvedere ai fabbisogni energetici che sono in rapido aumento con lo sviluppo della motilità: ed è opportuno utilizzare miscele di più farine, in modo che le proprietà dei diversi cereali si armonizzino per renderli più equilibrati. È anche necessario che le farine siano ben cotte, giacché l'amido crudo è difficilmente digeribile in quanto le membrane cellulosiche che separano i grani impediscono l'azione dei succhi amilolitici.

All'inizio del 4° mese si sostituirà un pasto di latte con una pappa dolce e, dopo un paio di settimane, per tutto il 5° mese, le pappe (ambidue dolci o salate, oppure alternate) sostituiranno due poppate (tabb. II e III).

In caso di allattamento innaturale, se questo era a base di latte vaccino, si somministreranno pappe di farine cotte in esso (farinate al latte); se invece si era fatto uso di latte in polvere, è bene continuare ad utilizzare il medesimo per la cottura delle farine oppure scegliere una farina latte della stessa ditta produttrice, per evitare comunque intolleranza ad un nuovo tipo di latte.

In caso di allattamento naturale, che nel 2° trimestre diviene generalmente insufficiente, un paio di settimane dopo l'introduzione della prima pappa si rimpiazzerà una poppata al seno con un pasto di latte vaccino o, meglio, in polvere; e, gradualmente, verranno sostituite, con latte innaturale e pappe, le altre poppate. È preferibile sostituire con pappe le poppate del pomeriggio o della sera, che sono le ore di minore secrezione latte. La sostituzione del latte, pertanto, avverrà secondo il seguente ordine di pasti: 4°-2°-3°-1°. Tale norma, generalmente poco seguita (è d'uso perlopiù sostituire le poppate nell'ordine di 2° e 3°), è dettata da ovvi motivi fisiologici ed è validamente applicabile anche in caso di allattamento innaturale. Alla fine del d. anche il 1° pasto può essere, con vantaggio, surrogato da cibi solidi, che assicurano una colazione del mattino nutriente, equilibrata (tab. V) e di facile digestione durante i primi anni: « vi è tutto l'interesse a prolungarne l'uso il più possibile, alla stregua di quanto è abitudine nei paesi anglosassoni e nordici (ad es., la digestione dei fiocchi di cereali è più facile di quella del pane fresco che viene di norma consumato presso di noi).

Uno o due pasti di latte umano possono esser concessi fino a tutto il 6° mese, non dimenticando peraltro che i latti in polvere umanizzati possono adeguatamente sollevare la nutrice dalla fatica dell'allattamento (tabb. II e III).

Il numero dei pasti viene ridotto progressivamente: 5 al 4° mese, non più di 4 al 6° (tabb. II, III, IV). La riduzione numerica dei pasti, rispetto alla dieta latte esclusiva, è giustificata da due motivi: la quantità di alimento va progressivamente aumentando e la digestione delle farine è più lunga: le singole refezioni, di conseguenza, debbono essere distanziate, tra loro, di 4 h almeno. È consigliabile

peraltro non irrigidirsi sul numero dei pasti, opportunamente valutando, invece, l'appetito dei diversi lattanti: alcuni, costituzionalmente iperoressici o facilmente saziabili da pur piccole quantità di alimento, possono essere nutriti con 5 pasti, opportunamente refratti, fino al 12° mese; altri invece, abitualmente o transitoriamente anoressici, potranno ridurli a 3, escludendo quello delle ore 16 (merenda).

È necessario abituare il bambino ad accettare, per ogni pasto, le « portate » singolarmente offerte, per differenziarne i sapori, evitando di mescolare i diversi cibi in una unica pappa: abitudine, questa, da parte delle madri, non infrequente, sia per la fretta che urge, sia nell'intento di superare malintesi atteggiamenti anoressici, in realtà aggravati, invece, da tale biasimevole prassi. La precoce differenziazione delle singole portate, inoltre, è preparatoria al vitto dei successivi due anni, corrispondente d'altronde a quello delle età ulteriori, almeno nella nostra tradizione: « prima colazione », « pranzo » di mezzogiorno, « merenda » e « cena ».

Occorre iniziare precocemente l'uso del cucchiaino, già con i primi pasti più densi (lasciando quanto prima

TAB. II. SCHEMA DI REGIME ALIMENTARE NEL QUARTO MESE

Peso medio kg 6. Q.E. 110-100 kcal/kg. Pasti 5. Quantità totale di alimento 800-850 g

Per i primi 15 giorni, 4 pasti di latte e 1 pappa dolce

Nel secondi 15 giorni, 3 pasti di latte e 2 pappe (ambidue dolci o 1 salata)

Se il bambino è allattato al seno, almeno 1 pasto sia sostituito con latte in polvere intero o umanizzato, subordinatamente vaccino diluito a 2/3

È consigliabile iniziare (cautamente) l'alimentazione col cucchiaino, almeno nella somministrazione delle pappe

Ore: 8-15,30-23

Pasti di latte, con aggiunta di biscotti.

Ad es.: latte vaccino 100 ml (65 kcal); acqua bollita o oligominerale 50 ml; zucchero 2 cucchiaini (10 g; 40 kcal); biscotti n. 3 (15 g ca.; 60 kcal).

Oppure: latte in polvere intero o umanizzato (totale, parziale, integrato) al 13%. Cioè: 22 g di polvere (misurini 4½-5; 105-110 kcal e 130 ml di acqua oligominerale; biscotti n. 3 (15 g ca.; 60 kcal). (Sia con latte vaccino che in polvere, ogni pasto di latte + biscotti fornisce 170 kcal ca.).

Ore 11,30

Pappa dolce: farina latte 20 g in 110 ml di acqua (80 kcal ca.), con aggiunta di 30 g di omogeneizzato di carni (30 kcal ca.). Inoltre, 50 g di omogeneizzato di frutta (55 kcal ca.) o di frutta e ortaggi (50 kcal ca.). (Complessive 165 kcal ca.).

Ore 19,30

Minestrina salata: semolino o crema di riso (15 g in 130 ml di brodo vegetale (60 kcal ca.); con 5 g di olio (45 kcal), 5 g di formaggio grana grattugiato (18 kcal) e 30 g di omogeneizzato di carni. Inoltre, 50 g di omogeneizzato di frutta. (Complessive 200 kcal ca.).

Durante i pasti: acqua mediominerale non gassata; qualche cucchiaino di succo di frutta (arance, agrumi misti, mele, pere, etc. 20 g; 10 kcal ca.).

Tale regime comporta ca. 700 kcal giornaliere.

al bambino l'iniziativa di servirsene da solo, seppur malamente, ciò costituendo per lui motivo di curiosità, atta a meglio superare le difficoltà iniziali del d.) senza eccessivi timori di incidenti inalatori, ove lo si adoperi correttamente, con pazienza e oculatezza.

Il sistema della progressione lenta ■ dell'introduzione graduale dei diversi alimenti è ormai accolto e consolidato nei diversi paesi: con variazioni, ovviamente, nella scelta dei cibi e nella distribuzione dei pasti. *Qualsiasi regime è valido purché rispetti i fabbisogni.*

2) Altra regola del d. è quella di offrire i nuovi alimenti con paziente opera di convincimento, proponendoli e giammai imponendoli. L'esperienza comune, in analogia con le indagini di psicologia infantile, ha ormai dimostrato che, dopo un breve periodo caratterizzato da gusti anarchici, i bambini stessi si orientano su un proprio regime dietetico elettivo, pur variabile nei singoli individui ed anche da un giorno all'altro. L'insistenza e l'imposizione (purtroppo tanto comuni nelle madri, ansiose, iperprotettive, ancorate a schematismi dietetici perlopiù in eccesso) determina, da parte dei bambini, atteggiamenti di rifiuto dapprima, di ribellione poi, di ostilità e di negativismo

verso l'ambiente in prosieguo; e, infine, porta alle ben note e comuni anoressie, spesso di lunga durata, causa delle tanto frequenti, note e complicate situazioni familiari di nevrosi ansiosa collettiva.

3) Il senso del gusto si sviluppa precocemente: è perciò necessario fornire vivande che una opportuna e non difficile analisi, rapidamente, indicherà preferite dal bambino, tutte comunque appetibili e con sufficiente rotazione.

Si dovrà evitare la troppo facile e comoda tendenza ad adagiarsi su scelte monotone; le laboriose preparazioni casalinghe dei cibi sono oggidi egregiamente rimpiazzabili col vastissimo assortimento dei prodotti dietetici per l'infanzia, precotti: alla nutrice, oggi, non spetta altro compito che quello di esercitare un minimo di fantasia nelle scelte. La monotonia dei cibi porta alla nausea verso i medesimi e la noia determina anoressia. Si debbono ricercare sapori nuovi, per abituare il bambino ad essi, pur nella semplicità delle preparazioni, opportunamente temperando gli impegni di lavoro delle madri.

4) I nuovi alimenti debbono indurre nel bambino una sensazione di piacere, cioè una emozione gradevole e positiva: i cibi, quindi, debbono essere appetibili, di

TAB. III. SCHEMA DI REGIME ALIMENTARE NEL QUINTO MESE

Peso medio kg 6,6. Q.E. 110-100 kcal/kg. Pasti 5 o 4. Quantità totale di alimento 850-900 g

3 o 2 pasti di latte e 2 o 3 pappe (ambedue salate e/o 1 dolce)

Possono essere mantenuti ancora 2 pasti di latte umano; il latte innaturale sarà in polvere umanizzato o intero, subordinatamente vaccino diluito a 2/3 o 3/4

Alimentazione col cucchiaino (progressivamente da caffè, da dessert, da tavola)

Ore 8-15,30-23

Pasti di latte, con aggiunta di biscotti.

Ad es.: latte vaccino (110 ml; 75 kcal); acqua bollita o oligominerale 40 ml; zucchero 2 cucchiaini (10 g; 40 kcal); biscotti n. 3 (15 g ca.; 60 kcal).

Oppure: latte in polvere intero o umanizzato (totale, parziale o integrato) al 13%. Cioè: 25 g di polvere (misurini 5-6; 115-120 kcal) e 140 ml di acqua oligominerale; biscotti n. 3 (15 g ca.; 60 kcal). (Sia con latte vaccino che in polvere, ogni pasto di latte ■ biscotti fornisce 180 kcal ca.).

Ore 11,30

Pappa dolce: farina latte 20 g in 110 ml di acqua (80 kcal ca.), con 30 g di omogeneizzato di carni. 50 g di omogeneizzato di frutta. (Complessive 170 kcal ca.).

Ore 19,30

Minestrina salata: pastina o semolino (20 g in 140 ml di brodo vegetale; 70 kcal ca.), con 5 g di olio e 5 g di formaggio parmigiano grattugiato. Omogeneizzato di carni (50 g; 50 kcal) oppure formaggio dietetico ipolipidico (50 g; 60 kcal). Omogeneizzato di ortaggi (30 g; 15 kcal). Frutta: mela grattugiata o omogeneizzata (50 g; 50 kcal). (Complessive 250 kcal ca.).

Durante i pasti: acqua mediominerale non gassata; qualche cucchiaino (30 g; 15 kcal ca.) di spremuta di arancio o succhi di frutta.

Tale regime comporta ca. 900 kcal giornaliere. A seconda dell'accettazione, spontanea e non forzata, si può ridurre la quantità degli alimenti, abolirne qualcuno o, meglio, limitare i pasti a 4.

TAB. IV. SCHEMA DI REGIME ALIMENTARE NEL SESTO MESE

Peso medio kg 7,2. Q.E. 110-100 kcal/kg. Pasti 4 o 5. Quantità totale di alimento 1000 g ca.

2 o 3 pasti di latte e 2 pappe salate

In caso di 5 pasti e di allattamento naturale, non più di 2 poppate, meglio 1 sola

Il latte innaturale sarà in polvere intero o vaccino diluito ■ 3/4

In caso di allattamento innaturale, 1 dei 2 pasti di latte può essere sostituito da una pappa dolce

Ore 8-23

Pasti di latte, con aggiunta di biscotti.

Ad es.: latte vaccino (150 ml; 100 kcal); acqua bollita o oligominerale o acqua di orzo 50 ml; zucchero 3 cucchiaini (15 g; 60 kcal); biscotti n. 4 (20 g ca.; 80 kcal). (Globali 240 kcal).

Oppure: latte in polvere intero al 14%. Cioè: 28 g di polvere (misurini 5½-7; 130 kcal) e acqua bollita o oligominerale 170 ml; biscotti n. 4. (Complessive 210 kcal.).

Ore 15,30

Pappa dolce: farina latte 35 g in 170 ml di acqua (150 kcal ca.), con 30 g di omogeneizzato di carni. 50 g di omogeneizzato di frutta. (Complessive 230 kcal ca.).

Ore 11,30-19,30

Minestrina salata: pastina o semolino (20 g in 150 ml di brodo vegetale), con 5 g di olio, 5 g di formaggio parmigiano grattugiato, 50 g di omogeneizzato di verdure miste (25 kcal ca.).

Purea di patate e/o carote o omogeneizzato di verdure e cereali (50 g; 60 kcal ca.).

Omogeneizzato di carni (g 50) oppure formaggio dietetico ipolipidico (50 g). Frutta (mela o pera) grattugiata o banana (1/3; 35 kcal) o omogeneizzati di frutta (70 g). (Complessive 300 kcal ca.).

Acqua mediominerale non gassata. Succhi di frutta (50 g).

Tale regime comporta ca. 1000 kcal giornaliere. La quantità totale di alimenti può esser ridotta, mantenendo l'impostazione qualitativa, anche limitando, preferibilmente, i pasti a 4.

DIVEZZAMENTO

sapore ben accetto, opportunamente salati, evitando qualsiasi movente che susciti impressione spiacevole. In tal senso, le vivande non debbono esser né troppo calde né troppo fredde: alcune anoressie traggono origine da ustioni buccali determinate da alimenti eccessivamente caldi. Le *purées* ed altri cibi troppo asciutti provocano irritazione della mucosa faringea e portano al rifiuto: occorre renderli adeguatamente untuosi, con grassi e tuorlo d'uovo. Per converso, non si deve abituare il bambino agli alimenti di consistenza troppo molle, per evitare poi la difficoltà di far accettare cibi più solidi.

La precottura e la omogeneizzazione degli alimenti limitano oggi lo spazio e l'importanza che la puericultura del passato assegnava ai tempi di cottura degli stessi. L'opportuna cottura è comunque garanzia di igiene alimentare: prolungata per gli ortaggi, permette una migliore utilizzazione della cellulosa; più breve per le carni, serve a migliorarne la digeribilità e a distruggere batteri e parassiti animali (deve essere proscritto l'uso delle carni fresche ed anche di quelle riscaldate al vapore d'acqua); sul piano igienico, all'inizio del d., è preferibile che anche le frutta (mele, pere) siano cotte. I tempi di cottura verranno abbreviati col progredire dell'età.

5) Lo sviluppo della personalità psichica del lattante è precoce e, nel d., se ne deve tenere il massimo conto. Ogni lattante ha il proprio temperamento, e le sue reazioni al d. sono imprevedibili: alcuni accettano rapidamente, di buon grado, sapore e consistenza dei cibi nuovi; altri vi si adattano presto; altri recalcitrano o si ribellano. Occorre, da parte della nutrice, nell'offerta, un saggio atteggiamento di equilibrio: da un lato non forzature né alzar di voce né minacce; dall'altro non stratagemmi. L'anoressia nervosa reattiva (quando non si tratti, come succede spesso, di sazietà da alimenti somministrati tra i pasti) non viene dehellata né con la eccessiva acquiescenza alla bizza capricciosa, né con l'attesa ansiosa dei familiari, raggruppati a distrarre il bambino, mentre la nutrice coglie l'attimo propizio ad imboccarlo, né dal comportamento di imposizione o di intimidazione. Al limite, lungi dal fare, del pasto rifiutato, un dramma, è meglio sospendere qualsiasi tentativo alimentare, per riprenderlo — con successo facilmente prevedibile! — all'ora del pasto successivo, con digiuno peraltro completo nel periodo intervallare.

In sintesi, la nutrice, al momento del pasto, dovrà essere spassionata e dolce, risoluta ed affettuosa contemporaneamente; con mimica disposta al sorriso per infonder fiducia, accantonando preoccupazioni e nervosismo. In tal senso è noto che la bonaria ma decisa imperturbabilità delle puericultrici, verso i bambini delle collettività, regolati secondo precisi orari di refezione, porta spesso a risultati più vantaggiosi di quelli ottenibili in ambiente domiciliare. Ciò spesso accade perché le madri, spesso assillate dalla tendenza alla iperalimentazione, scambiano per anoressia la preesistente sazietà del bambino.

Infine, occorre tener conto dell'esigenze estetiche del bambino, rapidamente sviluppantisi via via che la sua attenzione si sposta verso il mondo che lo circonda. È noto che il d. è facilitato dall'abitudine del bambino a vedersi accanto la stessa nutrice, con chiare preferenze nei confronti delle diverse persone; dall'altro è dimostrata la sua predilezione per determinati colori (rosso e blu). Ne deriva l'indicazione di usare, in corso di d., utensili da pasto (cucchiaino, bicchiere, etc.) di tipi e colore graditi, in ambiente quanto possibile luminoso, aerato, gaio per opportuna scelta di tinte idonee, sia delle pareti che dell'arredamento.

TAB. V. SCHEMA DI REGIME ALIMENTARE
DA MESI 7 A 12

Peso medio da 7,8 a 9,7 kg. Q.E. 100-90 kcal/kg. Pasti 4. Quantità globale di alimento 1000 g ca.

Lo schema dell'alimentazione non cambia più, ma nella dieta debbono comparire sempre alimenti nuovi ed in quantità crescente

I pasti di latte, inizialmente 2, potranno poi esser portati ad 1 ed anche sostituiti con altri alimenti

Il bambino deve cominciare a bere col bicchiere

Il d. termina, in pratica, col 9° mese e l'alimentazione sarà da allora del tutto libera e varia, opportunamente controllando la consistenza dei cibi ed evitando la monotonia dei pasti

Progredendo il d., è accettabile che le aggiunte e modificazioni avvengano in modo empirico, senza stretta osservanza dello schema e del calcolo calorico

Ore 8

Latte vaccino intero (180 ml) ■ diluito con caffè d'orzo ■ tè, fino a 200 ml, con zucchero, miele o cacao (10 g) e biscotti, fette biscottate o grissini (10 g). Oppure, dopo i 9 mesi: crostini di pane, burro, miele; marmellate; yogurth; omogeneizzati di frutta ■ misti; tè, caffè d'orzo.

Ore 12 e 20

Minestrina: in brodo vegetale o di carne (150 ml), con semolino, pastina o fiocchi (30 g), olio ■ burro (10 g), tuorlo d'uovo (1/3), parmigiano (10 g). Oppure, dopo i 9 mesi: pastina o « piccola pasta » asciutta (50 g), con sugo di pomodoro, olio o burro, intingolo (ragù) di carne, parmigiano.

Omogeneizzato di carni 50 g (dal 7° mese del tipo junior) e, successivamente (8° mese), carne o fegato di vitello tritati (40 g) o aninelle (40 g) o pesce (60 g) magro (merluzzo, sogliola) ben schiacciato — carni, tutte, lessate — o prosciutto magro finemente tritato (25 g) o 1 uovo (dapprima solo tuorlo) ben lessato.

In sostituzione: formaggini magri o mozzarella o ricotta (25 g).

Omogeneizzato di verdure (poi del tipo junior) o purea di patate, carote, legumi, ortaggi vari (40 g).

Frutta: omogeneizzata; grattugiata; schiacciata (50 g); o succhi di frutta (100 g); marmellata o miele (15 g).

Fette biscottate; grissini; crostini di pane.

Ore 16

Meglio che il latte — spesso non gradito al bambino, eventualmente insaporito con polveri al cioccolato — frutta (omogeneizzate, frullate, marmellate, succhi); formaggini o yogurth; miele; biscotti; tè o caffè d'orzo.

Fra i pasti, acqua mediominerale non gassata; mai comunque bevande zuccherine.

Tale regime — al quale, per l'ampia variabilità qualitativa e quantitativa, non si è creduto opportuno attribuire il riferimento del corrispettivo calorico dei singoli cibi — comporta dalle 1100 alle 1300 kcal giornaliere (che superano il fabbisogno energetico globale indicato in base al Q.E.). La quantità e la qualità del regime alimentare dovrà essere pertanto « individualizzata », a seconda dell'appetito, del consumo calorico (attività motoria, clima, etc.), delle capacità digestive, delle condizioni di salute dei singoli bambini. Si può abolire — senza pregiudizio alcuno, anzi, con vantaggio, al fine di un più spiccato appetito nella refezione della sera (cena) — il pasto delle ore 16 (merenda).

Nelle tabb. II - V sono riportati alcuni schemi di regime alimentare utilizzabili come orientamento pratico nel progresso mensile del d., per tutto il 1° anno di vita.

Incidenti del divezzamento

Il d. ben condotto, con lenta progressività, non determina incidenti, riferiti nel passato più di quanto si verificano oggi: le turbe dispeptiche e le distrofie descritte nel passaggio dal latte umano a quello vaccino derivavano perlopiù da difetti di opportuno regime, qualitativo e quantitativo, o da moventi infettivi connessi; gli inconvenienti segnalati con qualche dieta esclusivamente farinacea (meteorismo, diarrea schiumosa, ipotrofia) erano la conseguenza dello squilibrio alimentare e di carenze multiple.

L'unica vera intolleranza è costituita dal morbo celiaco, ma è ormai noto che la causa di questa sindrome è rappresentata dal glutine dei cereali e non dall'amido: la gliadina, uno dei componenti del glutine, non viene assimilata ed irrita la mucosa duodenale, con grave disturbo della digestione, particolarmente dei grassi. Si tratta di un'anomalia congenita ereditaria, da intolleranza specifica al glutine e non generica alle farine: quelle di riso, mais e manioca sono ben tollerate (v. MALASSORBIMENTO, SINDROMI DA).

È opportuno che i medici siano prudenti prima di far diagnosi di intolleranza alle farine (con errori dietologici conseguenti, spesso non lievi). In realtà alcune « piccole intolleranze » possono verificarsi al momento di somministrazione delle prime pappe farinacee (meteorismo, feci più abbondanti e schiumose) o dei primi ortaggi (scariche più frequenti). Questi inconvenienti erano più frequenti all'epoca in cui non si usavano le farine diastasate e quando la preparazione domiciliare non raggiungeva i livelli di cottura di quelle oggi precotte; e, analogamente, la odierna omogeneizzazione delle verdure, trasformando la cellulosa in microcellulosa, ovvia alle turbe inerenti. Occorre comunque sorvegliare le reazioni digestive al momento di somministrazione delle prime pappe (usando ad es. farine prive di glutine e verdure omogeneizzate anziché cotte a domicilio) e rispettare, in ogni caso, l'equilibrio alimentare. Anche una quantità eccessiva di proteine delle carni, attraverso gli omogeneizzati, può determinare abnormi processi putrefattivi intestinali.

Gli « incidenti tossici » da sospensione del latte umano, descritti nella vecchia letteratura, si osservano sempre più di rado; si trattava in realtà di enteriti tossiche, perlopiù in immaturi con infezioni latenti, di interpretazione patogenetica comunque difficile. Oggi, nonostante la grave riduzione dell'allattamento al seno, la mortalità dei piccoli bambini per malattie intestinali è diminuita in tutti i paesi, pur essendosi sempre più diffusa la prassi del d. precoce. Tale fausto fenomeno deve essere logicamente correlato al miglioramento dell'alimentazione, sia come qualità dei cibi che come semplicità e sicurezza d'impiego. Anche sotto l'aspetto dell'igiene i moderni progressi della tecnologia dietetica (con i prodotti omogeneizzati a sterilità controllata) hanno contribuito a realizzare il d. con maggior facilità e con minor incidenza di rischi.

Oltre alle già ricordate anoressie reattive, evitabili con idonea tecnica di d., un rischio in effetti non grave, ma da ricordare, in corso di d., è quello dell'insorgenza di uno stato di obesità, stante l'ottima digeribilità e la gradevolezza degli attuali prodotti dietetici, tanto accettati ai bambini quanto stimolanti le madri a somministrarne quantità eccedenti i fabbisogni alimentari. L'obesità, anche in età evolutiva, è comunque dannosa. Sembra inoltre probabile, in base a risultanze di fisiologia sperimentale, che le abitudini iperoressiche in età infantile vengano mantenute anche dall'adulto.

Più nebulosi appaiono gli incidenti psichici inerenti ad un d. mal condotto. È ben comprensibile come la brusca interruzione coatta dell'allattamento al seno giochi sfavorevolmente sullo psichismo della madre, rappresentando una spiacevole frattura nel rapporto materno-filiale: è probabile che, analogamente, incida sullo psichismo del bambino, tanto più quanto più precocemente venga iniziato il d. Si tratta di un problema di psicologia infantile di vivo interesse attuale. Sembra possibile che un d. troppo precoce e mal condotto determini ripercussioni rilevanti sulla formazione del carattere e del comportamento sociale del bambino, almeno negli anni immediatamente successivi. Le probanti indagini sperimentali non trovano però, al momento, un'attinenza obiettiva alla specie umana.

V. anche: ALLATTAMENTO (I, 1263); ALIMENTI (I, 1121); BAMBINO (II, 1888).

Bibliografia

- Auricchio S., *Prospet. Pediat.*, 1971, 2, 147.
Bulgarelli R., *Compendio di puericoltura*, 1973, Universo, Roma.
Burgio G. R., *30 Giorni Med.*, 1972, 8, 4.
Cheli E., *Le obesità nell'infanzia (patogenesi e clinica)*, in *Relaz. 24° Congr. Soc. Ital. Pediat.*, 1955, Mattioli, Fidenza.
Cruveilhier J., Bocquet L., *Encyclopédie médico-chirurgicale (pédiatrie)*, 1962, Editions Techniques, Paris.
Fomon S. J., *Infant Nutrition*, 1967, Saunders, London.
Malaguzzi Valeri O., *Giornate di Studio Plasmon*, 1973, 2, 45.
Nicola P., *Manuale di puericoltura*, 1971, Minerva Medica, Torino.
Scarabocchi S., *Alimenti e fabbisogni dell'infanzia*, 1968, Minerva Medica, Torino.
Schettini F., *Lezioni di puericoltura*, 1971, Universo, Roma.
Venturini M., Rossini P., *Manuale di dietologia ospedaliera*, 1972, Editoriale Italiana, Roma.

ENRICO CHELI

DIVINILICO ETERE

Sin.: etere vinilico; N.R.: Vinetene; Vinesthene; Vinidyl. - *r. éther divinylque*. - *1. divinyllic ether*. - *T. Divinyläther*. - *s. éter divinilico*.

Generalità

Anestetico generale; liquido incolore, non irritante, di odore dolciastro; p. m. 70; p. e. 28 °C; formula $(C_2H_3)_2O$. È notevolmente volatile. Deve essere conservato al fresco e al riparo dalla luce in bottiglie scure e sigillate perché si decompone con facilità dando luogo a formazione di perossidi e di acetaldeide. Può essere usato in circuito chiuso in quanto è compatibile con la calce sodata. S'infiamma con facilità ed è notevolmente esplosivo in ambiente di ossigeno.

Non essendo eccessivamente irritante per le vie respiratorie ed essendo più potente e meno sgradevole dell'etere etilico, l'induzione ne risulta più rapida. L'assorbimento e l'eliminazione avvengono quasi esclusivamente attraverso i polmoni; solo una minima parte è eliminata dalla cute.

È ca. 4 volte più potente dell'etere etilico ma il suo margine di sicurezza è minimo: l'inalazione di vapori alla concentrazione del 4% dà un piano di anestesia superficiale mentre l'inalazione di vapori al 10% determina in breve tempo arresto respiratorio.

Azioni sui vari sistemi e apparati

1. *Sistema respiratorio*. - Determina depressione con respiro superficiale e frequente; broncodilatazione.
2. *Sistema cardiovascolare*. - Provoca aritmie e modica depressione miocardica; la pressione arteriosa non viene modificata in maniera sensibile.
3. *Apparato digerente*. - Le anestesi che si protraggono

DIVINILICO ETERE

oltre i 30-45 min risultano tossiche per il fegato in quanto determinano necrosi centrale dei lobuli epatici.

Tra le altre azioni di maggiore interesse vanno segnalate la rapida induzione e il rapido risveglio, il buon rilassamento muscolare e l'assenza di nausea e vomito. Tra gli svantaggi sono da ricordare lo scarso margine di sicurezza e la tossicità epatica e renale, che uniti all'alto costo dell'anestetico ne limitano e condizionano notevolmente l'impiego.

FRANCO GIANTURCO

DIVULSIONE

F. *divulsion*. - I. *divulsion*. - T. *Zerreissung*. - S. *divulsión*.

Si indica con tale termine la manovra mediante la quale si distendono gli sfinteri oltre i limiti della loro elasticità: ne vengono per alcun tempo impediti le contrazioni e, con esse, l'occlusione funzionale dell'orifizio stesso.

Per la divulsione intesa come diresi per via smussa V. DIRESI.

RED.

DNA: V. NUCLEICI ACIDI; GENETICA; GENE.

DOC: V. DESOSSICORTICOSTERONE (IV, 2270).

DOCIMASIA

F. *docimasia*. - I. *docimasia*. - T. *Dokimasie*. - S. *docimasia*.

Si raggruppano sotto questo nome quelle prove medicolegali che mirano a dimostrare se un neonato ha respirato, e cioè se esso abbia, o no, vissuto di vita extrauterina autonoma.

V. INFANTICIDIO.

RED.

DOLICOCEFALIA: V. CRANIOSINOSTOSI (IV, 1429).

DOLICOCOLON

F. *dolichocolon*. - I. *dolichocolon*. - *Dolichokolon*. - S. *dolicocolon*.

Il *dolicocolon* ('colon lungo' secondo l'etimologia greca) rappresenta sempre più un'entità anatomoclinica dubbia. Il termine, che sembra essere stato coniato da Martinotti, non viene preso più in considerazione e viene solo accennato di sfuggita dalla maggior parte dei testi moderni stranieri; anche recenti trattati italiani non lo menzionano più (ad es. L. Gallone: « Patologia chirurgica », 1971). In effetti la lunghezza normale e abnorme del colon è quanto di più incerto e subiettivo ci possa essere. Gli antichi dati, ad es. quelli di Bryant (1924), per il quale il colon nell'adulto (169 autopsie) può essere lungo da m 1,25 a m 2, sembrano sorpassati. Ad opera soprattutto dei radiologi sappiamo che tale lunghezza è estremamente variabile (Caffey, 1967). Anche i testi di patologia speciale del colon, medici, chirurgici, operatori, trascurano persino di accennarvi (Goligher, 1967; Lamy, 1969), e così pure quelli di patologia malformativa (Rubin, 1967; Gray e Skandalakis, 1972). Nixon (1961) afferma che non vi sono basi anatomiche per ammettere come entità patologica il d.; tuttavia Gray e Marteinsson (1971) l'accettano. Nel trattato di Campanacci (1969) si trova la seguente definizione: « Per d. s'intende un abnorme aumento della lunghezza del colon, totale o segmentaria, congenita o acquisita, non accompagnata da aumento di calibro e da ipertrofia della parete, che predispone alla stipsi, alla pneumocolia e a complicanze varie » (Bardi).

Anche quelli che l'ammettono come stato patologico

a sé stante affermano che in una gran parte dei casi il d. è asintomatico. Il sintomo più frequente e caratteristico sarebbe la stipsi. Ma il concetto di stipsi (v.) è quanto di più incerto si possa immaginare, incerto almeno quanto quello di d. basato sulla lunghezza effettiva del grosso intestino, o sull'uso abituale di lassativi e persino sul tempo di espulsione di contrasti radiologici (Hinton e Lennard Jones, 1968). Si crede, oggi, dalla grande maggioranza degli studiosi, che la stipsi sia legata a cattive abitudini contratte fin dall'infanzia, a componenti psicologiche che spesso assurgono all'entità di complessi, e infine ad uno squilibrio dei fattori nervosi estrinseci (parasimpatico-simpatico; v. STIPSI). La stipsi dovuta a difetto di azione nervosa intrinseca (aganglia del megacolon congenito) è ben diversa da ciò che comunemente viene indicato come stipsi. Ad ogni modo accoppiare il megacolon e il d. è oggi sicuramente un errore (v. MEGACOLON).

In uno studio recente sul d. Gray e Marteinsson (1971) hanno mostrato che la resezione del d. abolisce il rischio di volvolo e i disturbi dolorosi attribuibili ai tentativi di torsione del dolicosigma, ma non la stipsi. Tutti i resecati rimangono stiptici.

Il d. sarebbe più frequente in alcuni popoli (Slavi, Indù, Armeni). Sarebbe quindi giusto parlare di d. congenito e d. acquisito. Fattori favorevoli potrebbero essere squilibri endocrini (acromegalia, ipotiroidismo) o il tipo di alimentazione, soprattutto quella prevalentemente vegetariana (cosiddetto « colon russo », Bardi). Il colon degli erbivori è più lungo di quello dei carnivori.

Il d. è stato diviso in 4 tipi, soprattutto su base radiologica (Maestrini e Muzi, 1928): 1) ansa sigmoide abbondante, mesogastrica (dolicosigma); 2) doppia flessura splenica data dal sigma che raggiunge la regione splenica e decorre parallelamente al colon discendente; 3) ansa sigmoide che si dirige in alto e a destra, raggiunge la regione epatica e si sovrappone al cieco ascendente; 4) doppia flessura epatica e doppia flessura splenica. Riportiamo questa classificazione per dimostrare come il sigma, il dolicosigma, sia la forma più sicuramente individuabile e responsabile di un colon troppo lungo. E al dolicosigma è dovuta un'entità patologica sicuramente legata ad una lunghezza e ad una disposizione abnorme del sigma, il volvolo (v.). Fin da Curschmann (1894) è noto che il dolicosigma è alla base del volvolo del sigma. Ma poco si sa sulla mesenterite retrattile che spesso accompagna il dolicosigma e che predispone alla torsione.

Per valutare la lunghezza del colon e per la diagnosi di d. l'esame radiologico contrastografico dell'intestino crasso deve essere eseguito *per os* in quanto l'esame per clisma opaco crea, con la distensione forzata, le condizioni per le false immagini.

Bibliografia

- Bryant J. M., *Science*, 1924, 167, 477.
Caffey J., *Paediatric X Ray Diagnosis*, 1967, Year Book, Chicago.
Ceccarelli G., *Trattato italiano di patologia chirurgica*, V, 1963, Piccin, Padova.
Goligher J. C., *Surgery of the Anus, Rectum, Colon*, 1967, 2 ed., Baillière, Tindall, Cassel, London.
Gray J., Marteinsson B. J. H., *Amer. Surg.*, 1971, 37, 509.
Gray S. W., Standalakis J. L., *Embryology for Surgeons*, 1972, Saunders, Philadelphia.
Hinton J. M., Leonard Jones J. E., *Postgrad. Med. J.*, 1968, 44, 720.
Lamy J. et al., *Nouveau traité de technique chirurgicale*, XI, 1969, Masson, Paris.
Maestrini D., Muzi M., *Le dolicocolle. Studio clinico e radiologico*, 1928, Pozzi, Roma.
Nixon H. H., *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1961, 54, 1037.
Rubin A., *Handbook of Congenital Malformations*, 1967, Saunders, Philadelphia.

PASQUALE ROMUALDI

DOLORE

F. douleur. - I. pain. - T. Schmerz. - S. dolor.

SOMMARIO

Generalità sul dolore (col. 517). - Il dolore come sensazione cutanea (col. 518) - Elettrofisiologia degli impulsi dolorifici (col. 520). - Aspetti biochimici della formazione e trasmissione degli impulsi algogeni (col. 522). - Integrazione midollare del dolore (col. 524) - Vie centrali della sensibilità dolorifica (col. 530). - Il dolore di origine centrale (col. 532). - Dolore e corteccia cerebrale (col. 535). - Integrazione cerebrale del dolore (col. 537). - Aspetti psicologici e psichiatrici del dolore (col. 539). - Il dolore viscerale (col. 544). - Problemi clinici e semeiologici del dolore (col. 549). - Farmacologia del dolore (col. 553). - Terapia chirurgica del dolore (col. 556).

Generalità sul dolore

Il dolore è definibile come una sensazione a spiccata tonalità sgradevole, a sede cutanea, profonda o viscerale, accompagnata da uno stato d'animo pure spiacevole, avente connotati estesi e generali (cenestesici) e reazioni vasomotorie e neurovegetative di carattere particolare, che a lor volta entrano a far parte e a integrare tale stato d'animo, mediante un meccanismo riverberante simile a quello delle emozioni.

Caratteristica essenziale degli stimoli algogeni è la segnalazione di un pericolo per l'integrità istologica e funzionale dell'organismo; quando pur non sia già in atto una lesione. Perciò si parla di *nocicettori* (recettori sensitivi specifici per il d.) e di *sistema nocifensore* (usando questa espressione in senso generico, ben diverso da quello originale di T. Lewis, che lo creò indicando in via ipotetica un apparato periferico di natura simpatica, destinato al controllo locale degli stimoli algici).

La minaccia all'integrità può derivare dall'ambiente esterno, e allora si esplica quasi esclusivamente attraverso l'apparato tegumentario; o dall'interno stesso dell'organismo, e soprattutto dai visceri (in senso lato, includendo nel termine anche le articolazioni, i vasi sanguigni, i muscoli etc.).

Il d. superficiale può essere studiato come modalità sensitiva alla stessa stregua delle altre forme di sensibilità cutanea: tattile, termica, profonda (pressione). Quando poi venga superata la soglia del danno istologico, compaiono nella cute (come del resto negli organi profondi e nei visceri), delle modalità reattive, che comportano reazioni vasomotorie e flogistiche. Queste a loro volta creano dei meccanismi riverberanti e dei circoli viziosi: è allora che il d., da semplice sensazione (cutanea), diventa *sintomo* di malattia. La reattività cutanea, oltre all'arrossamento locale e al d., comporta anche fenomeni di trasudazione plasmatica, che vanno dall'edema locale al ponfo, al dermografismo e alla formazione di bolle o flittene: tutti fenomeni che da un lato sono espressione di flogosi, dall'altro interferiscono intimamente coi meccanismi algogeni, in parte determinandoli, in parte modificandoli e complicandoli. A ciò si deve la difficoltà di studiare il d. come sensazione allo stato puro, il che è quasi utopia; perché il d. è quasi sempre una reazione complessa, sia localmente, per il pronto intervento di concomitanze vasomotorie e flogistiche, sia per le ripercussioni generali, di natura vegetativa e psichica: percettiva ed emotiva.

Il d. interviene per stimolazioni di natura meccanica (nella cute: puntura, pressione, compressione; nei visceri: trazione, torsione, stiramento, compressione) e di natura termica (per la pelle, al di sopra di 42-45 °C e al di sotto di 10-12 °C). Le stimolazioni chimiche ed elettriche hanno

in pratica ben scarsa importanza, ma ne acquistano, come vedremo, nella dottrina patogenetica del d. Vi sono poi due fenomeni di natura organismica che agiscono come potenti algogeni, e sono la flogosi e l'ischemia dei tessuti; a conferma che il d. è bensì una sensazione, e come tale oggetto di indagine fisiologica, ma per la sua stessa natura è atto in ogni momento a complicarsi con fenomeni reattivi para-fisiologici, o anche decisamente patologici, che ne rendono enormemente più difficile l'interpretazione come sensazione « pura ». Ciò vale specialmente per il d. cutaneo, perché la pelle, come guardia di frontiera verso l'ambiente esterno, è tenuta a segnalare tempestivamente sia la minaccia di lesione che la lesione in atto. Invece nei visceri e nei tessuti profondi, ove manca un d. fisiologico, un d. sensazione, esso è sempre e già segnale di lesione in atto e di patologia in corso.

Come fatto esteso il d. si può distinguere in superficiale e profondo. Il d. *superficiale* ha i connotati della sensibilità cutanea alla puntura; è cioè immediato, localizzato, distinto, e tende a cessare rapidamente dopo tolto lo stimolo. Caratteristiche opposte ha il d. *profondo*, che s'origina da muscoli, tendini, articolazioni e corrisponde alla grande maggioranza dei d. *spontanei*; si manifesta con una certa latenza, ma dura per un certo tempo, e talora anche a lungo, dopo l'ablazione dello stimolo; inoltre è piuttosto indistinto, come modalità di sensazione, e soprattutto male localizzabile. Il d. profondo può essere anche cutaneo, ad es. da scottatura e da contusione (in tal caso però con partecipazione delle parti molli profonde); le medesime peculiarità generali presenta anche il d. *viscerale* insieme con altre che lo rendono caratteristico e che vedremo a suo tempo.

Il dolore come sensazione cutanea

Sul finire del secolo scorso von Frey, fisiologo tedesco, sconvolse le vedute allora dominanti nell'estesiologia della cute dimostrando, mediante una tecnica appropriata, che vi sono nella pelle dei « punti per il d. », giustapposti ma distinti dagli analoghi punti cutanei per il tatto, il freddo e il caldo, contenenti gli specifici organelli neurosensoriali, costituiti rispettivamente dai corpuscoli di Meissner, dalle clave di Krause e dai corpuscoli di Ruffini. Fino allora si era invece creduto, sulle indicazioni di Blix, di Goldscheider, di Donaldson e altri, che il d. cutaneo dipendesse non da recettori specifici, ma dalla eccessiva stimolazione delle varie forme di terminazioni sensitive cutanee. Mancava però la prova istologica dei punti dolorifici di von Frey, e si ammise generalmente che ad essi corrispondessero le terminazioni libere del reticolo nervoso sottoepiteliale, formato da sottili fibre amieliniche.

Si aperse allora un celebre dibattito fra i sostenitori della specificità del d. cutaneo, alla von Frey, fra i quali si schierò subito il grande Sherrington, e i seguaci della teoria di Goldscheider, che vedevano nel d. il risultato di un'eccessiva stimolazione dei recettori propri di ogni altra forma di sensibilità cutanea. Fra questi si schierò ancora, nel 1930, con gran sfoggio di argomentazioni dottrinali, il nostro Lugaro. La disputa non è ancora spenta del tutto, anche se le rispettive posizioni risultano ormai totalmente cambiate, per il progresso delle conoscenze e delle tecniche sperimentali. Documentiamo qui appresso questo progresso con rapidi cenni storici, prima di considerare per esteso alcuni punti topici.

Nel 1905 Henry Head, dopo una serie di studi sul comportamento della sensibilità cutanea nelle ferite dei nervi periferici, arriva a postulare una « sensibilità epicritica » destinata alle più sottili discriminazioni percettive, e una « protopatica », legata alla percezione del d. e della tem-

peratura, con caratteristiche proprie di conduzione e di rigenerazione; quest'ultima (la protopatica) legata a sottili fibre amieliniche, e pertanto ritenute allora di natura simpatica. L'opera geniale di questo grande neurologo, pur senza apportare la luce di grandi scoperte, pose la questione della sensibilità cutanea, e in particolare di quella dolorifica, in termini nuovi e anticipatori, ispirando e stimolando un secondo e duraturo lavoro di controllo, nel quale da allora si distinsero particolarmente i ricercatori britannici.

Nel 1912 Ranson dimostrò l'esistenza, nelle radici spinali posteriori, di due contingenti di fibre nervose: l'uno di grosse fibre mieliniche, disposte all'interno, e continuanti in gran parte direttamente nel cordone posteriore del midollo spinale; l'altro di fibre sottili, amieliniche o scarsamente mielinizzate, disposte esternamente alle precedenti, e che nel midollo assumono decorso ascendente e discendente, occupando la zona di Lissauer e avvolgendo il corno posteriore. Queste fibre terminano nel corno posteriore dello stesso mielomero, o di quelli immediatamente sopra e sottostanti. La stimolazione isolata di quest'ultimo contingente provoca intense reazioni somatiche e vegetative, indicando chiaramente che si tratta di fibre dolorifiche, destinate ad articolarsi nella via spinotalamica. Tali reazioni mancano completamente stimolando le grosse fibre interne delle radici.

Si deve alle ricerche di Erlanger e Gasser (1929) la dimostrazione che le correnti d'azione dei nervi periferici indicano la presenza di fibre nervose a diversa velocità di conduzione, a seconda della natura dello stimolo che genera gli impulsi (v. NERVO). Quelli dolorifici risultano i più lenti, corrispondendo all'onda 8 del neurogramma. Tali risultati vengono prontamente confermati, con diversa metodologia, da Adrian e da Piéron; quest'ultimo, ad es., riuscì a stabilire che nell'uomo gli stimoli tattili generano impulsi con una velocità di conduzione di 40 m/sec, che scende a 12-14 m/sec per il d. da puntura e pinzamento, e a 4,5 m/sec per il d. da scottatura della pelle.

Nei suoi studi elettrofisiologici sulle sensibilità cutanee Zottermann (1933-1939) stabilisce che alla puntura della cute rispondono due ordini di fibre: le une mieliniche (per quanto le più sottili di questo gruppo, A δ) e a velocità di conduzione relativamente elevata, le altre amieliniche e a trasmissione lenta (gruppo C). Nasce così la *teoria del doppio stimolo dolorifico* a cui corrisponde un dato introspettivo di comune osservazione: ogni stimolo dolorifico periferico produce una sensazione immediata, vivida e circoscritta (*first pain* o *fast pain*), seguita a breve intervallo da una seconda, meno precisa ma più diffusa e più spiacevole (*second pain* o *slow pain*). L'intervallo dipende dalla diversa velocità di conduzione delle rispettive fibre nervose, e pertanto esso è meglio percepibile quando sono stimulate le estremità, che sono le parti del corpo più lontane dal midollo spinale. Se viene interessato il piede, l'intervallo può raggiungere il minuto secondo.

Nel 1942 T. Lewis, al termine di una serie di ricerche clinico-sperimentali sul d., non soltanto conferma la sostanziale duplicità dell'innervazione dolorifica cutanea, postulando anche l'esistenza di un « sistema nocifensore », ossia di difesa dagli stimoli nocivi, costituito da fibre simpatiche e destinato a una sorta di regolazione locale, tessutale, degli impulsi algogeni; ma introduce nello studio del d. un parametro nuovo e capace di rapidi sviluppi, quello delle *sostanze chimiche algogene*, come la « sostanza H » o istaminosimile. Il Lewis ricorre anche a una tecnica nuova per lo studio del d., come l'introduzione nei tessuti di minime quantità di soluzioni saline ipertoniche, che agiscono sui nocicettori per effetto osmotico.

Infine nel 1940-1946 Wollard, e poi Weddell e coll., studiano sistematicamente la sensibilità cutanea in parallelo con l'istologia dei relativi recettori, mediante la colorazione vitale al blu di metilene. Le relative strutture subiscono una evidente evoluzione nella scala animale, raggiungendo nell'uomo la maggior complessità. I vari recettori cutanei si stratificano a varia profondità; il più superficiale è costituito dal sistema delle terminazioni libere intraepiteliali del reticolo subepiteliale, le quali si estendono fino allo strato granuloso, almeno in alcuni punti particolarmente sensibili al d., come il letto ungueale. In tratti di cute resa analgesica si trovò mancante il reticolo superficiale, mentre la persistenza della sensibilità tattile era in accordo con la presenza di corpuscoli di Meissner. Nell'uomo il d. cutaneo risulta quindi legato al reticolo nervoso subepidermico, con modalità variabili nei diversi distretti cutanei. Al dorso della mano, la zona innervata da una singola fibra corrisponde a un'area tondeggiante del diametro di 0,75 cm, ciò che corrisponde ai limiti della sensibilità discriminativa per la puntura sulla stessa zona. Del resto ogni area dolorifica risulta servita da almeno due fibre nervose, provenienti da diverse direzioni della cute; e ogni area presenta un piccolo margine di embriatura con le aree vicine.

Elettrofisiologia degli impulsi dolorifici

Abbandoniamo ora questa rassegna storica, per arrivare alla recente esposizione di Iggo (1972) sull'analisi elettrofisiologica dei recettori cutanei. Derivando le correnti d'azione di singole fibre sensitive, separate dal tronco nervoso a cui appartengono, oppure mediante infissione di microelettrodi nel tronco stesso, è possibile individuare non uno solo, ma parecchi tipi di nocicettori cutanei — non meno di quattro — che si differenziano nettamente dai recettori per il tatto e la temperatura per le seguenti caratteristiche: 1) soglia molto elevata, 100 e più volte quella dei recettori tattili e termici; 2) campi recettivi relativamente piccoli, sia nella cute, sia nei muscoli e visceri; 3) scariche persistenti a stimoli sopraliminari, con informazione continua della presenza di stimoli intensi; 4) sottigliezza delle fibre afferenti, massima per i termonocicettori; 5) sensibilità (non sempre) alle sostanze algogene, che non modificano i tango- e termocettori specifici.

Questi vari tipi di nocicettori, non individuabili istologicamente, si possono classificare come segue:

a) *nocicettori polimodali*, a cui corrispondono le più sottili fra le fibre C, a bassa velocità di conduzione e basso adattamento: sono sensibili alle punture e allo schiacciamento circoscritto, alle temperature sopra i 45 °C e sotto i 12 °C, nonché agli algogeni chimici. Stimoli termici ripetuti, purché non troppo intensi, abbassano la soglia per stimoli successivi, siano essi termici o meccanici. Si spiega così il fatto che negli arti fortemente raffreddati sia conservata una certa sensibilità dolorifica; e si spiega anche l'iperalgia della cute eritematosa. Degli algogeni chimici alcuni, come i K⁺, agiscono direttamente sulle terminazioni nervose, mentre altri, come la serotonina e le bradichinine, pare che agiscano mediante intermediari, non ancora identificati;

b) una seconda categoria di nocicettori è innervata da fibre A γ , che non rispondono alla pressione meccanica anche intensa (pizzicotto) ma reagiscono allo schiacciamento con una pinza, con scariche immediate che però non superano i 30 sec, alla velocità di 25 m/sec. Tale risposta è immediata, prima che possa manifestarsi qualsiasi reazione flogistica. L'area recettiva corrispondente, nella zampa posteriore del gatto, è piuttosto ampia (2 x 1 cm). Questi recettori risultano insensibili sia alle temperature molto alte o molto basse, sia all'iniezione intradermica o intrarteriosa di bradichinina o di acidi;

c) vi sono poi nocicettori meccanici a fibre C, molto sensi-

bili alla puntura ma non al caldo e al freddo; l'area recettiva è alquanto più ristretta;

d) i più rari nocicettori cutanei (ca. il 3%), anch'essi a fibre C, sono quelli esclusivi per il freddo, e insensibili al caldo;

e) Iggo, che ha individuato con sicurezza, insieme con i suoi collaboratori, tali 4 tipi di nocicettori cutanei, non esclude che se ne possano trovare anche degli altri, mentre nega che esistano dei chemionocicettori specifici, quali vengono ammessi invece da Lim (v. sotto).

Da questo complesso dispositivo cutaneo risulta pienamente confermata la nozione del doppio d., uno rapido che arriva al midollo alla velocità di 25 m/sec, l'altro lento che vi arriva (nell'uomo) ca. 1 sec più tardi, se lo stimolo è applicato alla mano o al piede. Aumentando l'intensità della stimolazione, non aumenta soltanto la frequenza degli impulsi nelle rispettive fibre afferenti (fig. 1), ma l'eccitamento si diffonde alle aree circostanti. Nella zona direttamente stimolata vengono eccitati i recettori a soglia alta e bassa; nelle aree circostanti soltanto quelli a soglia più bassa, di per sé inefficaci; ma venendo reclutato un numero maggiore di fibre afferenti, ne risultano effetti di sommazione spaziale.

In conclusione, si è da tempo ottenuta la prova che le varie modalità « epicritiche » (tattile e termica) della sensibilità cutanea corrispondono a recettori specifici, bene individuati istologicamente, e serviti da fibre afferenti del tipo A β e A γ ; questi apparati mostrano soglia bassa, rapido adattamento, elevata velocità di conduzione, area di distribuzione alquanto estesa, dell'ordine di cm², e ampiamente embricata. Da notare però che sicuramente vi sono anche rari recettori tattili serviti da fibre C, a conduzione lenta e scarso adattamento.

Per il d. la questione è molto più complessa, anzitutto perché non vi è, forse non può esservi, una correlazione diretta e sicura fra dati istologici e dati elettrofisiologici. Dai primi si potrebbe dedurre che l'apparato nocicettore non è né molto specifico né molto individuato, corrispondendo al plesso nervoso amielinico subepiteliale, le cui fibre si suddividono ripetutamente, sovrapponendosi, nella prospettiva tridimensionale, con quelle che derivano da altre fibre nervose, mantenendo però ciascuna la propria individualità. Punti di individuazione dei nocicettori potrebbero corrispondere al diverso grado di penetrazione delle singole fibrille terminali nei vari strati epiteliali: alcune si fermano infatti nello strato germinativo, altre si espandono nello strato granuloso, altre ancora raggiungono addirittura lo strato lucido. Gli studi più recenti al microscopio elettronico hanno poi confermato che i filamenti nervosi terminali possono penetrare nel citoplasma di alcune fra le cellule epiteliali; ed hanno dimostrato che tali filamenti terminali risultano rivestiti fino in fondo da un sottile strato citoplasmatico proveniente dalla rispettiva cellula di Schwann. Come possibili recettori periferici del d. si deve tener conto anche degli apparati fibrillari ultraterminali, descritti da Sala e da Timofeev, che fiancheggiano gli organelli sensitivi cutanei e profondi, come gli organi di Pacini, di Meissner, di Krause, etc.

Gli elettrofisiologi vanno oggi molto più in là delle primitive affermazioni di von Frey e di Sherrington sui « punti dolorifici », avendo dimostrato che non solo vi sono nocicettori specifici, con caratteri ben distinti e anzi opposti a quelli degli altri recettori cutanei, ma che ve ne sono di diverse categorie — non meno di quattro — ciascuna ben differenziata. Alcuni, i più numerosi, sono i nocicettori detti « polimodali » per la loro versatilità, reagendo sia agli stimoli meccanici (puntura, schiacciamento) sia a quelli termici e chimici, e sono serviti da fibre fra le più sottili e lente fra quelle del gruppo C. Dei termono-

cicettori specifici alcuni sembrano particolarmente sensibili alle temperature superiori a 45 o inferiori a 10 °C, altri risponderebbero a entrambi gli stimoli termici. Vi sono poi i meccanocicettori specifici, ma anche di questi ve ne sono di due categorie, una servita da fibre C (come tutti gli altri nocicettori fin qui considerati), e una seconda servita da fibre A, molto più veloci, così da giustificare, almeno per i meccanocicettori, la nozione del doppio stimolo dolorifico, secondo Zottermann. Da notare che, come esistono fibre A per il d., così si trovano delle fibre C per il tatto; ciò che se da un lato attenua il rigore o la costanza delle note correlazioni fra diametro e funzione delle fibre nervose sensitive, dall'altro implica delle importanti correlazioni funzionali nel meccanismo globale della sensibilità, come vedremo più avanti. Da notare ancora che secondo Iggo non esiste alcuna prova o indizio attendibile che la sensibilità dei nocicettori cutanei possa essere modificata da impulsi centrifughi; mentre è molto evidente che nel midollo spinale gli impulsi nocicettivi possono venire rinforzati, facilitati o inibiti, come vedremo presto.

Aspetti biochimici della formazione e trasmissione degli impulsi algogeni

Come ha visto T. Lewis nel 1939, un estratto acquoso di pelle umana contiene una o più sostanze ad azione istaminosimile (sostanza H), che reintrodotta nella cute normale vi provoca la cosiddetta *triplice reazione*, consistente in dolore bruciante, arrossamento, formazione di ponfo. Si vide poi che sono più attivi gli estratti acetonicici di pelle, e quelli di cute leggermente ustionata. Allo stesso modo degli estratti cutanei agisce il *liquido di bolla* (o flittene), sia essa flogistica o chimica (da cantaridina) o da scottatura. Altre sostanze che appaiono algogene se

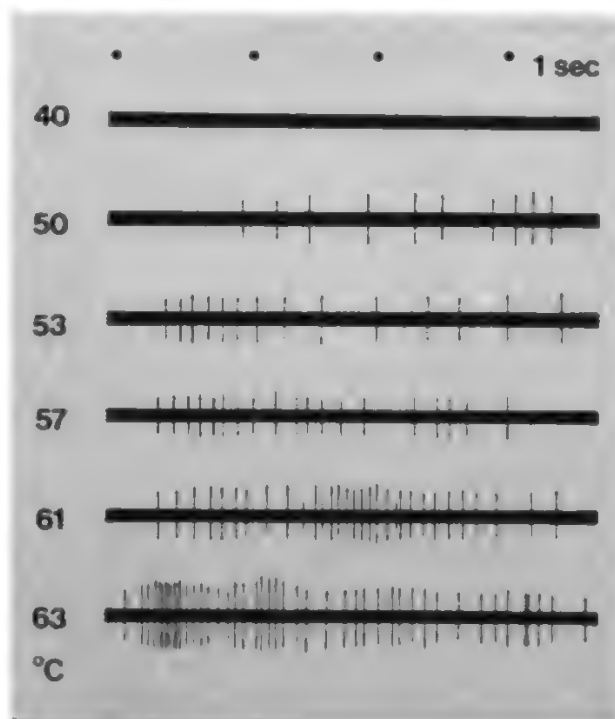


Fig. 1. Aumento della frequenza degli impulsi in funzione della intensità degli stimoli termici sulla cute del gatto. Nocicettore termico a fibra amielinica. (Secondo Iggo, in Bonica, Proccacci e Pagni).

vengono iniettate intraderma in soluzione isotonica, sono l'acetilcolina, la serotonina, le bradikinine, le prostaglandine (v.), gli ioni K^+ ; ma l'azione degli estratti cutanei non corrisponde a nessuna di queste sostanze, onde si pensa (Armstrong, Arcangeli) che si tratti di prodotti liposolubili, per il momento non meglio identificati. L'istamina è presente negli estratti cutanei, ma in concentrazione tale da produrre prurito, e non d.

Le bradikinine, che sono le più attive fra le sostanze algogene, non si trovano nei tessuti, ma provengono dal plasma, ove si trovano allo stato di kininogeno, dal quale derivano per distacco di catene polipeptidiche, che si liberano nel liquido intercellulare (v. BRADIKININA). Per quanto riguarda le prostaglandine, piuttosto che come veri algogeni pare che agiscano nel senso di favorire la liberazione di altre sostanze algogene. Alcune di queste sostanze si producono nei tessuti infiammati, esercitando varie funzioni nel processo flogistico: ed è probabile che agiscano insieme nella produzione del d., magari potenziandosi a vicenda, come è stato dimostrato, ad es., per la serotonina e le bradikinine. Anche nell'ischemia tissutale si ha liberazione di sostanze algogene, derivando le kinine dal kininogeno plasmatico, l'istamina dalle mastzellen del connettivo perivascolare, la serotonina dalle piastrine, gli ioni K^+ dagli eritrociti (Sicuteri).

Importante è l'analisi della reazione locale (cutanea) alle sostanze algogene. Si ha dapprima un d. immediato, che si accompagna ad arrossamento della cute circostante al punto stimolato. Dopo latenza di ca. 1 min, ricompare il d., duraturo e con carattere urente, mentre si accentua e si estende il rossore. Nell'area eritematosa e dolente si manifesta per alcuni minuti il fenomeno dell'*iperpatia*, per cui ogni blando stimolo cutaneo, tattile o termico, produce d.; cessata l'*iperpatia*, persiste per 30 min e più l'abbassamento della soglia agli stimoli dolorifici (*iperalgesia*). Il rossore è l'ultimo a scomparire, dopo alcune ore e anche giorni, e si accompagna in tutta l'area corrispondente, di parecchi cm di diametro, con spiccato dermatografismo bianco.

L'assieme d. cutaneo + *iperpatia* + *iperalgesia* + arrossamento è caratteristico per la cosiddetta *reazione eritralgica* (Arcangeli).

Questo A., coi suoi collaboratori, ha dimostrato un fatto importante: se qualche giorno dopo l'applicazione alla cute dell'avambraccio di un cerotto cantaridinato o di neve carbonica, quando ormai la reazione locale è quasi del tutto scomparsa, si inietta a distanza, per via endovenosa o intramuscolare, una minima quantità (10-20 μ g) di istamina, dopo qualche minuto di latenza compare nell'area interessata dell'avambraccio un intenso bruciore con arrossamento della cute e *iperalgesia*; questa si diffonde poi lentamente per un'area del diametro di parecchi cm, che reagisce con intenso dermatografismo bianco. Si riproduce così esattamente tutta la primitiva sintomatologia cutanea, come per effetto di una reviviscenza mnemonica.

Gli studi elettrofisiologici di Iggo e coll. hanno dimostrato che mentre alcuni chemioalgogeni, come i K^+ e l'acetilcolina, hanno una latenza brevissima e una breve durata di azione, altri, come l'istamina e la serotonina, dopo una latenza di 20-30 sec, producono nei nervi dolorifici scariche della durata di 30 min e oltre. Per quanto i dati a disposizione siano ancora scarsi, pare risultare che sono interessati soprattutto quei recettori che sono stati classificati come *nocicettori polimodali*, appunto perché reagiscono a un'ampia varietà di stimoli (v. sopra). L'esistenza di nocicettori chimici differenziati è ammessa da Lim, il quale dimostrò che presso i vasi sanguigni si trovano terminazioni nervose che devono essere afferenti, perché degenerano dopo sezione delle radici posteriori; e

poiché la bradikina iniettata nelle arterie è profondamente dolorosa, ma prontamente inattivata, egli pensa che a reagire siano per l'appunto quelle terminazioni perivascolari, che egli considera specifiche per il d. chimico. A tale veduta per altro si oppone Iggo, il quale trovò che all'iniezione intrarteriosa di algogeni quali l'acetilcolina e la serotonina reagiscono recettori specifici per il tatto, la temperatura e il d., situati anche a una certa distanza dai vasi; la risposta dei nocicettori alla stimolazione chimica per via arteriosa è complessa e polifasica, e comunque assai diversa da quella degli altri recettori cutanei. Per spiegare tutti questi fatti non è per nulla necessario, secondo il parere di Iggo e della sua scuola, postulare l'esistenza di chemiocettori dolorifici.

A conclusione di questo paragrafo possiamo ammettere che il d. cutaneo, come con ogni probabilità anche quello viscerale, è legato a un complesso di fenomeni reattivi di tipo vasomotorio e flogistico, i quali comportano l'azione di sostanze chimiche che possiamo considerare come algogene e che provengono o dalle cellule stesse del tessuto stimolato e danneggiato, o dal plasma sanguigno. Si tratta di amine biogene, come l'istamina, l'acetilcolina, la serotonina; di polipeptidi come le bradikinine; o delle prostaglandine. Queste sostanze, per agire, devono trovarsi libere nel liquido interstiziale del tessuto connettivo; come produttrici del d., possono agire congiuntamente, magari interferendo l'una con l'altra. È poi probabile che esse esercitino anche altre funzioni collaterali nel meccanismo reattivo allo stimolo doloroso, quando questo implichi non più soltanto una minaccia, ma un danno già in atto per il tessuto stimolato e dolente. I recettori interessati non sono stati individuati, ma è probabile che corrispondano a quei nocicettori che per le loro modalità di risposta elettrofisiologica sono stati definiti « polimodali », senza che sia necessario postulare l'esistenza di chemio-algocettori differenziati.

Quanto sopra costituisce soltanto il primo fondamento di una dottrina chimica del d. tuttora in piena evoluzione. Le inerenti ricerche sperimentali sono state compiute per la massima parte sulla cute dell'uomo, stante la necessità di un controllo soggettivo del tipo intensità e durata del d. provocato. È però giustificata e in parte provata (Lewis) l'ipotesi che fenomeni analoghi si svolgano anche nei tessuti profondi (tendini e fasce aponeurotiche, borse sierose, muscoli e articolazioni), nonché a livello dei visceri (v. sotto). È invece probabile che la biochimica del d. possa variare alquanto a seconda delle modalità dei meccanismi algogeni, come il taglio o lo schiacciamento, lo strappo e la lacerazione dei tessuti, la loro compressione ed ischemia, e soprattutto l'infiammazione della parte dolente, con le inerenti variabili di tipo di intensità.

Integrazione midollare del dolore

« Anche nel ristretto ambito della sensibilità cutanea non si può parlare del d. in senso unico, ma di varie sorta di dolorabilità, ciascuna con recettori specifici, con meccanismi più o meno complessi, dipendenti da fibre nervose di vario calibro, e di conseguenza con caratteristiche funzionali differenti. La fisiologia generale dei nervi periferici insegna oggi che già all'ingresso nel midollo spinale gli impulsi che vi provengono per la via delle radici posteriori sono graduati e « conformati » per il gioco di svariati fattori, come il numero dei recettori contemporaneamente stimolati, la loro soglia di stimolazione, la frequenza degli impulsi generati in ciascuno di essi, la loro velocità di trasmissione e la durata della scarica, il numero globale degli impulsi. Tutti questi fattori depongono per

una relativa specificità, anche periferica, delle varie stimolazioni dolorifiche. Ciò non toglie però che per la genesi del d. occorra tener conto anche della *elaborazione centrale degli impulsi*, nonché di tutto l'atteggiamento somatopsichico del soggetto, che contribuisce a creare quella *situazione dolorifica globale*, che sola ci può render conto della complessa psicofisiologia del d.». Queste righe, scritte oltre 20 anni fa per la I edizione di questa Enciclopedia, sono del tutto valide anche oggi, venendovi affermato fra l'altro il concetto della molteplicità dei nocicettori, anche di quelli cutanei.

Per quanto riguarda l'integrazione a livello midollare, vale la pena di ricordare anzitutto alcuni fatti che dimostrano l'importanza di equilibri funzionali non interpretabili in base ai soli dati anatomici. È stato visto, ad es., che la zona di embricatura o di sovrapposizione sensitiva dei dermatomeri non dipende soltanto da quelli più vicini, perché se aumenta il numero delle radici sezionate, sopra e sotto quella lasciata sana, l'area di sensibilità conservata si riduce considerevolmente, e in modo discorde con le presunzioni anatomiche. Viceversa la stricnina, che eccita in modo del tutto aspecifico l'attività sensitiva del midollo, aumenta sensibilmente l'estensione della zona rimasta sensibile, compresa fra le radici sezionate. In quest'ordine di fatti e di interpretazioni si colloca anche quanto videro Kirk e Denny-Brown nel 1970: l'area di anestesia consecutiva al taglio di una radice posteriore distalmente al ganglio spinale viene notevolmente ridotta se si seziona la stessa radice fra il ganglio e il midollo. Si dimostra così che le cellule sensitive del ganglio spinale, pur avendo evidentemente la medesima distribuzione anatomica delle rispettive fibre radicolari, esercitano in proprio una certa attività facilitante sullo stato di eccitamento del midollo.

Già Head e Sherren, poi Foerster, avevano dimostrato che la sezione di un nervo cutaneo abbassa la soglia al d. nei tessuti profondi sottostanti, indicando che la sensibilità superficiale esercita un controllo inibente sulla soglia e sull'intensità del d. profondo. Altri fattori depongono nello stesso senso: l'azione sedatrice del grattamento sul prurito si può spiegare con l'azione inibente esercitata dai recettori e fibre A sui recettori e fibre C (Zotterman); anche la stimolazione della cute soprastante a un viscere infiammato produce un sollievo del d. viscerale, e ciò è alla base della medicazione revulsiva con impiastri caldi e revulsivi. Il d. causalgico di una mano può venire calmato dall'immersione in acqua ghiacciata dell'altra mano. Tutti questi fatti denunciano la *relatività del d.*, che come sensazione soggettiva non dipende soltanto dai parametri di localizzazione, intensità e durata degli stimoli specifici, ma in buona parte anche dalle circostanze concomitanti atte a determinare la « situazione algogena » nel suo insieme.

In quest'ordine di fatti e di idee, nel 1967 Wall e Sweet, stimolando direttamente allo scoperto il proprio nervo sottorbitale mediante impulsi elettrici quadrati con la frequenza di 100/sec, provocarono nella cute corrispondente, insieme con sensazione di vibrazione e di formicolio, una netta ipoalgesia alla puntura. Questa osservazione, che in fondo non fa altro che confermare quanto visto da Head, da Foerster e da tanti altri, è stata sfruttata, come vedremo meglio a suo tempo, nel trattamento funzionale delle algie, sia mediante stimolazione periferica, sia portando la stimolazione elettrica a diretto contatto con i cordoni posteriori del midollo spinale. Questa terapia si è dimostrata particolarmente efficace nell'iperpatia da denervazione dopo trattotomia anterolaterale, e nei d. brucianti da lesione centrale; mentre non allevia il d. da strappamento del plesso brachiale. Ciò dovrebbe dimostrare che la stimolazione vibratoria del cordone posteriore agisce essenzialmente sul d. centrale, contrariamente all'osservazione di partenza di Wall e Sweet; si pensa che gli impulsi possano percorrere antidromicamente il cordone posteriore fino alla biforcazione delle fibre radicolo-cordonali, modificando il regime eccitatorio a livello delle cellule del corno posteriore.

Dei tipi strati cellulari nei quali si può suddividere il corno posteriore, alcuni neuroni dello strato I, marginale, mandano degli assoni alla sostanza bianca controlaterale, e rispondono soltanto a stimoli molto intensi; non reagiscono ad altri impulsi afferenti, ma vengono inibiti dalla stimolazione, pure a soglia elevata, delle aree cutanee confinanti. Gli strati cellulari 2 e 3 corrispondono alla sostanza gelatinosa, i cui piccoli neuroni, del II tipo di Golgi, non risultano finora studiati dal punto di vista elettrofisiologico.

Le grosse cellule della lamina 5 rispondono alle afferenze a soglia elevata, mieliniche e amieliniche, provenienti dalla cute, dai muscoli e dai visceri. Esse si proiettano su neuroni situati più ventralmente, che mandano i loro assoni ai cordoni dorsolaterali dello stesso lato e anteriore controlaterale. Il loro eccitamento cresce con l'intensità degli stimoli corrispondenti, e quando entrano in azione le fibre sottili a soglia elevata (in gran parte nocicettori), queste cellule producono treni ripetitivi di scariche postume, con facilitazione prolungata dello stato eccitatorio locale. Alcune di queste cellule rispondono in via monosinaptica sia ad afferenze viscerali, sia ad afferenze cutanee dello stesso dermatomero, fornendo così la prova dell'interpretazione corrente del *referred pain* (v. sotto: *dolore viscerale*). Sono queste le cellule che vengono fortemente inibite dalle afferenze a bassa soglia, provenienti dal tessuto circostante a quello direttamente stimolato. Anche gli impulsi a bassa soglia provenienti dal tessuto stimolato, dopo un eccitamento momentaneo, producono inibizione, in contrasto con quelli a soglia elevata (nocicettori), il cui eccitamento è seguito, come s'è visto, da prolungata facilitazione. Oltre a queste contrastanti interazioni da parte dei vari impulsi afferenti, agiscono sulle cellule della lamina 5 anche sistemi discendenti di controllo: l'effetto meglio conosciuto è l'azione inibente prodotta dalla stimolazione piramidale, rubrospinale o reticolospinale sulla risposta di queste cellule agli stimoli afferenti nocicettivi.

Su queste basi anatomofunzionali è stata proposta da Melzack e Wall, nel 1965, la teoria del « controllo dello sportello » (*gate control system*, GCS; fig. 2). Sulla cellula bersaglio T (che potrebbe essere il grosso sensoneurone della lamina 5 del corno posteriore) agisce un afflusso afferente di impulsi che derivano da fibre radicolari A, a bassa soglia e rapido adattamento, e da fibre C con caratteri opposti, e con tendenza alle prolungate scariche postume. Il sensoneurone T viene dapprima eccitato da fibre A, ma poi viene inibito attraverso un circuito ricorrente negativo, che in via ipotetica potrebbe svolgersi attraverso le piccole cellule della sostanza gelatinosa. Viceversa le sottili fibre algogene C provocano su T un *feedback* positivo, che potrebbe anche derivare dall'inibizione di uno stato inibitorio, risultandone un effetto facilitante che esagera l'azione stimolante dei vari impulsi afferenti. I sensoneuroni spinali sono continuamente bombardati dagli impulsi afferenti delle due qualità di fibre, anche in assenza di stimolazioni specifiche, e questa attività « tiene aperto lo sportello ». Una stimolazione cutanea, attraverso l'attività delle fibre A, inizialmente « chiude lo sportello »; ma se lo stimolo si prolunga, gli impulsi si esauriscono rapidamente per adattamento. Invece l'attività persistente delle fibre C riapre lo sportello, aumentando l'ondata di impulsi afferenti al sensoneurone. Ma lo sportello è poi controllato anche da impulsi discendenti dai centri superiori (cervelletto, nucleo rosso, talamo, corteccia cerebrale), a loro volta attivati dai sistemi afferenti a conduzione rapida dei cordoni posteriori. Un compito particolare in questo controllo discendente dovrebbe poi spettare

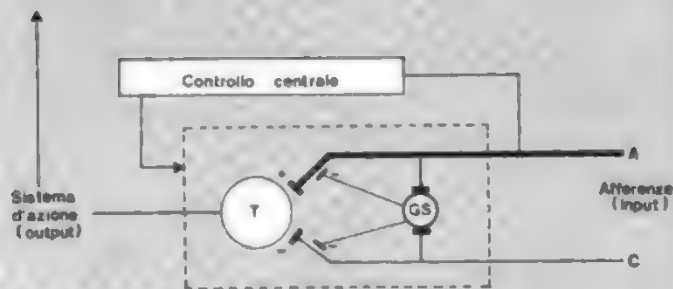


Fig. 2. Teoria del controllo dello sportello (*Gate Control System* = GCS). Il sensoneurone del corno posteriore (T) riceve impulsi afferenti (*input*) dalle grosse fibre A e da quelle sottili C, con caratteristiche fisiologiche assai differenti, e agenti in modo differenziato e in parte antagonista. Vi è poi un circuito riverberante attraverso collaterali delle fibre afferenti sia A che C, che si articolano sulle piccole cellule della sostanza gelatinosa (GS) del corno posteriore, le quali esercitano una inibizione presinaptica sulle sinapsi di entrambi i tipi di fibre. Il tutto è poi sotto controllo dei centri superiori, con fibre discendenti dalla corteccia cerebrale, talamo, sostanza reticolare, cervelletto, etc., pure agenti su T (*target* = bersaglio). L'azione del sensoneurone, che condiziona la sensazione dolorosa (*output*), è a sua volta condizionata da tutte queste interazioni a livello delle corna posteriori. (Da Mehta, 1974).

al circuito paleospinotalamico e al sistema reticolare, con le relative vie polisynaptiche spinoreticolari e reticolo-spinali, implicanti diverse fasi di modulazione degli impulsi dolorifici nelle varie sezioni del sistema reticolare, al quale spetterebbe, secondo Melzack (1971), un'azione tonica inibente a tutti i livelli.

Secondo Melzack e Wall il GCS è sempre attivo, specialmente grazie alle fibre C, i cui recettori si adattano lentamente e producono scariche postume prolungate. In questo contesto, i recettori tattili provvisti di fibre C acquistano un notevole significato funzionale, contribuendo a mantenere nelle corna posteriori un «tono sensitivo» sulla base delle stimolazioni tattili persistenti, anche se fuori della sensibilità cosciente. Quando altri recettori cutanei vengono stimolati, molte fibre sensitive sparano impulsi, e la loro accresciuta attività influenza l'attività in uscita (*output*) del sensoneurone. Il seguito dipende poi dal numero delle fibre attive, dalla proporzione fra le fibre A e C, dal ritmo di scarica delle varie sinapsi, etc.; quando la *frangia di eccitamento subliminale* arrivi a superare la soglia, il sensoneurone lancia a sua volta i suoi impulsi, e trasmette la sensazione dolorosa. Ma ancora non è detta l'ultima parola, perché meccanismi del genere del GCS sono attivi non soltanto a livello delle corna posteriori, ma ad ogni stazione sinaptica sulla via del d., compresa quella terminale talamica e quella accessoria attraverso la sostanza reticolare, e compreso il controllo discendente esercitato dai centri superiori.

Questa teoria cerca così di spiegare l'elaborazione della percezione del d. sulla base della modulazione da parte del midollo di situazioni (*patterns*) sensitive, implicanti non soltanto gli stimoli dolorosi specifici, ma anche la sensibilità generale. Così si spiegherebbe, fra l'altro, l'*iperpatia*, ossia il fatto che leggeri stimoli tattili producono fastidio e d., in un territorio i cui tronchi nervosi siano lesi ma non sezionati. Nelle nevralgie postherpetiche e in certe neuropatie vi è una degenerazione selettiva delle fibre A, e l'algia che ne consegue deriverebbe dal fatto che lo «sportello» rimane aperto alla prevalente azione del sistema afferente C. Il d. centrale dipenderebbe dalla scarsa inibizione dell'*input* sensitivo, con che le sensazioni dolorose verrebbero percepite più facilmente. I fenomeni dell'*arto fantasma* si potrebbero spiegare con una perdita dell'inibizione dovuta alla riduzione dell'*input* afferente consecutiva all'amputazione. Tale riduzione del tono inibitorio facilita e rinforza l'autonoma (*self sustaining*) attività neurale, col risultato di un d. spontaneo che non viene abolito dalla trattotomia, e si riduce invece o mediante blande stimolazioni cutanee, o abolendo i *self perpetuating circuits* con adatti blocchi anestetici locali.

La teoria del GCS ovviamente non può spiegare tutto, e verrà a sua volta superata; ma rappresenta oggi il miglior tentativo d'interpretazione dei fatti rimasti oscuri nella complessa fenomenologia del d. in base ai progressi dell'elettrofisiologia dei nervi sensitivi e dei centri nervosi. Essa inoltre ha il vantaggio di aver suggerito ipotesi di lavoro valide nella scoperta di vie nuove nella terapia del d.

L'integrazione midollare del d. comprende anche le reazioni riflesse, che si svolgono secondo il ben noto schema del riflesso di flessione, o di accorciamento. Mentre il sistema delle fibre A è destinato al riflesso monosinaptico di allungamento, che regola il tono statico della muscolatura volontaria, le fibre C, nocicettive, governano un sistema articolato di riflessi polisynaptici, di evidente significato teleologico. Infatti il movimento di flessione allontana l'arto dallo stimolo nocicettivo; se questo è intenso e/o duraturo, compare anche estensione dell'arto omologo controlaterale, il che migliora l'assetto di sostegno del corpo. Se lo stimolo aumenta ancora, compaiono 2 nuove possibilità: l'estensione ulteriore della reazione riflessa, fino a conformare movimenti *deambulatori*, che tendono ad allontanare dalla *noxa* non soltanto la parte offesa, ma tutto il corpo; oppure comparsa di rapide flessioni iterative, che costituiscono il riflesso di grattamento. Questa complessa organizzazione, che va dal semplice riflesso in flessione a quello controlaterale in estensione, dal riflesso di grattamento a quello di deambulazione, implica la finalità della risposta, che è quella di allontanare la fonte di pericolo, o di allontanarsi da essa. Si tratta di un modello di reazione insito nell'organizzazione propria del midollo spinale, indipendente dai centri superiori, e prevalente, in quanto durante il riflesso in flessione ogni altra attività riflessa del midollo spinale, presente in quel momento, viene prontamente obliterata e inibita. D'altra parte un modello di reazione così complesso e finemente adattato alla difesa dell'organismo, è ovvio che implichi fenomeni di reclutamento di unità motorie, di irradiazione dell'eccitamento centrale, di scariche postume, di occlusione di polle motoneuroniche, etc.

Una prova dell'adattamento finalistico dei riflessi di flessione è fornita dal cosiddetto *segno locale*: a seconda del punto di stimolazione, la partecipazione dei vari nervi al movimento di flessione risulta finemente graduata, come mostra esattamente la tab. I. La flessione, per quanto elevata sia la stimolazione simultanea dei vari nervi, non raggiunge mai l'intensità ottenibile con la stimolazione massimale diretta del muscolo, per un effetto centrale di frazionamento della polle motoneuronica. Se però si stimolano uno dopo l'altro i vari nervi afferenti corrispondenti, l'effetto massimale viene raggiunto e anche su-

**TAB. I. RIFLESSO DI TRIPlice FLESSIONE
AL DOLORE.
VARIA PARTECIPAZIONE DEI MUSCOLI FLESSORI ALLA
STIMOLAZIONE DEI DIVERSI NERVI AFFERENTI**

Nervi afferenti	Flessori		
	della coscia (tensore fascia lata)	del ginocchio (semitendi- noso)	del piede (tibiale anteriore)
Safeno interno	100	56	87
Popliteo (tibiale)	3	42	100
Peroneo	14	100	69

perato, per la partecipazione dei muscoli sinergici. Ciò dimostra che in ogni polla motoneuronica c'è una parte che viene stimolata da ogni singolo nervo afferente; e che quando i nervi vengono stimolati insieme si verificano effetti di occlusione o inibizione interna di singole parti della polla.

Questi dati fisiologici derivano dalle ormai vecchie ma fondamentali ricerche di Sherrington, il quale ne fu tanto preso da affermare che « il d. non è altro che l'aspetto

psichico dei potenti riflessi di flessione ». In realtà le cose sono ben altrimenti complicate; ma questi dati sono stati qui riassunti e ricordati, anzitutto perché fanno parte integrante dell'organizzazione midollare del sistema nocifensore, e in secondo luogo perché anche questa parte del sistema appartiene al complesso autoregolatore che, ad es., nello schema del GCS, riportato sopra, va sotto l'indicazione di *central control*. In altre parole, l'organizzazione spinale dei riflessi di flessione, o di difesa, non può non far parte di quel complesso di vie riverberanti, in serie e in parallelo, che costituiscono il sistema nocifensore, centrale e periferico.

Vie centrali della sensibilità dolorifica

Le fibre dolorifiche che entrano nel midollo spinale sono fibre radicolari brevi, derivanti dalle cellule dei gangli spinali e occupanti la porzione laterale della radice. Entrate nel midollo, si distribuiscono parte nello stesso mielomero, parte nei 3-4 mielomeri sopra- e sottostanti; dalla zona di Lissauer, che avvolge a cuffia l'apice delle colonne posteriori, passano così nelle rispettive corna posteriori, articolandosi mediante sinapsi sia con le piccole cellule della sostanza gelatinosa di Rolando (2° e 3° strato), sia con quelle assai più grandi del 4°, 5° e 6° strato, che possiamo considerare come i *sensori neuroni* spinali. I cilindri di queste s'incrociano nella commessura bianca anteriore (per quanto non sia escluso l'incrocio almeno parziale dietro il canale ependimale), dopo di che, assumendo un

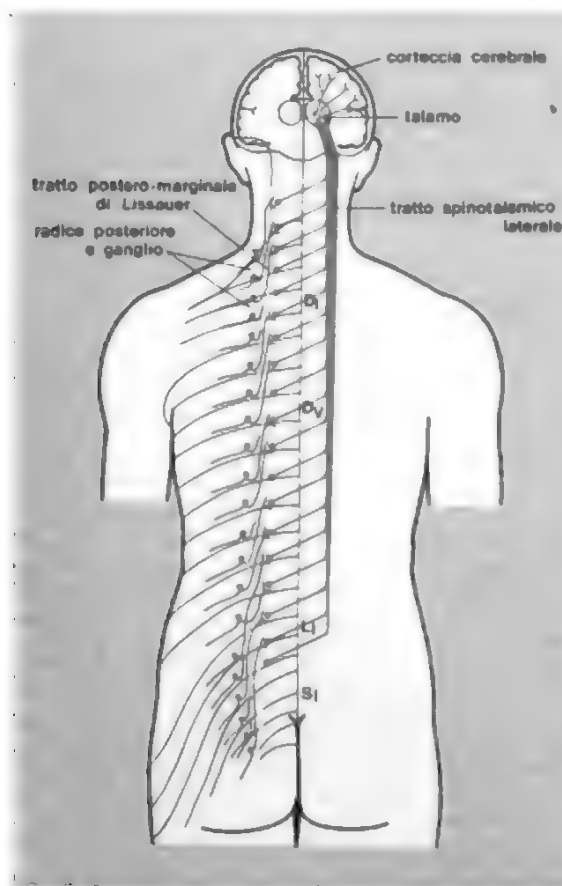


Fig. 3. Rappresentazione schematica delle vie dolorifiche. I neuroni afferenti di 1° ordine ascendono di 1 o 2 segmenti nel midollo spinale prima di stabilire una connessione sinaptica con i neuroni di 2° ordine. I neuroni di 2° ordine passano al lato opposto del midollo e ascendono come tratto spinotalamico laterale.

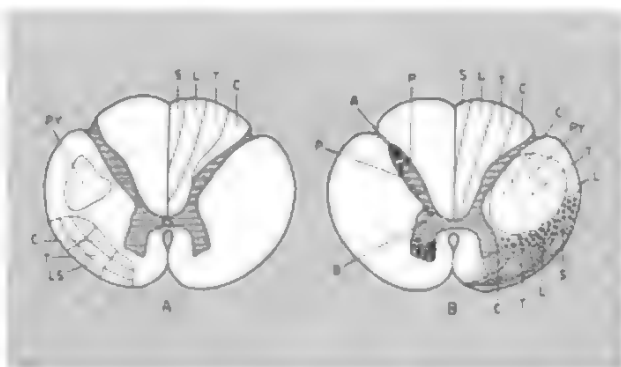


Fig. 4. Schema della sistemazione lamellare del fascio spinotalamico nel cordone anterolaterale del midollo cervicale dell'uomo, secondo Foerster (A) e secondo Walker (B). In (B) i punti più grossi indicano le fibre per la sensibilità termica, i punti medi quelle dolorifiche e quelli più piccoli le tattili. PY) Fascio piramidale crociato. SLTC) Fibre corrispondenti rispettivamente ai segmenti sacrali, lombari, dorsali e cervicali e decorrenti nei fasci di Burdach e di Goll (cordone posteriore) e nel fascio spinotalamico. APB) Rappresentano rispettivamente le grandi cellule apicali, marginali e basali del corno posteriore. (Da Walker, modificata).

decorso obliquo in alto e in fuori, si recano, attraverso le corna anteriori, al fascio spinotalamico. L'obliquità interessa l'altezza da 2 a 4 mielomeri, così che il contributo al fascio spinotalamico, ad es. della XII radice dorsale, comincia soltanto a partire dal 9°-10° segmento dorsale (fig. 3). Appena giunte al cordone anterolaterale, le fibre dolorifiche ne occupano la parte davanti alle corna anteriori, spostandosi lateralmente man mano che salgono, fino a raggiungere il fascio spinocerebellare crociato di Gowers. La disposizione lamellare del fascio spinotalamico è oggi bene accertata (fig. 4) dopo le numerose esperienze di cordotomia. Però non tutte le fibre dolorifiche vi giungono, perché in misura cospicua esse terminano nella sostanza reticolare grigia, donde partono vie sensitive di 3° ordine, destinate anch'esse, dopo un numero indeterminato di stazioni sinaptiche intermedie, ai nuclei interstiziali del talamo. D'altra parte il fascio spinotalamico contiene anche fibre per la sensibilità tattile e termica: queste ultime fiancheggiano le dolori-

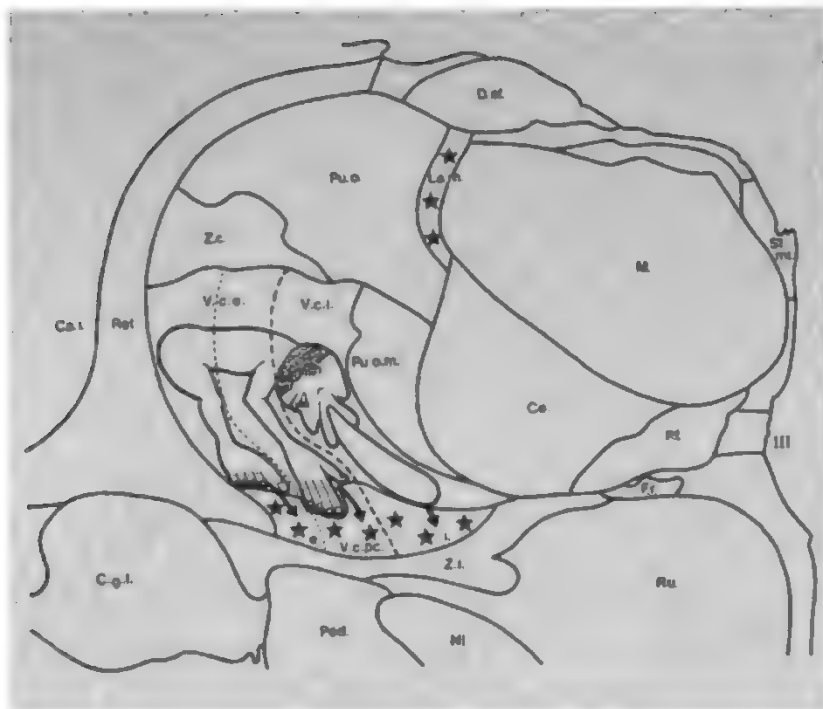


Fig. 5. Somatotopia sensitiva nel talamo umano, secondo Hassler (1972). C.g.l.) Corpo genicolato laterale; Ca.i.) capsula interna; Ret.) nucleo reticolare; V.c.e.) nucleo ventrocaudale esterno; V.c.i.) nucleo ventrocaudale interno; V.c.pc.) nucleo ventrocaudale parvicellulare (ove termina il fascio trigemino-talamico): e.) esterno; i.) interno; La.m.) lamina midollare; M.) nucleo mediale; Ce.) nucleo centrale laterale; P.f.) nucleo parafascicolare; III) III ventricolo; Z.i.) zona incerta; F.r.) fascicolo retroflesso di Mainert; Ru.) nucleo rosso; Ni.) sostanza nera di Sommering; Ped.) peduncolo cerebrale; D.sf.) nucleo dorsale superficiale; St.mi.) stria midollare; Pu.o.) pulvinar orale; Pu.o.m.) pulvinar oro-mediale; Z.c.) nucleo centrolaterale caudale del talamo.

fiche indietro, verso il fascio piramidale crociato, mentre le tattili vanno in avanti, alla superficie del midollo. Tutto il dispositivo midollare segmentario per il d. è ad un tempo somatico e viscerale, con possibilità di reciproche interferenze.

Per spiegare certi insuccessi della cordotomia in algie ribelli si è ricorso da taluni AA. all'ammissione di *vie dolorifiche accessorie extrafuncolari*, sia che una parte delle rispettive fibre non si incroci, rimanendo omolaterale (è stato anche descritto un caso di mancanza completa di incrocio delle vie dolorifiche); sia che una parte di esse, con o senza decussazione e sinapsi, decorra nel cordone posteriore. Foerster ammise financo una *conduzione paramidollare* del d., attraverso la catena laterale del simpatico. Ma anche senza riesumare le vecchie teorie di Schiff della conduzione dolorifica attraverso la sostanza grigia delle colonne posteriori, di tutte le possibilità accennate la più verosimile è quella inerente alla catena di neuroni brevi decorrente nella sostanza reticolare grigia, costituente il cosiddetto *sistema paleospinotalamico*. Del resto molti fatti della sconfinata casistica neurologica del d., compresi certi insuccessi della cordotomia, vanno interpretati piuttosto su base dinamica e funzionale che non su base rigorosamente anatomica; tanto più che la cordotomia interessa anche altri sistemi di conduzione, ascendenti e discendenti, che non possono venire chirurgicamente distinti dal fascio spinotalamico, e il cui vario interessamento nella cordotomia può interferire notevolmente sulle conseguenze prossime e remote dell'intervento.

Nel bulbo il fascio spinotalamico si trova alla superficie dorsolaterale; di lato c'è la formazione reticolare retrolivare, davanti l'oliva bulbare, e di dietro la radice discendente del trigemino. A questo livello, come risulta da esperimenti di Weaver e Walker sulla scimmia e da interventi sull'uomo di Scharitz e O'Leary, le fibre provenienti dalla parte più caudale del corpo decorrono in superficie, e quelle più rostrali si vanno sempre più approfondendo nella sostanza reticolare bianca. A livello bulbare, l'importante contingente trigeminale della radice discendente si decussa quasi orizzontalmente nella parte profonda della sostanza reticolare, ma l'incrocio è completo soltanto a livello del terzo superiore della protuberanza. A questo livello è stato proposto un intervento di trattotomia (*operazione di Sjogvist*) tendente a sezionare centralmente le vie responsabili della nevralgia trigeminale.

All'entrata nel ponte il fascio spinotalamico è compreso fra il peduncolo cerebellare medio, lateralmente, e il lembo mediale all'interno. Più in alto si separa dalle fibre del fascio spi-

nocerebellare, che salgono al peduncolo cerebellare superiore e decorre in superficie, insieme col tratto spinotettale, appena sopra il solco laterale. L'esatta topografia delle fibre dolorifiche a questo livello non è nota; probabilmente le fibre provenienti dai segmenti lombosacrali sono quelle superoesterne, ma vi è una notevole sovrapposizione.

Nel mesencefalo il tratto spinotalamico passa alla superficie superolaterale delle quadrigemine inferiori, ove si staccano le fibre costituenti il fascio spinotettale. Qui il tratto spinotalamico forma l'angolo della squadra formata dai 2 lemnischi, laterale e mediale. A questa altezza le fibre corrispondenti ai segmenti cervicali decorrono aderenti ai corpi quadrigemini, mentre quelle dei segmenti inferiori sono più periferiche e superficiali. Più in alto, a livello dell'emergenza del nervo trocleare, le fibre dei segmenti lombari stanno fra questo nervo e il nucleo del lemnisco laterale, che si trova ventralmente; mentre le fibre della radice discendente del trigemino decorrono in superficie presso il solco laterale del mesencefalo. Walker ha confermato nell'uomo questa disposizione, già riscontrata nella scimmia: infatti con una *trattotomia mesencefalica* opportunamente situata si può arrivare ad abolire la sensibilità dolorifica (e la termica) nella sola metà superiore, o inferiore, del corpo.

Nella *zona di passaggio mesodiencefalica* il fascio spinotalamico devia lateralmente fin sopra il corpo genicolato mediale, per entrare poi nel nucleo ventrolaterale posteriore del talamo nel quale si arresta, dopo aver incrociato per largo tratto il *nucleus limitans*, al quale cede alcune fibre. Vi sono ragioni anatomiche per ritenere che anche a livello di questo nucleo vi sia una somatotopia sensitiva, in quanto la sua porzione più laterale corrisponde ai segmenti più caudali del corpo, mentre le fibre provenienti dai segmenti cervicali e dalla faccia terminano nella metà interna del nucleo (fig. 5). Va poi ricordato che dopo una cordotomia le fibre degenerate in prossimità del talamo sono molto meno di quante degenerano nel cordone anterolaterale del midollo, al di sopra del taglio; ciò conferma l'importanza sempre maggiore che, a livello troncoencefalico, acquista la conduzione dolorifica attraverso la via polisinaptica situata nella massa grigia della sostanza reticolare.

Il dolore di origine centrale

Prototipo del d. centrale è il *d. talamico*, che è parte integrante della sindrome talamica descritta da Déjerine e Roussy.

Nelle lesioni vascolari del talamo, che con maggior frequenza danno origine a questa sindrome, la comparsa del d. può essere immediata, specie in caso di emorragia; ma può anche aversi un intervallo di settimane o di mesi. La distribuzione dell'algia interessa l'emicoipo controlaterale, con prevalenza alle estremità; più raramente un solo arto, o l'emifaccia. Il d. è diffuso, male localizzabile e peggio definibile, ora profondo ora superficiale, spesso urente e quasi causalgico, continuo o subcontinuo e si accompagna con uno stato insopportabile di malessere ansioso, che si accentua nelle recrudescenze parossistiche. Le più lievi stimolazioni termiche e tattili, come sfioramenti e carezze, esacerbano lo stato doloroso locale (*over-reaction*) e il d. così provocato si diffonde come un'onda per tutto il lato colpito. A questa *iperpatia* (insorrenza agli stimoli) si accompagnano spesso le *sinestesalgie*: un paziente alla puntura della gamba avverte un vivo d. alla lingua; in un altro la puntura del volto può indolore la mano del lato opposto, o la gamba dello stesso lato. Il territorio doloroso può essere iperalgesico, ma è più spesso sede di ipoalgesia (la cosiddetta *anestesia dolorosa*). La soglia al d. può essere più o meno alta, ma appena sorpassata, qualunque sia l'intensità dello stimolo, il d. è massimale, e si diffonde lentamente a tutto l'emisoma, esasperando lo stato ansioso e persistendo poi a lungo dopo cessata la stimolazione. Emozioni e sensazioni anche gradevoli, come una carezza dal lato sano, un profumo, una musica, possono ridestare la crisi algica. Talora invece le sensazioni gradevoli vengono sentite in modo parossistico, simile alla voluttà sessuale. I disturbi obiettivi della sensibilità cutanea sono quanto mai vari, e possono mancare anche del tutto. Non sempre la sensibilità epicritica è abolita e quella protopatica conservata, come vorrebbe la teoria di Head (v. sotto), perché spesso, quando c'è, il disturbo sensitivo è globale, con interessamento anche del tatto e della sensibilità profonda (P. Marie e Boutier; Schuster); in particolare, a parte il d., può risultare impossibile una diagnosi differenziale con l'emanestesia corticale. L'eventuale concomitanza di disturbi vasomotori e pupillari dal lato affetto dall'iperpatia segnala l'interessamento anche ipotalamico, ma non ha alcun significato per una genesi vasomotoria e simpatica del d. talamico, come è stato prospettato da diversi neurologi.

Secondo AA. ormai classici, come Head, Foerster, Schuster, il d. talamico dipende dalla liberazione della sensibilità protopatica per il difetto del controllo da parte di quella epicritica, ossia in altre parole da un disguido dei reciproci influssi talamocorticali; anche secondo Lhermitte il talamo costituisce un filtro selettivo che arresta gli impulsi sensitivi e li trasforma prima che arrivino alla corteccia, e la sua lesione permette l'irruzione di stimoli insoliti e grossolani provenienti dalla corteccia stessa e da altre stazioni sensitive. Ma una spiegazione moderna, per quanto non facilmente formulabile, non può non tener conto delle nuove acquisizioni in tema di sensibilità dolorifica periferica e centrale. Pare soprattutto interessata la funzione reticolare, e in particolare dei nuclei intralaminari del talamo, nei riguardi delle funzioni di coscienza, di attenzione, di controllo dell'attività cerebrale e degli stati emotivi.

Molto meno frequenti, ma non meno tipici, sono i d. *bulbo-pontini*, quali si osservano nelle lesioni vascolari del midollo allungato, e specialmente, ma non sempre, nella sindrome dell'arteria cerebellare posteriore inferiore (*sindrome di Wallenberg*), oltre che nei tumori e tubercoli del ponte.

Qui spesso i disturbi sensitivi sono alterni, interessando l'emifaccia di un lato e l'emicoipo dell'altro: la prima più spesso in forma di vere algie parossistiche, il secondo in forma di parestesie dolorose più accentuate alle estremità (K. Winther). In questi casi la modalità d'insorgenza e di scomparsa, il modo di descrivere le proprie sofferenze, la delimitazione segmentaria (talora, al volto, ad anello) ricordano i disturbi isterici, mentre d'altra parte il carattere urente, l'ipersensibilità al caldo, al freddo, all'umido, alle correnti d'aria, la concomitanza di di-

sturbi simpatici, la resistenza agli analgesici li accomunano ai d. talamici e causalgici.

Anche nella *siringomielia* e nella *sclerosi multipla* non sono rare le algie facciali, coi caratteri della prosopalgia essenziale, a parte la tendenza alla bilateralità e all'interessamento simultaneo delle tre branche trigeminali. Il reperto di placche sclerotiche nel ponte, presso l'ingresso della radice trigeminale (Oppenheim) o nella radice discendente del trigemino (Parker), non è sufficiente per spiegare queste algie, perché placche vi si trovano abbastanza spesso senza alcun corrispettivo clinico. Nella *siringomielia* il d. facciale è dapprima localizzato e a crisi, poi tende a farsi continuo e a diffondersi oltre il limite trigeminale, specie alla spalla e al collo; all'iperpatia iniziale si sostituisce spesso la tipica anestesia termo-dolorifica. Gli effetti della radicotomia e dell'alcolizzazione sono variabili, ma per lo più scarsi, e del tutto negativi.

Comuni alle algie bulbopontine e al d. talamico sono l'iperpatia, le *sinestesalgie*, la variabilità dei concomitanti disturbi della sensibilità oggettiva. Spesso la stimolazione tattile non è riconosciuta come tale; ma può anche risultare elettivamente abolita o diminuita la sensibilità dolorifica (*anestesia dolorosa*). Anche qui sono frequenti i disturbi vasomotori e simpatici (sindromi oculopupillari, iperidrosi, edema, erpete, orripilazione), che Alajouanine e coll. assumono come prova della loro teoria simpatica di queste algie, contraddetta, però, dall'assoluta incostanza di queste complicazioni.

Riguardo alle *algie midollari*, se ne distinguono diversi tipi:

1) il d. da lesione delle corna posteriori è omolaterale, uni- o plurisegmentario; si riscontra soprattutto nella *siringomielia* iniziale e in certi gliomi centrali (Foerster): si estende successivamente a un numero maggiore di dermatomeri, ma sempre con limiti netti verso quelli sopra- e sottostanti indenni; di solito si accompagna a, o è seguito da, anestesia termodolorifica;

2) il d. *cordone* per irritazione del fascio spinotalamico è invece controlaterale; tende a interessare tutti i segmenti sottostanti alla lesione, per quanto possa essere circoscritto a pochi metameri (a riprova della disposizione lamellare della via spinotalamica).

La stimolazione meccanica del cordone anterolaterale, come possono quotidianamente constatare nell'uomo i neurochirurghi, è particolarmente dolorosa, bastando il contatto di una sonda per provocare d. atroci nell'arto inferiore controlaterale. D'altra parte la cordotomia (sezione del cordone anterolaterale a livello dorsale o cervicale) fa scomparire le algie spontanee o il d. provocato in tutto il territorio controlaterale sottostante, per quanto la sensibilità dolorosa viscerale non venga completamente abolita neppure dopo trattotomia bilaterale.

Il d. *cordone* anterolaterale si manifesta nei traumi del midollo (realizzando il quadro della «emisezione irritativa» nella commozione midollare), nella *siringomielia*, nell'ematomielia, nei tumori intramidollari o intrameningei. Può anche comparire, paradossalmente, dopo cordotomia, soprattutto quando la sopravvivenza è prolungata (come non è il caso nei tumori maligni). Le caratteristiche di questo d. *postoperatorio* sono ben diverse, per tipo e per topografia, da quelle del d. che ha richiesto l'intervento: non si può quindi parlare, in questi casi, di recidiva del d.;

3) l'*emisezione traumatica del midollo* produce, oltre alla sottostante anestesia termo-dolorifica crociata, d. e iperpatia nel metamero omologo soprastante alla lesione, come aveva già visto Fodera fin dal 1822, e come confermò poi Brown-Séquard nella descrizione della sua classica sindrome. In questa evenienza è anche da considerare la possibilità di algie, iperpatia, iperalgesia dell'arto inferiore

controlaterale, o bilaterale, spesso aggravate o provocate dai movimenti;

4) anche la *stimolazione diretta dei cordoni posteriori* provoca nell'uomo d. omolaterali, come ha dimostrato Foerster durante interventi sul midollo spinale: lo sfioramento del fascio di Burdach provoca forte d. nel braccio, quello del fascio di Goll nella gamba, e quello del tratto intermedio fra i due fasci, nel perineo. Per quanto il sistema dei cordoni posteriori non partecipi direttamente alla percezione del d., dopo sezione degli stessi si può notare, secondo Foerster, aumento della soglia per i punti dolorifici della cute, e talora iperalgesia, e magari iperpatia. Non si tratta, secondo questo A., di effetti irritativi, ma della conseguenza della rottura del normale equilibrio fra il sistema epicritico dei cordoni posteriori del midollo e quello protopatico del fascio spinotalamico. Tale rottura produrrebbe una sorta di sbilancio, o di disinibizione, manifestantesi, appunto, con l'iperalgia. La teoria del GCS di Melzack e Wall (v. sopra) fornisce di questi fatti un'interpretazione assai molto più complessa e più aggiornata.

Nella patologia umana, i d. cordonali posteriori corrisponderebbero, secondo AA. francesi (Alajouanine, Thurel e Brunelli; Garcin) alla sensazione di lampo doloroso, o di scossa elettrica alla flessione in avanti del capo, che si può osservare nella sclerosi multipla (*segno di Alajouanine*), ma anche nella compressione traumatica del cordone posteriore, e nella commozione midollare. Con pari autorità, ma con minor forza di persuasione, i suddetti AA. attribuiscono ai cordoni posteriori anche i d. *folgoranti dei tabetici*, nonché le crisi algiche epigastriche, vescicali e gastriche di questi pazienti.

Anche nei tumori intramidollari, nella sclerosi multipla, nella siringomielia, sono state descritte sindromi dolorose spontanee. Specie in quest'ultima malattia le algie, se non molto frequenti, sono caratteristiche: compaiono più spesso agli arti superiori, in forma di crisi laceranti o lancinanti, o di d. urenti, spesso esasperati dal freddo, nonostante la concomitante anestesia termo-dolorifica. Talora hanno carattere causalgico, con intensi sintomi vasomotori e iperpatia ai contatti, alle luci e suoni intensi, e anche alle emozioni, come nella sindrome talamica. Infine, anche i d. *tabetici* vanno considerati, comunque, come d. centrali: è noto il loro carattere di crisi di d. lancinante, folgorante o terebrante (diffondentesi in profondità), a sede variabile ma di gran lunga prevalente agli arti inferiori. Le crisi durano pochi minuti, seguite da un periodo refrattario di più lunga durata, poi possono ripresentarsi in serie; fra una serie e l'altra vi sono però lunghi intervalli. Spesso il d. si presenta accoppiato, ad es. al piede destro e poi al ginocchio sinistro, sempre con la stessa latenza di qualche istante; il secondo d. della coppia può anche avere sede viscerale (stomaco, testicolo, vescica, etc.). All'inizio sono lievi e distanziati, in forma di pizzichi o trafitture o lampi dolorosi, poi gradatamente aumentano di intensità, durata e frequenza.

Dolore e corteccia cerebrale

I dati clinici e sperimentali che si sono accumulati nel corso dell'ultimo secolo portano a negare l'importanza della corteccia cerebrale nella produzione del d., sia come fatto sensitivo che come sofferenza spontanea. È infatti noto a tutti che la regione sensitiva dell'area rolandica può venire stimolata con tutti i mezzi a disposizione del neurochirurgo, e può anche essere asportata, senza che ne insorgano d. di sorta, a meno che si tratti dei prodromi di una crisi epilettica, ossia di un'aura. I casi di d. da lesione vascolare corticale o sottocorticale, tali da realiz-

zare una sconnessione funzionale fra corteccia e talamo, lasciando quest'ultimo indenne, sono pochissimi e rimangono discutibili, di fronte alla massa dei reperti anatomico-clinici che dimostrano il contrario; perché si manifesti il d. spontaneo è necessaria la lesione del talamo, mentre quella della corteccia può mancare del tutto o risultare del tutto secondaria e accessoria.

I *neonati anencefalici* studiati da Edinger, Gamper, Brower, reagivano al d. come il neonato normale; ma anche il neonato normale è praticamente decorticato, per la incompiuta mielinizzazione delle vie talamocorticali. Anche i «cani senza cervello» di Golz, Rothmann, Magnus reagivano al d., ma si trattava di riflessi midollari del tronco encefalico. Nell'uomo dopo emisferectomia (Dandy, Gardner, Evans), si nota, al più, lieve ipoalgia cutanea, nonostante che nei primati la decorticazione provochi una grande degenerazione del talamo; ed è poco probabile, secondo Walker, che le poche cellule residue del nucleo ventrolaterale posteriore condizionino le modalità sensoriali che sussistono dopo l'intervento. Si può pensare alla rappresentazione bilaterale di certi tipi di sensibilità, specialmente per quanto riguarda il territorio trigeminale; oppure alla possibile importanza del fascio spinotettale e del tegmento del mesencefalo quali supplenti del talamo per la sensibilità dolorifica.

L'*aura dolorosa dell'attacco epilettico* (v. EPILESSIA), benché eccezionale, va ammessa per osservazioni antiche e recenti di Ferré, Souques, Penfield e Gagel, Foerster, Wilson, Parker; per quanto si tratti, nella maggioranza dei casi, di epilessia sintomatica di tumori o di cisti della regione parietale, con possibilità d'interessamento diretto o indiretto del talamo. Comunque, mentre nelle lesioni talamiche o sottotalamiche il d. tende ad essere fortemente carico di tonalità affettiva, nell'aura dolorosa assomiglia più a una sensazione pura, e l'elemento sgradevole è relativamente minimo: si tratta di sussulti, torpori, raffreddamenti, senso di taglio riferiti alla parte del corpo stimolata, e diffondentesi poi secondo le note leggi della diffusione corticale dell'eccitamento epilettogeno.

L'*esperienza psicotirurgica* ha portato un importante contributo alla questione in esame. Si è visto cioè che i più svariati interventi sul lobo frontale (leucotomia, lobectomia, lobotomia, topectomia) possono portare alla scomparsa di algie ribelli ad ogni altra cura, pur senza il minimo turbamento della sensibilità dolorifica. Più propriamente scompaiono le componenti ansiose e psicalgiche, mentre il d. spontaneo può scomparire, ma può anche resistere, però silente e tollerato (*analgotimia*), al punto ad es. da permettere di rinunciare alla morfina anche quando era ormai diventata un'abitudine. L'atteggiamento di indifferenza e noncuranza è una caratteristica di questi operati, ma non basta da solo a spiegare la scomparsa dell'algia. D'altra parte il d. viene riconosciuto come tale, e provoca le normali reazioni di difesa anche preventiva. Rispondono a questa terapia non soltanto le algie da tumori maligni, da tabe dorsale, posterpetiche, etc., ma anche casi di causalgia, d. talamici, algie degli amputati, che non risentono degli altri interventi per il d. Evidentemente l'interruzione delle vie talamofrontali, che pare essere il luogo comune degli interventi di psicoturgia, agisce in questi casi non tanto sul d. in sé, come sensazione elementare, quanto sulla sua ripercussione affettiva e sulla sua diffusione, fino a occupare tutto il campo di coscienza, come avviene talora per ragioni varie.

Affine, ma ben diverso, è il quadro dell'*astimbia del d.*, descritto da Schilder e Stengel nel 1928. In questi pazienti manca l'aspetto psichico del d., il soggetto non si accorge delle

situazioni di pericolo e magari vi va incontro, reagendo poco o nulla alla sofferenza, meravigliandosi egli stesso del proprio comportamento. Tuttavia il d. come sensazione è conservato e riconosciuto, come sono conservate le reazioni vegetative. L'assenza di ogni risposta motoria al d. ha fatto pensare a un disturbo aprassico, ma manca ogni altro sintomo in tale direzione; invece sono noti casi che si accompagnano con afasia di conduzione, con anosognosia, o con elementi più o meno completi della sindrome di Gersmann (acalcolia, agnosia digitale, mancato riconoscimento tra destra e sinistra, alessia). Si tratta infatti quasi sempre di lesioni dell'emisfero dominante, e nei casi con un controllo autoptico si è trovata una lesione del giro sovramarginale associata con un danno a carico della sostanza bianca del lobo frontale.

Anche il fenomeno delle algie nell'arto fantasma degli amputati ci dice qualche cosa sull'importanza della corteccia cerebrale nella produzione del d., in quanto è noto che nessun tipo di intervento chirurgico, né sul moncone d'amputazione, né sulle radici spinali corrispondenti, né sul midollo, e neppure sulla corteccia sensitiva, risulta efficace: sia l'allucinazione dell'arto fantasma sia i d. che l'accompagnano persistono invariati.

Nella sconfinata casistica delle crisi epilettiche si trovano poi dei casi in certo modo negativi rispetto all'arto fantasma, perché sono state descritte aure consistenti nella scomparsa della coscienza e della rappresentazione corporea di un arto, seguita da algie dello stesso, e dal diffondersi delle crisi convulsive. In un caso del genere, David e Talhairac, avendo scoperto chirurgicamente una cisti del solco interparietale, stimolarono elettricamente il fondo della cisti, riproducendo i fenomeni iniziali dell'aura. Si potrebbe parlare, in questi casi, di *aura anosognosica e dolorosa*, che presenta in comune con le algie dell'arto fantasma uno sconvolgimento della rappresentazione corporea, rimanendo tuttora oscuro il nesso con la concomitanza dolorosa.

Integrazione cerebrale del dolore

La conclusione di questa rassegna di dati è nel complesso modesta e negativa, nel senso che la corteccia cerebrale non è certo la sede della percezione, e tanto meno della produzione del d.; certo però vi partecipa, sia fornendo il substrato neuropsichico (*schema corporeo*) sul quale viene proiettata la funzione (o disfunzione) algogena, a sede talamica; sia esercitando un controllo facilitante o inibente, secondo le circostanze, all'invasione del d. nel campo di coscienza. I riferimenti alla specifica funzione parietale (*schema corporeo*) e frontale (controllo della personalità) sono evidenti.

Un'accurata analisi della sindrome talamica compiuta da Head lo portò a formulare la teoria secondo la quale il talamo sarebbe la sede della « coscienza affettiva »; cioè fornirebbe l'elemento tonale del piacere e del d. (sensibilità protopatica), mentre spetterebbe alla corteccia la « coscienza percettiva », ossia la discriminazione intellettuale delle sensazioni (sensibilità epicritica). In condizioni normali la corteccia eserciterebbe, mediante le connessioni corticotalamiche, un'azione frenante sull'attività talamica, messa in moto dagli stimoli afferenti che, giunti alla porzione inferolaterale del talamo, verrebbero di qui convogliati da una parte alla corteccia, dove danno luogo alla percezione, dall'altra ai nuclei superointerni del talamo stesso, dove avrebbero origine le tonalità affettive delle sensazioni, fra cui il d. Quando l'azione frenante della corteccia è soppressa o diminuita, ne risulterebbe una liberazione del tono affettivo, così che ogni stimolazione periferica viene risentita in modo doloroso (*over-reaction*, *iperpatia*). Se viceversa l'inibizione corticale si accentua, come negli sforzi di attenzione e di applicazione

intellettuale, uno stimolo normalmente doloroso può sfuggire alla coscienza: ecco perché i fenomeni discriminativi e percettivi delle sensazioni variano in senso inverso, come è noto da lungo tempo.

La teoria di Head, per quanto ingegnosa e storicamente importante, oggi non è più sostenibile, perché non tiene conto dei d. centrali a sede extratalamica, e perché ne dovrebbe derivare la comparsa della sindrome talamica per asportazione della corteccia sensitiva, ciò che la successiva esperienza neurochirurgica ha permesso di escludere. Secondo Foerster, che nega al talamo una funzione cosciente, anche solo affettiva, per la quale sarebbe sempre necessaria la corteccia, il d. talamico deriva o da irritazione della via spinotalamica, o da un deficit del controllo epicritico del lemnisco mediale; e ciò vale anche a spiegare i d. midollari e bulbopontini, tanto simili a quelli talamici.

Un caso famoso, operato da Frazier molti anni fa, dimostra l'intricare delle afferenze nella genesi del d. e conferma in parte la teoria di Foerster: si trattava di un paziente affetto da algie talamiche, nel quale un'alcolizzazione del trigemino fece scomparire la prosopalgia, aumentando però i d. al collo e al torace; una cordotomia anterolaterale alta provocò per 2 settimane la scomparsa delle algie agli arti, che poi ritornarono, per quanto meno intense, venendo finalmente eliminate da una seconda cordotomia controlaterale. Ciò fa pensare che gli impulsi provenienti dal lato sano fossero causa della ripresa dei disturbi.

Le indagini più recenti non hanno permesso di precisare dove nasce la sofferenza; e c'è da chiedersi se ci si riuscirà in futuro. Le corna posteriori, la sostanza reticolare grigia del midollo e del tronco encefalico, i nuclei intralaminari del talamo e i nuclei ventrali posteriori svolgono tutti una importante funzione integratrice sugli impulsi dolorifici periferici. In quanto al d. come fatto di coscienza, è assai probabile che vi partecipi anche la corteccia, e non soltanto quella sensitiva, come si è visto; ma in modo accessorio e certamente diverso da quanto e come interviene la corteccia sensitiva, e sensoriale in genere, per le sensibilità epicritiche.

Per quanto gli impulsi dolorifici periferici arrivino al midollo già graduati e « conformati » per il vario gioco di diversi fattori, come abbiamo visto precedentemente, è compito delle varie stazioni sinaptiche di trasformare tali impulsi e di renderli adeguati ai bisogni dell'organismo, mediante i noti meccanismi neurofisiologici. La funzione integratrice delle stazioni sinaptiche non deriva però soltanto dall'elaborazione degli impulsi dolorosi specifici e dalla loro convergenza da punti diversi del corpo, ma anche dalla reciproca interazione, con effetti facilitanti e inibenti, di impulsi sensitivi di diversa qualità; e neppure soltanto con questi, ma con la globalità della situazione esistenziale in atto. Selezione e sommazione, facilitazione e inibizione degli impulsi, controllo e modificazione di altre attività nervose si svolgono nelle varie stazioni sinaptiche principali ed accessorie, intercalate sulle vie del d. È probabile che effetti di questo genere si verifichino ad ogni giunzione sinaptica, dal midollo al talamo e alla corteccia, naturalmente con varia compartecipazione e con vario risultato a seconda del livello di integrazione. Al livello segmentario, midollare, hanno particolare importanza i modelli di reazione riflessa di difesa, e i meccanismi inibitori che sopprimono gli eccitamenti dolorifici al di sotto di una certa soglia, variabile secondo la situazione in atto. Avviene così che la sensibilità viscerale compia la sua funzione fisiologica per via riflessa, senza intervento della coscienza, a meno che non intervengano eccitamenti abnormi.

Al livello bulbopontino e ipotalamico vengono integrati i meccanismi dolorifici con quelli della regolazione

viscerale, cardiaca, respiratoria, vasomotoria, ghiandolare; a quello talamico e rinencefalico pare che intervenga la tonalità affettiva del d., e l'innesto della situazione (dolorifica) in corso con la precedente esperienza individuale; mentre si può pensare che solo a livello corticale il d. acquisti il suo carattere percettivo, venendogli fornito il substrato psichico (schema corporeo) sul quale viene proiettata la funzione (o la disfunzione) algogena, a sede talamica.

A ciascuno dei livelli considerati è da ammettere un fondamentale equilibrio funzionale fra la sensibilità epicritica e protopatica, la cui distinzione pare veramente basilare per lo studio della sensibilità in generale, e di quella dolorifica in particolare, sia negli aspetti periferici che nei meccanismi centrali di integrazione. Al livello più elevato, mentre la corteccia parietale pare fornire alle sensazioni dolorifiche le componenti epicritiche della localizzazione, della discriminazione modale e di intensità, per quanto riguarda la tonalità affettiva del d. è oggi dimostrata con sicurezza, nell'uomo, l'importanza delle vie talamofrontali nel controllo del d. come esperienza prevalente, con invasione progressiva ed esclusiva della personalità.

Aspetti psicologici e psichiatrici del dolore

In tema di psicologia del d. è tradizionale porsi il problema dei suoi rapporti col piacere. L'antica dottrina che fa di quest'ultimo la conseguenza della cessazione di un d., o di uno stato spiacevole che vi si avvicina, è stata ripresa in tempi moderni, fra gli altri dal Verri e dal Leopardi, come dal fisiologo von Frey, ma non ha ragione d'essere. Come sensazioni, piacere e d. sono fatti indipendenti e specifici, legati a recettori e a situazioni stimolanti ben diverse, tanto è vero che si possono verificare stati misti. Bisogna aggiungere che nelle recenti ricerche di Olds e Olds, Campbell e altri il piacere ha trovato un'organizzazione neurologica sua propria, del tutto indipendente da quella del d., ben più complessa ed organizzata.

Abbiamo già visto come non esista un solo tipo di d., ma molte sorta, diverse per natura e per significato biologico e psicologico, sotto il comune denominatore di uno stato di coscienza penoso, ossia di malessere, in contrasto con l'integrità fisica e mentale della persona. Il non aver tenute ben presenti le differenze esistenti fra d. sensitivo e sofferenza (patologica) è stato causa di infinite discussioni inutili, perché si tratta di condizioni profondamente differenti da quasi tutti i punti di vista, anche se accomunate dal termine generico di d. Oltre al d. morale dobbiamo distinguere il d. come mezzo di conoscenza del mondo esterno (sensazione, percezione), e come espressione di lesione e di turbata funzione di organi e tessuti (*d. sintomo*). Ancora in campo patologico, vi è un *d. malattia*, legato a condizioni irritative dei centri nervosi deputati all'elaborazione degli impulsi afferenti (nevralgie essenziali, d. centrali). In ogni caso, come dato di esperienza il d. è una percezione che si accompagna con un sentimento, e questo è sempre, e quasi sempre, sgradevole; ma la percezione è tutt'uno con questo sentimento.

La dibattuta questione del *d. sensoriale* è tuttora *sub iudice*, sempre che non si tratti di un problema mal posto. Non si può certamente parlare di un d. olfattivo e gustativo, per quanto alcuni stimoli, agendo sui rispettivi recettori, possano produrre intense reazioni viscerali (nausea, vomito) e di difesa.

L'audiometria clinica ha introdotto nella pratica corrente il concetto di *soglia dolorosa dello stimolo acustico*, di natura sensoriale e non inerente a stimolazioni abnormi dell'apparato di trasmissione: tanto che l'abbassamento di detta soglia ha valore per la diagnosi di lesione dell'apparato cocleare. Per contro, il d. da abbagliamento per luce troppo intensa pare dovuto più che altro allo spasmo brusco dello sfintere dell'iride; infatti non si ha nell'occhio atropinizzato, nonostante che la luce venga

così a cadere in maggior copia sulla retina; e per contro si manifesta nei ciechi per lesione corticale, nei quali lo spasmo riflesso dell'iride persiste anche mancando la percezione luminosa. Del resto anche sul piano della sensibilità superficiale appare la medesima mancanza di uniformità dell'organizzazione sensitiva per la sofferenza; infatti, mentre il d. termico è una vera e propria modalità del d. cutaneo, dipendente dalla stimolazione dei nocicettori specifici, il d. da freddo ha caratteristiche sue proprie di durata, latenza, etc., in quanto dipende anche da strutture complesse come i vasi sanguigni, e dallo spasmo della loro parete muscolare (Wolf e Hardy, 1941).

La *soglia al d.* è un argomento un po' metafisico, dopo tutto quello che andiamo dicendo e che diremo in seguito sul d. L'espressione «soglia al d.» non ha assolutamente senso per quanto riguarda il d. spontaneo e il d. malattia; acquista invece un significato nei laboratori di psicologia sperimentale, per quante difficoltà ci siano a stimolare i nocicettori cutanei senza aver prima stimolato gli altri recettori superficiali. L'impresa è però possibile, in un sol modo, che è il calore radiante: mediante speciali attrezzature, questo può arrivare sulla cute senza provocare contemporaneamente altre sensazioni. La soglia al d. può venire così determinata a tempo fisso (3 sec), aumentando gradatamente l'intensità (Hardy e coll.), o tenendo fissa l'intensità e usando come soglia il tempo impiegato a raggiungere la sensazione dolorosa (Procacci). Comunque tenendo conto della segnalazione verbale del soggetto in esame, assai meglio che mediante la registrazione di una qualsiasi delle variazioni obiettive che accompagnano il d., è risultato da questi studi che nell'uomo la soglia al d. è, a parità di condizioni, abbastanza stabile nello stesso soggetto, con ampie variazioni da un soggetto all'altro (Achelis). Comunque, essa è più elevata nell'uomo che nella donna, e nel vecchio in confronto ai più giovani; presenta inoltre un ritmo circadiano, con massimo al risveglio mattutino e un minimo vespertino. Nelle donne è anche dimostrabile un ritmo catameniale, in rapporto con le mestruazioni (Procacci).

Le reazioni psicologiche all'esperienza del d. sono molto diverse da caso a caso, in rapporto con il temperamento individuale e la situazione in atto. L'atteggiamento più ovvio e meglio comprensibile, specie quando si tratti di d. tormentosi e continui, come nei tumori maligni e nelle metastasi, è la depressione ansiosa e la disperazione, fino al rifiuto dell'esistenza. La componente depressiva è quasi di regola in ogni caso di algie prolungate, specie se con scarse prospettive di guarigione: si prospetta allora l'utilità di interventi terapeutici come la psicoterapia e i farmaci antidepressivi. Nelle depressioni primitive la reazione al d. può essere duplice, anzi addirittura bipolare: si può andare dall'allarme ipocondriaco all'abbassamento della soglia per il d., specie viscerale (*ipocondria dolorosa*); ma questa stessa soglia può risultare aumentata, come nel delirio di negazione, quando il soggetto si percuote e si autolede «per dimostrare a sé stesso di essere ancora vivo»; fino ad arrivare non solo al massimo di insensibilità e di indifferenza al d., ma anche all'autodistruzione del depresso, che si uccide in modo atroce, senza mostrare sofferenza per le ferite o le ustioni che si è provocato.

In un soggetto immaturo, primitivo, isterico, la reazione al d. può manifestarsi attraverso il meccanismo della conversione, per introiezione di una immagine parentale, o come espressione di un inconscio rifiuto all'uso socializzato della parte dolente (Benedetti); come protesta contro «gli altri», o anche in vista di un utile proprio, come nella sinistrosi e nella nevrosi traumatica (Michaux). Che poi da questi meccanismi si passi alla esasperazione dei rivendicativi e dei persecutivi e querulanti, dipende da variabili individuali più che dalle circostanze concomitanti. Analogamente in un «sensitivo» il d. somatico può

essere accettato con rassegnazione eroica, come derivazione corporea di una preoccupazione conflittuale: o, anche, in un delirante espansivo, come riprova della propria grandezza ed eccezionalità, di rapporti diretti con la divinità; o come offerta di olocausto, etc. La linea di demarcazione fra « l'anima bella che offre le proprie sofferenze al Signore » e il delirante conclamato può essere sottile, e altrettanto imbarazzante; ma il meccanismo neuropsichico è in sostanza lo stesso. Talora la somatizzazione del d. potrà apparire come segno di autodifesa che circoscrive temporaneamente il disturbo della personalità entro una proiezione corporea (Benedetti); analogamente, in un dissociato, gli eccessi positivi, ma molto più spesso negativi, della sensibilità dolorifica andranno interpretati nel quadro della depersonalizzazione e della derealizzazione schizofreniche.

Più che per ogni altra forma di sensibilità, gli impulsi afferenti nocicettivi sono destinati a subire profondi rimaneggiamenti nei centri nervosi. La via centrale del d. è costituita da sistemi polineuronici, la cui funzione è di integrare gli impulsi dolorifici con le condizioni globali dell'organismo. Integrazione, questa, tanto complessa che a parità di stimolazioni periferiche possono corrispondere effetti centrali ed equivalenti coscienti profondamente differenti, in rapporto con lo stato costituzionale e i bisogni attuali della persona. Più che ogni altra forma di sensazione, il d. è dominato da influssi condizionali che lo possono smorzare e quasi soffocare, o al contrario esasperare, fino a renderlo dominatore incontrastato della coscienza. Così ci possiamo spiegare l'inibizione del d. mediante le pratiche degli yogi e dei fachiri, nelle crisi ascetiche dei martiri religiosi (*le torture ci trovano insensibili quando l'anima è in cielo*, Tertulliano) come nella suggestione ipnotica. Gli sforzi dell'attenzione e dell'intelligenza, come hanno dimostrato Cicerone, Pascal, Kant e tanti altri, e come possiamo confermare noi stessi tutti i giorni, riescono a rendere tollerabili violenti d. fisici. Appartiene a questa categoria il famoso esperimento della Erofeeva, allieva del grande Pavlov, la quale, mediante un gioco di riflessi condizionati, riuscì a produrre regolarmente, in un cane, manifestazioni gioiose all'applicazione di stimoli dolorifici.

Vi è quindi la possibilità di un disinnesto centrale, di una deviazione degli impulsi dolorifici destinati alla coscienza, come provano ancora le anestesi isteriche e le madornali analgesie di certi alienati, che pur si mostrano sensibili o addirittura insofferenti di fronte a situazioni algogene di natura diversa, e di molto minore intensità. Questa inibizione psichica del d. potrà di volta in volta venire considerata come effetto di demenziale incuria e disinteresse per l'avvenire (Michaux), o come deviazione dell'attenzione, o conseguenza di controrappresentazioni mentali che neutralizzano l'immagine del d., oppure, con linguaggio differente, di distacco dell'io dall'interesse narcisistico prevalente (Benedetti). Anche i risultati della psicoterapia, dell'ipnosi, dell'agopuntura sul d. confermano che gli aspetti psichici del d. includono meccanismi corticofughi capaci di agire a vari livelli. Il fatto, ad es., segnalato da Benedetti che i soggetti *placebo responders* possono mancare di ogni risposta viscerale agli stimoli dolorosi periferici, significa che l'inibizione persuasiva-suggestiva può raggiungere il livello (ipotalamo-bulbospinale) delle reazioni vegetative.

D'altra parte può avvenire proprio il contrario, e cioè che la predisposizione al d. dei centri sensitivi si mostri così esaltata per circostanze contingenti, anche di natura puramente affettiva, da far sì che una comune sofferenza fisica, tollerabilissima per la maggioranza, possa arrivare ad occupare progressivamente e parassitariamente tutto il campo di coscienza, fino all'ossessione e al rifiuto della vita.

È il caso delle nevralgie traumatiche cosiddette ascendenti, delle causalgie ed eritromelalgie, dei monconi dolorosi degli amputati, dello shock traumatico, a proposito del quale il vecchio chirurgo Pirogoff aveva icasticamente parlato di « emorragia della sensibilità ». In tutte queste situazioni contano moltissimo le condizioni attuali e costituzionali: fatica, inanizione, esaurimento fisico e mentale, patemi prolungati e ripetuti, depressione, sconforto, sfiducia sono tutte circostanze che possono predisporre alle più gravi conseguenze immediate (shock traumatico) e lontane (nevralgie ribelli). Come di due traumatizzati nelle medesime circostanze ambientali l'uno soccombe per shock e l'altro neppure vi va incontro, così uno può sviluppare una causalgia, o un'algia del moncone, che risparmia il secondo. Come dice il De Sanctis: « il d., in certi casi, può essere trattenuto e alimentato da interpretazioni morbide, da idee deliranti, e anche da una certa attrazione del soggetto verso la sofferenza, da una *algofilia* più o meno consapevole ». Nel campo sperimentale, Achelis trovò spiccate differenze costituzionali nella soglia del d. faradico con scosse uniche e multiple; certi soggetti, definiti neurotici o ipersensibili, reagiscono in modo nettamente diverso dalla maggioranza, anche riguardo alle reazioni mimiche, viscerali e di difesa.

Sono pure importanti (Michaux, Benedetti) i parametri temporali del d. Quello acuto ma momentaneo, brusco e inopinato scompare senza lasciar traccia; il ricordo di una sofferenza anche intensa ma lontana e non ripetuta è quanto mai sbiadito e impreciso. D'altra parte l'aspettazione emotiva del d. ne modifica grandemente l'esperienza effettiva: il paziente con nevralgia del trigemino, passata la crisi, vive nell'angoscia della crisi che verrà e ciò gli avvelena anche i momenti di tregua del periodo refrattario. Ma colui che sa ormai per esperienza che la propria sofferenza è incessante, quegli è veramente disperato, e invoca la morte. Migliore è la sorte del ferito in guerra, se la ferita l'allontana dall'inferno della battaglia, e prelude magari a un lungo periodo di cure e di invalidità: in tali condizioni è stato notato molte volte che il d. viene meglio sopportato, e che gli analgesici risultano più efficaci. Insomma, l'intensità del d. è in funzione del suo significato esistenziale, e della sua proiezione nel tempo. Perciò hanno ragione i neurochirurghi di segnalare l'importanza di intervenire sul d., ad es. sull'arto fantasma, prima che l'esperienza della sofferenza si renda autonoma, staccata dall'esperienza sensitiva, prima cioè che prenda radice inestirpabile nella personalità.

Il d. fisico e quello morale sono entrambi stati penosi della coscienza; ma vi sono altri caratteri comuni: in entrambi la previsione e l'aspettazione ansiosa dell'evento hanno grande importanza nella produzione della sofferenza e nella sua intensità e durata. Nel sogno il d. fisico può mutarsi in morale, e viceversa (De Sanctis); le sofferenze da malattie lunghe e inguaribili finiscono sempre con l'ingenerare uno stato depressivo permanente, che a sua volta sensibilizza il d. fisico, creando pericolosi circoli viziosi. La perdita di una persona cara, una brutta notizia, possono risvegliare algie latenti, ma al contrario una forte nevralgia può bloccare un d. morale sopraggiunto, che si manifesta invece con tutta la sua forza, non appena scomparsa l'affezione dolorosa (Michaux).

Vi sono poi stati misti di sofferenza fisica e morale, stati cenestopatici puri, come nelle psicalgie, come nelle (rare) manifestazioni algiche dei depressi, come negli attacchi d'angoscia, nei quali la sofferenza è allo stato puro, senza riferimenti sensitivi specifici, e pure accompagnata dalle modificazioni neurovegetative proprie dei grandi d. e delle grandi emozioni. A sua volta l'angoscia può accompagnarsi o con algie fisiche, come nella tipica crisi stenocardica, o con uno stato depressivo dell'umore, come nei melanconici ansiosi. Per altro questo d. *cenestopatico* allo stato puro è ancora differente dal d. morale, per quanto possa accompagnarvisi. Con tutto questo, il d. mo-

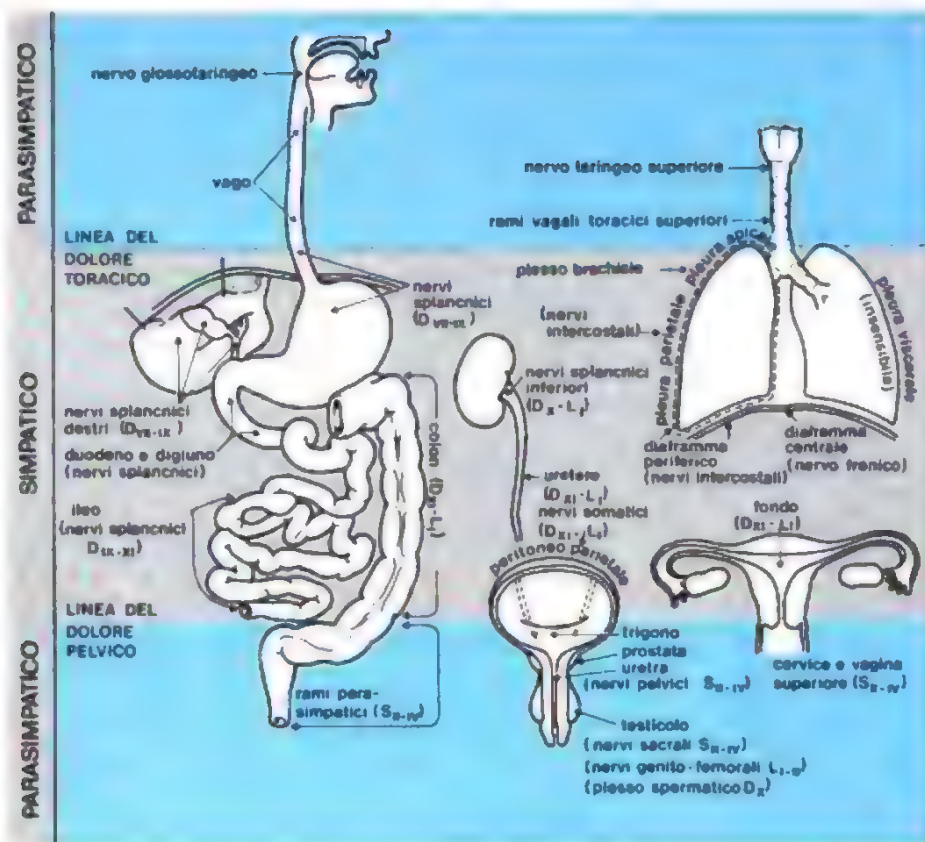


Fig. 6. Innervazione sensitiva (dolorifica) dei visceri da parte del simpatico e del parasimpatico. (Secondo White, da Ganong, ridisegnata).

rale sfugge ancora in gran parte alla possibilità di uno studio psicofisiologico sicuro, se non per la sua componente emotiva, o per i tentativi di descrizione fenomenologica e d'interpretazione psicodinamica. Depressione, ansia, angoscia sono i poli di queste descrizioni, come il senso di colpa è il perno di tali interpretazioni; ma non è qui il luogo di approfondire tali punti di vista.

Più fertile, per ora, sul terreno della ricerca scientifica, è il considerare il d. come *emozione* (v.), in quanto gli elementi percettivi e rappresentativi del d., come appunto nelle emozioni, non si possono disgiungere dalle reazioni e ripercussioni su tutto l'organismo. Le variazioni dell'attività viscerale come conseguenza di gravi sofferenze finiscono col fare tutt'uno con la percezione del d., e costituiscono insieme, in modo indissolubile, quella *situazione dolorifica*, di cui già si è detto, simile in tutto alla situazione emotiva, coi suoi fattori sensitivi (esterocettivi, nocicettivi), rappresentativi, viscerali (interocettivi, cenestesici), intimamente e inscindibilmente fusi nell'unità del fenomeno di coscienza e nella globale situazione in atto di tutto l'organismo, anzi di tutta la personalità.

Lo schema interpretativo « stimolo-eccitamento-sensazione-percezione » non basta certo a fornirci un'idea chiara e completa dell'esperienza dolorosa. E poiché il modo e il significato delle reazioni mimico-espressive e viscerali al d. sono pienamente concordanti con le corrispondenti reazioni emotive, gli stessi meccanismi fondamentali devono sovrintendere ad entrambi. La fisiopatologia del d., dal livello troncoencefalico in su, e quella delle emozioni fino al livello rinencefalico, praticamente coincidono.

La miglior prova ne è la *reazione psicogalvanica*, essenzialmente correlata con la secrezione sudorale, che diminuisce la resistenza ohmica della cute determinata con pari efficacia da stimoli emotivi e da stimoli dolorosi.

Come sono state distinte reazioni emotive di tipo stenoico, simpaticotoniche, e di tipo astenico, parasimpaticotoniche, anche il d. può produrre, a seconda delle circostanze, reazioni dell'un tipo o dell'altro. La sofferenza, in specie se mediocre, può agire come una emozione stenoica, preparando l'organismo, con una scarica adrenalinica, alla reitazione e alla fuga; ma se l'intensità dolorosa supera un certo livello, o se le circostanze ambientali sono particolarmente sfavorevoli, il sofferente cade in uno stato vagotonico simile allo shock. È merito di un vecchio studioso italiano, Paolo Mantegazza, di aver per primo dimostrato la *disfasicità della reazione mimica al d.*, la quale, oltre un certo livello, perde le caratteristiche medie ben conosciute per arrivare ad espressioni di abbandono, di languore, di distacco dalle cose terrene, che ricorda ad un tempo l'estasi mistica e il colmo della voluttà, e che prelude alla perdita della coscienza, e alla morte.

Al *rinencefalo* viene oggi riconosciuto un ruolo prevalente nell'integrazione dell'esperienza emotiva in atto con l'esperienza precedente.

Il dolore viscerale

Del moltissimo che si è scritto sulla sensibilità viscerale, certo più della metà è stato per confutare opinioni erranee precedenti e per presentarne delle nuove, da confutare a lor volta. Nella trattazione che segue cercheremo quindi di attenerci ai fatti che oggi sembrano meglio accertati, astenendoci per quanto è possibile da richiami storici.

I visceri parenchimatosi, come il fegato, il pancreas e le ghiandole in genere, il cervello, il rene e la milza, il polmone sono insensibili al tatto, alla puntura, al taglio e allo strappamento, alla bruciatura e alla faradizzazione. Pure insensibili sono gli involucri sierosi dei visceri, dalle meningi al pericardio, al perisplenio, al perimetrio, etc.

Sono invece sensibili:

a) i *visceri cavi* del tubo digerente, i dotti ghiandolari, le vie genitourinarie. Lo stimolo specifico è la distensione (il che si può ottenere sperimentalmente introducendo dei palloncini di gomma che si possono gonfiare dall'esterno). Il massimo di sensibilità pare devoluto agli strati muscolari, che sono i più ricchi di terminazioni libere sensitive;

b) le *sierose parietali*, come la pleura toracica, il peritoneo parietale, la vaginale del testicolo, e le *pieghe sierose*, come i mesi intestinali, l'omento, il parametrio. Qui gli stimoli specifici sono la trazione e la torsione, e gli organi responsabili, almeno in gran parte, sono i corpuscoli di Pacini che vi si trovano;

c) i *vasi sanguigni*, specie quelli arteriosi, e in particolare negli ili e all'ingresso e uscita dai visceri. Anche qui gli strati maggiormente sensibili sono quelli muscolari, ma lo stimolo adeguato pare essere non tanto la distensione quanto lo spasmo vasocostrittivo.

Le relative fibre afferenti sono del tipo A δ (solo quelle derivanti dai corpuscoli di Pacini?) e del tipo C, queste ultime assai più numerose; decorrono nei nervi simpatici liberi ma anche nei plessi periarteriosi; attraversano, *senza far sinapsi*, gangli simpatici periferici e paravertebrali; raggiungono le radici posteriori per la via sia dei rami comunicanti bianchi che di quelli grigi (White e Sweet, Pick e Sheehan); hanno il loro centro trofico nelle cellule bipolari dei gangli spinali, in modo identico alle fibre sensitive somatiche. Come queste, una volta entrate nel midollo, si dividono in 2 contingenti, uno che sale lungo i cordoni posteriori (solo di fibre γ ? solo quelle dai corpuscoli di Pacini?) e uno più consistente che si articola coi sensoneuroni del corno posteriore, donde nasce il fascio spinotalamico. Le moderne indagini elettrofisiologiche confermano il fatto che su ciascuno dei sensoneuroni delle corna posteriori del midollo tendono ad articolarsi parecchie fibre sensitive, somatiche e viscerali, del medesimo mielomero e anche di quelli adiacenti, sopra- e sottostanti. Si realizza così il postulato della *convergenza*, che deriva dalla constatazione che le fibre radicolari dolorifiche sono assai più numerose di quelle del fascio spinotalamico, ciò che evidentemente comporta una sintesi elaborativa degli impulsi afferenti dalle radici. Il principio di convergenza è fondamentale per la fisiologia del d. in generale, e in particolare delle interferenze fra d. viscerale, d. profondo e d. cutaneo, come vedremo tra breve.

Forme particolari di sensazioni e di d. viscerali sono il « prurito interno » di certe broncopatie e flebopatie (quest'ultimo meno definito, più diffuso e più « viscerale » del primo), gli spasmi vascolari delle coronarie, le contrazioni uterine del parto, mentre il collo dell'utero risulta sensibile al pinzamento e alla dilatazione. La stimolazione faradica della vescica urinaria produce d. in quanto provoca la contrazione delle sue strutture muscolari, lisce e striate. Testicolo ed epididimo sono insensibili al d., e quelli così intensi dell'orchite e dell'epididimite dipendono dalla vaginale, che è di derivazione peritoneale.

Le classiche ricerche di Wolf e Wolf in portatori di fistole gastriche hanno dimostrato le modalità della sensibilità dolorosa della mucosa dello stomaco, e in buona parte possono essere assunte a modello delle risposte viscerali, per lo meno dei visceri cavi, alle stimolazioni nocicettive. Se la mucosa gastrica è normale, risulta del tutto insensibile al tatto, alla puntura, agli acidi, mentre diventa assai sensibile agli stessi stimoli quando sia iperemica o infiammata. Le stimolazioni termiche vengono avvertite solo se superiori a 40 °C e inferiori a 18 °C, come pure risulta dolorosa una pressione intensa (100 g/mm²), o la distensione del viscere. Tali stimoli meccanici hanno maggiore

efficacia se applicati bruscamente, oppure se la muscolatura si trova in stato di contrazione: è quindi probabile che il d. sia in rapporto con lo spasmo muscolare. In quanto al d. dell'ulcera gastrica è quasi certo che ad esso partecipino svariati fattori, come l'iperperistalsi, lo spasmo pilorico, la distensione, l'iperacidità, l'irritazione vascolare, la congestione attiva e passiva, etc.; oltre a momenti accessori, come la stenosi pilorica, le aderenze peritoneali, e fattori psicologici come emozioni e stato ansioso. La vagotomia diminuisce i d. dell'ulceroso non sopprimendone la sensibilità, ma indirettamente, riducendo l'acidità e calmando la peristalsi.

Le fibre nervose del d. viscerale appartengono tutte al sistema simpatico o al parasimpatico sacrococcigeo (fig. 6), la stimolazione del quale produce d. alla vescica e agli organi pelvici. Invece il parasimpatico craniale, e in particolare il nervo vago, pur contenendo fibre afferenti che regolano in via riflessa il ritmo cardiaco, la fame, il vomito, la tosse, non contiene fibre dolorifiche, come ha dimostrato l'esperimento fisiologico (Cannon), e come hanno confermato i chirurghi.

La stimolazione della parte inferiore del ganglio stellato provoca d. del cuore e della regione precordiale, talora con diffusione retrosternale e al braccio sinistro. Mentre la sezione o l'anestesia del nervo splanchnico, dei gangli lombari e dei rami comunicanti rende totalmente insensibili i visceri corrispondenti, la stimolazione del moncone centrale degli splanchnici produce un d. che viene riferito all'addome e in profondità, senza riferimenti più precisi. Stimolando il 2° ganglio lombare, il d. tende a diffondersi intorno all'ombelico, dallo stesso lato; la stimolazione del 3° lombare provoca un d. più profondo, che si estende alla piccola pelvi; quella del nervo presacrale risveglia il d. in sede vescicale. In nessun caso il d. da stimolazione simpatica si estende agli arti inferiori, ciò che parrebbe escludere l'importanza della catena laterale del simpatico come via dolorifica accessoria per il treno posteriore. Invece la stimolazione della catena e dei gangli cervicali produce sicuramente irradiazioni algiche al collo e alla regione sottomandibolare, e talora anche a tutto l'arto superiore.

C'è chi ammette, con Leriche, che anche dopo la sezione delle vie simpatiche persista un certo residuo di sensibilità dolorosa viscerale, che dipenderebbe in proprio dal simpatico, passando per vie collaterali, con sinapsi nei gangli; ma si tratta di una pura ipotesi, senza alcun fondamento anatomico o fisiologico. Riguardo al d. viscerale, si è certo esagerato affermando recisamente l'impossibilità di una localizzazione precisa. Ciò dipende invece, il più delle volte, dalla mancanza di un sufficiente schema di riferimento, perché ben pochi conoscono l'anatomia topografica dei visceri. Nei medici è stato invece osservato che di solito sono in grado di localizzare con buona approssimazione le proprie interferenze, specie nell'ambito addominale. È evidente che se una persona non sa cosa sono e dove sono il coledoco e gli ureteri, non potrà mai affermare di soffrire in sede ureterale o biliare.

Nella pratica clinica il d. viscerale deriva spesso da più componenti, non sempre facili da stabilire e differenziare con precisione. Oltre al d. viscerale fin qui analizzato, bisogna considerare il d. parietale e quello irradiato a distanza, sulla cute. Il d. viscerale propriamente detto non si distingue, per le sue prerogative estesiologiche, da quello profondo prodotto con l'iniezione di frazioni di goccia di soluzione ipertonica nei muscoli, tendini e legamenti, come ha dimostrato Lewis. Il d. parietale è dovuto alla flogosi da adiacenza delle sierose interessate nel processo patologico: ne sono esempi tipici il d. puntorio intercostale della pleuropolmonite e il punto di McBurney nell'appendicite; si accompagna con contrattura della mu-

scolatura parietale corrispondente (la « difesa addominale » delle peritoniti). Sia il d. parietale che la contrattura possono venire aboliti o ridotti con l'anestesia locale in profondità della cute soprastante. A sua volta il d. parietale può irradiarsi a distanza, come nel caso del diaframma.

Il diaframma è ricoperto dal peritoneo nella faccia inferiore, dalle pleure e dal pericardio in quella superiore; ed è innervato alla periferia dai nervi intercostali VI-VIII, e al centro dal nervo frenico, che fa capo soprattutto alla radice C_{IV} . Ora il diaframma può dare origine a d. parietali per affezioni varie dei molti visceri che ne sono a contatto, con possibili contratture riflesse sia dello stesso diaframma, sia dei muscoli intercostali, sia del muscolo trapezio, che corrisponde allo stesso mielomero del nervo frenico. Ciò può contribuire a spiegare le complesse sindromi algiche, ad es., da pseudoangina di origine gastrica o da ernia diaframmatica.

Il d. riflesso o a distanza è un d. cutaneo che interessa la parte centrale dei dermatomeri corrispondenti ai mielomeri che innervano il viscere (zone iperalgesiche di Head): i casi meglio noti sono il d. irradiato al lato ulnare del braccio sinistro nella crisi stenocardica, alla spalla destra nell'ascenso epatico, all'inguine e all'emiscroto nella colica renale. Sul d. riflesso si è scritta un'intera biblioteca, e vi fu pure un algologo della fama della competenza di Leriche che sostenne ancora in tempi recenti che esso non esiste, è soltanto un mito dottrinario. Eppure era già stato dimostrato, ad es., col metodo dei palloncini rigonfiati, che l'intestino tenue ha una regolare corrispondenza cutanea addominale anteriore, paramediana, dall'apofisi ensiforme al pube, tanto più bassa quanto più distale è il tratto di intestino stimolato.

Con lo stesso metodo si è anche provato che anestetizzando localmente l'area cutanea iperalgesica si diminuisce sensibilmente, e talora si abolisce, il corrispondente d. viscerale. È questo il cosiddetto « fenomeno di Lemaire », il quale però è tutt'altro che costante e risulta comunque poco sfruttabile agli effetti pratici. Si ammette da alcuni che l'anestesia locale cutanea agisca più attivamente sul d. parietale e sulla relativa contrattura riflessa.

In tema di d. a distanza è interessante un caso di brachialgia da costa cervicale, studiato da Jones: la stimolazione col palloncino della parte inferiore dell'esofago, oltre a provocare il normale d. profondo a sede retrosternale, scatenava la crisi brachialgica. La resezione della costa spuria provocò la scomparsa della brachialgia, sia di quella spontanea che di quella da distensione del palloncino: quest'ultima si limitava a produrre il normale risentimento retrosternale. Questo ed altri casi analoghi dimostrano la complessità dei rapporti fra d. viscerale e d. cutaneo.

Il d. proiettato non ha nulla di misterioso, nonostante le più strampalate teorie emesse per darne spiegazione. Esso si spiega tenendo presente il principio di convergenza delle vie sensitive per il d., le cui fibre radicolari sono in numero assai più elevato dei relativi sensoneuroni spinali, ciascuno dei quali, di conseguenza, deve essere in rapporto con più fibre radicolari. Che questa « convergenza » radicolare sulle corna posteriori del midollo possa essere non soltanto somato-somatica, ma anche viscerosomatica è stato dimostrato con metodo elettrofisiologico; e ciò spiega la proiezione tegumentaria del d. viscerale (fig. 7). Del resto non si tratta di una caratteristica esclusiva di quest'ultimo, ma del d. profondo in genere, come hanno dimostrato Lewis e Kellgren: anche la stimolazione dei tendini e dei legamenti provoca zone di iperalgesia cutanea nei corrispondenti dermatomeri. Basta l'iniezione di una goccia di soluzione ipertonica nel legamento intervertebrale

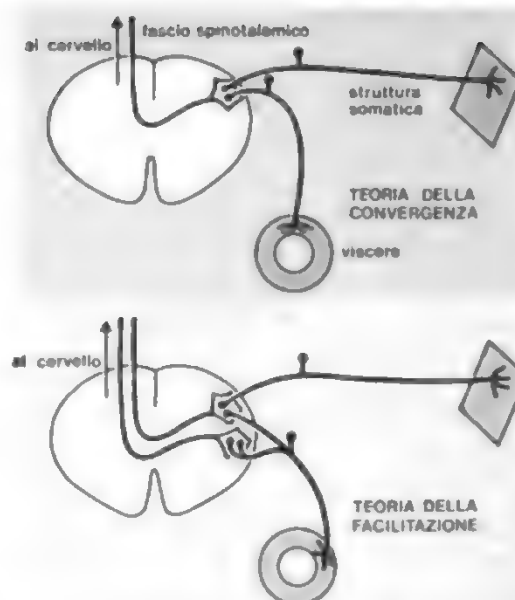


Fig. 7. Teoria della convergenza e teoria della facilitazione della proiezione cutanea nel d. viscerale. (Da Ganong, ridisegnata).

L_{1-4} per scatenare un d. irradiato inguino-scrotale con iperalgesia inguino-testicolare e difesa muscolare addominale inferiore, come nella colica renale. Si tratta quindi di un modello di reazione proprio della sensibilità profonda, e dell'innervazione di tessuti che per ragioni embriologiche e anatomiche, funzionali e psicologiche, differiscono assai dalla sensibilità cutanea, mancano di una immagine corporea a sede corticale, e subiscono pertanto, in circostanze di emergenza, una proiezione di difesa che fa parte dell'organizzazione di protezione dell'integrità corporea.

Il principio di convergenza, del resto, pare avere un significato funzionale che trascende la sensibilità cosciente, se è vero, come pare, che esso vige non soltanto a livello talamico (nucleo ventrolaterale posteriore: McLeod, 1956), ma anche in corrispondenza del lobo cerebellare anteriore (Widen, 1955); entrambi questi AA., stimolando alternativamente i nervi splanchnici e i corrispettivi nervi somatici, osservarono fenomeni di occlusione a detti livelli. Ciò dimostra che rapporti fra d. superficiale e d. viscerale intervengono a livello sopramidollare anche al di fuori della sensibilità cosciente.

Secondo la teoria della convergenza le fibre afferenti somatiche e vegetative si articolano sul medesimo sensoneurone delle corna posteriori; queste ultime risultano subliminari alla coscienza in condizioni normali, pur partecipando attivamente alle funzioni viscerali riflesse e, in genere, all'omeostasi di tutto l'organismo. Ma se le afferenze viscerali, in condizioni patologiche, acquistano modalità e intensità algogene, si ripercuotono sulla periferia somatica, e cioè sulla pelle, secondo la disposizione dermatomerica. A spiegazione del d. riflesso si può peraltro invocare un'altra possibilità, che non esclude gli effetti di convergenza, potendo associarsi ad essi; si può infatti ammettere che gli impulsi abnormi di origine viscerale agiscano su sensoneuroni somatici per via di collaterali, determinandovi uno stato di subeccitamento, una « frangia subliminare », tale da abbassare la soglia delle normali stimolazioni cutanee, e da modificarne la qualità sensoriale in senso algogeno (fig. 7). È stato notato che se la convergenza fosse l'unica causa del d. riflesso, l'anestesia novo-

cainica del dermatomero interessato non dovrebbe produrre alcuna modificazione del d. viscerale, come invece si spiega ammettendo la presenza di frange subliminari. E siccome l'effetto Lemaire (v. sopra) non si verifica in tutti i casi di d. viscerale riflesso, così si può ammettere che esso manchi quando entra in gioco la convergenza, e sia presente, invece, quando dipende da effetti di facilitazione e di frange subliminari.

Alcuni casi clinici piuttosto eccezionali, ■ particolarmente ben studiati, dimostrano la complessità dei rapporti fra il d. cutaneo e quello viscerale. In due soggetti anginosi descritti da Cohen, le crisi si svolsero dapprima senza irradiazione al braccio: questa comparve nell'uno dopo una frattura dell'omero, nell'altro dopo applicazione alla regione del gomito sinistro di un empiastro revulsivo, con formazione di bolla. In un caso di Foerster, già guarito di un'ulcera gastrica, i tipici d. ricomparvero in occasione di un foruncolo, assai doloroso, in corrispondenza del dermatomero D_{VI}; per poi scomparire definitivamente con la guarigione di questo. Tali osservazioni, ■ molte altre analoghe registrate nella letteratura, depongono in favore di un notevole grado di « plasticità » nella elaborazione centrale del d.; nonché della possibile formazione di « engrammi algici », atti a risvegliarsi, quasi tracce mnemoniche, in occasione di determinate situazioni implicanti pericolo e difesa dell'organismo.

Nella pratica clinica d. profondo ■ d. viscerale hanno poche probabilità di presentarsi insieme e di interferire l'uno con l'altro, mentre entrambi interreagiscono, come s'è visto, col d. cutaneo, dal quale differiscono per caratteristiche proprie e in parte comuni. Tali la scarsità di tipi di recettori specifici (quasi esclusivamente corpuscoli di Pacini e terminazioni libere) e la scarsa sensibilità in condizioni normali, in contrasto con l'intensa reazione in situazioni patologiche, soprattutto di natura flogistica. Non dimentichiamo che il d. cutaneo fa parte di un complesso sistema sensoriale dotato di una ricca gamma di estero-proprioettori, e di grande importanza funzionale come fonte di informazioni da parte dell'ambiente immediato, a diretto contatto con la cute. Il d. viscerale, molto più semplice per assetto strutturale e funzionale, è invece quasi privo di importanza in condizioni fisiologiche, mentre è importante segnalatore di malattia già in atto, specie di natura flogistica. Il d. profondo è in certo qual modo intermedio, in quanto a significato biologico, fra quello cutaneo e quello viscerale; a differenza di quest'ultimo, è molto sensibile agli stimoli di natura meccanica (traumi).

Problemi clinici e semeiologici del dolore

Nella pratica clinica il d. si presenta assai diversamente da come vien descritto dai fisiologi, e ciò per parecchie buone ragioni. La prima è di natura semantica, perché lo stesso termine generico si riferisce a fenomeni così differenti come la sofferenza fisica dell'uomo impegnato in una situazione così pregnante, com'è la malattia, e la « sensazione » di allarme e segnalazione di pericolo inerente a uno stimolo cutaneo potenzialmente lesivo. Una seconda ragione, del tutto contingente, è la nostra ignoranza, la quale, pur riducendosi continuamente, rimane abbastanza grande, ad es., da ignorare ancora quasi tutto sulla genesi del d. articolare, che è una delle cause più frequenti, dirette e indirette, delle nostre quotidiane sofferenze. Vi è poi un motivo esistenziale, perché la sofferenza è così radicata e inerente alla natura dell'uomo, che va sempre considerata per metà come fatto fisiopatologico, ma per un'altra metà come reazione psicologica personale, emotivo-mimico-comportamentale; e questa reazione varia enormemente, per qualità e intensità, da un soggetto all'altro.

In termini clinici, è anzitutto necessario rendersi conto il più chiaramente possibile delle cause e dei meccanismi del d. nel singolo caso: il presupposto di una terapia razionale ed efficace non può essere che una diagnosi esatta, la quale a sua volta richiede una profonda conoscenza della semeiologia del d.

Il d. è un fatto tipicamente soggettivo, ed ha così pochi sintomi esterni, che la necessità di specificare e precisare quel che si sente è stata evidentemente un incentivo per moltiplicare le espressioni verbali che lo riguardano. Perciò i medici fin dall'antichità si sono curati di qualificare con la massima precisione possibile le caratteristiche della sofferenza fisica, per tentare di avere poi dai pazienti indicazioni corrispondenti alle loro sensazioni. Il paziente deve essere interrogato meticolosamente, mirando ad appurare con sicurezza:

1) *la localizzazione o sede del d.*, al momento della sua comparsa ■ in seguito, nei periodi di maggiore e minore intensità, etc.: di particolare interesse, soprattutto quando si sospetti una nevralgia, è delimitare la massima estensione raggiunta dal d.; secondo la *sede* il d. sarà *superficiale* o *profondo, circoscritto* (come nelle fratture ossee) o *irradiato* (alla periferia degli arti, a cintura, a fascia); *sinalgico*, quando interessa contemporaneamente punti distanti del corpo, come nei *d. accoppiati* della tabe, etc.;

2) *le modalità di comparsa e il decorso*: per la diagnosi causale è di fondamentale importanza sapere se il d. ha avuto inizio brusco o graduale; se è continuo o episodico o ritmico, se compare di giorno o di notte, etc.;

3) *la qualità del d.* e le sue eventuali modificazioni. Gli antichi arrivarono a enumerare una settantina di qualità del d. Oggi si è più moderati, anche perché si dà maggior peso ad altre circostanze che non siano la pura e semplice qualificazione del d.; ma gli epiteti con i quali lo si definisce non sono pochi neppure oggi, perché si parla di d. *tensivi, gravativi, costrittivi, espansivi, contusivi, oppressivi, laceranti, terebranti, perforanti, squassanti, laceranti, folgoranti, pulsanti, strappanti, brucianti o urenti, pungenti, corrosivi, tordenti, spasmodici, osteocopi* (con riferimento alle ossa, e con l'impressione che vengano spezzate). Tutti questi termini, se usati con proprietà di linguaggio, potrebbero illuminare il medico non soltanto sui caratteri soggettivi della sofferenza, ma anche nella valutazione critica della personalità del paziente. È un peccato che tanta ricchezza lessicale, che basta da sola a formare un conciso commento descrittivo della fisiologia e psicologia del d., non venga sfruttata appieno nel linguaggio professionale del medico, e tanto meno in quello profano dell'ammalato, che pur avrebbe il massimo interesse a farsi ben capire.

Per quanto riguarda le modificazioni della quantità e/o della localizzazione del d. si tenga presente che esse sono spesso segno di complicazioni (talvolta gravi) del processo patologico in atto, e come tali vanno considerate con la massima attenzione;

4) *l'esistenza o meno di cause scatenanti, di aggravamento, di sollievo*, ad es. il movimento, il riposo, la posizione del corpo, il contatto, la pressione, il caldo e/o il freddo, l'umidità, le correnti d'aria, l'affaticamento, lo sforzo, la respirazione, la mestruazione, il digiuno e il momento della digestione, etc. Se manca ogni circostanza del genere, si parlerà di d. *spontanei*;

5) *l'esistenza o meno di fenomeni secondari concomitanti*, di natura vegetativa, somatica o psichica; locali, o generali, etc. Si noti tuttavia che i segni collaterali del d. come le variazioni del respiro, del polso, della pressione arteriosa, della circolazione locale, della secrezione sudorale, del diametro pupillare (midriasi) sono tutti incostanti, tran-

sitori e, salvo casi speciali, per nulla caratteristici; appaiono anzi eminentemente variabili, per segno e per intensità, a seconda della durata e del grado del d., e della personalità del soggetto. E tutto ciò rende estremamente arduo, in molti casi, l'accertamento medico-legale del d.

Importantissimi poi per il medico sperimentato sono la *facies* e la *mimica* del paziente, nonché l'insieme del *comportamento reattivo* di fronte alla sofferenza in atto. Lo sciatalgico, l'emicranico, il sofferente di nevralgia trigeminale, il neurastenico, il depresso e l'isterico, non meno che il polmonitico o il peritonitico, si riconoscono spesso *de visu*, dal modo di raccontare i propri d., o dalla congruenza o meno fra quanto affermato e quanto dimostrato. Il d. andrà poi ovviamente inquadrato nel contesto clinico generale e in quello neurologico: se vi sono grossolane lesioni nervose concomitanti, centrali o periferiche, verranno messe in rilievo da un accurato esame clinico e con gli accertamenti strumentali che il caso richiederà. Se non risulta concomitanza alcuna di indole neurologica, traumatica o internistica, occorrerà stabilire con certezza se il d. accusato dal paziente esiste realmente, o soltanto nella sua fantasia.

Vale la pena di soffermarsi brevemente su alcuni dei termini più comunemente usati da medici e pazienti, spesso con significati diversi e inesatti.

Algia è parola greca che viene usata quasi soltanto dai medici, soprattutto come elemento di parole composte indicanti anche la sede del d.: nevralgia, cefalalgia, precordialgia, psicalgia.

Varie espressioni denotano la qualità della sofferenza: *ardore*, *bruciore*, *cociore*, *puntura*, *traffittura*, *fitta*. Ben tre sinonimi si riferiscono all'esasperazione di sensazioni termiche, e altrettanti alle sensazioni di puntura, cioè proprio ai principali stimoli dolorosi cutanei.

Doglia, *spasmo* e *spasmo*, *colica* sono termini riferiti a patimenti viscerali, e anzi a tipi particolari. Le doglie sono proprio quelle del travaglio di parto; le coliche son d. con caratteri decisi di localizzazione (a questo o a quell'altro organo addominale), di durata, e financo, fino a un certo punto, di meccanismo di produzione. Spasmo è parola generica per indicare acuzie di sofferenza, ma spasmo diventa termine tecnico dei medici, per indicare contrattura dolorosa della muscolatura liscia: *crampo* è l'equivalente per quella striata.

Il termine *nevralgia* viene variamente inteso. Con Thurel, dovrebbe corrispondere alle sindromi dolorose del neurone sensitivo periferico, reso ipersensibile da una lesione irritativa del tronco nervoso, della radice posteriore, del ganglio spinale e financo dei cordoni posteriori, così da comprendere le nevralgie posterpetiche e i d. folgoranti dei tabetici; ma questi sconfinano già nel d. centrale. Altri riservano il termine *nevralgia* alle forme essenziali, criptogenetiche, denominando altrimenti tutte le forme a etiologia nota, come la sciatica. Poiché si tratta di un termine tradizionale e di facile comprensione e di largo uso anche fra i profani, l'ostinarsi in distinzioni troppo rigide può risultare controproducente. Meglio una definizione larga e imprecisa che un'apparente specificazione a cui non corrispondano concetti sicuri, col pericolo di fraintendimenti e confusioni.

Espressione tecnicamente ricercata è quella di *anestesia dolorosa*, quale si può osservare dopo interventi sul trigemino, nelle nevralgie posterpetiche, in neuropatie croniche carenziali: l'anestesia è raramente tale, di solito è una ipoestesia più o meno marcata, e anche il d. non è, di regola, spontaneo, ma consiste in una iperpatia (d. ai contatti, sfioramenti cutanei, alle blande pressioni e temperature).

Riguardo alla sede del d., si parla correntemente di algie periferiche, cutanee, troncolari, plessulari, radicolari, funicolari, centrali, simpatiche, senza che si possa stabilire delle regole semeiologiche valide in tutti i casi. La diagnosi di sede, più che dai caratteri del d., dipende da tutto il contesto della sindrome dolorosa e neurologica. La classica contrapposizione dell'*algia cerebrospinale* spontanea, fissa, netta, localizzata, senza irradiazione, né disturbi trofici o vasomotori, a crisi e a fitte con intervalli di riposo, all'*algia simpatica*, continua con esacer-

bazioni parossistiche, mal localizzata, a carattere urente o cocente, tendente a diffondersi, facilmente risvegliata dalle più svariate circostanze ambientali, accompagnata da disturbi trofici e circolatori, va accettata con molte cautele. Il valore di tale distinzione, innegabile sul piano puramente fenomenologico, diventa discutibile con l'esistenza di forme intermedie di tutti i gradi; per l'inaccettabilità di una denominazione (d. simpatico) che implica un preconcetto patogenetico e interpretativo non valido, e comunque superato; perché i d. centrali, come abbiamo visto a suo tempo, hanno molti caratteri delle cosiddette algie simpatiche, pur decorrendo di solito senza accompagnamento di sintomi neurovegetativi, e differendone ampiamente nella patogenesi.

Ci pare opportuno, ai fini esemplificativi, accennare ai meccanismi fisiopatologici di alcune condizioni dolorose di comune riscontro clinico.

Si potrebbe esemplificare all'infinito; ma per venire alla forma più comune di d. *intrattabile*, quello da tumori maligni, le cause sono molteplici e spesso associate, e vanno dalla distensione, trazione, pressione agenti sull'organo lesa o su quelli vicini, alla stenosi ed occlusione di cavità naturali, alle reazioni infiammatorie e alle complicazioni infettive, alle fratture patologiche (di per sé di solito poco dolorose) e alle loro conseguenze, alle varie forme di metastasi, specie ossee e vertebrali; alla compressione del midollo e delle radici spinali e di tronchi nervosi periferici, alle metastasi microscopiche lungo il tragitto dei nervi e alla neuropatia paraneoplastica. Soprattutto in questo caso dei tumori maligni, la diagnosi differenziale delle cause del d. è ben più complessa di quella della malattia che provoca il d.

Sul meccanismo del d. da interessamento diretto di un tronco nervoso l'elettrofisiologia ci dice soltanto che al momento della compressione, se questa è brusca, parte un breve treno di impulsi appartenenti alle fibre A δ ; se la compressione dura a lungo, e si estende oltre una zona critica della lunghezza di pochi millimetri, dà luogo a un blocco degli impulsi che vengono dalla periferia, la cui intensità è in relazione diretta con il diametro delle fibre. Ne deriva che le fibre C, le più sottili (ma non tutte dello stesso calibro), e che sappiamo destinate alla trasmissione del d., resistono al blocco assai più di quelle delle altre forme di sensibilità. È però escluso che in tali condizioni (pressione, ischemia locale, etc.) possano originarsi dal tronco nervoso dei convogli di impulsi algogeni; bisogna dunque ammettere che il d. sia dipendente dal blocco: ma come? Secondo la teoria del GCS, tenuto presente che sono le fibre A a soffrire per prime, e più a lungo, della compressione (o dell'ischemia o di ogni altra *noxa*), l'anestesia che ne consegue provoca uno squilibrio delle afferenze ai sensoneuroni spinali, con prevalenza delle fibre C sulle A, e conseguente «apertura dello sportello dolorifico». In una nevralgia diabetica, ad es., il processo distrofico interessa dapprima le fibre A; ne consegue lo squilibrio algogeno degli impulsi afferenti, e si ha il d., che nasce nelle corna posteriori ma viene proiettato alla periferia, con iperpatia e iperalgesia: l'*anestesia dolorosa* è il paradigma di questa situazione. In seguito il processo degenerativo colpisce anche le fibre C, e allora all'iperpatia succede l'anestesia.

Il d. locale da compressione di un tronco nervoso sofferente (*punti di Valleix*) avrebbe la stessa origine; ma anche in condizioni normali possiamo renderci conto di effetti di questi tipo. Se stiamo seduti un po' più a lungo su un margine rigido, comprimendo il nervo sciatico, al momento di rialzarci troviamo che l'arto è pesante, semiparalizzato e violentemente informicato: la paresi e la parestesia scompaiono in pochi minuti. Se la pressione dura più a lungo, come nel sonno, la paresi può esser totale, e il formicolio

può mancare; ma tutto rientra rapidamente nella norma. Tuttavia in circostanze particolari, se alla compressione si aggiunge l'azione del freddo e/o dell'alcol, come nelle « paralisi del mattino » dei bevitori, la paralisi dura più a lungo e il deficit può essere soltanto « prevalentemente motorio: infatti le fibre α , le più grosse e veloci e più sensibili all'ischemia, sono quelle della motilità

Nell'*ernia del disco* il d. folgorante acuto dipende dalla brusca stimolazione della radice sensitiva, ma dura pochi istanti; però vi si sovrappone, senza soluzione di continuità, quello duraturo da squilibrio dinamico fra i treni di impulsi A, bloccati, e quelli di impulsi C, ancora in circolazione. Naturalmente possono poi aggiungersi altri fattori algogeni, a sede articolare, vascolare, etc. Nelle effettive situazioni morbose, le circostanze algogene sono quasi sempre molteplici, e si sommano, o interferiscono in vario modo l'una con l'altra. Nelle *flogosi*, ad es., bisogna tener conto della compressione da edema locale dell'iperemia, dell'acidificazione del tessuto, dell'accumulo di ioni K^+ ; nonché delle sostanze che si liberano nel tessuto, come l'istamina e le prostaglandine, e quelle che, come le bradichinine, derivano dalla degradazione proteica nei processi necrobiotici.

Una situazione paradigmatica del convergere e dell'interferire di fattori diversi è rappresentata dalla *causalgia*, il d. che si instaura istantaneamente per lesione traumatica di certi nervi, come il mediano, particolarmente ricchi di fibre simpatiche. Qui il d. è cocente, continuo, esasperato dai lievi contatti e perfino dalle correnti d'aria; singolarmente alleviato, al contrario, dal freddo umido, tanto che questi pazienti tengono sempre a portata di mano una pezzuola bagnata. Questo d. ha altre prerogative oltre alla provocazione con stimoli cutanei aspecifici (*iperpatia*): infatti viene temporaneamente soppresso dalla stimolazione faradica sia del nervo stesso al di sopra della lesione, sia della cute delle aree cutanee circostanti a quella direttamente interessata « iperalgesica. Entrambi questi interventi ristabiliscono un equilibrio favorevole nelle afferenze sensitive ai sensoneuroni delle corna posteriori, abolendo il d. Ma anche la resezione o il blocco anestetico del simpatico lo abolisce, si tratti dei gangli paravertebrali, o dei rami comunicanti, o dei plessi periarteriosi. Anche i relativi impulsi nervosi vegetativi entrano dunque nella genesi della causalgia, senza che ancora si sappia bene come spiegarli. È possibile che vi intervengano anche impulsi efferenti, infatti durante interventi di gangliectomia è stato osservato che la stimolazione elettrica del moncone periferico, che risulta indifferente nelle vasculopatie non dolorose, per contro aumenta il d., se questo esiste già. Nell'interpretazione di M. D. Wall, uno dei fautori della teoria del GCS, nella zona lesa del nervo si stabilisce un blocco che impedisce la trasmissione di quegli impulsi che agiscono in modo inibitorio sul sensoneurone del corno posteriore; mancando questo filtro periferico, le affluenze residue agiscono in senso eccitatorio, elevando il « livello di scarica » (*firing level*) del sensoneurone stesso, ciò che provoca, oltre al d., anche riflessi somatici (di flessione e di difesa), e vegetativi. Questi ultimi agiscono sullo stato del tessuto periferico in modo da aumentare i convogli di impulsi afferenti di riposo, « ciò fa sì che qualsiasi stimolazione periferica, specie se ripetuta, incrementa il d. Caratteristica della causalgia risulta pertanto il cointeressamento del sistema simpatico con quello somatico.

Farmacologia del dolore

Opus divinum chiamavano gli antichi lenire il d., ed ancora oggi lottare contro il d. da processi patologici è uno dei

compiti fondamentali dell'arte medica. Calmare il d. significa non soltanto sottrarre il paziente al suo stato di sofferenza, ma anche sopprimere le conseguenze psichiche e somatiche suscitate dalle sensazioni « percezioni dolorifiche.

La farmacologia del d. è tuttora centrata su due categorie di farmaci: i narcotico-analgesici e gli antipiretici-antinfiammatori (v. ANALGESICI). Rimandando alle specifiche voci per un'approfondita trattazione dei farmaci antidolorifici e del loro meccanismo di azione, ci limiteremo a delle considerazioni di farmacologia clinica, che rispecchiano alcuni punti oggi particolarmente discussi della terapia del d.

La *farmacologia clinica* ci insegna che la valutazione obiettiva dell'efficacia curativa dei farmaci antalgici è molto difficile e non può farsi che su un numero molto elevato di pazienti, in indagini condotte coi metodi più rigorosi di controllo statistico (doppio cieco, analisi sequenziale, valutazione dell'attendibilità, etc.). Misurare il d. spontaneo del singolo caso clinico risulta, nella prassi corrente, praticamente impossibile. Per quanto si sia visto che singole dosi orali sia di codeina che di aminofenazone elevano la soglia dolorifica di soggetti sani in condizioni sperimentali, l'effetto analgesico sul d. patologico non risulta quantificabile, se non, come si è detto, come media statistica con amplissimi scarti interindividuali. Nelle condizioni abituali di osservazione dell'ammalato è sempre difficile separare il d. come tale dalle reazioni emotive e fobico-ansiose che esso provoca. Vi sono perciò farmaci (come gli antidepressivi e gli ansiolitici) capaci di ridurre tali reazioni pur senza modificare la sensazione di d., in analogia con la leucotomia frontotaleamica.

Bisogna poi tener conto dell'*effetto placebo* (v. PLACEBO) il quale interferisce, a volte in modo rilevante, nella risposta di un paziente ad un qualsiasi intervento terapeutico (fig. 8).

Nella prassi terapeutica è soprattutto importante che la reazione del medico all'effetto placebo sia adeguata e controllata. Il ritenere, come succede molto spesso, che un soggetto sofferente che reagisce favorevolmente alla somministrazione di un placebo sia o un « isterico » o un simulatore, è del tutto errato. La reazione è anzi più marcata in una minoranza di soggetti, i *placebo reactors*, i quali agli esami psicologici risultano più normali e meglio adattati degli altri pazienti, nei quali l'effetto placebo è scarso o nullo. Questi ultimi sono persone tese e rigide, sospettose e contestatrici nell'ambiente ospedaliero, e reagiscono meno all'azione degli antalgici, come se avessero una « soglia psicologica » più elevata alla terapia antalgica. Comunque, che un placebo faccia attenuare o scomparire il d. non significa affatto che questo non ci sia, e magari intenso. L'effetto placebo, del resto, non va disprezzato, perché è un buon collaboratore tanto del paziente quanto del medico, e tra l'altro è un buon indice della fiducia del malato per chi lo cura.

La medesima variabilità che si osserva tra un soggetto e l'altro nella descrizione e valutazione soggettiva del proprio d., in situazioni cliniche apparentemente uguali, si conferma riguardo all'effetto degli analgesici, senza nessuna correlazione con fattori quali il sesso, l'età, il peso corporeo, la diagnosi clinica. Tenuto conto di quanto sopra, è naturalmente importante, ma non sempre facile, la valutazione del dosaggio, dato che ovviamente dosi troppo basse sono inefficaci, e quelle elevate presentano azioni secondarie dannose o pericolose. Aumentando la dose, l'effetto antalgico è più precoce, ma soprattutto più marcato e più duraturo; ma si è visto che l'efficacia è all'incirca proporzionale al logaritmo della dose (Houde).

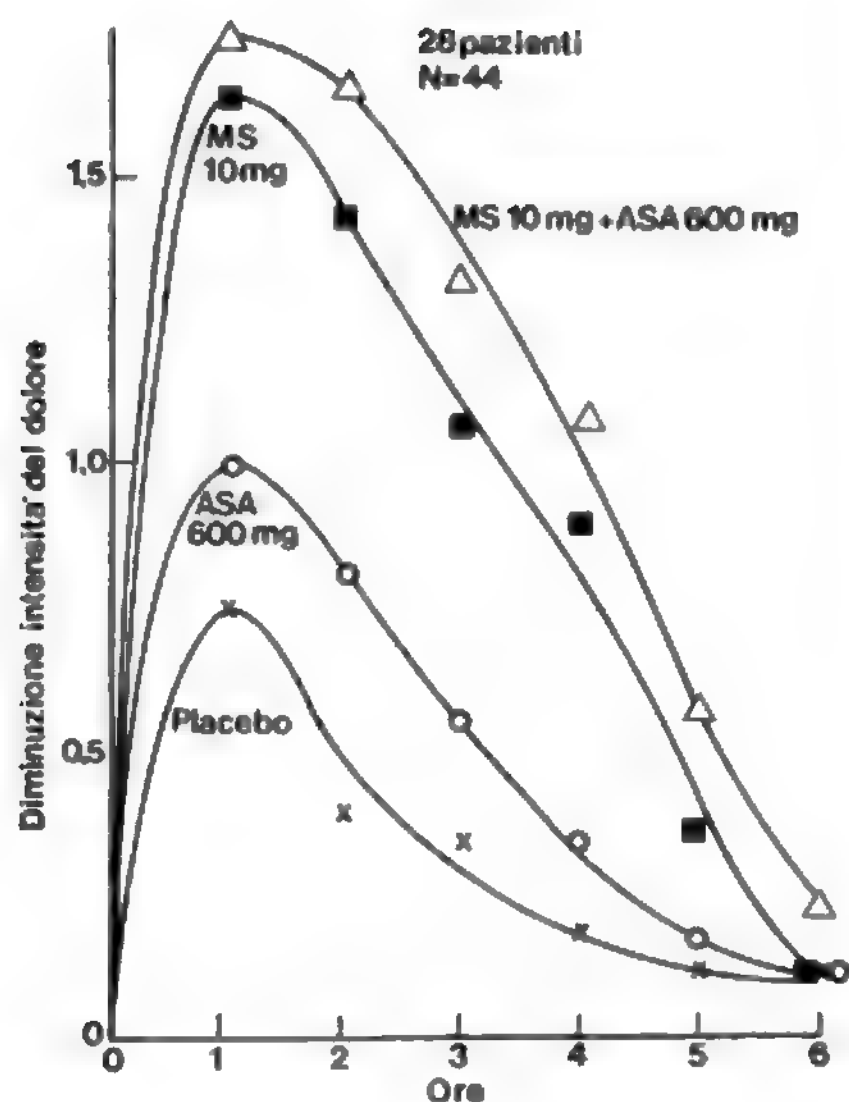


Fig. 8. Diminuzione dell'intensità del d., in funzione del tempo, a seguito della somministrazione di un placebo, di ac. acetilsalicilico (ASA), di solfato di morfina (MS) e di solfato di morfina + ac. acetilsalicilico. Risultato medio di 44 prove portate su 28 soggetti cancerosi, in condizioni di doppio cieco (somministrazione contemporanea, ogni volta, di un'iniezione e di due compresse identiche). Si noti l'effetto antidolorifico del placebo, presente ma meno intenso di quello dell'ASA. La combinazione morfina + ac. acetilsalicilico non si differenzia significativamente dalla sola morfina. (Da Houde, ridisegnata).

In parole povere, per raddoppiare l'effetto antalgico bisogna quadruplicare la dose, e con essa gli effetti secondari spiacevoli. In pratica, pertanto, i limiti dell'efficacia del farmaco in funzione dell'aumento della dose sono molto stretti per tutte le categorie di antalgici, ma più per i narcotico-analgici (morfina e succedanei) che per gli antinfiammatori (tipo ac. acetilsalicilico e aminofenazone).

Il rapporto fra due farmaci che producono lo stesso effetto antalgico si mantiene costante per i vari tipi di d. e per le varie situazioni cliniche, anche se le singole dosi variano molto da un soggetto all'altro. Ad es., l'ossimorfone è 10 volte più attivo della morfina, e questa da 10 a 13 volte più attiva della codeina. La maggiore attività, tuttavia, riguarda solo la dose capace di produrre quel dato effetto; infatti l'ossimorfone non ha un effetto pari a 100 volte quello della codeina, ma induce la stessa analgesia ad una dose 100 volte minore. Perciò è giustificato parlare, come fanno i farmacologi sperimentali e quelli clinici, di *dosi isoanalgesiche*. A dosi isoanalgesiche, gli effetti collaterali rimangono quasi costanti per i membri di una data classe farmacologica (ad es. narcotici), mentre variano da una classe all'altra, ad es. dai narcotici agli antinfiammatori.

Dobbiamo infine menzionare un ultimo punto rilevante alla odierna terapia farmacologica del d. Nella pratica terapeutica del d. cronico e intrattabile un grande progresso

si è ottenuto nei reparti specializzati, per lo più di ospedali oncologici, dove non soltanto vengono messe a punto le associazioni terapeutiche e le vie di somministrazione dei farmaci analgesici più indicati nelle varie situazioni e nei singoli casi, ma viene attuata una vera e propria *psico-terapia di ambiente*, che permette il mirabile risultato di attenuare le sofferenze, pur riducendo le dosi dei farmaci impiegati. La riduzione può arrivare, con trattamenti di poche settimane o mesi, a un terzo per i narcotici e gli analgesici, a metà per i sedativi e gli ipnotici (Bonica e Fordyce). È quindi augurabile che un tale tipo di assistenza specializzata venga presto sperimentato e attuato anche presso i nostri ospedali.

Bibliografia

- Alajouanine Th. et al., *La douleur et les douleurs*, 1957, Masson, Paris.
 Bonica J. J., *Il dolore*, 1958, Vallardi, Milano.
 Bonica J. J., Procacci P., Pagni C. A., *Recent Advances on Pain*, 1974, Thomas, Springfield.
 Buytendijk F. J. J., *De la douleur*, 1951, PUF, Paris.
 Leriche R., *La chirurgie de la douleur*, 1949, 3 ed., Masson, Paris.
 Lunedei A., *Il sintomo dolore nelle affezioni dei visceri addominali*, in *Relaz. 69 Congr. Soc. Ital. Med. Interna*, 1948, Pozzi, Roma.
 Mehta M., *Intractable Pain*, 1973, Saunders, London.
 Swerdlow M., *Relief of Intractable Pain*, 1974, Elsevier, Amsterdam.
 White J. C., Sweet W. H., *Pain, Its Mechanism and Surgical Control*, 1955, Thomas, Springfield.

VIRGINIO PORTA

Terapia chirurgica del dolore

Il trattamento del d. costituisce un serio problema terapeutico, non soltanto per il d. in sé, ma anche per i suoi effetti dannosi su tutto l'organismo e in particolare sul sistema nervoso, sul cuore e sui reni.

In questa sede verranno illustrate sommariamente le possibilità della moderna neurochirurgia riguardo alla lotta contro il d.

In linea generale se i d. sono causati da una malattia incurabile e il paziente ha davanti a sé solo poche settimane di vita, l'uso della morfina e dei suoi derivati gli assicurerà un relativo conforto fino alla fine dei suoi giorni. È assurdo sottoporre ad intervento chirurgico un canceroso cachettico e impedirgli l'uso della morfina mentre gli restano poche settimane di vita. Al contrario, se la malattia non è mortale o se lo è, ma il paziente è in discrete condizioni generali e ha davanti a sé mesi o anni di vita, l'uso di oppiacei, in dosi sempre più elevate, non solo non riesce più ad alleviare i d., ma determina un progressivo deterioramento fisico e psichico. In queste circostanze, e prima che s'inizi l'assuefazione agli stupefacenti, è necessario prendere in seria considerazione un intervento neurochirurgico che sarà, naturalmente, commisurato alle condizioni del paziente, a cui è doveroso esporne gli esiti e gli eventuali rischi e complicanze.

Nella lotta contro il d. la neurochirurgia si avvale dei seguenti provvedimenti terapeutici: a) neurotomia o sezione delle fibre sensitive distalmente ai gangli spinali e cranici; b) radicotomia o interruzione delle radici sensitive centralmente ai gangli nervosi; c) cordotomia o interruzione del tratto spinotalamico a livello del midollo, bulbo, mesencefalo; d) talamotomia o elettrocoagulazione dei nuclei talamici sensitivi o di quelli connessi con i lobi frontali; e) leucotomia o interruzione delle fibre di associazione frontotalamiche; f) simpaticectomia; g) ipofisectomia; h) elettrostimolazione.

La scelta del metodo dipende da vari fattori che si possono così compendiarne: 1) meccanismo del d.; 2) localizzazione e severità del d.; 3) condizioni fisiche e psi-

chiche del paziente; 4) tipo di malattia; 5) componente psichica del d.

1. *Neurotomia*. - La sezione di un nervo periferico ha limitate indicazioni, sia perché la maggior parte dei nervi periferici sono nervi misti, cioè motori e sensitivi, sia perché la sezione di un nervo, essendo effettuata distalmente ai gangli spinali o cranici, è seguita, a distanza più o meno lunga di tempo, da rigenerazione e di conseguenza da una ripresa dei d.

La neurotomia, cui segue la perdita di tutte le sensibilità nel territorio dipendente, può essere effettuata con mezzi chirurgici e chimici (alcol-fenolo, etc.) ed ha le seguenti principali indicazioni: a) nevralgia essenziale del trigemino limitata alla prima branca o interessante altre branche nei casi nei quali il paziente rifiuti interventi più razionali e duraturi; b) nevralgia occipitale; c) meralgia parestetica da irritazione del nervo femorocutaneo laterale.

2. *Radicotomia o rizotomia*. - L'interruzione delle radici spinali posteriori (fig. 9) o delle radici sensitive dei nervi cranici è un procedimento chirurgico di sperimentato valore terapeutico in alcune nevralgie craniche e in certe algie interessanti aree non molto estese del corpo.

La tecnica di questo intervento è semplice. Dopo aver stabilito quali sono le radici che presiedono alla sensibilità dell'area dolente, si effettua un'emilaminectomia o una laminectomia completa, a seconda che i d. siano unilaterali o bilaterali. Aperta la dura madre, si separano le radici motorie dalle sensitive e si seziona il numero necessario di queste ultime, avendo estrema cura di rispettare la circolazione midollare. È noto che il taglio di una sola radice sensitiva non dà luogo a perdita completa della sensibilità nel *dermatomo* corrispondente e che per ottenerla è necessaria la sezione di almeno tre radici contigue. Ciò pone dei limiti alla radicotomia, perché nei pazienti con d. diffusi ad una vasta area del corpo è indispensabile, per ottenere buoni risultati terapeutici, effettuare una resezione di molte radici sensitive con notevole trauma operatorio e con il pericolo di interferire sulla circolazione midollare. Come diremo tra poco, in questi infermi è preferibile praticare la sezione del tratto spino-talamico, che è un intervento non solo meno traumatizzante ma anche più tollerato dal paziente, dato che non abolisce tutte le forme di sensibilità.

Un'estesa radicotomia è controindicata anche nei d. che interessano gli arti, perché la perdita delle sensibilità propriocettive e di quelle tattilo-dolorifiche rende l'arto inutilizzabile. In questi ultimi anni abbiamo ottenuto risultati favorevoli limitando la sezione delle radici ai 4/5 di esse, il che evita la perdita completa della sensibilità.

La radicotomia trova particolari indicazioni nella nevralgia essenziale del trigemino e del glossofaringeo. In queste affezioni, se la diagnosi è corretta, i risultati dell'intervento sono costantemente soddisfacenti. Gli insuccessi registrati da alcuni dipendono o da errata indicazione o da scorretta tecnica operatoria.

La diagnosi della nevralgia essenziale del V non dovrebbe prestarsi a confusione, come purtroppo ancora avviene. I caratteri salienti che consentono una diagnosi differenziale con altre algie facciali sono i seguenti: a) il d. nella nevralgia essenziale del V ha carattere parossistico, dura secondi o minuti e poi cessa completamente. Tra una crisi dolorosa e la successiva, specialmente all'inizio della malattia, il paziente non lamenta alcun d. e talora trascorre settimane o mesi in perfetto benessere; b) le crisi dolorose sono precipitate da banali stimoli al viso o alla mucosa buccale come toccarsi, bere, mangiare, sbadigliare, etc. Un accurato esame obiettivo è spesso in grado di

individuare un'area nella quale una minima stimolazione determina lo scatenarsi della crisi dolorosa; c) il d. è strettamente limitato al territorio del V paio dei nervi cranici e non ne oltrepassa mai i limiti.

Attualmente l'intervento chirurgico che offre i più provati e duraturi risultati, con minimi rischi e complicazioni eccezionali, è la sezione delle fibre sensitive prima della loro entrata nel ganglio di Gasser. In questo intervento, ad evitare una massiccia anestesia facciale, in modo particolare nel territorio della prima branca, si effettua generalmente una sezione selettiva e parziale delle fibre del V. Sono stati eseguiti centinaia di questi interventi e non si sono mai verificate, almeno fino ad oggi, né mortalità operatoria né complicazioni a distanza. Un solo paziente ha lamentato «anestesia dolorosa» insorta due mesi dopo l'intervento. La cosiddetta «anestesia dolorosa» è la più grave e imprevedibile complicazione della radicotomia retrogasseriana, e può avverarsi anche se eseguita con tecnica corretta. La zona di anestesia diviene sede di d. brucianti continui, sovente meno tollerati dei vecchi d. trigeminali, e per lo più si sviluppa in individui particolarmente sensibili e nei pazienti nei quali, all'intervento, segue una massiccia anestesia facciale. Per prevenire questa complicazione, invero rara, abbiamo praticato in questi ultimi mesi il taglio delle radici sensitive del trigemino a livello della loro uscita dal ponte; ciò consente di abolire la sensibilità dolorifica conservando quella tattile. I risultati sono soddisfacenti ma il periodo di osser-

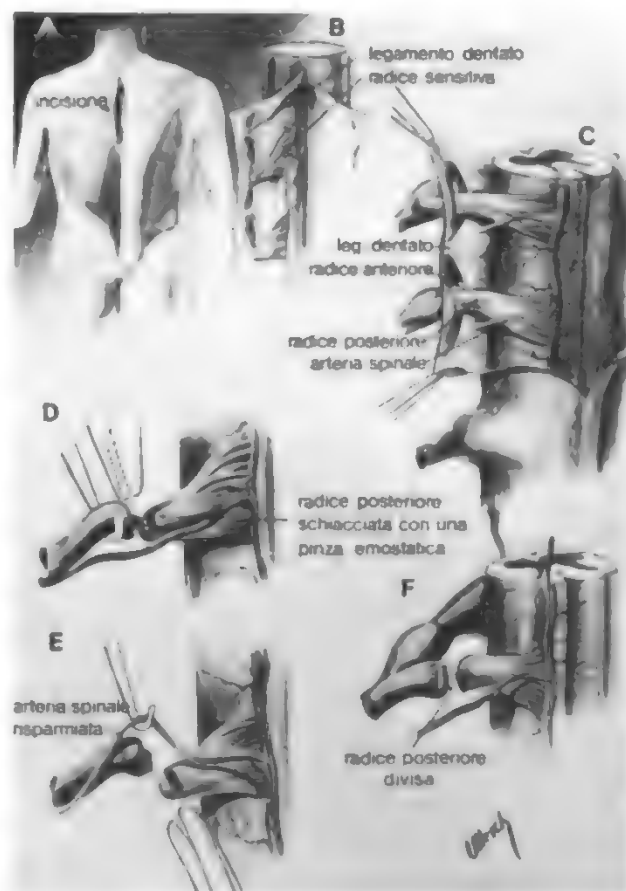


Fig. 9. Tecnica chirurgica della radicotomia posteriore (v. testo). (Da Poppen).

vazione di questi pazienti deve considerarsi ancora troppo breve perché si possa esprimere un giudizio definitivo su questa nuova metodica chirurgica. Risultati soddisfacenti si conseguono anche mediante elettrocoagulazione selettiva e controllata delle fibre trigeminali retrogasseriane.

Nelle algie causate da tumori dell'orofaringe, della parotide, del faringe, favorevoli risultati si ottengono con la sezione delle fibre trigeminali del V, associata, se necessario, alla sezione del glossofaringeo e delle prime radici cervicali superiori. In alcune di queste algie tumorali può essere consigliabile sezionare le fibre del V e del IX a livello del bulbo.

Oltre che per queste algie craniche la radicotomia è indicata in tutte le algie che possono seguire a fratture del rachide, a toracoplastiche, a imbrigliamento di un nervo in una cicatrice, oppure che siano dovute ad un tumore toracico di limitata estensione o a tumori maligni con d. al collo o alla nuca.

L'interruzione delle sensibilità a livello radicolare può essere ottenuta anche con metodi chimici (alcol-fenolo-clorocresolo, etc.) e questa rizotomia chimica permette di denervare senza alcun trauma chirurgico anche estesi territori cutanei. Il procedimento si adotta nei pazienti con nevralgia essenziale del trigemino che rifiutano l'intervento chirurgico, quando nel territorio radicolare non siano presenti importanti fibre motorie oppure quando già esistano deficit motori irreversibili.

3. *Cordotomia.* - La cordotomia, o sezione del fascio spinotalamico, è considerata, nella maggior parte delle cliniche neurochirurgiche, il procedimento di elezione per debellare i d. intollerabili situati al di sotto dei primi seg-

menti dorsali (fig. 10). La sezione del fascio spinotalamico determina l'abolizione delle sensibilità termiche e dolorifiche nella metà del corpo controlaterale alla sezione, con risparmio delle altre forme di sensibilità.

La cordotomia unilaterale, eccetto un transitorio disturbo della minzione, è quasi priva di complicazioni; quella bilaterale, che si deve effettuare in due tempi, può essere seguita da disturbi permanenti degli sfinteri e da impotenza.

La cordotomia spinotalamica si pratica a livello cervicale o dorsale alto in rapporto al livello di analgesia che si desidera ottenere. Non è fuor di luogo ricordare che il livello di analgesia nei primi giorni dopo l'intervento è di due-quattro metameri inferiore al livello di sezione del fascio spinotalamico e che esso tende ad abbassarsi nei mesi successivi.

Le principali indicazioni alla cordotomia, che è efficace quando il d. è situato al di sotto dei primi segmenti dorsali, sono: a) d. da arto fantasma; b) d. da artrite dell'anca; c) d. da aracnoidite della cauda o da lesioni traumatiche di essa; d) d. da carcinoma del collo uterino o del bacino infiltranti le radici del plesso lombosacrale; e) d. tabetici.

Un problema di difficile soluzione riguarda il trattamento dei d. causati dai tumori dell'apice polmonare e dai tumori mammari infiltranti il plesso brachiale. Teoricamente la cordotomia cervicale alta dovrebbe essere l'intervento di elezione, ma la tendenza del livello anestetico ad abbassarsi nei mesi successivi all'intervento la rende da un punto di vista pratico raramente indicata.

Migliori e più stabili risultati si ottengono in questi casi con la sezione delle radici sensitive che vanno al plesso brachiale e con la sezione delle radici dorsali alte. Come abbiamo già detto, questo intervento non deve procurare una completa deafferentazione dell'arto superiore e ciò si può ottenere evitando di sezionare tutte le radici posteriori che vanno alla mano. Ma, purtroppo, in molti di questi infermi esiste già una paresi dell'arto superiore e i movimenti residui sono di solito impediti dai violenti d. scatenati dal benché minimo movimento dell'arto e perciò il problema di non deafferentare l'arto spesso non si pone.

Sempre allo scopo di ottenere un livello più alto possibile di analgesia, il fascio spinotalamico è stato sezionato anche a livello del bulbo e del mesencefalo. Entrambi questi interventi sono stati abbandonati, il primo perché troppo rischioso e con modesti vantaggi rispetto alla cordotomia cervicale alta, il secondo perché dà luogo a fastidiose parestesie dolorose, talora più moleste dei d. primitivi.

4. *Chirurgia del simpatico.* - La chirurgia del simpatico a scopo antalgico, praticata diffusamente nel passato, ha oggi ristrette indicazioni e limitate per lo più alle causalgie e alle algie postinfettive o posttraumatiche degli arti, che si accompagnano a vasospasmo, cianosi, eccessiva sudorazione e alterazioni trofiche dolorose.

Nei paesi anglosassoni la chirurgia simpatica viene praticata anche nei pazienti sofferenti di *angina pectoris*, con crisi anginose frequenti e intollerabili.

5. *Chirurgia stereotassica del dolore.* - La stereotassia, come è noto, è la tecnica chirurgica che consente di raggiungere, mediante una cannula munita di elettrodo, introdotta attraverso un piccolo foro osseo, una prescelta formazione encefalica profonda senza ledere i tessuti vicini. La cannula viene guidata nella sua progressione da apparecchi stereotassici, secondo linee coordinate in rapporto alle tre dimensioni dello spazio (fig. 11).

Non è questa la sede per entrare in dettagli di tecnica

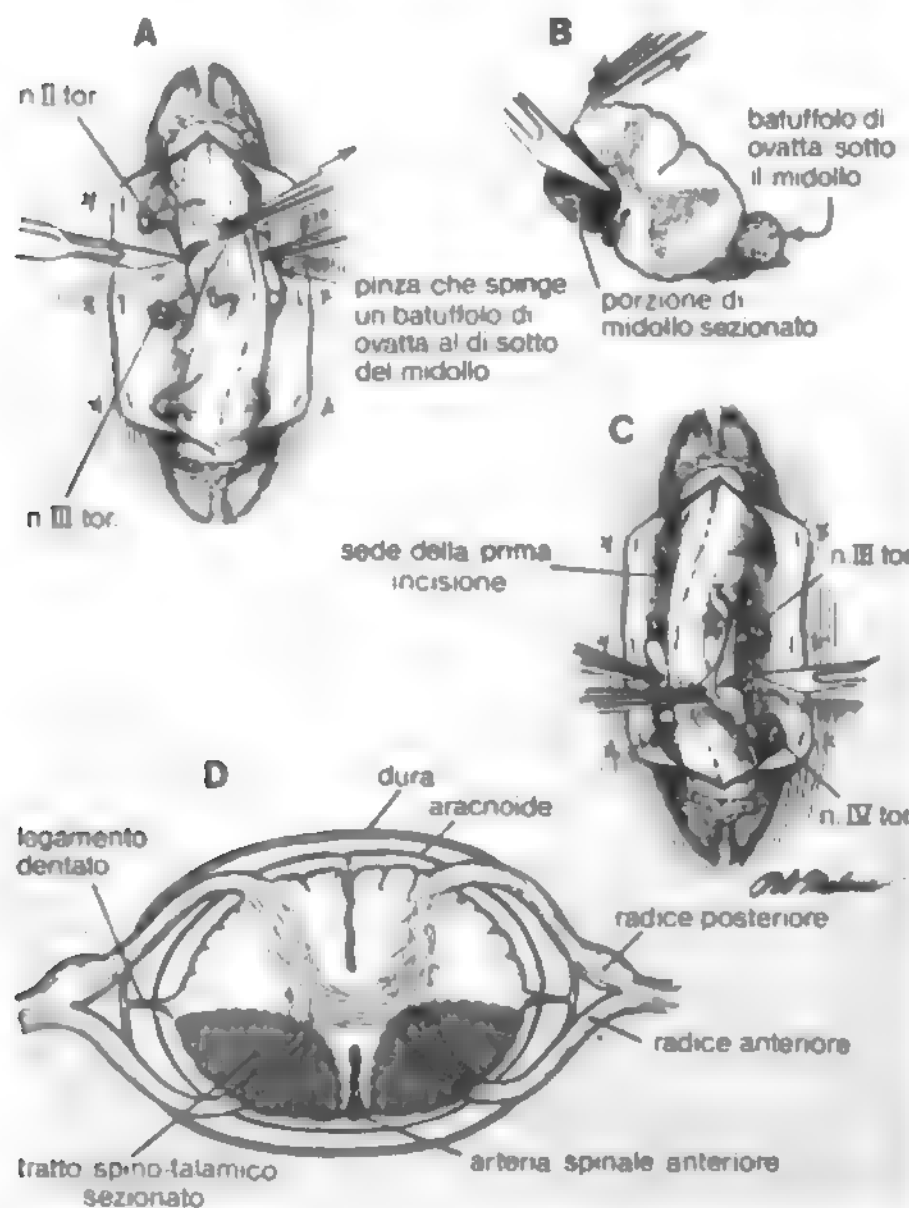
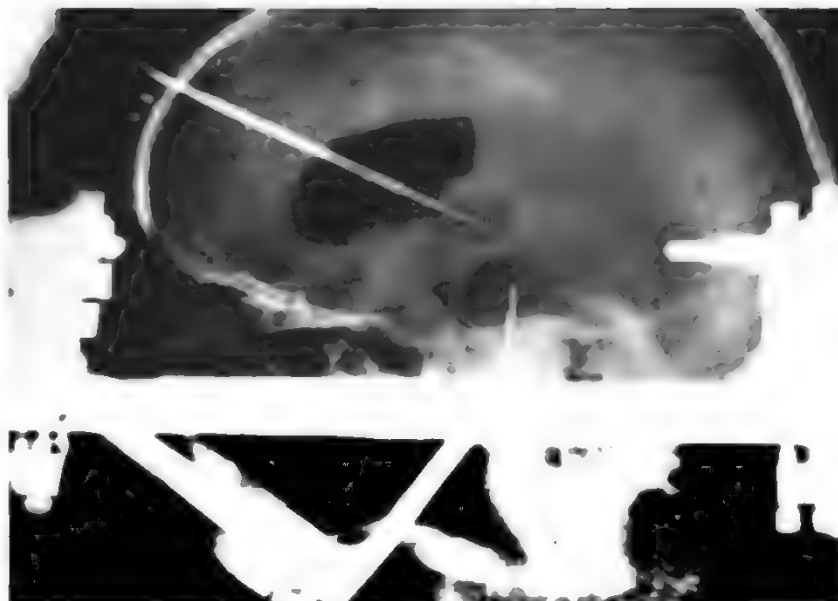


Fig. 10. Tecnica chirurgica della cordotomia, o sezione del fascio spinotalamico a livello midollare. (Da Poppen).

Fig. 11. Radiografia del cranio eseguita in un paziente operato con tecnica stereotassica. L'ago, introdotto nel cervello attraverso un piccolo forame praticato nell'osso, è guidato da un apparecchio stereotassico, sta per raggiungere il nucleo parvocellulare.



(v. CRIOCHIRURGIA; STEREOTASSICA CHIRURGIA), ma è sufficiente dire che oggi siamo in grado di raggiungere qualsiasi area encefalica con precisione quasi assoluta e con rischi operatori immediati e a distanza del tutto trascurabili.

Con questo tipo di chirurgia i più soddisfacenti risultati terapeutici si ottengono mediante una lesione della parte basale del nucleo ventrocaudale del talamo, conosciuto anche come nucleo parvocellulare. La distruzione di questa area determina una diminuzione delle sensibilità termodolorifiche, con preservazione di quelle tattili e di quelle propriocettive. Una lesione limitata alla parte laterale di questo nucleo darà luogo a termoanalgesia della parte inferiore controlaterale del corpo. Analgesia della parte alta si ottiene limitando la lesione alla parte mediana di questo nucleo. Promettenti risultati sono stati ottenuti in questi ultimi anni mediante lesioni del *pulvinar*.

Sfortunatamente, mentre i risultati immediati sono in genere soddisfacenti, quelli tardivi lo sono meno. Ciò è in relazione al fatto che non tutte le fibre termodolorifiche vanno al nucleo ventrocaudale, ma una parte di esse raggiunge altri nuclei talamici e in particolare il nucleo centromediano ove terminano una larga parte delle fibre del sistema troncotalamico. In caso di insuccesso conseguente ad una lesione del nucleo ventrocaudale, è consigliabile effettuare, quindi, una lesione del nucleo centromediano.

Nonostante i risultati non sempre soddisfacenti, la chirurgia stereotassica del d. è in continua evoluzione e risultati più favorevoli e più duraturi si otterranno nel prossimo futuro. Attualmente questa chirurgia è indicata nei d. intollerabili della parte alta del corpo e nei d. di origine centrale, come i d. talamici, quelli da *herpes zoster* e quelli da « anestesia dolorosa ».

Buoni risultati, e del tutto sovrapponibili a quelli della lobotomia frontale, si ottengono elettrocoagulando i cosiddetti nuclei « ad integrazione psichica », cioè il nucleo dorsomediano e il nucleo anteriore. Con questo intervento viene abolita la componente emozionale del d., con modesti disturbi della personalità.

5. *Intervento sui lobi frontali.* - Questo intervento reca beneficio al paziente con un duplice meccanismo: 1) abolendo la componente emozionale del d. (i pazienti conti-

nuano ad avvertire il d., ma esso, privo della carica emozionale, diviene tollerabile; 2) modificando la personalità dell'infermo, al punto che la morte è accettata, nei tumori maligni inoperabili, con notevole indifferenza.

Poiché la leucotomia bilaterale dà luogo, in maniera più o meno marcata secondo la sua estensione, ad alterazioni della personalità, perdita dell'iniziativa e diminuzione della memoria, questo intervento è indicato soltanto nei pazienti affetti da tumori maligni inoperabili, nei quali altri procedimenti terapeutici non siano stati o non siano in grado di sedare i d. insopportabili.

È opinione di chi scrive che il medico sia tenuto ad informare il paziente o i suoi familiari della probabile comparsa di disturbi della personalità dopo questo intervento. Di solito questi disturbi sono considerati uno scotto ben modesto di fronte all'attenuazione dei d.

6. *Ipofisectomia.* - La distruzione dell'ipofisi per aggresione diretta, o meglio mediante tecniche stereotassiche, ha un marcato effetto antalgico sui d. ossei diffusi causati da metastasi carcinomatose di origine prostatica e mammaria. Risultati altrettanto favorevoli sono stati registrati da alcuni studiosi nelle algie ossee causate da altri tipi di tumori. Il meccanismo di azione di questo intervento non è ben chiaro.

7. *Elettrostimolazione.* - La stimolazione elettrica dei nervi periferici e dei cordoni posteriori del midollo spinale costituisce una recente conquista nella lotta contro il d.

Questo, in sintesi, quanto la neurochirurgia può offrire ai pazienti affetti da d. intollerabili e non dominabili con altri presidi terapeutici.

Il problema del trattamento medico o chirurgico del d.-malattia è sovente un problema di difficile soluzione e deve essere affrontato dal medico con senso di grande responsabilità e umanità. Ciò vale, in maniera particolare, per i d. causati dai tumori maligni inoperabili. In presenza di questi pazienti troppo spesso il medico assume un atteggiamento fatalistico e astensionistico, considerato che « tanto il malato deve morire ». Questo atteggiamento deplorabile non ha nessuna giustificazione. Noi abbiamo il dovere di fare tutto quanto è in nostro potere per alleviare le sofferenze dei pazienti ogni giorno, ogni ora, fino all'attimo fatale e ciò più che per un dovere per un profondo impegno morale.

DOLORE

Bibliografia

- Bonica J., *The Management of Pain*, 1953, Lea & Febiger, Philadelphia.
Guillaume J., De Seze S., Mazars G., *Chirurgie cérébrospinale de la douleur*, 1949, P.U.F., Paris.
Poppen J. L., *An Atlas of Neurosurgical Techniques*, 1960, Saunders, Philadelphia.
White J., Sweet W., *Pain and the Neurosurgeon*, 1969, Thomas, Springfield.

BENIAMINO GUIDETTI

DOLORIFICA SENSIBILITÀ: v. DOLORE; SENSITIVO SISTEMA.

DOMINANZA EMISFERICA

F. *dominance cérébrale*. - I. *cerebral dominance*. - T. *Hemisphäre Dominanz*. - S. *dominancia cerebral*.

SOMMARIO

Generalità (col. 563). - Linguaggio (col. 564). - Preferenza motoria e proiezione sensoriale della mano (col. 565). - Funzioni visuocostruttive (col. 566). - Aprassie (col. 567). - Somatognosia (col. 567). - Agnosie (col. 568). - Memoria (col. 569). - Dominanza nella rappresentazione di funzioni emotive (col. 570).

Generalità

Tutti gli animali al di sotto dell'uomo hanno emisferi cerebrali che sono come specchi l'uno dell'altro, sia nella struttura sia nella funzione. La *bilateralità* sembra un principio architettonico che si sviluppa nei gradi più bassi delle specie viventi in rapporto alla struttura di uno spazio tridimensionale.

Questa specularità scompare nell'uomo, com'è noto già da un secolo sulla base dei rapporti fra emisfero sinistro e linguaggio.

L'asimmetria appare su un livello solo funzionale e non morfologico. *Asimmetrie di natura strutturale* sono state recentemente passate in rivista da Bonin. Esse non sono molto marcate e sono rilevabili solo su un piano statistico. Inoltre del tutto sconosciuta è la funzione svolta da queste asimmetrie morfologiche in rapporto all'asimmetria funzionale dei due emisferi.

Negli ultimi decenni è divenuto sempre più chiaro che lesioni dell'emisfero destro nell'uomo possono modificare specificamente funzioni cognitive e percettive di natura non verbale. È per questo motivo, in quanto cioè esiste una specificità funzionale anche dell'emisfero destro, che parlare oggi di una *dominanza dell'emisfero sinistro* ci appare ingiustificato, mentre è più adeguato parlare di *lateralità di funzione*.

La scoperta fatta da Broca di una dominanza dell'emisfero sinistro per quanto riguarda il linguaggio va oggi allargata nelle due tesi seguenti:

a) i *disturbi simbolici* (afasie, aprassie, agnosie, amusic, acalculie, asomatognosie e forse certi disturbi della memoria) sono lateralizzati in modo diverso;

b) la *rappresentazione sensoriale del corpo* non è del tutto identica nei due emisferi.

In linea di massima possiamo formulare la differenza essenziale nei termini seguenti: mentre l'emisfero sinistro è responsabile anzitutto delle funzioni linguistiche, prassiche, di calcolo, l'emisfero destro sembra avere un'organizzazione meno specifica, ed essere deputato in particolare ai rapporti del corpo nello spazio. Risulta inoltre che il senso tattile è rappresentato nell'emisfero destro diversamente che nel sinistro.

La dominanza di un emisfero sull'altro per determinate

funzioni neuropsicologiche a sede essenzialmente corticale risulta da due fattori: uno è che gli individui educano certe funzioni (come la manualità) più nel senso dell'uno o dell'altro emispazio; il secondo, ancora più importante, consiste in una predisposizione innata del cervello a lateralizzare certe funzioni simboliche, come quelle linguistiche.

Per lateralizzazione di funzione non intendiamo dire che la formazione degli engrammi corrispondenti è unilaterale. Il fatto che, se l'emisfero dominante viene leso durante l'infanzia, l'altro è in grado di prenderne le veci (avvalendosi anche di tutto quanto il bambino nel frattempo aveva imparato), indica che gli engrammi vengono formati bilateralmente e che la differenza fra i due emisferi sta in un differente grado di esercizio.

Il significato della dominanza emisferica è un problema discusso dai vari AA. secondo diversi schemi interpretativi. Così, mentre De Ajuriaguerra e Hécaen ipotizzano un'asimmetria funzionale dei due emisferi, consistente nel fatto che le funzioni verbali e simboliche sono rappresentate maggiormente a sinistra e quelle non verbali a destra, Denny-Brown distingue fra attività gnosiche, di altissimo ordine, che per la loro stessa struttura sono bilaterali, ma localizzate a sinistra, e funzioni di alto ordine percettivo, « morfosintetico », che sulla falsariga delle funzioni percettive semplici riflettono soprattutto l'emisfero opposto all'emisfero cerebrale in cui si struttura la « morfosintesi ». I deficit delle prime procedono, sì, da lesione sinistra, ma quali disturbi della « coscienza proposizionale » non possono essere che bilaterali, riguardare cioè l'intero modo di porsi in rapporto con il mondo; quelli delle altre sono crociati, concernono l'emispazio sinistro quando la lesione è a destra, e l'emispazio destro quando la lesione è a sinistra; solo che in quest'ultimo caso il disturbo unilaterale non è più visibile perché alla lesione sinistra si associa anche il disturbo « proposizionale ».

Il problema della d. e. è stato investito da un grande fervore di ricerche dal 1950 in poi, ossia dal momento in cui la lateralizzazione a destra è stata scoperta nell'ambito di certe funzioni neuropsicologiche. Ecco i dati generici che emergono dagli studi fatti negli ultimi decenni.

La crescente *rivalutazione dell'emisfero destro*, che va dalle prime ricerche di McFie, Piercy, Zangwill, fino a quelle recenti di De Renzi e coll. — le quali mostrano nei cerebrolesi destri disturbi visuoperceptivi di complessità agnosica — non permette più di parlare di una dominanza di un emisfero sull'altro.

Si tratta solo di *dominanze parziali e reciproche*.

Le moderne ricerche statistiche ci mostrano inoltre, anche per le singole funzioni, percentuali di lateralizzazione, e non lateralizzazioni assolute.

Alla luce del crescente sviluppo della psicologia sperimentale testistica, ogni singola funzione neuropsicologica (ad es. la gnosi visiva) si va sventagliando in diversi profili funzionali che ci appaiono su livelli diversi e in diversi gradienti di lateralizzazione a seconda del test impiegato.

In talune funzioni simboliche la ricerca più recente si sposta dalla dottrina della localizzazione e dal funzionalismo neurofisiologico per avvicinarsi maggiormente agli studi di condizionamento e di apprendimento.

Linguaggio

La dominanza dell'emisfero sinistro per quanto riguarda il linguaggio è il reperto più antico, quello rimasto il meno controverso anche nella neuropsicologia moderna. La differenza maggiore fra il cervello umano e quello degli altri vertebrati è data dall'apparire nell'uomo di una

specializzazione linguistica. La famosa frase di Broca « noi parliamo con l'emisfero sinistro » rimane valida ad un secolo di distanza. La dominanza dell'emisfero sinistro per quanto concerne il linguaggio è affidata ad un'organizzazione anteroposteriore dell'asse del linguaggio, con un polo motorio sito anteriormente, un polo motosensoriale centrale e un polo postero-occipitale vicino alla dimensione alessica dell'agnosia visiva. Questo concetto chiave, ribadito dalle ricerche di tutto un secolo, va solo limitato in seguito agli studi statistici di Hécaen, che ci mostrano tutta la gamma delle differenze individuali, sventagliate in raggruppamenti mai afferrabili attraverso lo studio del singolo caso; e in seguito agli studi di Penfield con la sua massima valutazione dell'area centrale di Wernicke per tutte le dimensioni del linguaggio. Il concetto di dominanza sinistra non viene però scosso da queste ricerche.

Se il linguaggio è localizzato anzitutto all'altezza dell'emisfero sinistro, qual è nell'ambito del linguaggio la funzione dell'altro emisfero? Critchley così riassume le conseguenze linguistiche da lesione destra: difficoltà di articolazione, esitazioni, difficoltà a trovare la parola giusta, a imparare nuovo materiale linguistico, diminuzione della capacità verbale creativa. Il denominatore comune di questi deficit è l'aspetto verbale di un abbassamento intellettuale generico.

La lateralità è assai più accentuata a carico del *linguaggio proposizionale* che del *linguaggio emotivo* (tant'è che afasici riescono a pronunciare, bestemmiando, frasi da loro altrimenti non formulabili). La lateralità è assai più marcata nell'adulto che nel bambino, il quale in seguito a lesione emilaterale difficilmente diventa afasico, per le capacità vicarianti dell'altro emisfero.

La menomazione delle funzioni verboespressive si verifica negli individui soprattutto per lesioni sinistre, qualunque sia la loro preferenza manuale. Nella rappresentazione del linguaggio dei mancini esiste tuttavia una certa tendenza alla bilateralità.

L'area temporo-parietale sinistra, la cui lesione posteriore è causa di disturbi diversi (afasia semantica, afasia di conduzione, alessia amnesica) ha una funzione importante nella lateralizzazione sinistra del linguaggio.

È il legame delle varie forme di aprassia, acalculia, etc., con il linguaggio che è caratteristico della lesione temporo-parietale sinistra, e che si riconosce nell'agrafia parietale, nell'afasia di conduzione, nell'aprassia ideomotoria. La nota parietale del « disordine di programmazione » è visibile nella particolare alterazione della scrittura, gestura, somatognosia; così come la nota occipitale si traduce nel mancato riconoscimento di lettere, colori, immagini; e infine così come la nota temporale sta nella predominanza dell'afasia sensoriale nell'insieme dei disturbi. Posta fra la regione temporale e quella occipitale, la regione parietale sembra già anatomicamente la più adatta per l'integrazione polisensoriale: è a questo livello che impulsi visivi, propriocettivi (Buscaino), vestibolari si integrano ad alto livello. Ciò bilateralmente; ma è a sinistra che interviene il linguaggio, imponendo le sue categorie di principio. Secondo le precise ricerche sperimentali di Penfield è l'area temporo-parietale, che comprende anche la parte posteriore del lobo temporale e i giri sopramarginale e angolare, ad avere la massima importanza per il linguaggio.

V. anche: LINGUAGGIO; AFASIA (I, 845).

Preferenza motoria e proiezione sensoriale della mano

Gli schemi classici ci hanno abituati a pensare al fenomeno della *preferenza manuale* come a una funzione sem-

plice: la dominanza della mano, poniamo destra, secondo questa formula semplice, c'è o non c'è. E se non c'è, allora abbiamo una dominanza simile della mano sinistra.

In realtà non avviene così. Già un'attenta osservazione degli individui ci fa sentire frasi come quella del calciatore, che afferma di mettere avanti il piede destro nel camminare e invece il piede sinistro nel dare un calcio al pallone. Ma solo lo studio sistematico ci ha rivelato l'intera portata dei fatti: in un vasto questionario, Humphrey ha dimostrato come l'autoclassificazione di mancino o meno non corrisponde alla complessa preferenza manuale, che varia invece da un tipo di attività all'altro.

Similmente gli studi recenti di Benton, Meyers, Polder hanno mostrato in un gruppo di 50 soggetti, i quali affermavano di possedere una preferenza manuale destra, che nel 16% dei casi tale preferenza era, alla luce di vari test, leggera, mentre nel 12% dei casi le due mani erano equivalenti, anzi c'era persino una superiorità effettiva della mano sinistra.

Questi scarti fra i dati sperimentali e l'immagine che la persona ha di sé sono ancora maggiori negli individui mancini. Di essi, veramente tali non sono che il 56%, mentre nel 15% si constata una superiorità destra ancora maggiore di quella esibita da taluni individui che si definiscono destrimani. In complesso, il 15% suddetto mostra una maggiore superiorità della mano destra del 20% degli individui in cui la mano destra è soggettivamente dominante. A ciò si aggiunga poi l'osservazione che una data preferenza manuale non è necessariamente stabile in tutti i campi di attività.

La preferenza del bambino ad usare la mano destra non si manifesta prima del primo anno di vita; essa corrisponde nel 95% dei casi a una dominanza dell'emisfero sinistro, ma nel rimanente 5% è associata a dominanza dell'emisfero destro. Ciò è dimostrabile mediante l'analisi clinica, da cui risulta che il 5% dei pazienti destrimani vittime di lesioni all'emisfero sinistro non vengono danneggiati nella loro destrezza.

Se viceversa la lesione è periferica e distrugge la mano dominante, allora possono verificarsi due cose: o il soggetto trasferisce la sua dominanza cerebrale all'altro emisfero (quello corrispondente alla mano indenne, e ciò avviene tanto più facilmente quanto più giovane è il soggetto); oppure la dominanza cerebrale rimane stabile, ma l'altro emisfero viene messo in grado di vicariare il primo attraverso il corpo calloso. La mano sinistra nei destrimani ha una rappresentazione centrale diffusa bilateralmente allo stesso modo del linguaggio nei mancini (e, viceversa, lesioni dell'emisfero sinistro sono seguite, assai più che quelle dell'emisfero destro, da alterazioni sensoriali in ambedue le mani).

V. anche: MANCINISMO.

Funzioni visuocostruttive

Con questa denominazione noi sintetizziamo quel gruppo di attività prassiche e gnosiche la cui unità dinamica è indicata da diversi fattori:

a) il sinergismo della loro patologia. Disturbi della percezione del proprio corpo (somatognosia), della realizzazione dello spazio da esso esplorato (agnosia spaziale) e della manipolazione costruttiva di tale spazio (aprassia costruttiva) sono associati in percentuali individualmente diverse, ma sempre clinicamente evidenziabili;

b) concezioni neurofisiologiche, come quella che sottolinea l'importanza del movimento nella percezione dello spazio, ci fanno apparire tale sinergismo di patologia su base fisiologica;

c) questi vari disturbi hanno un comune punto di repere anatomico: il *lobo parietale*.

Nell'ambito di queste funzioni un notevole gradiente di *lateralità emisferica* è dimostrabile. L'emisfero destro era stato relativamente poco studiato per tutta la prima metà di questo secolo. Soltanto nel 1950 McFie, Piercy e Zangwill stabilivano che lesioni dell'emisfero destro davano origine particolarmente a disturbi della percezione spaziale e dell'attività costruttiva, dato successivamente confermato da De Ajuriaguerra, Hécaen e Massonet.

Prima del 1960 la scoperta fondamentale è stata quella che lesioni emisferiche destre provocano alterazioni percettive complesse di tipo visuocostruttivo. Più recentemente si è andata facendo strada la tesi che non solo complessi compiti visivi, ma anche di altre modalità sensoriali (ad es. di quella tattile e di quella uditiva) rivelano un deficit caratteristico dopo lesione destra. In quest'ultimo senso parlano anche i dati di Teuber, che nei suoi feriti di guerra ha osservato maggiore alterazione della localizzazione bauricolare in seguito a lesioni parietotemporali destre, ed adeguatamente maggiori alterazioni nella sfera della percezione tattile in seguito a lesione dell'emisfero destro.

V. anche: AGNOSIA (I, 946); SOMATOAGNOSIA.

Aprassie

Le aprassie ideatorie e ideomotorie mostrano una certa preferenza a comparire dopo lesioni dell'emisfero sinistro. Comportamento opposto si nota nelle *aprassie del vestire* e in quelle *costruttive*, che mostrano invece preferenza per l'emisfero destro. Il corteo di sintomi che costellano l'aprassia nell'uno o nell'altro caso è diverso, tanto da autorizzarci a parlare di vero e proprio disturbo simbolico nel caso di lesione sinistra e di disturbo visuocostruttivo nel caso di lesione destra (qui l'aprassia appare associata a disturbi somatognosici unilaterali, disturbi vestibolari e direzionali, agnosia spaziale).

Il disturbo prassico provocato da lesione destra sembra diverso da quello da lesione sinistra. Disordini implicanti dissoluzione dei valori concettuali dei gesti e delle manipolazioni degli oggetti vengono osservati anzitutto dopo lesioni parietali dell'emisfero sinistro. Le differenze fra aprassie costruttive destre e sinistre consistono nel fatto che a destra il disturbo nella ricognizione e utilizzazione dello spazio è di livello inferiore, mentre a sinistra vi è tutta una regressione globale della prassia. Così, il paziente con lesione parietale destra, richiesto di puntare il dito in direzione destra e sinistra, tenta di ritrovare queste due direzioni nell'ambito dell'emispazio che gli è rimasto; dunque il concetto della struttura dello spazio, che muove dalla funzione simbolizzante dell'emisfero sinistro, gli è rimasto intatto.

V. anche: APRASSIA (II, 601).

Somatognosia

Esiste una lateralizzazione della somatognosia? In merito sono state esposte diverse tesi, ma la casistica più significativa è quella di De Ajuriaguerra e Hécaen. Ne risulta una differenza fondamentale fra disturbi somatognosici unilaterali e disturbi somatognosici bilaterali, poiché nei primi prevale largamente la lesione dell'emisfero destro e nei secondi quella del sinistro. La dimostrazione di disturbi bilaterali della somatognosia per lesioni dell'emisfero sinistro risulta anche dagli studi di Nielsen e di Pötzl.

Mentre i disturbi asomatognosici bilaterali muovono da un difetto della funzione di simbolizzazione propria all'emisfero sinistro, i disturbi unilaterali, o emiasomatognosici, sono dovuti a lesione dell'emisfero destro e rien-

trano nel concetto di un deficit delle funzioni visuocostruttive. Nell'emiasomatognosia da lesione parietale destra è come se la metà sinistra dello spazio fosse annientata; tuttavia il concetto di una dicotomia fondamentale dello spazio non è perduto nel paziente, tant'è che questi si sforza di ricostruire le due metà dello spazio entro i limiti dell'emispazio a sua disposizione. Ciò che spesso caratterizza i disturbi asomatognosici da lesione parietale destra, e che è stato per la prima volta afferrato chiaramente da Anton e Babinski, è la relativa incapacità del paziente di rendersi conto del deficit. Ciechi si rifiutano di ammettere la propria cecità, emiplegici la loro paralisi; richiesti di mostrare la mano immobilizzata, mostrano l'altra come se fosse quella richiesta dall'osservatore; lo scotoma può essere essenzialmente intellettuale (*anosognosia*) o anche solo affettivo (*anosodiaforia*, Lhermitte); inoltre esso può concernere un deficit funzionale (paralisi, cecità) ma anche, al contrario, una parte sana del proprio corpo; nel qual caso si ha il fenomeno opposto: invece di infermi che negano la propria infermità, si hanno infermi i quali si lamentano che una parte del loro corpo, un arto o un intero lato è staccato da essi, è un oggetto appartenente agli altri o non più esistente.

Talvolta questa emiasomatognosia si traduce solo in un difetto di attenzione per il lato colpito, in una negligenza di esso: talvolta questo emilato persiste nella coscienza, ma sotto forma di realtà estranea, dolorosa (*anosognosia dolorosa*, Bogaert); talaltra esso è sede delle più varie *allucinazioni cinetiche* (movimenti, trasformazioni, modificazioni di forma, volume, peso). Che qui sia lesa un meccanismo integrativo è dimostrato dal fatto che alla sindrome simbolica si accompagna tutto un corteo di sintomi più elementari, soprattutto a carico della sensibilità e del tono vestibolare.

I disturbi asomatognosici da lesione parietale sinistra sono essenzialmente tre: la sindrome di Gerstmann, l'autotopoagnosia e l'asimbolia al dolore.

La *sindrome di Gerstmann*, descritta dall'A. nel 1924, rappresenta una costellazione di vari elementi, di cui i più importanti sono l'*agnosia digitale*, l'incapacità di distinguere fra destra e sinistra, l'*acalculia*, l'*agrafia* pura. Recentemente l'autonomia di questa sindrome è stata messa in dubbio (Heimburger e coll.).

L'*autotopoagnosia*, o perdita di localizzazione di varie parti del corpo, è dovuta a lesioni spesso diffuse, ma predominanti a sinistra, e si associa a sintomi afasici e agnosici e a indebolimento dello stato mentale.

L'*asimbolia al dolore*, o *analagnosia* (Pieron), descritta per la prima volta nel 1928 da Schiller, consiste non già in un'anestesia ma in un'incapacità di realizzare emotivamente il fatto doloroso. A questa asimbolia si associa anche un insufficiente apprezzamento delle situazioni di pericolo. Che il fenomeno sia veramente simbolico lo dimostra il fatto che reazioni vegetative all'esperienza dolorosa, come anche le sensibilità elementari, sono conservate.

V. anche: SOMATOAGNOSIA.

Agnosie

Mentre la classica tesi psichiatrica pone l'agnosia in rapporto con una lesione localizzata a sinistra, o comunque bilaterale, studi recenti di De Renzi e coll. sui disturbi di riconoscimento visivo hanno stabilito che sono i cerebrolesi destri a fallire maggiormente in quei test che offrono particolari difficoltà percettive, come quelli di Street e di Ghent.

La *sindrome occipitale sinistra* è caratterizzata, precisano Hécaen e Angelergues, soprattutto dall'alterazione del processo della lettura, nel senso più vasto della parola:

delle frasi, del testo, dei numeri. È l'identificazione della forma che appare menomata nella lesione occipitale sinistra; ma si può trattare di unità elementari (lettere o numeri) o più globali (parole, frasi, successioni di numeri). Assieme all'*alessia* notiamo nella lesione sinistra un indice relativamente alto di *amnesia verbale*, allucinazioni elementari e *metamorfosie*. Il modello interno grafico, che si esprime nella capacità della « rivisualizzazione » delle parole, non sembra invece alterato.

Il giro di passaggio temporo-occipitale sinistro è invece la sede delle lesioni abitualmente responsabili dei sintomi di agnosia visiva. L'*alessia* è qui presente solo nella misura della complessità del messaggio grafico; non esiste per le unità elementari. La *grafia* è colpita solo a livello delle prestazioni complesse, tranne la copia, che qui è più alterata che nelle lesioni occipitali pure. Compare l'*anaritmetismo*.

Infine la *sindrome parieto-occipitale sinistra* è caratterizzata dai disturbi della scrittura, dall'anaritmetismo, dall'aprassia costruttiva e dall'incapacità di leggere l'orologio.

Nella *sindrome occipitale destra* abbiamo la prosopagnosia, o difficoltà nel riconoscimento di visi; inoltre prevalenza dei disturbi visuospatiali, come la dislessia di tipo spaziale, l'alterazione delle coordinate visive soggettive dello spazio, le metamorfosie.

Da un punto di vista statistico Hécaen e Angelergues hanno stabilito un'associazione significativa dell'agnosia degli oggetti con l'insieme delle lesioni occipitali, delle agnosie spaziali con la lesione occipitale destra e con l'insieme delle lesioni occipitali, e dell'agnosia spaziale unilaterale con la sola lesione occipitale destra.

V. anche: AGNOSIA (I, 946).

Memoria

Il rapporto fra memoria e d. e. può essere studiato clinicamente paragonando il rendimento di una struttura emisferica ben definita col rendimento della struttura omologa controlaterale. È questa la via seguita soprattutto da Milner e Kimura. A loro va il merito del primo tentativo sistematico di stabilire il concetto di localizzazione della memoria. Due sono le strutture cerebrali che sembrano avere, secondo queste ricerche, la massima importanza per le funzioni mnemoniche: la corteccia temporale e l'ippocampo. I risultati di Milner e Kimura, ottenuti in seguito a lobectomie temporali eseguite a scopo terapeutico in epilettici, si possono riassumere nella tesi che la memoria a breve termine mostra una caratteristica dissociazione a seconda che riguardi materiale verbale o non verbale: la prima appare infatti maggiormente menomata dopo lobectomia temporale sinistra, mentre la seconda (figure senza senso, labirinti visivi, etc.) è più lesa da lobectomia temporale destra. Il lobo temporale sinistro è quindi soprattutto importante nella ritenzione di materiale verbale, e l'omologo lobo destro nella ritenzione di materiale figurativo.

Una delle funzioni del lobo temporale sinistro è in questo contesto la memoria di materiale verbale. Questa funzione è nettamente compromessa sia dalla lobectomia temporale sia dalla presenza di una lesione epilettogena. È un dato di fatto avvalorato da esami di psicologia sperimentale, che pazienti di epilessia temporale sinistra ricordano meno bene frasi di un brano di prosa che non altri epilettici. Quando poi il lobo temporale sinistro viene esciso, si ha, dopo la comparsa di una disfasia transitoria, anche un deficit nella riproduzione iniziale del materiale presentato. I pazienti lamentano difficoltà nell'ascoltare. Diversa è la situazione risultante da lesione temporale destra. Qui non vi è disturbo uditivo o verbale, ma soprattutto compromissione di compiti visivi e non verbali. Questo vale a proposito del riconoscimento di facce, di figure prive di significato semantico, e del riconoscimento o del ricordo dilazionato di figure geometriche. In altri termini, non il tipo di funzione (riconoscimento, ricordo, apprendimento) è importante ma la modalità della funzione (visiva o non verbale), non il livello di applicazione del test, ma la natura degli stimoli.

Il reperto fondamentale è dunque quello di un difetto più verbale (e soprattutto, ma non esclusivamente, uditivo) per lesioni sinistre, e di un difetto più visivo in seguito a corrispondenti lesioni destre.

I risultati degli AA. italiani (De Renzi e coll.) mettono in dubbio l'interpretazione di Milner e Kimura, che la natura verbale o non verbale dello stimolo determini se il suo ricordo sarà più o meno compromesso da una lesione sinistra o da una lesione destra.

V. anche: MEMORIA.

Dominanza nella rappresentazione di funzioni emotive

Vari AA., studiando la lateralizzazione del linguaggio con il test di Wada (iniezione intracarotidea di amitalo di sodio), hanno osservato reazione depressiva se veniva iniettata la carotide corrispondente all'emisfero dominante, lieve euforia nel caso opposto. Le reazioni sono incostanti, assenti in un terzo dei casi del lato dominante e in metà dei casi del lato non dominante.

De Ajuriaguerra e Hécaen segnalano inoltre una maggiore presenza di reazioni catastrofiche (nel senso dato da Goldstein a questo termine) in lesioni dell'emisfero sinistro, anziché in lesioni dell'emisfero destro. Le reazioni catastrofiche descritte da Goldstein in cerebropatici intervengono, com'è noto, come reazioni emotive all'incapacità di risolvere dati compiti.

L'inverso della reazione catastrofica è l'indifferenza emotiva all'errore, osservata dagli AA. più frequentemente nelle lesioni destre.

Anche la confusione e la demenza traumatica mostrano un certo grado di lateralizzazione a destra. Una lateralizzazione di reazioni affettive a insuccessi è stata osservata in seguito a lesioni unilaterali soprattutto da AA. italiani (ad es. Terzian e Ceccotto). Un atteggiamento critico verso questi dati è opportuno, in quanto le lesioni destre, data l'assenza di disturbi afasici, vengono scoperte clinicamente in uno stadio più avanzato delle sinistre e perciò più frequentemente associate a disturbi confusionali e demenziali.

Bibliografia

- Benedetti G., *Segno simbolo linguaggio*, 1971, Boringhieri, Torino.
 Bonin G., *Anatomical Asymmetries of the Cerebral Hemispheres*, in Mountcastle V. B., *Interhemispheric Relations and Cerebral Dominance*, 1962, Johns Hopkins Press, Baltimore.
 Critchley M., *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1964, 57, 1189.
 De Ajuriaguerra J., Hécaen H., *Le cortex cérébral*, 1964, Masson, Paris.
 Denny-Brown D., Chambers R. A., *The Parietal Lobe and Behaviour*, in *The Brain and Human Behaviour*, 1958, Arno ser. 36, New York.
 De Renzi E., *Deficit gnostici, prassici, mnestici e intellettivi nelle lesioni emisferiche unilaterali*, in Atti 16° Congr. Naz. Neurol. Roma, 1967.
 Gloning I., Gloning K., Hoff H., *Nervenarzt*, 1954, 25, 2.
 Hécaen H., *Les gauchers. Prévalence manuelle et dominance cérébrale*, 1963, PUF, Paris.
 Hécaen H., Massonnet J., *Encéphale*, 1951, 40, 122.
 Hécaen H., *La cécité psychique*, 1963, Masson, Paris.
 Heimburger R. F., Demeyer W., Reitan R. M., *J. Neurol. Psychiat.*, 1964, 27, 52.
 Humphrey M. E., *Brit. J. Educ. Psychol.*, 1951, 21, 214.
 Kimura D., *Canad. J. Psychol.*, 1961, 15, 156.
 McFie J., Piercy M. F., Zangwill O. L., *Brain*, 1950, 73, 167.
 Milner B., *Amnesia Following Operation on the Temporal Lobes*, in Zangwill O. L., Whitty C. W., *Amnesia*, 1967, Butterworths, London.
 Milner B., Kimura D., *Dissociable Visual Learning Defects After Unilateral Temporal Lobectomy in Man*, Relat. 35th Ann. Conf. Eastern Psychological Association, 1964, Philadelphia.
 Nielsen J. M., *Agnosias, Apraxias, Speech and Aphasia*, in Baker A. B., *Clinical Neurology*, 1962, Hoeber, New York.
 Penfield W., Roberts L., *Speech and Brain Mechanisms*, 1959, Princeton Univ. Press, Princeton, p. 50.

DOMINANZA EMISFERICA

Pözl O., *Die optisch-agnostischen Störungen*, 1928, Deuticke, Leipzig.

Semmes J., *Somatosensory Changes after Penetrating Brain Wounds in Man*, 1, 1960, Harvard Univ. Press, Cambridge.

Terzian H., Ceccotto G., *G. Psychiat. Neuropat.*, 1959, 87, 889.

Teuber H. L., *Effects of Brain Wounds Implicating Right or Left Hemisphere in Man, Hemisphere Difference and Hemisphere Interaction in Vision, Audition and Somesthesia*, in Mountcastle V. B., *Interhemispheric Relation and Cerebral Dominance*, 1962, Johns Hopkins Press, Baltimore.

Weinstein S., *Differences of Brain Wounds Implicating Right or Left Hemispheres: Differential Effects on Certain Intellectual and Complex Perceptual Functions*, in Mountcastle V. B., *Interhemispheric Relations and Cerebral Dominance*, 1962, Johns Hopkins Press, Baltimore.

GAETANO BENEDETTI

DONNAN, EQUILIBRIO DI

F. *équilibre de Donnan*. - I. *Donnan's equilibrium*. - T. *Donnansches Gleichgewicht*. - S. *equilibrio de Donnan*.

Quando uno o più componenti ionici di un sistema costituito da due fasi non possono diffondersi liberamente da una fase all'altra s'instaura un particolare equilibrio, detto equilibrio di Donnan.

In generale a impedire il passaggio degli ioni macromolecolari o micellari è una membrana (v. MEMBRANE BIOLOGICHE) ad essi impermeabile ma permeabile al solvente e a piccoli ioni; pertanto questi equilibri si sogliono definire equilibri di membrana di Donnan. La presenza della membrana non è tuttavia essenziale; infatti, quando il componente fondamentale di un gel o di una resina porta gruppi con carica elettrica, fra questa fase e la soluzione con essa in equilibrio s'instaurano equilibri del tipo di quello di Donnan.

Questi equilibri sono caratterizzati dalla disuguaglianza nella concentrazione degli ioni diffusibili nelle due fasi e dai riflessi di questo effetto sulla pressione osmotica.

La teoria elementare dell'e. di D. per un sistema ideale potrà essere schematicamente esposta considerando ad es. il sistema costituito da 2 compartimenti A e B separati da una membrana (M) permeabile al solvente e ai piccoli ioni e inizialmente contenenti una soluzione di NaCl. Gli ioni Na^+ e Cl^- saranno uniformemente distribuiti, all'equilibrio, nei 2 compartimenti (fig. 1, a). Se si pone ora nel compartimento B, un elettrolita macromolecolare (ad es. proteinato di sodio $\text{Pr}^- \text{Na}^+$), dato il numero più elevato di ioni Na^+ in B, questi ioni tenderanno a diffon-

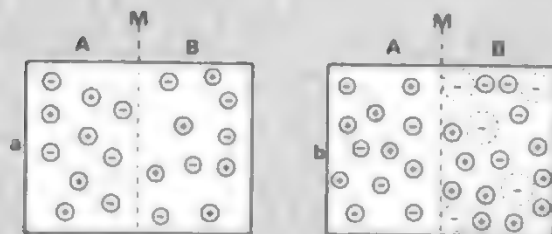


Fig. 1. Rappresentazione schematica dell'e. di D. a) Stato di equilibrio in presenza di soli ioni diffusibili attraverso la membrana. La distribuzione di Na^+ e Cl^- (indicate rispettivamente da + e -) è uniforme. b) Stato di equilibrio dopo l'introduzione nel compartimento B di 5 macromolecole (indicate con -) le cui cariche negative sono neutralizzate da 5 ioni Na^+ . Si nota che in entrambi i compartimenti è mantenuta l'elettro-neutralità e l'uguaglianza del prodotto degli ioni diffusibili di carica opposta, mentre la somma degli ioni in B è maggiore di quella in A.

dere in A, attraverso la membrana M. Un ugual numero di ioni Cl^- tenderanno a passare in A (questa volta contro un gradiente di concentrazione) per mantenere uno stato di elettroneutralità (cioè la concentrazione degli ioni positivi deve essere uguale a quella degli ioni negativi da entrambi i lati della membrana). Lo stato di equilibrio (fig. 1, b) sarà raggiunto quando il prodotto della concentrazione degli ioni sarà uguale nei 2 compartimenti:

$$[\text{Na}_A^+] \cdot [\text{Cl}_A^-] = [\text{Na}_B^+] \cdot [\text{Cl}_B^-]$$

Nel compartimento A esistono solo ioni diffusibili, quindi perché si abbia elettroneutralità deve essere $\text{Na}_A^+ = \text{Cl}_A^-$, e potremo scrivere:

$$[\text{Na}_A^+]^2 = [\text{Na}_B^+] \cdot [\text{Cl}_B^-]$$

Poiché la somma dei fattori di un quadrato è sempre minore della somma dei fattori di un qualsiasi altro prodotto che sia uguale al quadrato, sarà:

$$[\text{Na}_A^+] + [\text{Cl}_A^-] < [\text{Na}_B^+] + [\text{Cl}_B^-]$$

Cioè la somma delle concentrazioni degli ioni diffusibili nel compartimento che contiene la proteina supera la somma delle concentrazioni degli ioni nell'altro compartimento e la pressione osmotica che si osserva può essere considerata la somma della pressione osmotica dovuta all'eccesso netto di ioni diffusibili e di quella dovuta agli ioni proteici (la pressione osmotica prodotta dalle particelle di un colloide prende il nome di *pressione oncologica*); di questo va tenuto conto nelle determinazioni di pressione osmotica di soluzioni di elettroliti macromolecolari, ad es. nelle misure di pressione osmotica per la determinazione del peso molecolare delle proteine, degli acidi nucleici, etc.

È innegabile che gli effetti Donnan intervengono nel determinare la distribuzione degli ioni diffusibili fra i liquidi interstiziali e fluidi intracellulari: ad es. la concentrazione del Cl^- nei corpuscoli rossi del sangue, espressa in milliequivalenti per chilogrammo di acqua, è ca. 7/10 di quella del plasma ematico benché gli eritrociti siano perfettamente permeabili agli ioni Cl^- . Questo è certamente un effetto Donnan dovuto alla molto maggiore concentrazione di proteine (emoglobina) in queste cellule rispetto al plasma.

La pressione osmotica del plasma è dovuta principalmente all'albumina per la sua elevata concentrazione, per il suo minor peso molecolare (69.000 contro un valore medio di 170.000 per le altre proteine) e anche perché avendo il punto isoelettrico più basso lega più cationi a pH 7,4. Per effetto Donnan gli ioni proteici negativi scarsamente diffusibili ostacolano la diffusione attraverso le pareti dei capillari degli ioni diffusibili. Poiché la concentrazione delle proteine è più alta nel plasma che nella linfa, anche la concentrazione degli ioni diffusibili sarà maggiore nel plasma e concorrerà in misura rilevante a determinare la pressione osmotica plasmatica.

Bibliografia

- Adair G. S., *Osmotic Pressure*, in Alexander P., Black R. J. eds., *Analytical Methods of Protein Chemistry*, III, 1961, Pergamon, Oxford, p. 24.
 Christensen H. N., *Body Fluids and Their Neutrality*, 1963, Oxford Univ. Press, Oxford.
 Glasstone S., *Textbook of Physical Chemistry*, 1948, 2 ed., McMillan, London.
 Passow H., *Passive Ion Permeability of the Erythrocyte Membrane*, in Alexander P., Black R. J., *Analytical Methods of Protein Chemistry*, XIX, part 2, 1969, Pergamon, Oxford, p. 425.
 Overteek J. Th. G., *The Donnan Equilibrium*, in *Progress in*

Biophysic and Biophysical Chemistry, VI, 1956, Pergamon, Oxford, p. 57.
Schultze H. E., Heremans J. F., *Molecular Biology of Human Proteins*, I, 1966, Elsevier, Amsterdam.

CARLO ALFONSO ROSSI

DONOVANIA GENERE

Il nome *Donovania granulomatis* è stato dato nel 1945 al microrganismo isolato, mediante coltura in sacco vitellino di embrione di pollo, da lesioni di granuloma inguinale (v.) umano; deriva dalla primitiva denominazione di «corpi di Donovan» (1905), con la quale si designavano, prima che ne fosse accertata la natura batterica, le formazioni intracellulari caratteristiche di questa lesione. Il nome più corretto del genere è *Calymmatobacterium*.

Il genere *Donovania* (*Calymmatobacterium*) è uno degli 8 generi della famiglia *Brucellaceae* (ordine *Eubacteriales*), la quale comprende microrganismi bastoncellari anaerobi e microaerofili che talora mostrano una certa ramificazione.

Gli elementi del genere *Donovania* (*Calymmatobacterium*) sono gramnegativi, non mobili, capsulati; isolati e a piccoli ammassi, mostrano condensazione della cromatina ad una o ad entrambe le estremità. Al primo isolamento crescono solo nel sacco vitellino di embrione di pollo, ma dopo adattamento possono crescere in terreni artificiali piuttosto ricchi (*heart infusion*, sia liquido che solido).

Specie tipo è *D. (Calymmatobacterium) granulomatis*, agente etiologico del granuloma inguinale umano, lesione ulcerativa localizzata principalmente nella regione genitale. Bastoncello corto e tozzo (1,5-4,5 $\mu \times$ 0,8-1,4 μ), con evidenti granuli polari (aspetto tipico a «spilla di sicurezza»), negli strisci delle lesioni, ricchi di polimorfonucleati e monociti, si osserva per lo più all'interno di grosse cellule macrofagiche, circondato da una spessa capsula; questa è presente anche nelle colture su embrione di pollo, mentre tende a scomparire sui terreni artificiali.

Dal punto di vista immunologico è strettamente correlato a *Klebsiella pneumoniae* e agli altri coliformi. Il materiale prelevato dalle colture su embrione di pollo dà una reazione cutanea nelle persone affette dalla malattia, mentre il siero dei pazienti dà reazione di precipitazione e fissazione del complemento con una sostanza mucoide (probabilmente un polisaccaride) ottenuta dal sacco vitellino infetto.

Non è patogeno per gli animali da laboratorio.

Bibliografia

Breed R. S., Murray E. G. D., Smith N. R., *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 1957, 7 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
Burrows W., *Textbook of Microbiology*, 1968, 19 ed., Saunders, Philadelphia, London, Toronto.
Smith D. T., Conant N. F., Pope Willett H., *Zinsser Microbiology*, 1968, 14 ed., Butterworths, London.

RED.

DOPA E DOPAMINA

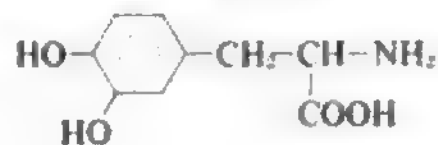
f. dopamine. - i. dopamine. - T. Dopamine. - S. dopamina.

SOMMARIO

Definizione (col. 574). - **Biosintesi e metabolismo** (col. 574). - **Azioni farmacologiche della L-DOPA** (col. 575). - **Azioni farmacologiche della dopamina** (col. 576): *Distribuzione*. - *Localizzazione cellulare*. - *Metabolismo*. - *Azione fisiologica*. - **Farmaci ad azione centrale e dopamina cerebrale** (col. 580): *Reserpina*. - *Derivati fenotiazinici*. - *Inibitori delle monoamminossidasi*. - *6-idrossidopamina*. - **Applicazioni cliniche della dopamina** (col. 582): *Azione α -adrenergica*. - *Azione β -adrenergica*. - *Azione dopaminergica diretta*.

Definizione

La DOPA (diidrossifenilalanina) è un diidrossiacido aromatico con un carbonio asimmetrico, isolabile in quantità trascurabile dai tessuti animali, dove tuttavia rappresenta un composto intermedio assai importante nella biosintesi delle catecolamine (v.), in particolare della dopamina, di cui è il precursore immediato, e delle melanine, sostanze pigmentate presenti nella cute e in altri tessuti.



DOPA (diidrossifenilalanina)

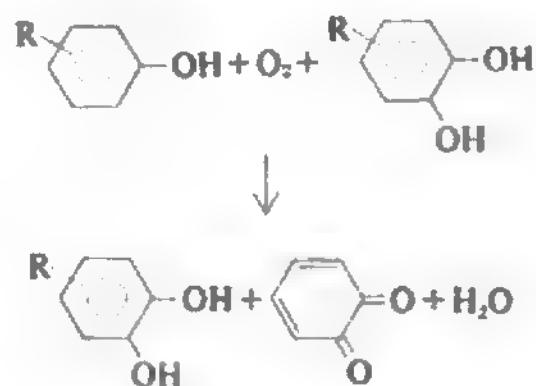
Biosintesi e metabolismo

La forma L della DOPA (L-DOPA) si genera in molti tessuti dalla tirosina per azione di una fenolasi (tirosinasi o fenolossidasi), che introduce un singolo atomo di ossigeno molecolare nel substrato, trasformandolo nel monoidrossiderivato, secondo l'equazione:



La tirosina a sua volta può formarsi per idrossilazione della fenilalanina o può provenire dall'alimentazione. Le fenolossidasi sono ampiamente diffuse nel regno vegetale (ad es. nelle patate e nelle banane) e sono responsabili dell'imbrunimento delle superfici appena tagliate di piante e frutti. Negli insetti le fenolossidasi sono importanti per la formazione della melanina e per l'imbrunimento e l'indurimento (sclerotizzazione) della cuticola.

La reazione di idrossilazione della tirosina a L-DOPA (e della fenilalanina a tirosina) può essere formulata, in particolare, nel modo seguente:



in cui il cosubstrato è esso stesso un prodotto della reazione. La molecola di ossigeno è scissa, durante tale reazione, e l'atomo di O è ridotto ad H_2O mentre l'altro entra nell'anello aromatico. Gli enzimi che catalizzano questo tipo di reazioni sono detti «ossidasi a funzione mista» e il cosubstrato nelle idrossilazioni della fenilalanina e della tirosina è la tetraidropteridina.

La formazione di L-DOPA nel sistema nervoso simpatico è catalizzata da un enzima altamente specifico (tirosinaidrossilasi), che non è correlato alla tirosinasi e che è attivo su entrambe le reazioni iniziali di idrossilazione (della fenilalanina e della tirosina) nella biosintesi delle catecolamine. Questo enzima è stato dimostrato nella midollare del surrene, nel cervello, nel cuore e in altri tessuti di varie specie animali ed è stato purificato fino ad ottenere un'attività di varie centinaia di volte superiore a quella iniziale. Esso è localizzato in strutture subcellulari, da cui viene facilmente dissociato mediante omogenizzazione prolungata, e richiede, come molte altre fenolossidasi, il cofattore tetraidropteridina, Fe^{2+} e ossigeno. La reazione di idrossilazione della tirosina con formazione di L-DOPA rappresenta la tappa limitante la velocità di formazione della dopamina e delle catecolamine, a causa delle piccole quantità di tirosinaidrossilasi presenti nei tessuti. Per tale motivo l'enzima viene facilmente saturato dalle concentrazioni di

tirosina normalmente presenti nei tessuti, mentre le quantità di L-DOPA (prodotto della reazione di idrossilazione) rintracciabili *in vivo* sono trascurabili. Per di più, i livelli di tirosina nei tessuti di animali a digiuno prolungato sono sufficienti a saturare completamente la tirosinidrossilasi e pertanto le normali variazioni nelle concentrazioni di tirosina non possono influenzare la sintesi di catecolamine. Le quantità di catecolamine sintetizzate in un tessuto sono invece molto probabilmente correlate all'attività della tirosinidrossilasi.

Questo enzima può venire inibito da composti derivati dalla tirosina (quali la α -metil-*p*-tirosina e alcune tirosine alogenate nelle posizioni 3 e 5), riducendo o bloccando pertanto la sintesi delle catecolamine, mentre la sua attività è probabilmente aumentata durante una prolungata stimolazione del sistema nervoso simpatico.

La L-DOPA viene trasformata in dopamina (e quindi in noradrenalina) ad opera dell'enzima L-DOPA-decarbossilasi a livello delle strutture simpatetiche. Tale sistema enzimatico non è molto specifico, essendo responsabile della decarbossilazione di vari aminoacidi, quali l'istidina e il 5-idrossitriptofano, e pertanto viene più correttamente designato come «decarbossilasi degli aminoacidi aromatici». Tale sistema enzimatico richiede come coenzima il piridossalfosfato e può venire inibito da analoghi della DOPA, quali la D- (o L-) α -metil-DOPA e i derivati idrazinici di tale composto. Lo schema delle vie metaboliche, dei sistemi enzimatici e dei cofattori implicati nella formazione di dopamina (e conseguentemente di noradrenalina) è presentato nella fig. 1.

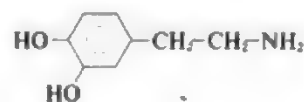
Azioni farmacologiche della L-DOPA

La L-DOPA è, di per sé, farmacologicamente inattiva. Tuttavia la somministrazione di questo composto in animali da esperimento alla dose di 100 mg/kg o a dosi superiori, per via orale, produce, dopo un intervallo di alcune decine di minuti, un'intensa stimolazione dell'attività motoria e del sistema nervoso simpatico periferico, effetti imputabili alla trasformazione della L-DOPA in dopamina (e successivamente in noradrenalina) a livello sia del S.N.C. che del simpatico periferico. La somministrazione di L-DOPA per ottenere un aumento di dopamina nel S.N.C. trova applicazione nel trattamento del morbo di Parkinson (v. ANTIPARKINSONIANI FARMACI). Tale

applicazione si fonda sulle seguenti osservazioni: a) nel morbo di Parkinson vi è una riduzione dei livelli di dopamina nel sistema extrapiramidale; b) la L-DOPA, a differenza della dopamina, passa la barriera ematoencefalica e penetra nel S.N.C.; c) l'attività della DOPA-decarbossilasi è normale nel morbo di Parkinson e pertanto la L-DOPA penetrata nel S.N.C. può venire normalmente decarbossilata a dopamina.

Azioni farmacologiche della dopamina

La dopamina (3-idrossitiramina) rappresenta il precursore fisiologico della noradrenalina (v.) nei sistemi noradrenergici e inoltre ha un ruolo fisiologico specifico soprattutto a livello centrale (sistema extrapiramidale), ma forse anche a livello periferico. Poiché la dopamina è il precursore immediato della noradrenalina, era nota da tempo l'importanza indiretta del metabolismo della dopamina per l'attività delle strutture noradrenergiche. Il ruolo fisiologico specifico di tale amina, soprattutto a livello del S.N.C., invece, è stato chiarito solo nell'ultimo decennio.



dopamina (3-idrossitiramina)

A livello periferico, in linea generale, la dopamina ha un'attività simpaticomimetica molto debole, il che indica che essa può combinarsi con i classici recettori simpaticomimetici. La dopamina, tuttavia, può esercitare effetti qualitativamente diversi da quelli della noradrenalina. Nella cavia e, in minor grado, nel coniglio, essa provoca una caduta della pressione arteriosa, effetto opposto a quello della noradrenalina. Tale attività ipotensiva è dovuta all'amina stessa e non ai composti che si formano per degradazione di essa da parte delle monoaminossidasi (MAO), sistema enzimatico mitocondriale preposto alla degradazione ossidativa delle amine biogene. Infatti l'attività ipotensiva della dopamina permane anche nell'animale pretrattato con un bloccante delle MAO. La dopamina possiede varie altre attività che differiscono da quelle della noradrenalina: ad es. nel cane aumenta il flusso sanguigno nei vasi mesenterici superiori e nei vasi celiaci, mentre nell'uomo aumenta la circolazione sanguigna a livello renale. Tutte queste azioni non sono sopresse da agenti bloccanti i recettori simpaticomimetici α e β , ed è pertanto possibile che esistano recettori specifici per la dopamina, a livello periferico, che differiscono qualitativamente dai recettori simpaticomimetici α e β . L'importanza della dopamina a livello periferico è sottolineata anche dal riscontro di tale amina in vari tessuti, quali nervi e gangli simpatici, pareti vascolari, cuore, polmoni, bronchi, fegato e intestino. In molti di questi organi la dopamina rappresenta quasi il 50% delle catecolamine totali, in alcuni è l'unica catecolamina dosabile. La piccola quantità di dopamina presente invece nella midollare del surrene (2% ca. del contenuto totale di catecolamine) rappresenta probabilmente solo uno stadio intermedio nella biosintesi dell'adrenalina. Poiché la dopamina ha un'azione periferica caratteristica e si trova in vari tessuti, essa potrebbe avere funzioni fisiologiche specifiche a livello periferico, indipendenti e diverse da quelle della noradrenalina. Attualmente, tuttavia, non si hanno prove dirette dell'esistenza, a livello periferico, di neuroni dopaminergici e pertanto non si può sostenere, per ora, una funzione di neurotrasmettitore per la dopamina a livello periferico.

A livello centrale, invece, si sono accumulate molteplici

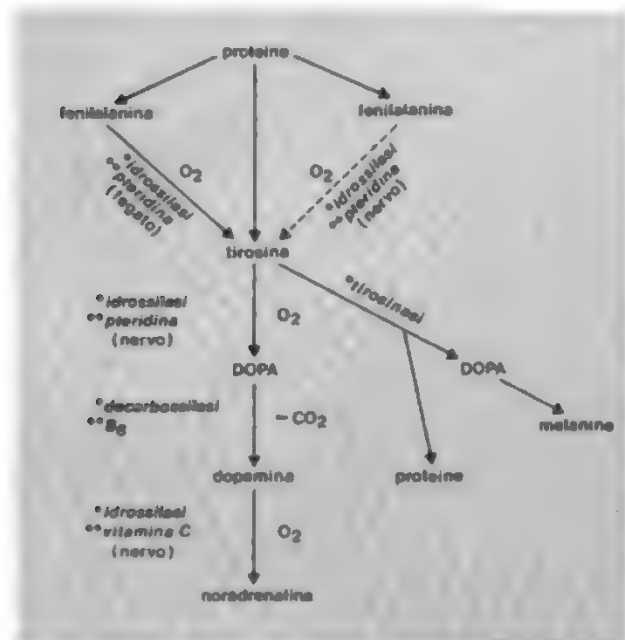


Fig. 1. Vie metaboliche nella sintesi della dopamina nei tessuti animali: * enzima, ** cofattore.

osservazioni che, unitamente a considerazioni indirette, indicano che la dopamina cerebrale ha molte caratteristiche tipiche di una sostanza ad azione fisiologica nella trasmissione centrale.

Distribuzione

La dopamina è presente in elevata concentrazione nel sistema nervoso di animali inferiori (insetti, molluschi), dove, talvolta, è l'unica catecolamina presente (molluschi). In queste specie animali la dopamina ha un'azione sulla cellula nervosa diversa da quella delle altre catecolamine. La dopamina è stata dimostrata per la prima volta nel cervello dei mammiferi nel 1957, e da allora è stata evidenziata nel S.N.C. di tutte le specie di mammiferi studiate. Il fatto che in molti casi tale amina rappresenti il 50% del contenuto totale di catecolamine non permette di ritenere che essa rappresenti, nel S.N.C., esclusivamente il precursore della noradrenalina. Nel 1959 i ricercatori svedesi Bertler, Rosengren e Carlsson dimostrarono che le distribuzioni regionali della dopamina e della noradrenalina nel cervello dei mammiferi sono notevolmente diverse. Pochissima dopamina si trova nell'ipotalamo, ricco di noradrenalina, mentre la massima concentrazione di essa si trova nel nucleo caudato, nel putamen e nel pallido (striato) e nella *substantia nigra*, regioni che appartengono al sistema extrapiramidale (fig. 2). Le elevate quantità di dopamina in regioni che contengono scarsa noradrenalina non possono essere attribuite ad una diversa velocità di ricambio (*turnover*) della dopamina e della noradrenalina. Infatti il *turnover* della dopamina in queste strutture è per lo meno pari, se non superiore, a quello della noradrenalina.

Localizzazione cellulare

Ricerche effettuate mediante metodi di microscopia a fluorescenza associati a metodi di spettrofluorimetria per il dosaggio chimico delle catecolamine hanno permesso di stabilire la localizzazione cellulare della dopamina nel sistema extrapiramidale. Tali studi hanno evidenziato che cellule nervose contenenti dopamina sono localizzate soprattutto nella *pars compacta* della *substantia nigra* e, in minor quantità, in altre strutture, quali la retina e la porzione ventrale del nucleo anteriore periventricolare dell'ipotalamo. Dalla *substantia nigra* si dipartono fibre che collegano tale nucleo ai vari nuclei del sistema extrapiramidale, quali lo striato (putamen e pallido) e il nucleo

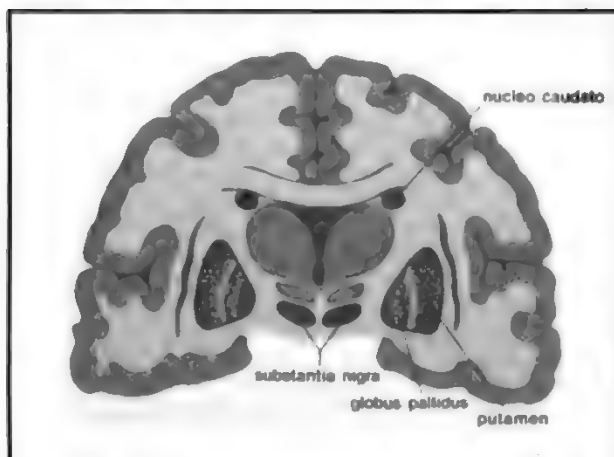


Fig. 2. Localizzazione della dopamina nei nuclei del sistema extrapiramidale (in grigio puntinato).

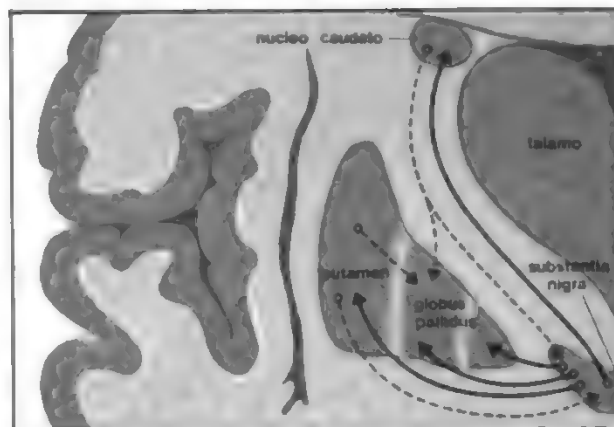


Fig. 3. Connessioni neuroniche tra i nuclei del sistema extrapiramidale. Le linee continue rappresentano le fibre dopaminergiche (connessioni nigrostriatali). I mediatori chimici responsabili della trasmissione striatonigrale (linee tratteggiate) sono probabilmente acetilcolina e ac. γ -aminobutirrico (GABA).

caudato. L'esistenza di queste fibre è documentata da studi sugli effetti di lesioni in tali regioni nervose sul contenuto cerebrale di dopamina (fig. 3). Lesioni nel globo pallido determinano, infatti, in animali da esperimento, una notevole caduta dei livelli di dopamina nello striato e nel nucleo caudato, per probabile interruzione di fibre dopaminergiche che, dalla *substantia nigra*, attraverso il globo pallido, giungono al caudato. Inoltre nel morbo di Parkinson si è osservata una stretta correlazione tra la degenerazione della *substantia nigra* e il basso contenuto di dopamina nello striato. A livello dello striato e del caudato tale amina è localizzata nelle terminazioni sinaptiche delle fibre provenienti dalla *substantia nigra*. La localizzazione della dopamina in sede sinaptica nelle strutture extrapiramidali è analoga a quella di altri neurotrasmettitori in altre aree nervose. In definitiva la dopamina, sintetizzata nei neuroni della *substantia nigra*, viene trasportata mediante fibre dopaminergiche ai vari nuclei del sistema extrapiramidale, dove viene liberata da terminazioni specifiche.

Metabolismo

La dopamina, formata per decarbossilazione della L-DOPA secondo le reazioni precedentemente descritte, viene degradata per azione di due diversi sistemi enzimatici: le monoamino ossidasi (MAO), localizzate prevalentemente nei mitocondri entro le terminazioni nervose, e le catecol-O-metiltransferasi (COMT) in sede extrasinaptica. Sono possibili due vie cataboliche a seconda che agiscano prima le MAO, con formazione del derivato deaminato tramite ossidazione (ac. 3,4-diidrossifenilacetico) o le COMT, con formazione del metossiderivato della dopamina (3-metossitiramina). Il catabolita finale è l'ac. omovanillico (fig. 4).

La principale via catabolica passa attraverso la formazione dell'ac. 3,4-diidrossifenilacetico (per azione delle MAO) con formazione finale dell'ac. omovanillico. La velocità di ricambio (*turnover*) della dopamina è molto elevata, superiore a quella della noradrenalina, come è indicato anche dai livelli relativamente elevati del suo principale catabolita, l'ac. omovanillico, nelle strutture dopaminergiche.

Azione fisiologica

L'attività neurofisiologica della dopamina che, come si è detto sopra, viene sintetizzata prevalentemente nel sistema

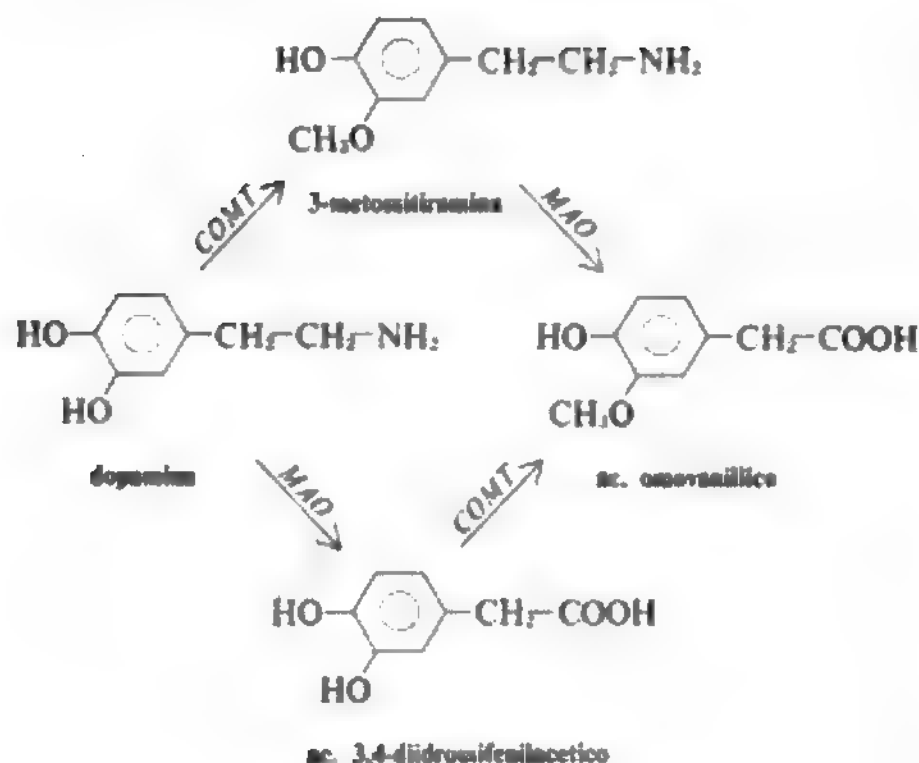


Fig. 4. Catabolismo della dopamina.

extrapiramidale ■ subisce un ricambio metabolico assai elevato, è stata studiata in varie specie animali misurando gli effetti di microapplicazioni di tale sostanza sui potenziali elettrici di riposo e di azione delle cellule nervose. Si è così dimostrato che la dopamina ha una potente attività inibitoria, superiore a quella di qualsiasi altra sostanza saggiata. Si ritiene pertanto che l'azione fisiologica della dopamina consista in un'inibizione delle strutture extrapiramidali, conseguente alla sua liberazione dalle terminazioni, nello striato e nel nucleo caudato, delle fibre dopaminergiche originate dalla *substantia nigra*. Una diminuzione della dopamina cerebrale, quale si verifica nel morbo di Parkinson in associazione ad alterazioni anatomicopatologiche del sistema extrapiramidale, determina una disinibizione di tali strutture e un'iperattività extrapiramidale cui consegue la triade di sintomi (rigidità, tremore, ipocinesia) caratteristica delle sindromi parkinsoniane. Già si è accennato alla terapia del morbo di Parkinson fondata sulla somministrazione di L-DOPA, precursore della dopamina, ad alte dosi per via orale. I benefici effetti conseguenti a questo trattamento terapeutico nei soggetti parkinsoniani si accompagnano ad un ritorno ai valori normali dei livelli della dopamina e del suo principale catabolita (ac. omovanillico) nel liquor cerebrospinale. Ciò indica che effettivamente la somministrazione di L-DOPA nei pazienti parkinsoniani provoca un aumento dei livelli della dopamina cerebrale. La L-DOPA deve essere somministrata a dosi molto elevate per ottenere effetti terapeutici nel trattamento del morbo di Parkinson, poiché tale aminoacido viene in gran parte decarbossilato a dopamina a livello periferico (con notevoli effetti simpaticomimetici periferici) ■ l'amina così formata, a differenza della L-DOPA, non penetra nel S.N.C. Si possono oggi ridurre le dosi di L-DOPA efficaci nel trattamento dei soggetti parkinsoniani, bloccando la decarbossilazione di tale aminoacido a livello periferico mediante l'uso di inibitori della DOPA-decarbossilasi (o decarbossilasi degli aminoacidi aromatici) ad azione esclusivamente periferica. In tal modo le concentrazioni di L-DOPA nel sangue vengono mantenute a livelli più elevati, permettendo un massiccio passaggio di L-DOPA nei centri nervosi ■ conseguentemente una maggiore formazione di dopamina cerebrale. Tra le specialità in commercio ricorderemo

il Madopar® (L-DOPA + benserazide) e il Sinemet® (L-DOPA + carbidopa) (v. ANTIPARKINSONIANI FARMACI).

Farmaci ad azione centrale e dopamina cerebrale

Molti farmaci ad azione centrale modificano i processi di biosintesi e di deposito, e il metabolismo della dopamina cerebrale. Tali composti tuttavia mancano in genere di specificità di azione, in quanto sono attivi anche sulla noradrenalina. Particolare attenzione si deve porre pertanto nel correlare gli effetti centrali di tali farmaci con le loro azioni sul metabolismo di una o dell'altra catecolamina.

Già si è accennato al fatto che la somministrazione di L-DOPA, di per sé farmacologicamente inattiva, è seguita da sintomi di iperattività simpatica (conseguente alla trasformazione periferica di DOPA in catecolamine) e da segni di iperattività motoria e aggressività di origine centrale. Nel S.N.C. la L-DOPA si trasforma in dopamina e, successivamente, in minor grado, in noradrenalina. L'aumento delle catecolamine centrali che ne consegue è all'incirca parallelo alla distribuzione regionale delle catecolamine endogene e, quindi, la massima concentrazione di dopamina formata dalla L-DOPA esogena si ha nel sistema extrapiramidale. Si è osservato che l'aumento di aggressività degli animali trattati con L-DOPA è più strettamente correlato con gli aumenti dei livelli di dopamina cerebrale piuttosto che con i livelli di noradrenalina. La L-DOPA si dimostra inoltre attiva nel riportare alla norma l'attività motoria depressa dalla reserpina (v. sotto).

Reserpina

La somministrazione protratta di reserpina (v.), farmaco utilizzato per la sua azione sedativa centrale, per l'attività antipsicotica e per l'azione antipertensiva, produce uno stato di rigidità e di acinesia, sindrome che, nell'uomo, è pressoché indistinguibile da quella del morbo di Parkinson. Gli effetti generali della reserpina sono dovuti alla riduzione dei livelli tissutali di catecolamine (v.) e i sintomi extrapiramidali indotti da tale farmaco sono conseguenti ad una riduzione di dopamina nello striato. Tale interpretazione è avvalorata dal fatto che la somministrazione di L-DOPA, precursore fisiologico della dopamina, soprattutto in associazione con un inibitore delle monoamminossidasi (MAO), abolisce i sintomi extrapiramidali prodotti dalla reserpina. La L-DOPA infatti riporta a valori normali i livelli di dopamina ridotti dal trattamento con reserpina. Tali osservazioni indicano che esiste una correlazione tra le disfunzioni extrapiramidali indotte dalla reserpina e la diminuzione della dopamina in tali centri.

Derivati fenotiazinici

Molti derivati fenotiazinici ad attività antipsicotica producono rigidità, tremori ■ acinesia negli animali e una sindrome simile al morbo di Parkinson nell'uomo: effetti molto simili, sotto questo aspetto, a quelli provocati dalla reserpina. I fenotiazinici (ad es. la clorpromazina) non riducono il livello della dopamina cerebrale (contrariamente alla reserpina), mentre provocano un aumento delle concentrazioni del suo catabolita ac. omovanillico — e quindi un aumento della degradazione della dopamina — nel nucleo caudato. I fenotiazinici bloccano l'azione delle catecolamine a livello periferico e presumibilmente anche a livello centrale. È possibile pertanto che le azioni extrapiramidali dei derivati fenotiazinici siano causate da un'inattivazione di strutture sensibili alla dopamina in certe zone cerebrali, presumibilmente per blocco

di recettori specifici. L'elevata concentrazione dei metaboliti della dopamina nello striato dopo somministrazione di fenotiazinici può essere spiegata assumendo che il blocco dei recettori determini un'attivazione compensatoria di neuroni dopaminergici, attivati dalla « deficienza funzionale » della dopamina. Tale attivazione determina aumentata liberazione di dopamina e, conseguentemente, aumentata formazione dei suoi cataboliti. Poiché la sintesi di dopamina nel cervello è rapida, il contenuto di dopamina rimane inalterato. È interessante ricordare che il parkinsonismo indotto dalla clorpromazina non viene risolto dalla somministrazione di L-DOPA, ■ ciò è in accordo con l'ipotesi che i recettori dopaminergici, bloccati dal trattamento con fenotiazinici, non possono venire attivati neppure da un'aumentata liberazione di dopamina.

V. FENOTIAZINA, DERIVATI DELLA.

Inibitori delle monoaminoossidasi

Tali farmaci aumentano i livelli delle monoamine, e quindi anche della dopamina, a livello periferico e centrale, *in vivo*. Essi potenziano gli effetti centrali della L-DOPA, riducendo la degradazione delle amine formatesi da tale precursore.

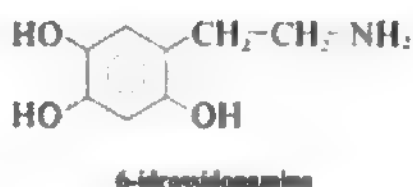
In sintesi, la dopamina è implicata nella mediazione di impulsi che, originandosi dalla *substantia nigra*, inibiscono l'attività del sistema extrapiramidale attraverso un sistema di fibre specifiche dopaminergiche (sistema nigrostriato). Una carenza di dopamina — conseguente a lesioni dei nuclei extrapiramidali (morbo di Parkinson) o all'azione di farmaci che depletano la dopamina centrale (ad es. reserpina) — o un'inattivazione funzionale dei recettori dopaminergici (ad es. da clorpromazina) comportano disturbi motori dovuti ad iperattività extrapiramidale (parkinsonismo).

Queste alterazioni delle funzioni extrapiramidali possono venire in parte corrette farmacologicamente mediante somministrazione di L-DOPA, precursore fisiologico della dopamina.

V. anche: MONOAMINOSSIDASI, INIBITORI DELLA.

6-idrossidopamina

Porter e coll. (1963), studiando gli effetti di vari derivati chimicamente affini ai neurotrasmettitori sulle terminazioni nervose adrenergiche, dimostrarono che la 6-idrossidopamina (v. formula) determina una degenerazione selettiva delle terminazioni nervose simpatiche, senza apparentemente influenzare altre strutture. La degenerazione prodotta dalla somministrazione di un'unica dose di 6-idrossidopamina giunge fino alla lisi completa, osservabile al microscopio elettronico, delle terminazioni nervose adrenergiche. I corpi cellulari invece non vengono danneggiati, come è dimostrato anche dalla rigenerazione delle terminazioni adrenergiche a partire dai neuroni indenni, entro 2-4 mesi dalla somministrazione del farmaco. Questa vera e propria simpatectomia chimica, quindi, pur presentando analogie con altri tipi di distruzione specifica del sistema catecolaminergico (immunosimpatectomia di Levi-Montalcini) ha il vantaggio, rispetto ad essi, della selettività e della rapidità di insorgenza.



La 6-idrossidopamina, somministrata per via intratecale, distrugge le terminazioni nervose catecolaminergiche

centrali e provoca una notevole diminuzione (fino al 20% del normale) del contenuto cerebrale di noradrenalina e dopamina. I rapporti tra le modifiche del comportamento che insorgono in animali trattati con iniezioni intratecali di 6-idrossidopamina (depressione dell'attività spontanea, iperirritabilità, disturbi della termoregolazione) ■ alterazioni del biochimismo cerebrale non sono ancora chiariti (Longo, 1973).

V. anche: ADRENALINA (I, 704); CATECOLAMINE (III, 1165); NORADRENALINA.

Bibliografia

Hornykiewicz O., *Pharmacol. Rev.*, 1966, **18**, 925.
Longo V. G., *Behav. Biol.*, 1973, **9**, 397.

CLAUDIO GALLI

Applicazioni cliniche della dopamina

Il ruolo fisiologico della dopamina è complesso ■ solo di recente è stato chiarito; sono state accumulate numerosissime prove circa la sua peculiare attività su recettori specifici del S.N.C.; inoltre si è anche accertato che essa rappresenta un fattore di prim'ordine nella vasoregolazione renale e mesenterica e, forse, nel controllo della secrezione della renina.

Recenti ricerche di farmacologia sperimentale e clinica hanno dimostrato i peculiari effetti del farmaco sull'attività cardiaca e vascolare e le notevoli capacità terapeutiche delle somministrazioni venose di questa amina nel trattamento degli stati di shock e delle sindromi di « bassa portata ». La dopamina agisce sul sistema cardiovascolare tramite tre meccanismi fondamentali: una stimolazione α -adrenergica, più evidente alle alte dosi ($> 20 \mu\text{g/kg/min}$), una stimolazione β -adrenergica, che si manifesta con dosaggi più bassi ($< 10 \mu\text{g/kg/min}$), e una stimolazione diretta di specifici recettori dopaminergici renali ■ mesenterici, che compare con qualsiasi dose.

Azione α -adrenergica

Comporta la vasocostrizione della maggior parte dei distretti vascolari e l'aumento delle resistenze periferiche e dei valori di pressione sistemica. Anche il distretto venoso subisce una costrizione, con ridistribuzione della massa ematica a svantaggio di quella contenuta nei vasi di capacità e con aumento del ritorno venoso al cuore. A confronto con la noradrenalina, la dopamina risulta globalmente meno vasocostrittrice tanto sul distretto arterioso che su quello venoso, e inoltre determina una dilatazione dei vasi renali e mesenterici anziché una costrizione.

Azione β -adrenergica

A dosi inferiori ai $10 \mu\text{g/kg/min}$ la dopamina esplica un chiaro effetto β -stimolante, che si manifesta con riduzione delle resistenze periferiche e stimolazione miocardica. A livello vasale questa azione non è mai tale da indurre vasodilatazione troppo marcata con caduta pressoria e tachicardia, come può accadere sotto infusione di isoproterenolo.

Sul cuore la dopamina esplica un marcato effetto inotropo positivo, mentre l'effetto cronotropo e batmotropo è modesto. Infatti la contrattilità miocardica, sia normale che depressa, aumenta rapidamente, mentre la frequenza e l'eccitabilità cardiache vengono solo minimamente influenzate. A questo proposito si deve tener presente che la dopamina, a differenza di altre catecolamine, è pressoché sprovvista di effetto aritmogeno e tachicardizzante.

Azione dopaminergica diretta

La dopamina dilata intensamente i vasi mesenterici e quelli renali, anche dopo blocco dei recettori α e β e a dosaggi bassissimi ($5 \mu\text{g/kg/min}$), incrementando vistosamente la filtrazione renale e la diuresi. Quest'ultimo effetto è da alcuni attribuito, oltre che all'aumentato flusso renale, ad un'attività diuretica specifica della dopamina.

L'azione dopaminergica sul territorio splanchnico, pur comparando anche con dosi inferiori a quelle che suscitano una

DOPA E DOPAMINA

β - e una α -stimolazione, persiste con tutti i dosaggi terapeutici di dopamina.

Complessivamente la dopamina si dimostra un farmaco capace di agire tanto globalmente che settorialmente sul sistema cardiovascolare e di evocare risposte diverse a seconda dei dosaggi con cui viene impiegata. La stessa risposta non può essere ottenuta con nessuna delle catecolamine oggi in uso. Infine, mentre la dopamina induce lieve riduzione dei NEFA plasmatici ■ non modifica l'aggregabilità piastrinica, la maggior parte delle amine simpaticomimetiche esercita una chiara attività lipomobilizzatrice ■ influenza in senso trombogeno l'equilibrio coagulativo ematico.

In clinica la dopamina costituisce oggi un rimedio di comune impiego per il trattamento di pazienti con sindromi di « bassa portata », particolarmente di quelle post-operatorie e degli stati di shock, in specie quelli cardiogeni, postinfettivi e tossici. In questi pazienti la dopamina aumenta la forza contrattile del miocardio, incrementa la gittata e la portata cardiache, migliora la perfusione periferica ■ splancica e attiva la diuresi.

Se si escludono gli shock cardiogeni sostenuti da una troppo grave o estesa perdita funzionale di massa miocardica o da inaccettabile compromissione della dinamica espulsiva, oppure gli shock che ormai hanno raggiunto lo stadio dell'irreversibilità, la letteratura contemporanea è concorde nel riferire i buoni successi ottenibili con questo nuovo farmaco, anche in pazienti clinicamente molto compromessi.

Più recentemente la dopamina, per le sue particolari caratteristiche farmacologiche, è stata proposta e sperimentata anche in numerose altre condizioni quali lo scompenso congestizio grave, l'insufficienza renale, gli avvelenamenti da farmaci e la cirrosi epatica. Infine, in campo diagnostico, ha incontrato favore un test alla dopamina per la diagnosi ■ la valutazione delle insufficienze coronariche latenti.

Bibliografia

- Foresti A., G. *Ital. Cardiol.*, 1971, 2, 122.
Goldberg L. I., *Pharmacol. Rev.*, 1972, 24, 1.
Holzer J., Karliner J. S. et al., *Amer. J. Cardiol.*, 1973, 32, 79.
Loeb H. S., Winshaw E. B. J. et al., *Circulation*, 1971, 44, 163.
Rosenblum R., Frieden J., *Amer. Heart J.*, 1972, 83, 743.
Talley R. C., Goldberg L. I. et al., *Circulation*, 1969, 39, 361.

GERMANO MARCHETTI

DOSE: v. POSOLOGIA.

DOSIMETRIA E DOSIMETRI

F. *dosimétrie et dosimètres*. - I. *dosimetry and dosimeters*. - T. *Dosimetrie und Dosimeter*. - S. *dosimetría y dosímetros*.

SOMMARIO

Premessa (col. 583). - Radiazioni ionizzanti (col. 584). - Concetto di dose (col. 585). - Misura della dose (col. 586): Camere di ionizzazione ad aria libera. - Esposizione e dose: il roentgen (r ovvero R) e il rad. - Equazione di Bragg e Gray: camere di ionizzazione a cavità. - Misure di qualità (col. 591). - Fenomeni di transizione (col. 592). - Particelle cariche (col. 593). - LET e RBE (col. 593). - Dosimetria delle radiazioni emesse dalle sostanze radioattive (col. 594). - Metodi dosimetrici non ionometrici (col. 595). - I moderni dosimetri a camera di ionizzazione e loro tecnica d'impiego (col. 597). - Dosimetri a stato solido (col. 599).

Premessa

Il termine dosimetria è largamente usato in medicina e biologia per designare i metodi e le operazioni con le

quali si procede a misure quantitative (assolute o relative) dei diversi agenti fisici impiegati a scopo diagnostico e soprattutto terapeutico (ad es., calore, ultrasuoni, raggi infrarossi, raggi visibili o raggi U.V., correnti elettriche, etc.).

La dose di ognuno di questi agenti ne esprime pertanto la quantità impiegata, distinguendo tuttavia fra la *dose fisica*, valutata attraverso prestabiliti effetti fisici il cui valore risulti univocamente misurabile, e la *dose biologica* che, indipendentemente dalla dose fisica, ne indica la quantità necessaria ad ottenere un determinato effetto biologico (ad es. dose eritema).

In ogni caso, all'ammontare di una dose concorrono l'intensità I ed il tempo t , intendendosi per intensità la dose fornita nell'unità di tempo. Si ha pertanto, genericamente:

$$D = I \cdot t \quad (1)$$

Fra tutti i problemi di dosimetria il più importante è attualmente quello relativo alle radiazioni ionizzanti, sia per il largo impiego che se ne fa, sia in considerazione della gravità degli effetti biologici (v. RADIOBIOLOGIA) che possono derivare da una trascurata o inadatta dosimetria di questo tipo di radiazioni.

Radiazioni ionizzanti

Col nome di radiazioni ionizzanti sono genericamente designate quelle radiazioni elettromagnetiche e corpuscolari che per le loro caratteristiche particolari (elevata energia, massa ■ carica elettrica dei corpuscoli, natura delle particelle elementari che le costituiscono, etc.) cedono la loro energia alla materia attraverso abbondanti processi di ionizzazione di atomi e molecole.

Questi processi vengono prodotti in grande numero da corpuscoli come gli elettroni (positivi e negativi), i protoni ed i deutoni, le particelle α o elioni, alcuni tipi di mesoni, etc., quando, grazie alla loro elevata energia cinetica, si spostano velocemente entro la materia. In virtù della loro carica elettrica essi producono lungo la loro traiettoria numerosi atti di ionizzazione, con la creazione di altrettante coppie di ioni di segno opposto.

I raggi X e γ , radiazioni elettromagnetiche, e i neutroni, corpuscoli di massa comparabile a quella del protone ma privi di carica elettrica, sono considerati tuttavia anch'essi radiazioni ionizzanti, anche se la loro azione non è diretta, in quanto la loro interazione iniziale (primaria) con la materia avviene liberando dagli atomi elettroni dotati di elevate energie e, rispettivamente, dai nuclei atomici, protoni, elioni e altri nuclei leggeri, carichi positivamente e dotati anch'essi di grandi energie cinetiche. Sono questi corpuscoli che in tal caso danno luogo, come processo secondario, ma pressoché concomitante, alla ionizzazione. Nel caso dei neutroni meno veloci si possono avere inoltre reazioni nucleari con emissione di fotoni fino a 2 MeV ca., in grado quindi di ionizzare a loro volta.

Da notare che, tanto per le radiazioni che ionizzano direttamente come per quelle che ionizzano indirettamente, è in generale assai elevata la frazione dell'energia complessiva delle radiazioni primarie che viene utilizzata nel lavoro di ionizzazione.

Poiché in entrambi i casi le interazioni fra radiazione e materia rispecchiano l'interazione fra elementi della radiazione, rispettivamente fotoni e corpuscoli, e atomi, conformemente a quanto discende dalle teorie quantistiche, l'energia di tali radiazioni va misurata in base all'energia di ciascuno dei loro elementi. Ciò significa che ogni radiazione elettromagnetica di frequenza ν e di lunghezza d'onda λ si deve ritenere costituita da fasci di fotoni di energia

$$e = h \cdot \nu = h \cdot \frac{c}{\lambda} \quad (2)$$

(c = velocità della luce; h = costante di Planck)

e ogni radiazione corpuscolare i cui elementi abbiano massa m e velocità v va considerata come un fascio di corpuscoli con energie individuali

$$\epsilon = \frac{1}{2} \cdot m \cdot v^2 \quad (3)$$

Tutte queste radiazioni si ritengono ionizzanti se le loro energie individuali ϵ sono notevolmente superiori all'energia di legame minima che tiene uniti gli elettroni ai nuclei negli atomi della materia attraversata.

Concetto di dose

Nella fisica si definisce come *intensità della radiazione* in un punto dello spazio l'energia che incide in 1 sec su una superficie unitaria disposta in questo punto, perpendicolarmente alla direzione d'incidenza. L'intensità si misura pertanto in erg/cm²/sec, oppure in J/m²/sec, ovvero sia in W/m². Se dunque in 1 sec incidono sull'area unitaria n particelle (fotoni o corpuscoli) tutti di energia individuale ϵ , l'intensità corrispondente sarà esprimibile con le

$$I = n \cdot \epsilon = n \cdot h \cdot \nu, \text{ o rispettivamente } I = n \cdot \frac{1}{2} \cdot m \cdot v^2 \quad (4)$$

dalle quali risulta che I è proporzionale alla densità del flusso degli elementi della radiazione sulla superficie considerata: a questo flusso si dà spesso il nome di *fluenza* (Φ) (degli elementi) della radiazione; n è dunque dato da Φ/t . Si deduce pure che, poiché l'interazione fra radiazione e materia può prodursi solo se si pone in gioco una certa quantità di energia, è quest'ultima, insieme con la frequenza ν o, rispettivamente la velocità v , che diviene qualificante di ogni radiazione, mentre l'intensità esprime soltanto un concetto di quantità.

In accordo con ciò si definisce poi come *quantità della radiazione*, incidente nel tempo t (sec) con intensità I , il prodotto

$$C = I \cdot t \quad (5)$$

o, nel caso che I non sia costante, ma variabile nel tempo, l'integrale

$$C = \int_{t_1}^{t_2} I(t) \cdot dt \quad (5')$$

esprimibili in erg o in joule per unità di superficie.

Alla C , o ad una quantità ad essa proporzionale, che risulti misurabile in base ad un effetto simile a quello che viene utilizzato per scopi medici o biologici (ad es. la ionizzazione), si associa spesso il concetto di dose. *Dose integrale* si chiama infine la quantità che incide nel tempo t su tutta la superficie S del corpo da irradiare, cioè la

$$D_s = S \cdot C = I \cdot S \cdot t \quad (6)$$

Va notato però che queste definizioni, esatte per quanto si riferisce all'energia o alla dose incidenti, quali che siano la radiazione considerata e il suo potere penetrante, non sono invece valide per quanto concerne l'energia o la dose assorbite. Ciò accade in particolare per le radiazioni ionizzanti in quanto gli effetti di queste, a causa della loro maggiore energia, cui si associa di solito un maggiore potere di penetrazione, possono espletarsi in tutto il volume del materiale attraversato dalla radiazione, e anche nelle porzioni circostanti.

Interessa in tal caso conoscere l'energia ceduta a questo materiale, data in prima approssimazione dalla differenza fra l'energia portata dalla radiazione incidente e quella che compete alla parte di radiazione primaria che ne esce nel medesimo tempo. Occorre pertanto fare riferimento

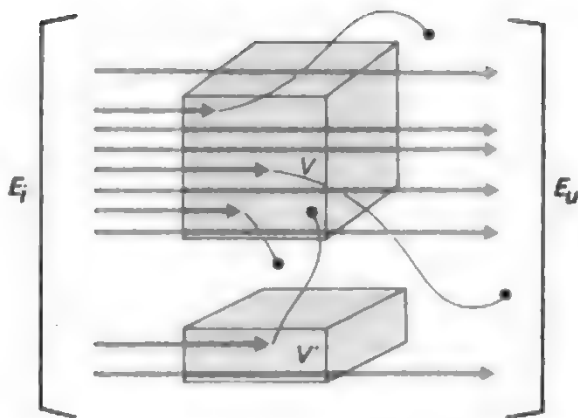


Fig. 1. Indicazione schematica dell'assorbimento di un fascio di fotoni incidenti, E_i , nei volumi V e V' della materia irradiata, del percorso dei fotoni non assorbiti uscenti, E_u , e delle traiettorie dei corpuscoli carichi secondari che determinano la ionizzazione di V , V' e di eventuali altri volumi.

alla quantità di radiazione assorbita nel materiale, tenendo però conto che parte delle radiazioni corpuscolari secondarie generate dalla radiazione assorbita, avendo anch'esse una certa penetrazione, potranno cedere una quota della loro energia fuori dal volume V in cui sono state generate (fig. 1), mentre altre radiazioni secondarie, generate in altre porzioni del materiale irradiato, come V' , potranno portare il loro contributo alla ionizzazione del volume V considerato.

In base a tali considerazioni, definita come dose integrale assorbita nella massa m di materiale la quantità di energia E conferita nel tempo t , si calcoleranno con la

$$D_m = \frac{E}{m} \quad (7)$$

la dose assorbita per unità di massa e con la

$$I_A = \frac{D_m}{t} = \frac{E}{m \cdot t} \quad (8)$$

l'intensità assorbita, cioè la dose assorbita nell'unità di tempo.

Astraendo dalla perdita per *Bremstrahlung*, la quantità E si può ritenere eguale alla somma delle energie cinetiche cedute nella massa m e nel tempo t dai raggi γ o dai neutroni alle particelle (elettroni o protoni) che producono la ionizzazione. Indicando con K (kerma = *kinetic energy released in material*), l'energia ceduta con questo meccanismo nell'unità di massa e nel tempo t , si ha allora

$$K = D_m = \frac{E}{m} \quad \text{e} \quad I_A = \frac{K}{t} \quad (9)$$

Misura della dose

Da quanto precede si vede che ogni determinazione quantitativa sulle radiazioni ionizzanti implica, in termini assoluti, misure di energia: e poiché le energie in gioco sono piuttosto piccole, le determinazioni sperimentali risultano delicate.

Un metodo che in linea di principio sarebbe il più idoneo alle misure sulla radiazione incidente è quello calorimetrico: con apposita strumentazione si fa in modo che la

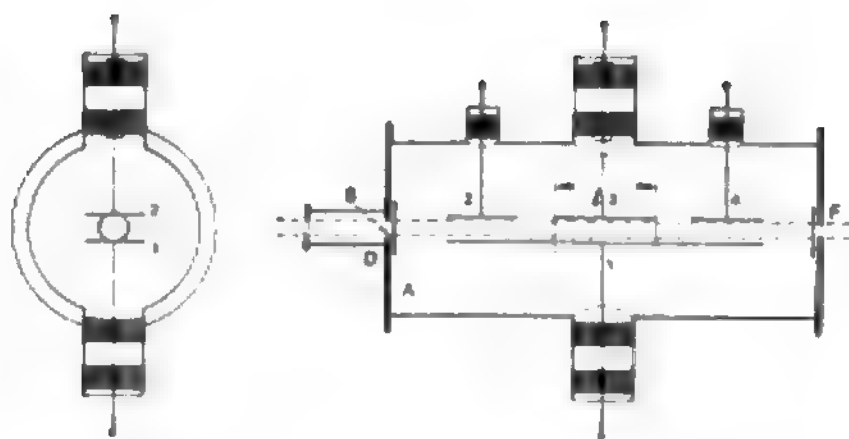


Fig. 2. Schema di grande camera di ionizzazione di alta precisione, in sezione frontale e in sezione laterale. A) Involucro della camera: 1) elettrodo a potenziale fisso; 2) e 4) elettrodi di guardia; 3) elettrodo isolato che serve alla misura. S) Finestra di entrata della radiazione. F) Finestra di uscita. D) Diaframma di piombo forato che limita il fascio di radiazione (collimatore). V. testo.

radiazione da misurare sia completamente assorbita, insieme a tutti i suoi raggi secondari, in un blocco metallico che funge da sistema calorimetrico. Se si può ritenere che tutta la radiazione venga convertita in calore entro ad esso, per qualsiasi energia della radiazione incidente, ne risulta un misuratore assoluto, la cui risposta è indipendente dalla lunghezza d'onda delle radiazioni e dalla velocità dei corpuscoli. Il metodo è tuttavia complicato dal punto di vista strumentale, e poco sensibile.

Camere di ionizzazione ad aria libera

Viceversa, osservando che le radiazioni vengono utilizzate per ionizzare materiali di densità modesta e di non elevato numero atomico, quindi non molto assorbenti, è apparso più conveniente effettuare le misure dell'energia con metodi di ionizzazione che, se applicati ai gas, sono di più facile impiego e forniscono indicazioni atte a meglio individuare il trasferimento dell'energia radiante ai tessuti.

Alla base di questo metodo ionometrico sta un risultato ottenuto nelle ricerche sugli elettroni secondari dei raggi X e γ . Si è trovato infatti che questi elettroni, quando perdono tutta la loro energia con percorso in aria o altri gas, perdono in media una quantità di energia

$$W = 32,5 \div 34,0 \text{ eV}$$

per ogni coppia di ioni prodotta. Se quindi, con una camera di ionizzazione, si determina il numero complessivo n di coppie di ioni formate, si potrà calcolare l'energia ceduta al gas dalla radiazione primaria con la

$$E = W \cdot n \quad (10)$$

La fig. 2 mostra schematicamente la struttura di una grande camera di ionizzazione (assoluta). L'elettrodo 1 è tenuto ad un potenziale elettrico costante, e quelli 2, 3 e 4 sono al potenziale 0: solo 3 serve alla raccolta degli ioni prodotti dalla radiazione nel volume d'aria che ha per sezione (S) quella del diaframma di entrata, e per lunghezza (l) quella dell'elettrodo 3, situato fra gli elettrodi di guardia 2 e 4.

Per impedire una ricombinazione, anche parziale, degli ioni formati occorre che il potenziale V di 1 sia sufficientemente alto per lavorare in condizioni di saturazione della corrente della camera. Occorre inoltre che le dimensioni della camera e la distanza fra i suoi elettrodi siano sufficientemente grandi per assicurare che l'energia massima comunicata agli elettroni secondari dalla radiazione da misurare non sia tale da far sì

che questi elettroni non esauriscano completamente il loro percorso nell'aria, cioè non arrivino a toccare parti solide della camera. Occorre inoltre evitare che sul cammino della radiazione, in prossimità della finestra d'ingresso, si trovino corpi più densi dell'aria, e ciò non tanto per evitare l'assorbimento della radiazione stessa, quanto per evitare che elettroni secondari in essi prodotti, entrando nella camera, vi creino una ionizzazione supplementare, che non compete al volume di gas nel quale si ritiene assorbita l'energia primaria.

Alla misura delle cariche prodotte per ionizzazione raccolte su 3 serve un elettrometro, o qualche apparato elettronico simile: dal valore della carica Q si risale al numero delle coppie di ioni n supponendo che ogni ione sia portatore di una carica elementare $q = 4,77 \cdot 10^{-10}$ unità elettrostatiche (carica dell'elettrone). Misurando anche Q in unità elettrostatiche si avrà

$$n = \frac{Q}{q} \quad (11)$$

In altre parole, ad ogni unità elettrostatica di carica elettrica ($= 1/3 \cdot 10^{-9}$ C) corrispondono $2,083 \cdot 10^9$ coppie di ioni. Trovato n si può applicare la (10) per avere E .

Una determinazione dell'energia assorbita nell'aria si può fare anche col calcolo, se si conosce il coefficiente lineare d'assorbimento, μ_a , di questa per la radiazione di lunghezza d'onda λ cui ci si riferisce. Vale infatti la

$$I = I_0 \cdot e^{-\mu_a \cdot l} \quad (12)$$

dove I_0 è l'intensità incidente e I quella emergente dopo aver attraversato lo spessore l ; $I_0 - I$ è l'intensità assorbita.

Per rendere la (12) indipendente dalla densità ρ_a dell'aria, a sua volta funzione della temperatura e della pressione, si preferisce considerare il coefficiente d'assorbimento massico $\left(\frac{\mu_a}{\rho_a}\right)$, con il quale la (12) diviene (12'):

$$I = I_0 \cdot e^{-\left(\frac{\mu_a}{\rho_a}\right) \cdot \rho_a \cdot l} \quad (12')$$

dove $\rho_a \cdot l$ è la massa per cm^2 di sezione dello strato assorbente.

Si ricordi che $\mu_a = \frac{I_0 - I}{I_0 \cdot l}$ forniscono, per definizione, la misura della diminuzione d'intensità operata rispettivamente da uno strato d'aria di 1 cm o di 1 g/cm². Riscrivendo le (12) e (12'), tenendo conto della prima delle (4), e con riferimento a questi spessori unitari, si ha allora

$$E_{\text{aria}} = n \cdot \frac{h \cdot c}{\lambda} \cdot \mu_a \quad \text{erg/cm}^2$$

e anche

$$(D_m)_{\text{aria}} = n \cdot \frac{h \cdot c}{\lambda} \cdot \frac{\mu_a}{\rho_a} \quad \text{erg/g} \quad (13)$$

Relazioni analoghe si potrebbero scrivere per ogni altro materiale, in base ai rispettivi coefficienti massici di assorbimento che, come è noto, non sono eguali per tutti gli elementi chimici dato che l'assorbimento dei raggi X e γ dipende anche dalla massa atomica A e dal numero atomico Z , cioè dalla densità spaziale degli elettroni.

Esposizione e dose: il roentgen (r ovvero R) e il rad

Il diffondersi dei metodi ionometrici nelle misure di dose delle radiazioni ha indotto un'apposita Commissione internazionale (International Commission on Radiation Units, I.C.R.U.) a definire fin dal 1928 un'unità di quantità di radiazione ionizzante atta, oltre che a misurare l'energia assoluta di una radiazione, ad esprimerne anche l'attitudine a produrre la ionizzazione. In tal modo radiazioni di diversa λ possono essere confrontate in base alla ionizzazione che producono in un medesimo corpo, in determinate condizioni.

Scelta per questo scopo l'aria a 0 °C e a 760 mmHg, si è

giunti così alla definizione dell'unità röntgen (r), stabilendo che si ha 1 r di radiazione X o γ ogni qualvolta la radiazione corpuscolare generatasi in 1 cm³ d'aria in seguito all'assorbimento in esso della radiazione primaria dia luogo nel medesimo volume d'aria, e in quella circostanza, ad un numero totale di ioni eguale ad un'unità elettrostatica di carica elettrica, cioè ad $1/3 \cdot 10^9$ C.

Con i dati precedenti, in base alla (10) e (11), assumendo che $W = 33,7$ eV e ricordando che 1 eV corrisponde a $1,60 \cdot 10^{-12}$ erg, si può così concludere che l'energia della radiazione primaria assorbita nel cm³ d'aria considerato in corrispondenza ad 1 r è di 0,108 erg/cm³, cioè di 86,9 erg/g d'aria. Quest'ultimo, per quanto si è detto, è anche il valore del kerma.

In base a quanto detto sopra diviene possibile determinare per ogni lunghezza d'onda λ , e quindi per ogni energia ϵ dei fotoni, il valore del flusso d'energia che deve giungere su 1 cm² per produrre in 1 cm³ la ionizzazione corrispondente ad 1 r. Conoscendo l'andamento in funzione dell'energia, del coefficiente d'assorbimento massico

$\left(\frac{\mu_a}{\rho_a}\right)$ dell'aria (fig. 3) si può così ottenere la curva di Mayneord (fig. 4, A), che fornisce per ogni λ il flusso d'energia che deve incidere per dar luogo in ogni caso all'assorbimento di 86,9 erg/g di aria.

Per mezzi diversi dall'aria, aventi coefficiente massico $\left(\frac{\mu_m}{\rho_m}\right)$, si potrebbero effettuare analoghi calcoli per mezzo della (13). D'altra parte si può ritenere che, per ogni λ , il rapporto fra le dosi nei due mezzi sia dato dalla

$$\frac{(D_m)_m}{(D_m)_a} = \frac{\left(\frac{\mu_m}{\rho_m}\right)}{\left(\frac{\mu_a}{\rho_a}\right)} \quad (14)$$

La necessità di tenere distinta la dose in aria da quella assorbita in altri materiali ha portato l'I.C.R.U., nel 1956, a distinguere anche le unità con le quali queste grandezze vengono espresse. Si è convenuto di riservare il röntgen alle sole misure di dose incidente, cioè come unità di misura per la « esposizione », ed impiegare esclusivamente il rad, già definito nel 1953-54, per le misure di dose assorbita.

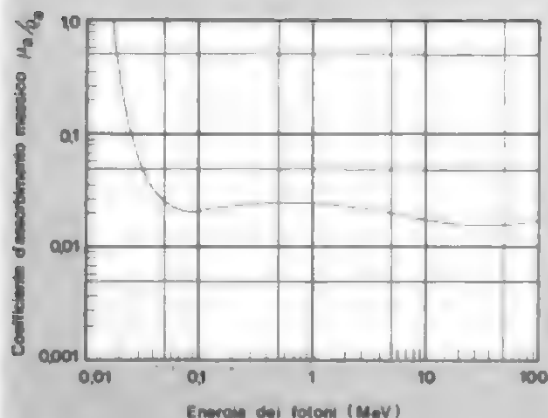


Fig. 3. Coefficiente d'assorbimento massico dell'aria per fotoni di varie energie.

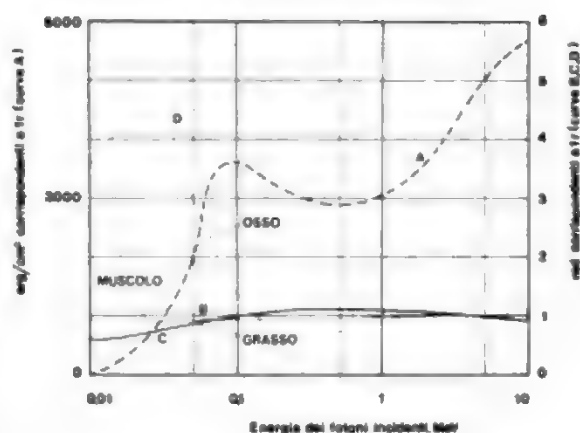


Fig. 4. Curva di Mayneord (A) ed equivalenza rad-röntgen per tre diversi tipi di tessuto (B, C, D).

Il rad corrisponde ad una dose assorbita di 100 erg/g; quindi se in un dato materiale la dose assorbita è di E erg/g, la dose in rad sarà di $0,01 \cdot E$ rad.

Per la definizione stessa di röntgen che, se si pone $W = 33,7$ eV, risulta pari ad una energia per grammo d'aria di 86,9 erg, si ha poi

$$(D_m) \text{ rad} = 0,869 \cdot \frac{\left(\frac{\mu_m}{\rho_m}\right)}{\left(\frac{\mu_a}{\rho_a}\right)} \cdot r \quad (15)$$

Con calcoli di questo tipo sono state ricavate le curve di fig. 4 (B, C, D), che per fotoni di varia energia forniscono, in rad per 1 r, il valore della dose assorbita in tre diversi tipi di tessuto biologico.

Poco sopra i 100 keV le tre curve quasi coincidono: non così alle più basse energie, a causa dell'effetto fotoelettrico, che qui predomina. Curve di questo tipo consentono di calcolare in rad la dose assorbita in un dato materiale in funzione dell'esposizione, cioè della dose in aria, espressa in r, che si avrebbe in quel medesimo punto, in assenza del materiale.

Equazione di Bragg e Gray: camere di ionizzazione a cavità

La misura ionometrica delle radiazioni ionizzanti non avrebbe avuto la diffusione odierna se si fosse dovuto effettuare solo con le grandi camere di ionizzazione. Fin dagli albori della radiologia si era fatto ricorso d'altronde a molteplici apparati a ionizzazione con piccole camere (ionoquantimetri) che, non conoscendo ancora bene il meccanismo del trasferimento dell'energia delle radiazioni somministrate nelle applicazioni mediche e nei materiali costituenti le camere, si ritenevano idonei ad una valutazione quantitativa.

Successivamente Bragg (1912) e Gray (1935) mostrarono che una cavità sufficientemente piccola, praticata in un mezzo omogeneo abbastanza esteso che venga sottoposto ad un'irradiazione con raggi X o γ , può ritenersi attraversata dal medesimo flusso d'elettroni secondari che si avrebbe nel mezzo se la cavità non esistesse. È stato pure mostrato che immettendo aria nella cavità, e disponendo in essa elettrodi adatti a realizzare una camera di ionizzazione, se si aveva cura di realizzare le pareti con materiali leggeri costituiti da elementi chimici assai simili a quelli che formano l'aria, come grafite, lucite, etc. (ca-

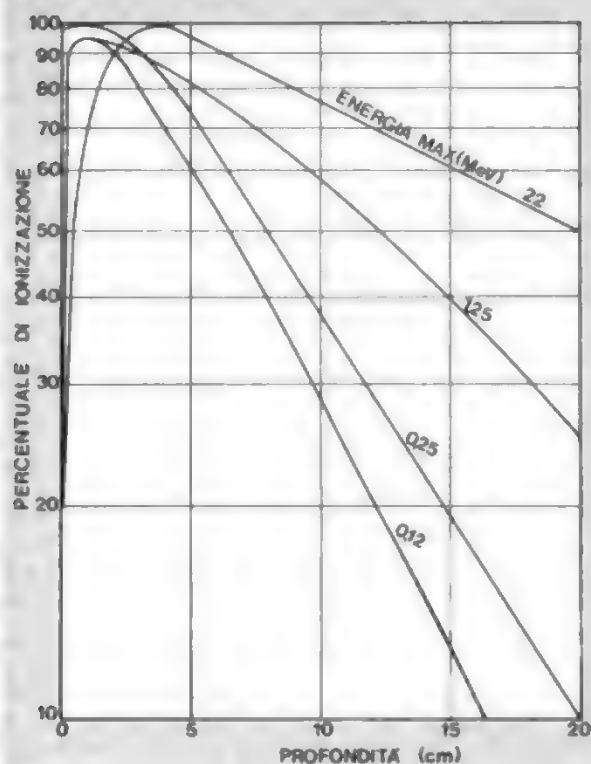


Fig. 5. Andamento tipico della ionizzazione in profondità prodotta da una radiazione elettromagnetica di alta energia che passi dall'aria all'acqua.

mera a pareti d'aria), l'energia assorbita nell'unità di massa del mezzo costituente le pareti (in questo caso aria) si poteva ricavare con la formula

$$E = J_m \cdot W \cdot S, \quad (16)$$

dove J_m , ionizzazione (numero di coppie di ioni) nell'unità di massa del gas della camera, si calcola in base alla misura della corrente I che si ha nella quantità m di gas presente nella cavità, mediante la $J_m = \frac{I}{q \cdot m}$; W è l'energia media richiesta per formare un paio di ioni, ed S è il rapporto fra il potere d'arresto o potere frenante (*stopping power*) per gli elettroni del materiale intorno alla cavità, e l'analogo potere che caratterizza il gas entro la cavità. La (16) viene comunemente denominata « equazione di Bragg e Gray ».

Questa equazione rende possibile ricavare dalle misure effettuate con piccole camere indicazioni quantitative aventi il medesimo significato di quelle fornite dai dosimetri a grande camera (v. sotto: *i moderni dosimetri a camera di ionizzazione e loro tecnica d'impiego*).

Misure di qualità

Con i dosimetri, tanto meglio se istantanei, si possono fare anche misure di qualità dei raggi X e γ . Queste misure, superflue se si tratta di radiazioni monocromatiche a lunghezza d'onda nota (ad es. raggi del ^{60}Co o del

^{137}Cs), diventano essenziali nel caso che si disponga di fasci composti da radiazioni di varia energia, quali sono quelle prodotte da tubi acceleratori d'elettroni (v. ACCELERATORI DI PARTICELLE). Una valutazione della più corta λ presente nel fascio si può fare con la relazione di Duane e Hunt

$$\lambda_{\min} = \frac{12,35}{V_{\max}} \quad (17)$$

(λ in Å se V_{\max} è in kV)

Ma poiché, anche con la filtrazione preventiva del fascio, non si possono eliminare del tutto le radiazioni a λ maggiore, spesso si assume come rappresentativo della qualità (equivalente alla durezza o penetrazione) del fascio impiegato lo strato emivalente (S.E.V. o H.V.L. degli anglosassoni). Si è convenuto infatti che la qualità di una radiazione sia rappresentata dallo spessore H , in mm, di quel filtro di rame che per assorbimento riduce a metà l'intensità globale della radiazione incidente. Una misura di tal genere ha significato tanto migliore quanto più il fascio sia stato omogeneizzato con una preventiva filtrazione. Nella pratica la misura dello S.E.V. si riduce dunque alla determinazione, per tentativi, dello spessore dello strato di rame che riduce a metà l'indicazione di un dosimetro posto nel fascio da esaminare.

Fenomeni di transizione

Nella valutazione dell'energia di una radiazione ionizzante assorbita in un materiale va considerato a parte quanto avviene negli strati più vicini alla superficie d'incidenza della radiazione. Ciò è necessario se la radiazione proviene da un mezzo di densità e numero atomico nettamente minori di quelli del mezzo considerato, e lo diviene tanto più quanto maggiore è l'energia della radiazione.

Se infatti si misura la densità della ionizzazione di strati sempre più profondi di un materiale irradato (ad es. acqua), si trova che, mentre l'esposizione cui sono sottoposti gli strati successivi decresce secondo le note leggi dell'assorbimento, la ionizzazione cresce invece gradualmente (*build-up*), fino a raggiungere un massimo ad una profondità che è tanto maggiore

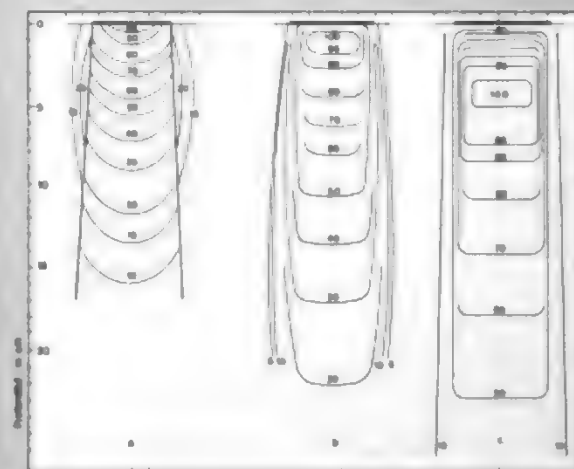


Fig. 6. Linee isodosi tipiche di tre diversi fasci di radiazioni elettromagnetiche, in acqua. a) Raggi X da 200 kV-S.E.V. = 1.5 mm Cu; b) radiazioni del ^{60}Co , campo di 5×7 cm in entrambi i casi; c) raggi X da 22 MeV, campo circolare con diametro di 6 cm.

quanto più energetica e penetrante è la radiazione primaria, come risulta dalla fig. 5, nella quale è rappresentato l'andamento del fenomeno per radiazioni elettromagnetiche di energia compresa fra 0,12 e 22 MeV. Poi anche la ionizzazione decresce con la medesima legge con cui decresce l'esposizione.

Il fatto si spiega pensando che solo ad una profondità pari al percorso (range) medio degli elettroni secondari nel mezzo considerato si raggiunga il massimo di densità di questi, e quindi anche della ionizzazione da essi effettuata nel mezzo. Negli strati precedenti non si può ancora avere raggiunto, infatti, l'equilibrio fra la radiazione incidente e quella secondaria, quale compete al mezzo considerato, in quanto si risente ancora della minore densità del mezzo dal quale provengono i raggi primari, che vi sono generati in minore quantità.

Nella pratica la distribuzione della dose conseguente alla distribuzione della ionizzazione nel materiale irradiato viene rappresentata con le curve isodosi, linee che sono il luogo dei punti del mezzo irradiato nei quali si raggiunge la medesima dose: la fig. 6 ne mostra alcuni esempi. Con esse viene rappresentata in forma percentuale la variazione della dose in rapporto non solo all'assorbimento e ai fenomeni di transizione, ma anche alla distanza fra sorgente e porta d'ingresso (distanza fuoco-pelle), e in relazione alla maggiore o minore estensione dei campi d'irradiazione. La diversa posizione delle isodosi di massimo valore entro al mezzo irradiato rispecchia gli effetti di transizione.

Dei fenomeni di transizione va tenuto conto anche per l'uso corretto dei dosimetri a piccola camera: infatti le pareti di questa debbono sempre avere spessore maggiore o almeno eguale al massimo percorso della radiazione corpuscolare secondaria che effettua la ionizzazione. Per il medesimo principio un dosimetro a piccola camera atto a misure di raggi X fino a 200 keV può essere reso idoneo a misure di fotoni di molto maggiore energia, anche fino a 3 MeV, se attorno ad essa, e a contatto con la parete esterna della camera, si dispone un cappuccio di spessore conveniente, fatto con materiale analogo a quello di cui è fatta la camera (ad es. lucite).

Particelle cariche

Anche la ionizzazione prodotta da particelle pesanti cariche (protoni, deutoni, particelle α) presenta una distribuzione all'interno del materiale irradiato che, sebbene di origine diversa da quella vista per le radiazioni elettromagnetiche, è di notevole importanza per le applicazioni.

Va ricordato in proposito che le radiazioni corpuscolari citate compiono nella materia percorsi rettilinei la cui lunghezza risulta funzione della loro energia, della natura delle particelle stesse, e di quella del mezzo attraversato: la densità lineare della ionizzazione da esse prodotta presenta infine un massimo un po' prima della fine del percorso, quando la velocità si riduce ad un opportuno valore. Posta eguale a 100 questa massima ionizzazione, le curve della sua distribuzione acquistano quindi la forma indicata nella fig. 7, dalla quale si possono dedurre il percorso in acqua e la distribuzione della ionizzazione nel caso di protoni, deutoni e particelle α con energia di ca. 200 MeV. Si può ritenere che la maggiore densità lineare della perdita di energia si abbia negli ultimi 5/100 del percorso. Questa proprietà viene utilmente sfruttata, come i fenomeni di transizione per le radiazioni elettromagnetiche, per localizzare la massima energia in tessuti più o meno profondi, senza raggiungere alte dosi in quelli che si incontrano prima.

LET e RBE

Il progresso della fisica, di quella nucleare in particolare, mettendo a disposizione della scienza e della tecnica molti altri tipi di radiazioni ionizzanti, ha fatto sorgere anche per queste il problema di un'adeguata dosimetria: ed essendo di primaria importanza, anche in tal caso, le loro azioni biologiche, si è cercato di estendere a queste radiazioni le unità e i metodi dosimetrici proposti per i raggi X e γ .

Studi approfonditi hanno mostrato che a determinare il danno biologico in cellule e tessuti concorre, a parità di ionizzazione globale, la densità della ionizzazione pro-

dotta dalle particelle ionizzanti (secondarie) lungo le traiettorie da esse seguite nella materia: di qui la definizione

del *linear energy transfer* (LET) = $\frac{dE}{dl}$, cioè di una

quantità atta ad esprimere in keV/ μ l'energia ceduta ad ogni unità di percorso per la produzione degli ioni. Il LET può facilmente dedursi dal numero di coppie di ioni per micron prodotti alle varie energie. Ad es., per gli elettroni in H_2O si passa da 400 coppie/ μ se l'energia è di 1 keV, a circa 8 coppie/ μ per 130 keV, rimanendo poi fra 7 e 9 fino a 100 MeV. Molto più grande risulta il LET dei protoni veloci, anche di quelli generati come secondari nell'assorbimento dei neutroni.

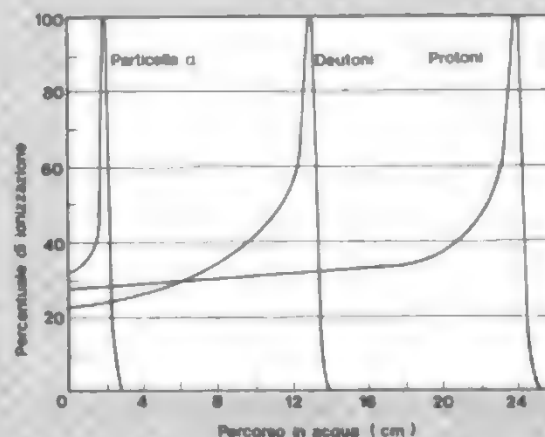


Fig. 7. Ionizzazione operata in acqua da tre diversi tipi di radiazioni corpuscolari pesanti cariche, aventi energia di ca. 200 MeV.

Per ogni tipo di particella il LET risulta, in media, inversamente proporzionale al percorso che in uno stesso mezzo hanno le varie particelle ionizzanti, considerate a parità di energia.

Le radiazioni a più grande LET sono risultate più efficaci di quelle a basso LET nel determinare il danno biologico, a parità di dose assorbita. Di qui la possibilità di distinguere una differente « efficacia biologica relativa » (RBE) dei diversi tipi di radiazione, legata non solo al LET ma anche a molti altri fattori. Assunta come unitaria la RBE dei raggi X da 200 keV, quella di ogni altra radiazione si può esprimere in base al rapporto fra la dose D dei predetti raggi X che, assorbita in un tessuto, vi produce un certo effetto biologico, e la dose D' di ogni altra radiazione, occorrente per produrre in un tessuto simile il medesimo effetto biologico.

Si ha pertanto: $(RBE) = D/D'$; $D' \times (RBE)$ costituisce dunque la dose equivalente alla D per la radiazione considerata. La dose equivalente si suole esprimere in rem.

Dosimetria delle radiazioni emesse dalle sostanze radioattive

Con i medesimi criteri, e con gli stessi apparecchi già visti, si può procedere alla dosimetria delle radiazioni emesse dalle sostanze radioattive, cosa che è sempre auspicabile, quando sia possibile.

Così, in particolare, saranno espresse in röntgen e in rad dosi incidenti e assorbite prodotte da emettitori γ , specialmente se impiegati per irradiazioni dall'esterno,

come nella teleterapia con ^{60}Co e ^{137}Cs . La complicazione che si avrebbe se si volesse misurare allo stesso modo la dose delle radiazioni corpuscolari emesse dalle sostanze radioattive, specialmente se usate in applicazioni a distanza ravvicinata o a contatto, induce tuttavia spesso ad effettuare la dosimetria di queste radiazioni in altro modo, fondato sulle leggi che caratterizzano il decadimento naturale delle sostanze radioattive.

Fin dal principio di questo secolo, una volta individuata la relazione che sussiste, anche quantitativamente, fra il radio e il radon, che è l'immediato discendente di esso, si era definita come *curie* (Ci) quella quantità di radon che dopo un tempo opportuno veniva a trovarsi in equilibrio radioattivo con 1 g di radio. Questa quantità di radon corrisponde a $6,58 \cdot 10^{-6}$ g, e, essendo un gas, occupa a pressione e temperatura ordinarie il volume di $0,664 \text{ mm}^3$. Essa è tuttavia assai più facilmente individuabile in base alla sua attività di emissione, in quanto nella disintegrazione del radon si ottengono $3,71 \cdot 10^{10}$ disintegrazioni/sec/Ci con la contemporanea emissione di un medesimo numero di particelle α . Quest'ultimo numero, facile da determinare con i dispositivi contatori di corpuscoli, viene pertanto assunto a misura dell'attività di 1 Ci, convenendo di misurare con tale unità anche il numero di disintegrazioni per secondo che caratterizza qualsiasi altro corpo radioattivo, ■ qualunque sia il tipo di radiazione da esso emessa.

Ad es., sono dell'ordine di 1000-2000 Ci le sorgenti delle bombe per telecurieterapia, mentre sono soltanto dell'ordine di alcuni millicurie i preparati usati per la terapia endocavitaria.

Nessun legame può stabilirsi a priori fra curie ■ röntgen, dipendendo esso dalla qualità ed energia dei raggi emessi. Ma nel caso dei raggi γ del radio, in equilibrio con i suoi derivati, la costante di Eve fornisce il numero di r/h che si possono avere alla distanza di 1 cm da 1 mCi di tale corpo radioattivo, supposto concentrato in un punto. Essa vale 8,4 r/h se il filtro è di 0,5 mm di Pt, e di 7,5 r/h se il filtro è di 1,0 mm Pt.

Nel caso del ^{60}Co la costante analoga risulta, per la filtrazione con 0,5 mm di alluminio, di 12,6 r/h.

Le tabelle di Patterson-Parker, già da tempo calcolate per il radio in tubetti, cellule, aghi, etc., e quelle analoghe ora calcolate per il ^{60}Co , come pure le curve rappresentative delle isodosi che si hanno intorno ai più comuni tipi di preparato radioattivo sono anch'esse espresse in r/h o in r/giorno. Diviene così possibile valutare in r (r/h), per una via o per l'altra, le dosi di radiazione in tal modo somministrate.

Metodi dosimetrici non ionometrici

Accanto alla dosimetria ionometrica si sono sviluppati ultimamente molti altri metodi di misura delle radiazioni ionizzanti, i quali, per le loro caratteristiche, possono risultare utili in particolari situazioni.

1. *Dosimetria chimica*. - Con questa tecnica la dose di radiazione è determinata in base alla valutazione quantitativa dei prodotti di reazioni chimiche destinate dalla radiazione stessa. Fra le molteplici reazioni hanno avuto maggior successo pratico quelle che si producono fra sostanze facenti parte di una soluzione, tanto meglio se acquosa. Le reazioni sono prodotte per radiolisi, come conseguenza delle eccitazioni ■ ionizzazioni indotte nelle molecole dalle particelle cariche veloci prodotte dalla radiazione ad alta energia.

Uno dei dosimetri chimici più diffusi è quello in cui il solfato ferroso sciolto in acqua si trasforma, per ossidazione, in solfato ferrico (dosimetro di Fricke): la quantità

di questo è proporzionale alla dose assorbita, e viene misurata con grande sensibilità con metodo spettrofotometrico, riuscendo così a mantenere una buona sensibilità anche alla misura delle dosi. Questa si estende, con particolari accorgimenti, dai 40.000 rad a ca. 4000 rad e anche meno. Alla misura dell'energia assorbita si giunge sapendo che, in media, si producono $15,6 \pm 0,2$ ioni ferrici per ogni 100 eV spesi nella soluzione.

Per dosi più alte, fino a 10^4 rad, s'impiega il dosimetro al cerio, dove la radiazione è rivelata dalla trasformazione del solfato cerico in ceroso. Con le dosi maggiori i prodotti della reazione possono essere valutati anche coi metodi della chimica analitica. Altri tipi di dosimetro chimico sono quelli fondati sull'uso di soluzioni di polimeri di idrocarburi, nelle quali la radiazione provoca variazioni di viscosità misurabili, e quelli a stato gassoso, per es., ad ossido nitroso.

Vantaggio generale dei dosimetri chimici è quello di effettuare misure di dose integrale nel medesimo volume che è occupato dal campione da irradiare, e forniscono dati tanto più attendibili se densità e numero atomico degli elementi reagenti, e del solvente, sono il più possibile simili a quelli della sostanza da irradiare. La loro risposta varia però con l'energia della radiazione.

2. *Dosimetria fotografica*. - Fondata sul noto effetto provocato sugli alogenuri d'argento anche dalla luce, questo costituisce un metodo assai sensibile, tenuto conto che per i fotoni ad alta energia il rendimento fotografico è ca. 1000 volte maggiore che per la luce (1 grano di AgBr reso sviluppabile per ogni fotone assorbito). Si applica con appositi strati sensibili che possono essere incorporati nei mezzi nei quali si effettua l'irradiazione. Il metodo, che funge da dosimetro integratore, ha il vantaggio di fornire, attraverso il differente annerimento della superficie, una mappa spesso assai interessante e utile della distribuzione spaziale della dose assorbita. Istituyendo una completa standardizzazione di tutte le operazioni dalle quali può dipendere l'annerimento fotografico, si può realizzare una taratura valida per stimare le dosi in base alla misura degli annerimenti: inoltre consente altissime sensibilità (fino ■ frazioni di rad).

Su questo principio funzionano anche i diffusissimi dosimetri personali a *film badge*, impiegati per il controllo delle dosi di radiazioni ionizzanti assunte in determinati periodi di tempo dal personale esposto al rischio da radiazioni. Con opportuni accorgimenti (filtri ■ radiator secondari) si può estendere la risposta delle emulsioni fotografiche ai vari tipi di radiazione ionizzante (v. anche sotto: *dosimetri a stato solido*).

Bibliografia

- Aglinzew K. K., *Dosimetrie ionisierender Strahlung*, 1961, Deutsche Verlag der Wissenschaften, Berlin.
 Attix H. F., *Topics in Radiation Dosimetry*, suppl. 1, 1972, Academic Press, New York, London.
 Attix H. F. et al., *Radiation Dosimetry*, 1966, Academic Press, New York.
 Blatz H., *Radiation Hygiene Handbook*, 1959, MacGraw-Hill, New York.
 Cameron J. R., Kenney G. N., *Thermoluminescent Dosimetry*, 1968, Wisconsin Press, Madison.
 Delario A. J., *Röntgen, Radium and Radioisotope Therapy*, 1953, Lea & Febiger, Philadelphia.
 Delherm L., *Traité d'électro-radiothérapie*, 1951, Masson, Paris.
 Hine G. J., Brownell G. L., *Radiation Dosimetry*, 1956, Academic Press, New York.
 Hollaender A., *Radiation Biology*, 1954, McGraw-Hill, New York.
 Holm N. W., Berry R. J., *Manual on Radiation Dosimetry*, 1970, Dekker, New York.
 Jaeger R. G., *Dosimetrie und Strahlenschutz*, 1959, Thieme, Stuttgart.

Johns H. E., Cunningham J. R., *The Physics of Radiology*, 1969, 3 ed., Thomas, Springfield.
 Perussia A., *Medicina nucleare*, 1955, Pensiero Scientifico, Roma.
 Perussia F., Pugno-Vanoni E., *Trattato di roentgen- e curie-terapia*, 1947, Garzanti, Milano.
 Schall W. E., *X-Rays*, 1956, Wright, Bristol.
 Tubiana M. et al., *Bases physiques de la radiothérapie et de la radiobiologie*, 1963, Masson, Paris.

ANGELO DRIGO

I moderni dosimetri a camera di ionizzazione e loro tecnica d'impiego

Le piccole camere chiamate *camere a cavità* o *camere a pareti d'aria* (v. sopra, col. 590) sono il componente essenziale dei dosimetri utilizzati in ambiente medico dei quali s'intende trattare qui.

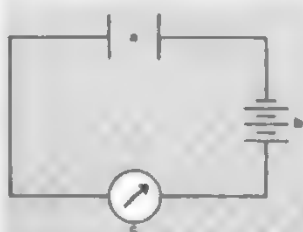
Il principio di funzionamento di queste camere (comune anche alle grandi camere ad aria libera sopra descritte) sta nella produzione di un campo elettrico abbastanza intenso da raccogliere gli ioni prodotti dalla radiazione nel gas che riempie la camera (usualmente aria). Questo campo elettrico si genera applicando una differenza di potenziale ad una coppia di elettrodi. La corrente di ionizzazione, risultante dalla raccolta degli ioni, viene misurata da uno strumento (elettrometro).

In ogni dosimetro a camera vi sono quindi i seguenti 3 componenti costanti: a) camera di ionizzazione; b) generatore di tensione; c) strumento di misura (fig. 8).

Le camere di ionizzazione a cavità possono assumere diverse forme: camere piatte a elettrodi paralleli; camere a elettrodi concentrici, di forma sferica, sferoidale, cilindrica, a parallelepipedo, a ditale. La fig. 9 fornisce lo schema strutturale di una camera piatta e di una camera a ditale, quest'ultima forma essendo forse la più classica.

I generatori di tensione possono essere dei semplici generatori elettrostatici a sfregamento (come nei dosimetri a condensatore portatili) ovvero delle batterie di pile con o senza sistema elevatore di tensione, o infine dei veri e

Fig. 8. Schema di principio di un dosimetro a camera di ionizzazione: a) camera di ionizzazione; b) generatore di tensione; c) strumento di misura.



propri alimentatori stabilizzati ad alta tensione, da collegarsi con la rete.

Gli strumenti di misura più semplici sono gli elettrometri a filo e gli elettrometri a quadranti; quelli più pregiati consistono in complessi elettronici con valvole elettrometriche, amplificatori, elettrometri a condensatore vibrante, sistemi a controreazione, etc.

In base alla disposizione di questi tre componenti i dosimetri a camera vengono classicamente distinti (fig. 10) in dosimetri a condensatore e dosimetri a tensione costante (o a cavo). Nei dosimetri a condensatore (fig. 10, a e fig. 11) la camera è indipendente dagli altri due componenti (o almeno dal generatore di tensione) e viene ad essi collegata solo prima dell'uso (fase di carica ad una tensione prestabilita: interruttore (i) chiuso) e al momento della lettura (interruttore (i) aperto), rimanendone separata durante l'irradiazione: la riduzione di tensione (ΔV), letta

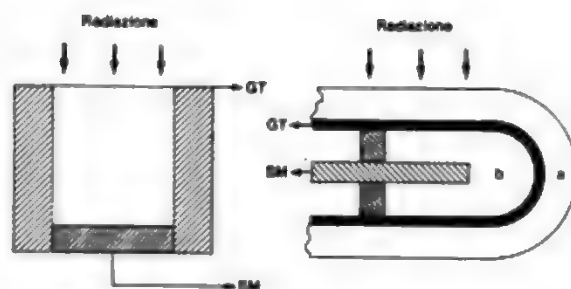


Fig. 9. Struttura di una camera piatta a elettrodi paralleli e di una camera a ditale. a) Elettrodo a tensione, verniciato internamente con grafite colloidale; b) elettrodo di raccolta; GT) generatore di tensione; SM) strumento di misura.

sull'elettrometro, è proporzionale alla carica raccolta (Q) e quindi all'esposizione:

$$\Delta V = \frac{\Delta Q}{C}$$

in cui C è la capacità della camera.

Invece nei dosimetri a tensione costante (fig. 10, b e b') viene realizzato un collegamento continuo, tramite un cavo, fra camera, generatore di tensione e strumento di misura; quest'ultimo potrà essere collegato ai capi di una resistenza (r) o di un condensatore (c), disposti in serie alla camera: nel primo caso il dosimetro funziona da intensimetro (ossia misura l'intensità di esposizione), nel secondo da integratore (ossia misura l'esposizione); queste due modalità di funzionamento sono in genere coesistenti nella stessa apparecchiatura e selezionabili mediante un commutatore.

Da qualche anno i dosimetri a condensatore, che pure offrirebbero notevoli vantaggi di semplicità ed economicità, sono caduti pressoché in disuso, a favore di quelli a tensione costante, che sono di regola più precisi, più riproducibili e più flessibili permettendo, come già detto, misure sia di intensità (r/min) che di esposizione (r). Le letture di questi dosimetri sono inoltre immediate.

L'unico campo in cui, per ovvie ragioni di minore ingombro, si usano tuttora i dosimetri a condensatore è quello della dosimetria radioprotezionistica personale: i dosimetri « a penna stilografica » o « stilodosimetri » (fig. 12) incorporano di solito una piccola camera e un elettro-

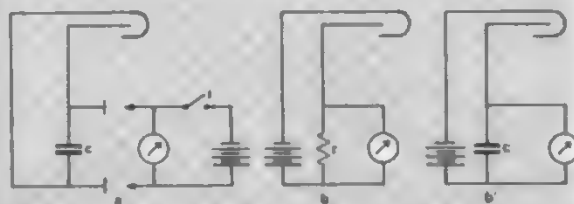


Fig. 10. Schema di principio di un dosimetro a condensatore (a) e di un dosimetro a tensione costante funzionante da intensimetro (b) e da integratore (b'). i) Interruttore di carica; r) resistenza; c) condensatore.

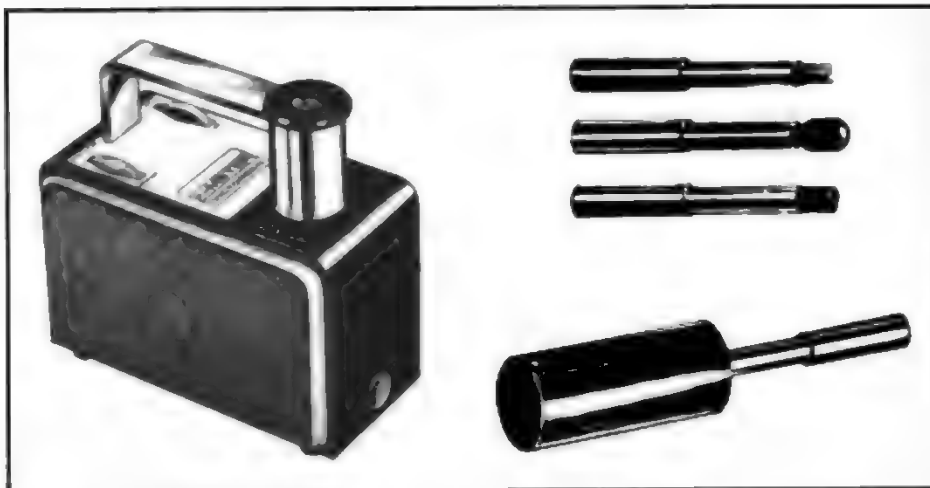


Fig. 11. Esemplare commerciale di dosimetro a condensatore (Victoreen, modello 570). L'apparecchio è normalmente dotato di varie camere di ionizzazione di diversa portata e utilizzabili in diversi intervalli di energia. Lo strumento di carica dei precedenti modelli era un generatore elettrostatico a sfregamento; attualmente è un alimentatore a corrente alternata. Un elettrometro a filo, osservabile attraverso un microscopio, permette la lettura della dose.

metro miniaturizzato a filo, che va osservato attraverso un piccolo microscopio, pure esso incorporato; solo il generatore di tensione, per la carica dei dosimetri prima dell'uso, è indipendente.

Tutti i dosimetri radioprotezionistici ambientali, destinati alla misura delle intensità di dose presenti negli ambienti con radiazioni o nelle loro adiacenze, e quasi tutti i dosimetri clinici, usati dai radioterapisti, sono oggi del tipo a tensione costante.

La differenza essenziale fra dosimetri radioprotezionistici ambientali e dosimetri clinici sta nella loro diversa sensibilità: i primi, dovendo misurare dosi dell'ordine del mrad/h (si tenga presente che l'attuale dose massima ammissibile per i professionalmente esposti corrisponde a ca. $2,5 \text{ mrad/h}$), sono dotati di camere di grande volume, dell'ordine del litro, eventualmente riempite di gas compressi, ovvero utilizzano altri tipi di rivelatori, quali cristalli scintillatori o contatori Geiger.

Invece i dosimetri clinici essendo progettati per misurare intensità di dose molto maggiori, dell'ordine del rad/min , sono equipaggiati con camere di ionizzazione molto piccole, di volume dell'ordine del millilitro. Essi sono dotati, di contro, di un'accuratezza e d'una precisione molto più elevate, comprese in genere entro il ± 2 o 3% .

L'uso corretto dei dosimetri a camera di ionizzazione esige, oltre ad una perfetta conoscenza delle loro caratteristiche tecniche, anche una buona esperienza pratica.

Ecco alcuni fra i problemi che più spesso il dosimetrista deve fronteggiare: 1) scelta del tipo di camera da impiegare, in rapporto all'energia della radiazione in oggetto, in modo da assicurare il raggiungimento dell'equilibrio elettronico, condizione essenziale per effettuare corrette misure di esposizione; 2) calcolo e applicazione del fattore di correzione per la temperatura e la pressione atmosferica, se queste risultano diverse da quelle standard nelle quali la camera è stata originariamente tarata; 3) calcolo del fattore di correzione per tener conto degli effetti di ricombinazione ionica che avvengono ad elevate intensità di esposizione; 4) determinazione del punto effettivo di misura, non sempre corrispondente al centro geometrico della camera di ionizzazione.

Dosimetri a stato solido

Si indicano con questo termine tutti quei sistemi dosimetrici che si basano sull'impiego di rivelatori solidi nei quali la radiazione ionizzante provoca particolari fenomeni, il cui studio dettagliato rientra tra i compiti di quella moderna branca della fisica che è stata denominata *fisica dello stato solido*.

Nella tab. I sono elencati i principali sistemi dosimetrici a stato solido, quasi tutti proposti fra il 1950 e il 1960, e sono ricordati alcuni loro parametri caratteristici.

Il materiale sensibile (o rivelatore) è il materiale nel quale, a seguito dell'interazione con la radiazione ionizzante, avviene il fenomeno utilizzato a scopo dosimetrico: emissione « ritardata » di quanti di luce, previa stimolazione con raggi U.V. (radiofotoluminescenza) o con riscaldamento (termoluminescenza), generazione di una differenza di potenziale (effetto fotovoltaico), aumento della conduttività elettrica (fotoconduttività), formazione di « centri di colore » con riduzione della trasparenza ottica a determinate lunghezze d'onda (effetto fotocromatico).

La terza colonna della tab. I fornisce un parametro che permetterebbe di distinguere le dosimetrie con rivelatori a stato solido in due gruppi:

a) quelle che sfruttano un fenomeno i cui effetti sono instabili e si dileguano non appena cessa l'irradiazione, e che quindi consentono di effettuare, primariamente, solo misure di intensità di dose (*dose rate*);

b) quelle che utilizzano un fenomeno i cui effetti, al contrario, si accumulano durante tutto il corso dell'irradiazione e permangono indefinitamente o, per lo meno, molto a lungo dopo il termine della medesima, permettendo misure dirette di dose cumulativa (o dose integrata). Al primo gruppo appartengono le celle solari e i fotoconduttori; al secondo i rivelatori a radiofotoluminescenza, a termoluminescenza e ad effetto fotocromatico.

Le ultime due colonne della tab. I indicano lo strumento-base impiegato e l'intervallo di dose (o di intensità di dose) misurabile in ciascun sistema dosimetrico, intervallo che ne condiziona in parte il possibile campo d'impiego: tipica è sotto questo riguardo l'odierna diffusione dei dosimetri a effetto fotocromatico per la misura delle grandi dosi (dell'ordine del Mrad) che s'impiegano at-

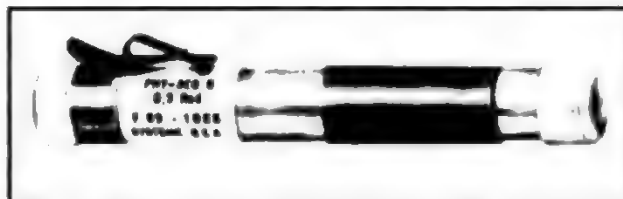


Fig. 12. Stilodosimetro per dosimetria radioprotezionistica personale: lo strumento è provvisto di una camera a condensatore con portata massima di $0,5 \text{ rad}$; la lettura dell'esposizione è effettuabile direttamente mediante un elettrometro incorporato nello stilodosimetro. Per il ricaricamento dello strumento si utilizza un generatore di tensione a pile.

tualmente nelle tecniche di radiosterilizzazione dei materiali sanitari (siringhe, guanti, fili per suture, etc.).

Ma, a parte questa eccezione, il sistema dosimetrico a stato solido che sembra oggi presentare le migliori prospettive di impiego pratico su larga scala è la termoluminescenza (TL); dal 1968 (Congresso internazionale di Gattlinburg) a oggi si è invece assistito ad un progressivo declino d'interesse nei riguardi dei sistemi a radiofotoluminescenza e, ancor più, di quelli a fotoconduttività e ad effetto fotovoltaico.

Molti sono i materiali che presentano, in maggiore o minor misura, il fenomeno della TL; hanno però preso il sopravvento quelli «tessutoequivalenti», ossia a composizione atomica simile a quella dei tessuti molli (muscolo, parenchimi, pelle, etc.). La dose assorbita a livello di questi tessuti rappresenta infatti il parametro fisico più significativo sia nelle applicazioni radioterapeutiche che in quelle radioprotezionistiche, e le valutazioni dirette di dose assorbita in un certo materiale sono possibili sola-

TAB. I. PRINCIPALI SISTEMI DOSIMETRICI A STATO SOLIDO

Materiale sensibile	Fenomeno utilizzato	Accumulo degli effetti del medesimo	Strumento base impiegato	Intervallo di dose misurabile
Vetri fosfati di Schulman, vetri al litio-fluoro di Yokota	radiofotoluminescenza	sì	spettrofotometro	10^{-2} - 10^5 rad
LiF, BeO, $\text{Li}_2\text{B}_4\text{O}_7$, CaSO_4 , CaF_2	termoluminescenza	sì	fotomoltiplicatore	10^{-3} - 10^4 rad
Diodi al silicio e al germanio	effetto fotovoltaico	no	elettrometro	10^{-3} - 10^4 rad/h
CdS, CdSe, diodi al Si o Ge, polietilene	fotoconduttività	no	elettrometro	1 - 10^{10} rad/h
Metacrilato di metile (plexiglas) e altre materie plastiche trasparenti o colorate	effetto fotocromatico	sì	spettrofotometro	10^4 - 10^6 rad

mente se si utilizza come rivelatore dosimetrico un materiale identico o molto simile (*equivalente*) dal punto di vista della composizione atomica.

I materiali TL tessutoequivalenti più studiati sono finora il fluoruro di litio (LiF) e il borato di litio ($\text{Li}_2\text{B}_4\text{O}_7$), ai quali si è aggiunto da poco l'ossido di berillio (BeO).

Inizialmente si faceva uso di preparati in polvere, che risultavano d'impiego alquanto delicato e macchinoso dovendo queste polveri venire incapsulate in appositi contenitori e successivamente estratte e pesate prima della lettura. Da qualche anno le polveri sono state sostituite da conglomerati solidi (ottenuti per sinterizzazione o per inclusione in matrice inerte) che sono posti in commercio sotto forma di sottili dischi o di pastiglie quadrate o di bacchette. Questi conglomerati sono molto facili da ma-

neggiare e costituiscono veri e propri dosimetri in miniatura, atti ad essere usati anche in misure endocavitari ed endotessutali.

Dopo l'irradiazione il dosimetro TL viene introdotto in uno speciale apparecchio di lettura, che lo riscalda rapidamente a 300-400 °C e misura la luce emessa per il fenomeno della TL; dalla quantità di questa luce si può risalire alla dose assorbita dal dosimetro durante la precedente irradiazione. Un breve trattamento termico a più alta temperatura riporta poi allo stato vergine il dosimetro (*annealing* o rigenerazione), che potrà quindi essere riutilizzato un numero indefinito di volte.

Il campo d'impiego più promettente dei dosimetri a TL è quello radioprotezionistico individuale, nel quale si sta assistendo ad una rapida sostituzione dei tradizionali sistemi a film fotografico (*film-badge*) con sistemi a TL, utilizzando soprattutto LiF. Dato il cospicuo e sempre crescente numero delle persone classificate come «professionalmente esposte» (radiologi, medici nucleari, minatori dell'uranio, etc.), e perciò obbligate a portare un *badge*, il maggiore sforzo dei progettisti e dei ricercatori viene ora rivolto alla realizzazione di apparecchiature completamente automatiche in grado di «leggere» un grande numero di dosimetri a TL in brevissimo tempo.

Bibliografia

- Becker K., *Solid State Dosimetry*, 1973, CRC Press, Cleveland.
Cameron J. R., Suntharalingham N., Kenney G. N., *Thermoluminescent Dosimetry*, 1968, Univ. Wisconsin Press, Madison.
Casnati E., Scarpa G., *Rapp. CNEN RT/PROT (71)*, 16, 1971.
Kiefer H., Maushart R., Mejdahl V., in Attix F. H., Tochilin E., *Radiation Dosimetry*, III, 1969, Academic Press, New York, p. 557.
Meredith W. J., Massey J. B., *Fundamental Physics of Radiology*, 1968, Wright, Bristol.

GIORGIO SCARPA

DOSSEPINA: V. ANTIDEPRESSIVI FARMACI (II, 252).

DOTTO TORACICO

f. canal thoracique. - *t. thoracic duct*; *left lymphatic duct*. - *t. Milchbrustgang*; *Ductus thoracicus*. - *s. conducto torácico*; *conducto linfático izquierdo*.

SOMMARIO

Embriologia (col. 602). - **Anatomia** (col. 603). - **Fisiologia** (col. 604). - **Patologia** (col. 604). - **Chirurgia** (col. 606): *Segmento cervicale*. - *Segmento toracico*. - *Segmento addominale*.

Embriologia

L'embriogenesi dell'intero sistema linfatico e del dotto toracico può essere interpretata secondo due diverse teorie: a) derivazione diretta dalle vene; b) formazione per fusione di lacune mesenchimali autonome, satelliti delle vene. In realtà è probabile che coesistano entrambi i processi (Huntington); in particolare, per quanto riguarda il d. t. una porzione si formerebbe per gemmazione dalle vene: il sacco linfatico giugulare *sinistro* e la *cisterna chili*; mentre i restanti segmenti proverrebbero dalla fusione di lacune mesenchimali disposte lungo le vene cardinali anteriori e posteriori, bilateralmente.

Pertanto, in embrioni di 9-12 mm, esistono due d. t. pari e simmetrici fra loro, collegati da numerose anastomosi trasversali.

Nelle successive fasi di sviluppo la linfa è drenata preferenzialmente attraverso il d. t. di sinistra, che viene così gradualmente a prevalere.

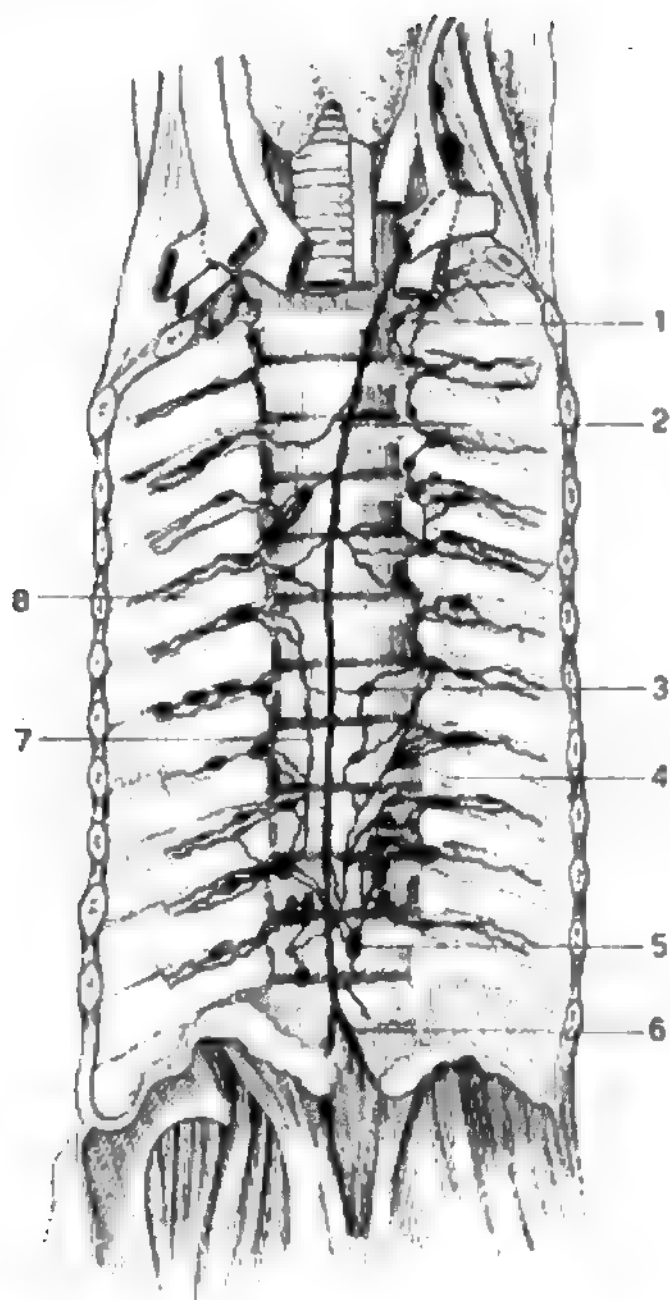


Fig. 1. Il d. t. con i linfonodi parietali posteriori (del torace). 1) Linfonodi del 1° e 2° spazio. 2) D. t. 3) Linfonodo prevertebrale. 4) Linfonodo laterovertebrale. 5) Linfonodo prevertebrale. 6) Tronco lombare. 7) Collettore dei 6 ultimi spazi. 8) Linfonodo laterovertebrale.

Anatomia

Il d. t. può essere diviso in tre segmenti: *addominale*, *toracico* e *cervicale*. Il *segmento addominale* ha inizio in corrispondenza della *cisterna chili*, dilatazione fusiforme spesso sostituita da un intreccio plessiforme di vasi linfatici, situata a livello della I-II vertebra lombare, nella quale confluiscono 5 collettori linfatici (Anson): 1) il collettore intestinale che raccoglie la linfa proveniente dal fegato, dalla milza, dallo stomaco, dal tenue e dal crasso; 2) i collettori lombari (pari e simmetrici) che convogliano la linfa del bacino e degli arti inferiori; 3) i collettori intercostali discendenti (pari e simmetrici) che drenano la linfa proveniente dalla porzione più bassa di entrambi gli emitoraci. Dalla *cisterna chili* il d. t. sale, posteriormente all'aorta, attraversando il diaframma insieme ad essa.

Il *segmento toracico* si trova nel mediastino posteriore, addossato alla colonna vertebrale, dalla quale lo separano le arterie intercostali di destra, ed è situato fra aorta a sinistra e azygos a destra. A livello della V-IV vertebra toracica, esso incrocia posteriormente l'esofago ed emerge a sinistra, contraendo rapporti successivamente con l'arco aortico, la superficie posteriore della succlavia sinistra e, infine, con la cupola pleurica. Durante questo tragitto confluiscono nel d. t. i collettori intercostali che drenano la linfa delle pareti toraciche, dell'esofago e del pericardio (fig. 1).

Il *segmento cervicale*, dove possono convergere i collettori dell'arto e della metà del capo sinistri, decorre inizialmente verticale medialmente all'arteria e vena vertebrale, dietro la carotide comune e alla giugulare; descrive in seguito una curva verso l'avanti e, incrociando l'arteria succlavia, va a gettarsi nel confluente giugulosucclavio (di Pirogoff) (fig. 2) — disposizione anatomica più comune — oppure nella giugulare o nella succlavia.

Lo sbocco del d. t. nella vena è protetto da una plica endoteliale che ha funzione di valvola e che assumerebbe notevole importanza emodinamica, secondo alcuni AA., limitando il deflusso della linfa (Calnan e Pflug; fig. 3).

Il d. t. è dotato di numerose valvole disposte lungo tutto il suo decorso; dal punto di vista strutturale le sue pareti sono costituite, analogamente ai vasi sanguigni, da tre tuniche: l'intima, formata da endotelio e dalla lamina basale elastica; la media, con fibre muscolari lisce disposte per lo più circolarmente; e l'avventizia, con fasci di fibre muscolari lisce sia longitudinali, sia circolari, oltre a vasi e nervi. L'innervazione del d. t. è fornita dal simpatico.

Fisiologia

Il flusso medio di linfa nel d. t. in condizioni basali si aggira attorno a 1-1,5 ml/kg/h (sino a 2 ml/kg/h, secondo Mayerson) e corrisponde nelle 24 h approssimativamente alla massa totale di plasma circolante.

Il movimento della linfa è sostenuto da numerosi fattori estrinseci, quali: contrazioni muscolari, peristalsi intestinale, variazioni pressorie endoaddominali ed endotoraciche (Mayerson). Ancora discussa invece l'esistenza di un'attività contrattile propria del d. t. che, secondo alcuni, si esplicherebbe al ritmo di una contrazione ogni 10-15 sec (Ross).

La pressione della linfa nel d. t. si aggira su valori compresi fra 5 e 10-12 cm di H₂O (Denney) ed aumenta sensibilmente in caso di ipertensione portale, raggiungendo valori eguali a quelli rilevati nel circolo portale con la splenomanometria (Dumont).

La composizione della linfa che scorre nel d. t. dipende dallo stato funzionale nel quale si trovano i distretti corporei tributari. Poiché l'area splanchnica e il fegato forniscono la quota più importante (la linfa epatica può raggiungere il 25-50%), le loro condizioni influenzano in maniera determinante la concentrazione di grassi, proteine e di altre sostanze. Durante la digestione la linfa intestinale trasporta al d. t.: 1) lipidi, sotto forma di goccioline di grasso del diametro di 0,5-1µ: i chilomicroni, costituiti da trigliceridi (89-93% del peso), fosfolipidi (5-9% del peso), colesterolo (0,7-1,5% del peso), acidi grassi liberi (1-7% del peso) e proteine (0,5% del peso); 2) vitamine liposolubili: A, D, E e K.

La linfa epatica, invece, è soprattutto ricca di proteine e di fattori della coagulazione (protrombina) che si ritrovano in quantità pressoché eguali a quelle osservate nel plasma (Mayerson, Davenport).

Nella linfa del d. t. vi è anche una componente cellulare rappresentata principalmente da linfociti (8000-12.000/mm³), cui si aggiunge una piccola quantità di emazie (da 50 a 600/mm³).

I linfociti circolanti nel d. t. appartengono per buona parte (60-80%) al *pool* di cellule a lunga vita (i linfociti T) che ricircolano continuamente fra sangue e linfa assumendo una notevole importanza nella fisiologia e fisiopatologia della risposta immunologica (Gowans).

Patologia

La patologia del d. t. è di osservazione piuttosto rara; si tratta di lesioni congenite, o, più frequentemente, acqui-

site. Nel primo caso sono stati descritti atresia, stenosi, difetti di fusione dei vari abbozzi con formazione di fistole multiple, dilatazioni circoscritte (cisti) e diffuse. Le lesioni acquisite sono riconducibili essenzialmente a due tipi: a) alterazioni del calibro (stenosi, blocco e dilatazione); b) interruzioni della continuità parietale.

La stenosi e il blocco sono dovuti a cause intrinseche ed estrinseche: fra le prime si possono annoverare la proliferazione endocanalicolare di cellule neoplastiche e la colonizzazione di parassiti (filaria); alle seconde appartengono invece le alterazioni neoplastiche e infiammatorie di organi contigui al d. t. (polmone, pancreas) e gli aneurismi dell'aorta toracica.

L'ostacolo al deflusso linfatico causa dilatazione del d. t. a monte e, successivamente, insufficienza dell'apparato valvolare; la stasi si ripercuote così a livello sempre più periferico.

Secondo la localizzazione, l'entità della lesione e l'efficacia dei circoli collaterali, si assiste pertanto alla for-

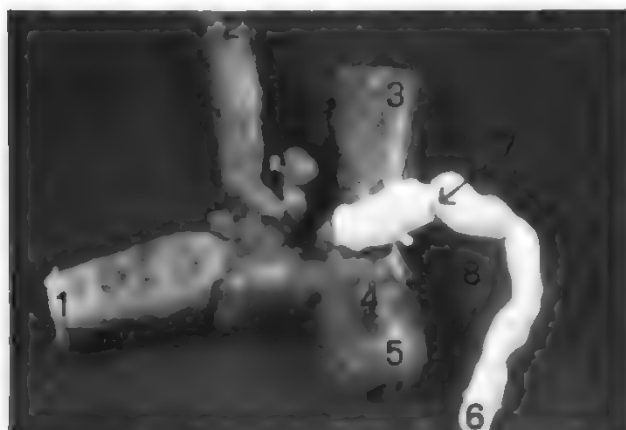


Fig. 2. Plastico del d. t. preparato per corrosione. 1) Vena succlavia. 2) Vena giugulare esterna. 3) Vena giugulare interna. 4) Vena vertebrale. 5) Vena anonima. 6) D. t. (di diametro superiore alla norma). 7) Valvole del d. t. 8) Valvola venosa situata al confluente giugulosucclavio.

mazione di vere e proprie varici linfatiche: linfangietasie e dilatazioni cistiche, a livello toracico (nel mediastino), addominale (pseudocisti mesenteriche), e persino in corrispondenza della rete linfatica cutanea con comparsa di flittene (Servallo).

In conseguenza della fragilità delle pareti vasali sono frequenti le rotture con linforragie in cavità (chilotorace e chiloperitoneo), spandimenti linfatici nei tessuti lassi (mediastino, «chilomi mediastinici» e retroperitoneo) o perdita di linfa all'esterno. Sono stati descritti, a tale proposito, casi particolarmente interessanti sotto il profilo diagnostico e terapeutico di chiluria da rottura dei linfatici dilatati nella pelvi renale, di linfometrorrea e di linfartri (Servallo).

La dilatazione del d. t., oltre agli ostacoli e alle ostruzioni, riconosce anche una genesi da iperafflusso di linfa; in tal caso, secondo alcuni AA., assumerebbe importanza, quale fattore di stenosi relativa, la plica valvolare disposta allo sbocco nel confluente di Pirogoff.

Fra le principali cause di iperafflusso vi è la cirrosi epatica. Questa malattia, con le alterazioni biochimiche (in particolare l'ipoalbuminemia) ed emodinamiche (blocco postsinusoidale intraepatico e ipertensione portale) che ne conseguono, provoca un sensibile incremento del liquido interstiziale a livello epatico e splancnico. Si ha così

un'aumentata produzione di linfa epatica (da 3 a 6 volte i valori normali) e trasudazione nel cavo peritoneale (ascite). Al d. t. giunge pertanto una quantità notevole di liquido (il flusso di linfa nel d. t. supera talvolta considerevolmente il valore di 10 ml/kg/h) drenato sia dai linfatici del fegato e splancnici sia dai linfatici diaframmatici.

Le interruzioni della continuità parietale sono dovute a traumi (contusioni, ferite da taglio) e a lesioni accidentali in corso di interventi chirurgici: ne conseguono linforragie e spandimenti di linfa nei tessuti lassi.

Una delle manifestazioni cliniche più frequenti e caratteristiche delle lesioni del d. t., di qualsiasi natura esse siano, è rappresentata dal *chilotorace*. La sintomatologia del chilotorace è quella tipica di un versamento pleurico di natura non infiammatoria, cui si aggiunge una triade diagnostica caratteristica: 1) rapido rifornimento; 2) ipo-proteinemia; 3) linfocitopenia (Ross).

Chirurgia

La chirurgia del d. t. ha sostanzialmente due finalità: 1) trattamento di lesioni anatomiche; 2) derivazioni linfatiche sia esterne sia interne per malattie di altri organi o apparati.

Nel primo caso l'aggressione chirurgica è motivata dalla comparsa e dalla persistenza di disturbi della circolazione linfatica (chilotorace, chiloperitoneo, linforree ed edemi bilaterali degli arti inferiori) e pone problemi tecnici diversi in rapporto con la sede della lesione.

Nel secondo caso, invece, trattasi di tentativi terapeutici per indicazioni che potremmo definire *funzionali*, come le turbe emodinamiche a carico del sistema venoso (ipertensione portale, scompenso cardiocircolatorio), oppure *biologiche*, come la leucemia, la reazione di rigetto nei trapianti d'organo, le alterazioni ematochimiche in corso d'insufficienza renale o di stasi biliare.

La derivazione linfatica su base *funzionale* ha lo scopo d'incrementare il drenaggio linfatico attraverso il d. t. e, poiché la valvola situata alla confluenza linfo-venosa costituisce un fattore limitante il deflusso della linfa, l'intervento consiste nell'evitare questo ostacolo mediante fistole esterne o reimpianto del d. t. su un altro segmento di vena.

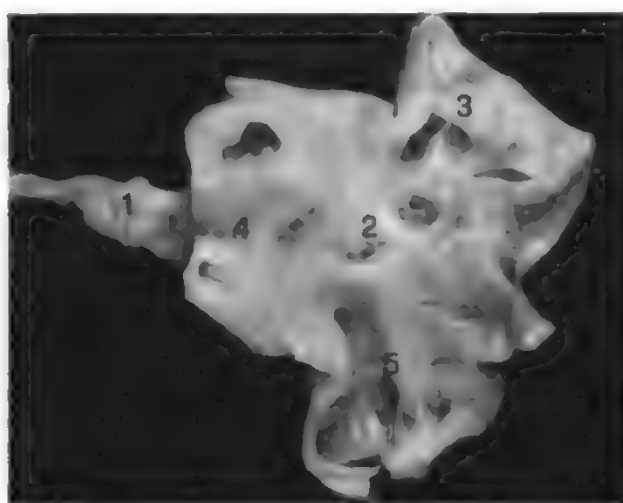


Fig. 3. Confluente giugulosucclavio. Preparato anatomico fissato in formalina ed aperto per dimostrare la valvola linfo-venosa. 1) D. t. 2) Ostio del d. t., protetto da pliche valvolari. 3) Valvole venose situate allo sbocco della vena giugulare alla confluenza della vena succlavia (5). 4) Vena anonima.

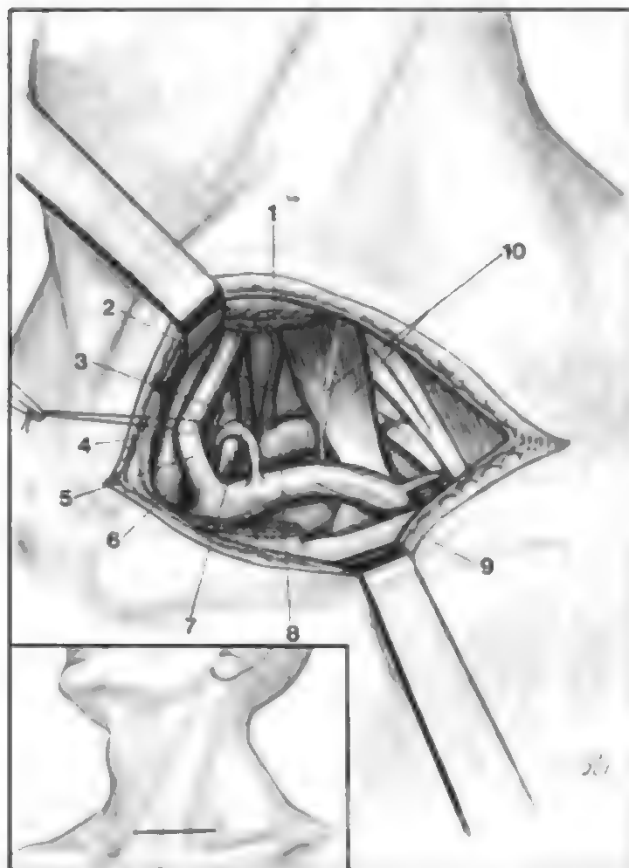


Fig. 4. Nel riquadro in basso a sinistra: linea di incisione per la ricerca del d. t. al collo. Nella figura sono illustrati i rapporti del d. t. a preparazione avvenuta. 1) Muscolo sternocleidomastoideo sezionato. 2) Arteria tiroidea inferiore. 3) Ganglio stellato. 4) D. t. 5) Vena giugulare interna. 6) Arteria carotide comune. 7) Arteria vertebrale. 8) Arteria succlavia. 9) Vena succlavia. 10) Muscolo scaleno e nervo frenico.

La fistola del d. t. si è rivelata invece utile quale procedura di emergenza per ridurre l'ipertensione portale in corso di emorragie da rottura di varici esofagee.

La derivazione linfatica su base *biologica* può avere due diversi scopi: deplezione leucocitaria (profilassi della reazione di rigetto, trattamento della leucemia) e depurazione linfatica (trattamento dell'iperazotemia e dell'ittero). In entrambe le circostanze la linfa deve essere drenata all'esterno e possibilmente reinfusa dopo adeguato trattamento.

I vari segmenti del d. t. presentano diverso interesse chirurgico sia per il tipo di patologia che vi si può localizzare, sia per i problemi tecnici connessi con le vie di accesso.

Segmento cervicale

Può essere lesa per traumi o in seguito ad interventi chirurgici (simpaticectomia cervicale, chirurgia vascolare, etc.). Qualora la linforrea non venga dominata con manovre compressive si prospettano diverse soluzioni chirurgiche: il reimpianto del d. t. (tecnicamente piuttosto difficoltoso), la sutura della fistola, la legatura del d. t. Quest'ultima soluzione non presenta inconvenienti data l'esistenza di numerosi circoli collaterali.

Il segmento cervicale, se termina senza sfociarsi in due o più rami, è sede di elezione per le derivazioni linfatiche; facilmente accessibile attraverso un'incisione sopraclavare sinistra, si presta all'esecuzione di drenaggi esterni e di anastomosi linfovenose (fig. 4).

Il drenaggio esterno viene effettuato: a) incannulando la porzione terminale del d. t. mediante appositi cateteri di gomma siliconata, oppure isolando e drenando il segmento di vena ove esso sbocca; b) mediante un'anastomosi linfo-digestiva. Nel primo caso è necessario un accurato bilancio idroelettrolitico e proteico per evitare gli squilibri metabolici ed emodinamici che si manifestano con una certa frequenza. Va sottolineato inoltre che il drenaggio è limitato nel tempo dall'insorgenza di fenomeni coagulativi che bloccano il deflusso linfatico. Onde evitare questo inconveniente sono state studiate apposite cannule per eparinizzazione locale, oppure cortocircuiti linfovenosi con cateteri in gomma siliconata; si tratta peraltro di artifici non sempre efficaci. Per la raccolta di linfociti dal d. t. e per la preparazione del siero antilinfocitario, v. ANTILINFOCITARIO SIERO (II, 322).

Le anastomosi linfo-digestive (cavo orale, esofago) costituiscono argomento di ricerche sperimentali, ma risultano di dubbio interesse sul piano clinico.

Le anastomosi linfo-venose hanno lo scopo di ridurre l'ipertensione portale e l'ascite; tuttavia, le basi fisiopatologiche di questi interventi non sono ancora validamente stabilite. Sotto il profilo tecnico esistono diverse possibilità: anastomosi fra d. t. e vene giugulari (interna o esterna) o con la vena succlavia.

Segmento toracico

È il tratto più lungo del d. t. e, per l'importanza e la varietà delle strutture che lo circondano, il più frequentemente coinvolto in processi patologici. Ove si eccettuino rari casi di neoplasia primitiva dei vasi linfatici, l'aggressione chirurgica di questo segmento è dovuta sempre alla comparsa di chilotorace. Abitualmente si pone come limite massimo per il trattamento medico di tale complicanza, un periodo variabile fra 3 o 4 settimane.

Oltre quest'epoca i rischi di compromissione dello stato generale, e di complicanze locali (pachipleurite, empiema) impongono la soluzione chirurgica. La via di accesso è toracotomica, destra o sinistra, a livello variabile in rapporto con l'altezza della lesione. Ricordiamo che il d. t. decorre a destra della linea mediana sino a Dv (quindi toracotomia destra per tutto questo tratto), obliquando poi a sinistra nella sua porzione terminale (toracotomia sinistra alta e isolamento del d. t. nel triangolo di Poirier).

Il trattamento delle fistole presuppone l'esatto reperimento della lesione (linfografia, coloranti intraoperatori) e si basa su due tecniche alternative: sutura dei tessuti circostanti si da colmare la perdita di sostanza, oppure isolamento del tratto lesa e sua resezione fra legature. Qualora invece esistano problemi di ostacolo deflusso linfatico, sono state proposte e attuate anastomosi linfo-venose fra d. t. e vena azygos.

Segmento addominale

È molto breve, consiste essenzialmente nella cisterna di Pecquet che, per la sua posizione retroperitoneale sottodiaframmatica, risulta di accesso indaginoso.

Interventi chirurgici possono rendersi necessari per chilotorace, spandimenti linfatici retroperitoneali, linfedema bilaterale degli arti inferiori.

La via di aggressione più semplice è rappresentata dalla laparotomia mediana; tuttavia lesioni di questo segmento sono dominate molto meglio attraverso vie di accesso posteriori (retroperitoneale, retropleurica di Carayon) oppure combinate (toraco-freno-laparotomia di Brewer). Il trattamento delle fistole o dei fenomeni di stasi linfatica si basa sugli stessi principi già enunciati per gli altri segmenti (sutura, legature, derivazioni linfo-venose).

Bibliografia

- Arnulf G., *Chirurgie des lymphatiques*, in *Nouveau traité de technique chirurgicale*, V, 1970, Masson, Paris, p. 605.
- Battezzati M., Donini I., *Il sistema linfatico nella pratica clinica*, 1967, Piccin, Padova.
- Cevese P. G., Vecchioni R. et al., *Surg. Gynec. Obstet.*, 1975, 6, 957.
- Kinmonth J. B., *The Lymphatics*, 1972, Arnold, London.
- Ross J. K., *Thorax*, 1961, 16, 12.
- Rusznayak I., Foldi M., Szabo G., *Lymphatics and Lymph Circulation. Physiology and Pathology*, 1967, Pergamon, London.

Servelle M., *J. Cardiovasc. Surg.*, 1963, 4, 702.
 Vecchioni R., Cordiano C., D'Amico D., *Il chilotorace*, 1973, Piccin, Padova.
 Yoffey J. M., Courtice F. C., *Lymphatics, Lymph and the Lymphomyeloid Complex*, 1970, Academic Press, New York.

GIULIANO DADDI

DOUGLAS, CAVO DEL

Sin.: tasca del Douglas; sfondato del Douglas; seno o cavo rettovescicale (nel maschio); seno o cavo rettouterino (nella donna); *excavatio recto-vesicalis*; *excavatio recto-uterina*. - *F.* *cul-de-sac de Douglas*. - *I.* *Douglas' pouch*; *rectovesicalis pouch*. - *T.* *Douglasscher Raum*; *Excavatio rectovesicalis*. - *S.* *bolsa de Douglas*; *fondo de saco de Douglas*; *pliegue semilunar de Douglas*.

Tale formazione si costituisce per la riflessione del peritoneo, dalla faccia anteriore del retto, sulla faccia posterosuperiore della vescica (nel maschio) e sulla parete posteriore dell'utero e della vagina, nella sua parte superiore (nella femmina).

Vi si distingue una parte superiore, *atrio*, e una inferiore, *fondo o tasca del Douglas propriamente detta*. Questa porzione è limitata lateralmente, nel maschio, da 2 pieghe peritoneali semilunari, *pieghe rettovescicali*, tese tra il retto e la vescica, contenenti i muscoli rettovescicali; nella femmina, dalle alte e resistenti *pieghe rettouterine*, tese tra il retto e l'utero e contenenti i muscoli rettouterini e i legamenti uterosacrali, insieme con piccoli vasi e nervi. Alla base di dette pliche decorrono l'uretere e l'arteria vescicale inferiore e, nel maschio, anche il tratto prossimale del condotto deferente. Al fondo del cavo del Douglas si inserisce, nell'uomo, il margine superiore della *fascia prostatoperitoneale o rettovescicale*, rappresentata nella donna dalla *fascia rettovaginale*.

Il c. del D. è il punto più declive della cavità peritoneale ed ha grande importanza dal punto di vista semeiologico e clinico, specialmente nella femmina.

Il fondo del c. del D. ha una situazione diversa secondo il sesso e l'età.

Nel maschio adulto, a vescica vuota, corrisponde alla base delle vescichette seminali, all'altezza della 1 vertebra coccigea, 10-12 mm sopra la base della prostata, a 5-6 cm dall'ano. Quando la vescica ed il retto sono pieni, il fondo del c. del D. risale in alto e la distanza dall'ano raggiunge i 7-10 cm. Nella femmina è a 6-7 cm dall'ano; nel bambino e nel neonato il fondo discende ancora più in basso, avvicinandosi ai piani perineali con i quali, nel feto, è a contatto. Per un progressivo processo di coalescenza

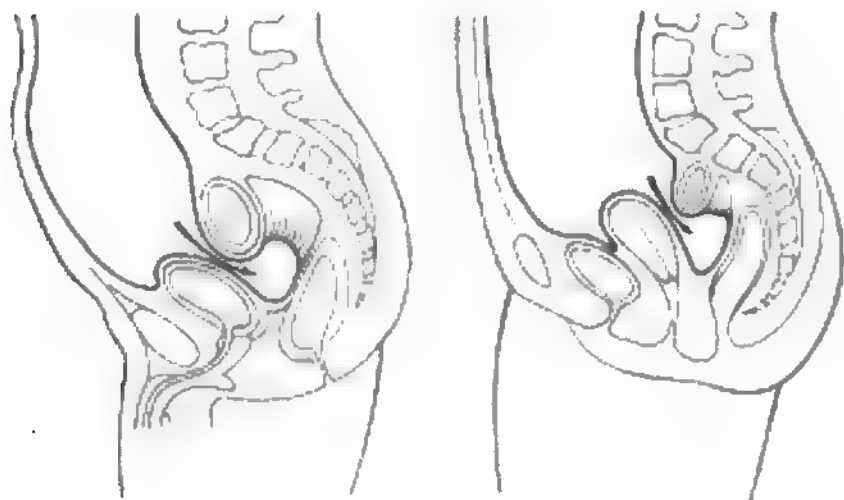


Fig. 1. C. del D. nell'uomo (a sinistra) e nella donna (a destra).

dal basso all'alto avviene l'obliterazione della parte inferiore del c. del D. Nel c. del D., normalmente vuoto, possono essere contenute anse dell'intestino tenue e del colon sigmoideo. Nella donna, talvolta, specialmente nelle pluripare, sia l'ovaio che la parte laterale della tromba uterina possono, per un eccessivo allungamento dei mezzi legamentosi, spostarsi in basso e raggiungere il fondo del c. del D., e ivi stabilire aderenze e simulare un tumore.

Dati i rapporti che il c. del D. contrae con i numerosi citati organi e le possibili molteplici affezioni di quelli, si spiegano i processi patologici di esso (ad es. pelvipertitoniti) e la raccolta in esso di versamenti sanguigni (ematoceli, ad es. in seguito a rottura di gravidanza tubarica), o sierosi, o purulenti (dovuti, ad es., a salpingovariti). Tali raccolte, sporgenti nel fornice vaginale posteriore, sono facilmente aggredibili per via vaginale (colpotomia). Poiché la faccia posteriore dell'utero è in rapporto col retto, mediante il c. del D., è possibile raggiungerla facilmente, con l'esplorazione rettale.

Nella donna è possibile la visualizzazione delle strutture pelviche mediante un sistema ottico inserito, attraverso il fornice vaginale posteriore, nel c. del D. (v. CULDOSCOPIA).

CURZIO MARIART

DOVER, POLVERE DEL

Sin.: polvere composta di oppio e ipecacuana. - *F.* *poudre de Dover*. - *I.* *Dover's powder*. - *T.* *Doversches Pulver*. - *S.* *polvo de Dover*.

La polvere del Dover è una miscela contenente in 100 g: 10 g di oppio (v.) in polvere, 10 g di radice di ipecacuana (v.) polverizzata, 80 g di lattoso (v.). Essa contiene, quindi, il 10% di oppio, pari all'1% di morfina (v.).

Si usava come espettorante e come calmante delle tossi stizzose, nelle forme bronchiali acute e croniche, a dosi di 0,1 ÷ 0,2 g più volte al giorno. L'azione espettorante della p. del D. è dovuta ai principi attivi dell'ipecacuana (emetina (v.)); quella antitossigena, principalmente alla codeina (v.), morfina, e altri alcaloidi fenantrenici dell'oppio.

La p. del D. si impiega oggi molto raramente.

RED.

DOWN, SINDROME DI

Definizione

La sindrome di Down, chiamata più comunemente mongolismo, è una condizione polimalformativa determinata da una ben definita e specifica aberrazione cromosomica, la trisomia 47, + 21.

Cenni storici

Per la sua elevata incidenza e le inconfondibili caratteristiche somatiche si ritiene che la s. di D. sia stata conosciuta dai tempi più remoti; tuttavia risalgono solo al secolo scorso le prime descrizioni cliniche (Esquirol, 1838; Seguin, 1846-1866). Langdon Down pubblicava nel 1866 una classificazione tutta personale e arbitraria delle idiozie, che suddivideva in *negroide*, *etiopica*, *mongoloide*, *nordamericana* e *malese*. Di queste, solo la *mongoloide* ha avuto fortuna. Oltre a definire le caratteristiche cliniche dei mongoloidi, il Down ne segnalava la grande frequenza tra i deficienti mentali e la notevole rassomiglianza tra di loro, tanto che « è difficile credere che non siano tutti figli degli stessi genitori ».

Il 1959, con la scoperta del cariotipo della s. di D. (Lejeune e coll.), è l'anno che ha segnato sia la chiarificazione nella sua vera essenza della sindrome del mongolismo, sia la nascita di un nuovo capitolo della medicina: la patologia cromosomica.

Frequenza

Il mongolismo è tra le sindromi malformative che compaiono con maggiore frequenza: 1 su 500-600 nati, secondo le statistiche dei vari paesi. Non vi è una netta predilezione di sesso.

Genetica

La s. di D. si suddivide, dal punto di vista genetico, in due forme, una sporadica e una familiare.

Per quella *sporadica*, che peraltro è la più comune, sono state invocate varie cause capaci di determinare o di favorire la non-disgiunzione cromosomica al momento della meiosi. La presenza nei genitori e nei consanguinei di alcuni segni tipici del mongolismo (deficit psichico, occhi mongoloidi, epicantero, lingua scrotale, piega palmare trasversale unica, anomalie dei dermatoglifi) richiama da circa un secolo l'attenzione degli studiosi e permette di sospettare una dipendenza poligenica della sindrome (Vignetti e Ferrante). L'età avanzata della madre (e forse anche dei genitori materni) svolge il ruolo predisponente più importante e certo. Secondo Carter l'incidenza del mongolismo nei figli di donne di età compresa tra i 40 e i 44 anni è dell'1% e di età superiore ai 45 anni dell'1,8%; secondo la nostra casistica ca. il 60% dei bambini mongoloidi erano nati da madri di età superiore ai 35 anni, mentre solo il 20% da madri di età inferiore ai 30 anni. Negli ultimi anni si è osservata pure un'elevata incidenza nei figli di madri adolescenti o comunque di età inferiore a 20 anni.

Mentre non è stato accertato se le radiazioni ionizzanti e le malattie virali possano avere un ruolo di concausa o di fattore determinante la non-disgiunzione, la coesistenza di malattie con autoanticorpi o di semplici turbe immunologiche, che non raggiungono il grado di vera malattia, sembra che siano espressione o forse condizione per il verificarsi dell'aberrazione cromosomica, a carico sia degli autosomi che dei gonosomi. La maggiore attenzione degli studiosi è stata attratta dai disturbi autoimmuni della tiroide (Fialkow, 1964; Burgio e coll., 1966).

Pare infine che anche la ritardata fecondazione dell'uovo e i fattori ambientali possano avere una qualche

importanza nel predisporre alla non-disgiunzione. In base a numerose osservazioni personali mi pare di poter affermare che più frequentemente che nella popolazione normale uno dei genitori del bambino mongoloide, pur avendo un cariotipo normale, presenta un'elevata percentuale di frammentazioni cromosomiche e di mitosi morfologicamente non perfette; non ho mai notato tuttavia una predisposizione specifica per i cromosomi di questa o di quella coppia nelle diverse cellule esaminate. Probabilmente questa instabilità cromosomica, determinata geneticamente, predispone alla non-disgiunzione. L'albero genealogico della fig. 1 è un tipico esempio di tale comportamento: da un reperto di semplice aumentata incidenza di frammentazioni cromosomiche, presente nella nonna dei due propositi e in altri consanguinei, si è passati a un mosaicismismo (46/47, + 21) nel padre, fisicamente e intellettualmente normale, e infine a due bambini mongoloidi con trisomia 21, di cui uno già deceduto per cardiopatia congenita.

Citogenetica

Ca. il 90% dei soggetti affetti da s. di D. hanno un cariotipo con 47 cromosomi, anziché 46, per la presenza di tre cromosomi 21 in luogo di 2 (47, + 21, fig. 2). In ca. il 4-5% tale cariotipo esiste solo in una parte delle loro cellule, mentre le rimanenti sono del tutto normali (mosaicismo). Il cariotipo del restante gruppo di mongoloidi è costituito da 46 cromosomi, ma uno o del gruppo D (13-15) o del gruppo G (21-22) ha una morfologia anomala, in quanto formato dalla sua fusione con un 21 (traslocazione D/G o G/G), per cui il cariotipo si definisce nel seguente modo: 46, — D, + t(Dq Gq) oppure 46, — G, + t(Gq Gq) (fig. 2, al centro e a destra). Sono stati inoltre segnalati rari casi di mongolismo familiare dovuti ad altri meccanismi e rimaneggiamenti cromosomici, quali l'inversione pericentrica, la presenza di un cromosoma trisomico deletto o di un frammento mal definibile (trisomia parziale) e infine alcune osservazioni di mosaicismi con più linee cellulari (normale/47 + 21/48 + 21, fig. 3). Le forme con traslocazione sono ereditarie.

Per quanto riguarda il mosaicismismo, lo zigote può all'inizio avere un corredo cromosomico normale o può già essere trisomico. Come è noto (v. anche: GENETICA; MOSAICISMO), i principali meccanismi di formazione di un mosaicismismo sono la non-disgiunzione mitotica e il ritardo dell'anafase. Nel caso dello zigote normale la non-disgiunzione deve avvenire non alla prima divisione ma in una delle successive. Non vi è rapporto tra percentuale di cellule trisomiche presenti nei linfociti o nei fibroblasti e grado della sintomatologia, particolarmente delle possibilità intellettive. Attualmente sono disponibili nuove tecniche di marcatura cromosomica attraverso le quali è possibile distinguere con sicurezza i vari elementi del cariotipo ed è inoltre possibile evidenziare le alterazioni all'interno di ogni elemento, anche in quei casi in cui sia conservata la normale morfologia ed apparente identità della coppia (bande Q, G, R, C, ed effetto BUDR [bromo-deossiridina]). La percentuale di portatori di traslocazioni nella popolazione apparentemente normale sembra notevolmente più elevata di quanto si riteneva poiché le tecniche più recenti riescono a svelare alterazioni minime nell'ambito dei cromosomi che mantengono grossolanamente una morfologia normale.

In alcuni rari casi il soggetto mongoloide è contemporaneamente affetto da un'altra turba cromosomica, particolarmente riguardante i cromosomi del sesso, dando origine a una complessa sindrome malformativa dovuta all'interazione cromosomica. Le osservazioni più frequenti

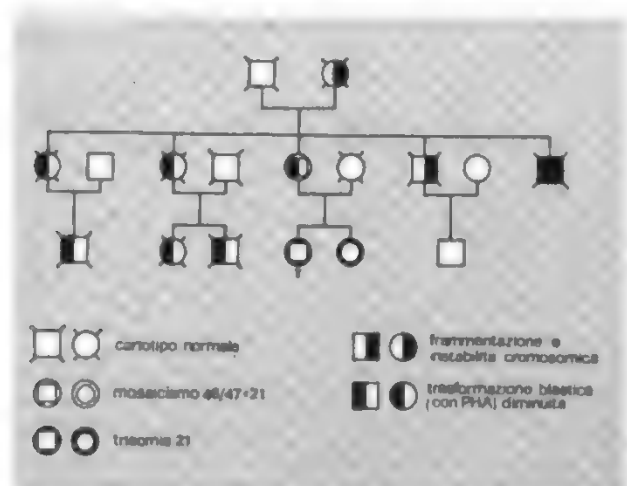


Fig. 1. Albero genealogico della famiglia M-M. Si osservi la presenza delle seguenti caratteristiche: in numerosi membri della famiglia diminuita capacità del linfocita alla trasformazione blastica in coltura con fitoemmaglutina (PHA); in altri o negli stessi membri aumentata incidenza di frammentazioni cromosomiche (instabilità cromosomica); il mosaicismismo 46/47, G + 21 in un soggetto di aspetto e intelligenza normali e infine nei suoi due figli la trisomia 21 con la s. di D. completa (il maschio è deceduto per una grave cardiopatia congenita).

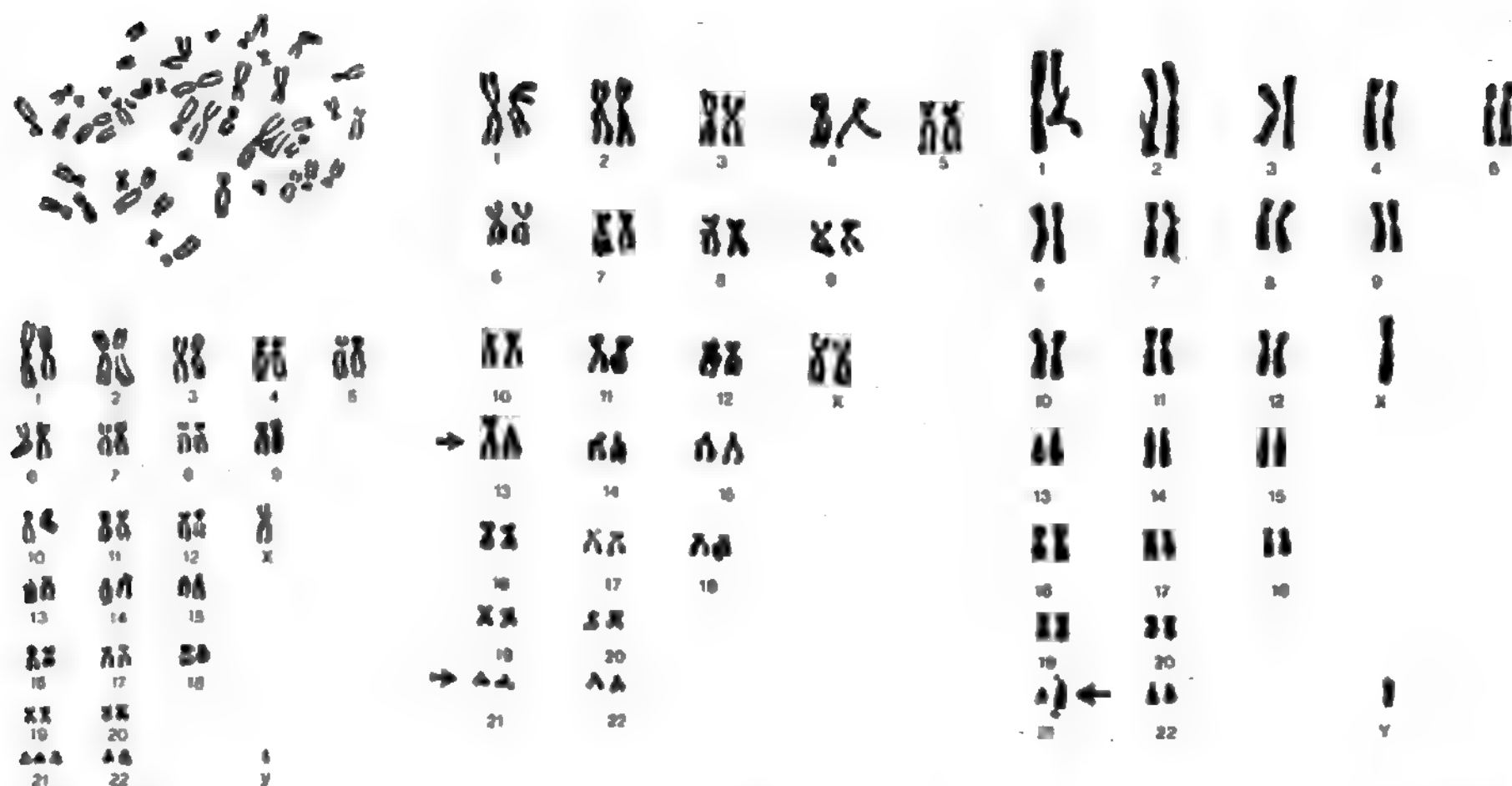


Fig. 2. *A sinistra*: cariotipo caratteristico della s. di D. in soggetto di sesso maschile (47, G + 21). *Al centro*: cariotipo di bambina affetta da s. di D. con traslocazione D/G [46, D—, t(Dq Gq) +]. *A destra*: cariotipo di soggetto mongoloide, di sesso maschile, con una rara traslocazione G/G in cui le braccia lunghe dei due cromosomi G interessati sono unite per le loro estremità terminali anziché al centromero. (Osservazione Massimo e Vianello).

riguardano le associazioni con la sindrome di Klinefelter e con la sindrome del triplo-X. Il problema genetico della s. di D. va affrontato in modo diverso se si tratta di una forma sporadica o di una forma ereditaria. A tale scopo è opportuno eseguire le ricerche cromosomiche anche nei genitori sani ed estenderle ad altri familiari, qualora uno dei genitori risultasse portatore.

Per varie ragioni, eugenetiche, sociali, etc., è importantissimo individuare i portatori di un'anomalia cromosomica e metterli al corrente dei gravi rischi che corre la loro progenie.

I portatori sani sono in genere dei traslocati, il cui cariotipo è composto da 45 cromosomi, ma con uno, D o G, di morfologia anomala, in quanto risultante dalla sua fusione o meglio traslocazione con un 21. Se si tratta di una traslocazione G/D, si osserva la monosomia 21 e uno dei cromosomi 14 submetacentrico, costituito dalle braccia lunghe (q) del cromosoma 14 e del 21 mancante; più raramente il 21 può traslocare su un altro cromosoma D. Se il padre è traslocato, il rischio di avere un figlio mongoloide va dal 2 al 5%, se è la madre questo è invece del 6-20%. Se si tratta invece di una traslocazione G/G uno dei tre cromosomi del gruppo G ha l'aspetto dell'isocromosoma, costituito dalla fusione a livello del centromero dei bracci lunghi dei due acrocentrici pressoché identici, che potrebbe essere confuso con un 16 o con un 19-20 se non viene eseguita la ricerca delle bande, che permette di evidenziare il cromosoma nei suoi dettagli. In tale caso il rischio di avere un figlio mongoloide è pressoché totale. In ambedue questi casi il portatore della grave aberrazione è sano perché vi è perfetto equilibrio nel suo materiale genico. I figli di un genitore traslocato G/D potranno in pratica avere i tre seguenti cariotipi: con 46 cromosomi normali; traslocato, portatore sano, con 45 cromosomi; traslocato, mongoloide, con 46 cromosomi. Le restanti possibilità teoriche non potrebbero dare esito a gameti vitali.

Il portatore con mosaicismo (46/47, + 21) è molto raro ma non impossibile. Ca. il 50% dei suoi figli saranno mongoloidi.

Se si tratta invece di genitori con cariotipo normale il rischio di avere un secondo figlio mongoloide è basso, ca. il 2-3%, ossia il doppio di quello di una coppia normale, ma cresce col crescere dell'età della madre e con quei fattori già precedentemente elencati, che favo-

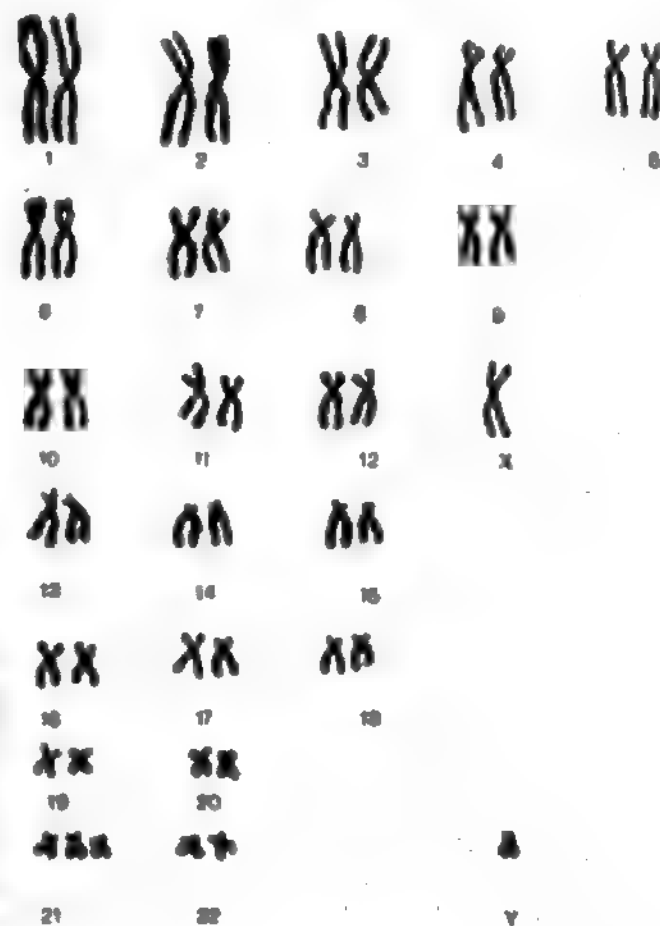


Fig. 3. Cariotipo di soggetto mongoloide di sesso maschile con mosaicismo 46/47, G + 21. È riprodotto in figura solo il cariotipo con trisomia del cromosoma 21.



Fig. 4. Aspetto del volto e della nuca di un neonato immaturo affetto da s. di D. con trisomia 21. Si può osservare inoltre nella mano sinistra la piega palmare trasversale unica.

riscono o predispongono alla non-disgiunzione, tra cui l'instabilità cromosomica e la presenza di una condizione di autoimmunizzazione tiroidea.

Nel tentativo di scoprire quali geni siano sistemati sui cromosomi 21 e di costruire così la loro mappa sono state indagate varie attività enzimatiche nei trisomici. La fosfatasi alcalina sierica nel mongoloide è spesso aumentata. La leucosolfatasi alcalina è aumentata con un rapporto di 3 a 2 rispetto ai valori normali. La galattosomono-fosfatouridiltransferasi del sangue è aumentata con lo stesso rapporto di 3 a 2. La fosfofruttochinasi è aumentata del 50%. Il metabolismo del triptofano è accelerato e alterato; la serotonina ematica è scarsissima. Sembra che queste alterazioni siano legate all'accorciamento della vita media dei leucociti. Inoltre nel mongoloide si manifesta un precoce declino della funzionalità dei linfociti T svedibile con la diminuzione della blastogenesi e della capacità di legare globuli rossi di montone (E-rosette).

Circa in un terzo dei bambini mongoloidi l'antigene Au è positivo, per ragioni non ancora chiaramente individuate.

Sintomatologia

Il soggetto mongoloide presenta caratteristiche somatiche tali da permetterne l'immediato riconoscimento da parte non solo di specialisti ma anche di profani, che abbiano avuto l'occasione di osservarne in precedenza uno. Alle caratteristiche somatiche si associa il difetto mentale, costante, anche se di grado più o meno grave. La *facies mongoloide* presenta le caratteristiche seguenti: forma rotondeggiante e paffuta; cranio microbrachicefalo, quasi sferoidale, con base appiattita; fronte *bombée*; naso piccolo con radice appiattita e narici allargate; occhi del tutto tipici della sindrome, con rima palpebrale sottile e obliqua verso l'alto e l'esterno, con epicanto completo nel lato mediale; spesso ipertelorismo, iride con macchie biancastre (di Brushfield); zigomi alti, a volte arrossati; bocca piccola con labbra di aspetto carnoso ma molli e ipotoniche, con cicatrici, ragadi e fissurazioni per processi infiammatori frequentissimi; lingua voluminosa, spesso protrusa, scrotale; palato ogivale; gengive arrossate, a volte ipertrofiche e infiammate; dentizione ritardata e irregolare, denti fragili e cariati; orecchie impiantate di solito normalmente, a volte più in basso, con padiglione

molto semplice, male orlato, con conca di forma irregolare; nuca larga e piatta, con tessuto cutaneo e sottocutaneo così largo da ricordare il collo del gatto (Cislaghi, 1941); fig. 4.

Il *corpo* del mongoloide è tozzo e goffo: il tronco è normale ma la pelle è flaccida e arida, l'addome è voluminoso, ipotonico con diastasi dei muscoli retti e frequentemente ernia ombelicale.

Gli *arti* sono corti, tozzi con acromicria e modesto ritardo dell'ossificazione. La *mano* è piccola, larga, tozza, carnosa e rugosa; in particolare sono poco sviluppati e corti i metacarpi e le falangi. Le dita sono inoltre abdotte dall'indice, il 5° dito presenta una clinodattilia. Le pliche cutanee sono caratteristiche: quasi costantemente si osserva la piega palmare trasversale, denominata anche linea delle 4 dita o linea scimmiesca, che suddivide il palmo della mano in due zone, una prossimale e una distale. I dermatoglifi richiedono una breve trattazione a parte. I piedi sono corti e larghi; vi è un ampio spazio tra il 1° e il 2° dito.

Le *malformazioni cardiache* si riscontrano in ca. il 40% dei mongoloidi nati vivi e sono responsabili della loro elevata mortalità nel 1° anno di vita. Si tratta nella maggior parte dei casi di *shunts* da sinistra a destra: canale atrioventricolare comune (che fa parte degli *endocardial cushion defects*) per persistenza dell'*ostium primum*, pervietà alta del setto interventricolare e anomalie delle valvole mitrale e tricuspidale (ca. nel 35-40% dei mongoloidi cardiopatici); comunicazione interventricolare (33%); persistenza del dotto arterioso (10%); comunicazione interatriale isolata, per lo più per persistenza dell'*ostium primum*; tetralogia di Fallot, etc.

Più rare sono le malformazioni a carico di altri organi o apparati: atresie intestinali, soprattutto del duodeno; pancreas anulare; ernie diaframmatiche; malformazioni dell'apparato urogenitale, quali idronefrosi, megauretere, criptorchidismo con testicoli con caratteri infantili; labbro leporino con palatoschisi, etc.

Lo *scheletro* presenta alcune alterazioni tipiche della sindrome. Il ritardo dell'ossificazione e dell'accrescimento è evidente anche a carico del cranio e delle ossa facciali, che restano ipoplasiche; ritardata e diminuita è la pneumatizzazione dei seni paranasali. A carico del bacino esiste una notevole diminuzione dell'angolo acetabolare,

che va da valori normali di 25-28° a ca. 14-15°, e dell'angolo iliaco che passa da medie normali di ca. 56° a medie di 42° (Caffey). Tali alterazioni sono già presenti nell'età neonatale e talvolta sono importanti al fine di indirizzare la diagnosi. Sono inoltre evidenti le alterazioni degli arti che provocano un ipoevolutismo, a volte nanismo, con acromicria.

L'*ipotonìa generalizzata* e la *lassità legamentosa* conferiscono al mongoloide un aspetto da *clown* del tutto caratteristico; concorrono a ritardare ulteriormente l'apprendimento dei vari movimenti e posture, che avviene normalmente nei primi 2 anni di vita.

La *cute* è anelastica, ruvida, secca, desquamante, a volte furfuracea, rugosa nel bambino più grande e nell'adulto. Le *mucose* sono parimenti anelastiche, facilmente infiammate; tali processi, evidenti soprattutto a carico degli occhi (blefariti e congiuntiviti), delle labbra e delle gengive, delle narici, possono dare luogo a fissurazioni, ragadi e retrazioni cicatriziali. Sono colpiti frequentemente anche i tessuti periungueali, con esito nell'ispessimento delle *unghie*. Pure i *capelli* sono secchi e fragili.

Riguardo ai *dermatoglifi* (v. MANO), oltre alla piega trasversa unica, già segnalata, la quale sostituisce le due pieghe che normalmente attraversano il palmo della mano obliquamente, si notano le seguenti anomalie: il triradio assiale si trova in posizione 1'' mediopalmare con angolo atd ampio. Sull'eminenza ipotenare le anse hanno un decorso con apertura verso l'esterno. Le creste papillari, che si dipartono dalla base delle dita e che hanno nel soggetto normale un decorso obliquo verso il lato mediale e in senso prossimale, presentano un orientamento trasversale (fig. 5). Il 5° dito ha quasi in tutti i casi una

sola piega flessoria. Tali segni e particolarmente la piega palmare trasversa si ritrovano nelle scimmie inferiori (Lejeune e Turpin, 1954).

Il mongoloide presenta una particolare *suscettibilità alle infezioni*, soprattutto dell'apparato respiratorio, della cute e delle mucose. A queste sarebbe dovuta la neutrofilia che è quasi costante in questi soggetti.

Turpin e Bernyer (1947) segnalavano per primi che il mongoloide presenta una deviazione a sinistra della formula di Arneith, ossia un aumento rispetto alla norma dei metamielociti e dei granulociti con poche segmentazioni nucleari. Tale reperto è probabilmente una caratteristica genetica ed è stato generalmente confermato.

Ca. il 2% dei soggetti affetti da s. di D. nel corso della loro vita ammalano di *leucemia acuta*, frequenza questa di 10-20 volte superiore al normale. Si tratta di solito di leucemia linfoblastica acuta, più raramente di leucemia mieloblastica acuta, presente quasi esclusivamente come forma congenita; eccezionali la monocitica e le leucemie croniche. Turpin e Lejeune hanno sospettato che il cromosoma 21 possieda geni per il controllo della leucogenesi e che la loro trisomia favorirebbe la comparsa di leucemia acuta, mentre il loro difetto, quale si ha nel cromosoma Ph₁, condizionerebbe la leucemia mieloide cronica.

Lo *sviluppo somatico* del mongoloide è rallentato e raggiunge dimensioni inferiori alle normali nell'età adulta; tuttavia raramente si manifesta un vero nanismo.

Lo *sviluppo sessuale* è parimenti ritardato, più per il maschio che per la femmina. Nella letteratura si conoscono 11 femmine divenute madri con un totale di 13 gravidanze, di cui una gemellare; 5 dei 13 bambini nati

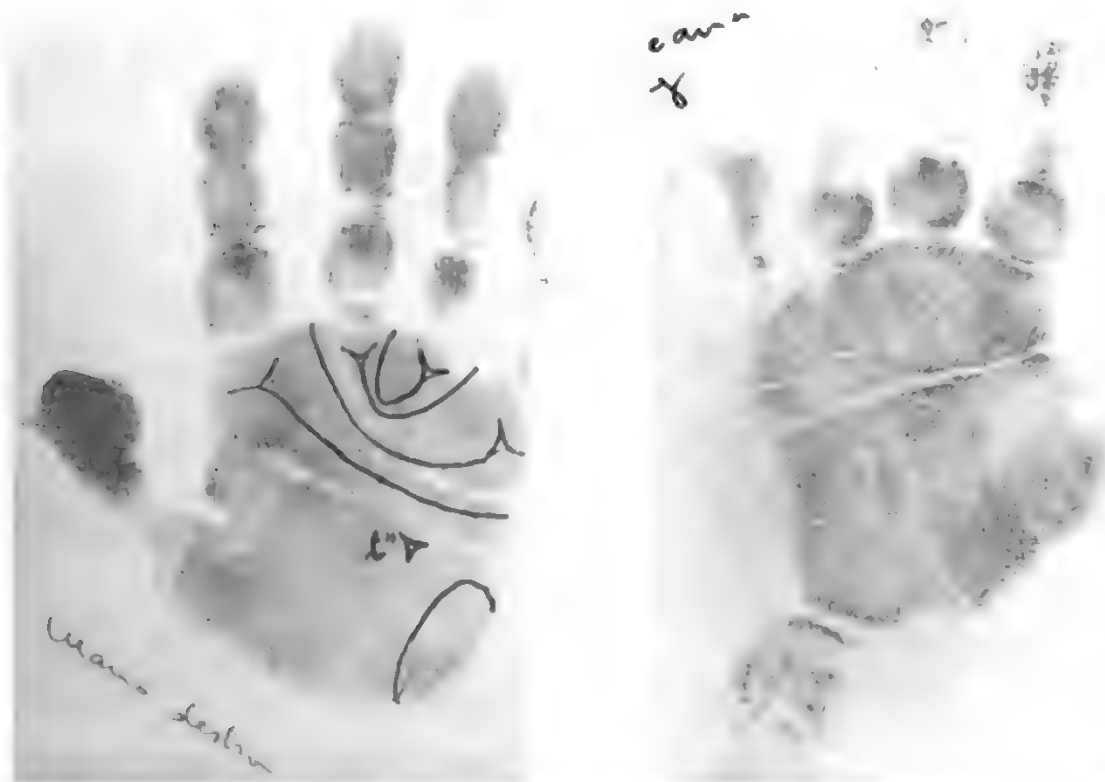


Fig. 5. Dermatoglifi di un bambino mongoloide di 7 anni. Si possono osservare: piega palmare trasversa unica nella mano sinistra, triradio assiale in posizione 1'', decorso delle anse dell'eminanza ipotenare con apertura all'esterno, decorso trasversale delle creste papillari.

DOWN

vivi erano mongoloidi (Turpin e Lejeune, 1965). Non sono riferiti casi di paternità.

Lo sviluppo psicomotorio è costantemente ritardato. L'ipotonia, che è sempre di grado notevole nel bambino della prima infanzia, aggrava e rallenta ulteriormente le varie acquisizioni motorie che segnano lo sviluppo intellettuale dei primi anni di vita. Tuttavia il ritardo si rende più manifesto nel bambino della 2ª e della 3ª infanzia. In queste età, nella maggior parte dei casi, il Q. I. è ca. 50. L'età mentale media che viene raggiunta nell'adulto è di ca. 11 anni. Esistono tuttavia bambini con difetti così gravi da essere considerati idioti, con Q. I. di 20-30, e altri, con Q. I. di ca. 70-75, capaci, se ben istruiti e stimolati, di frequentare con buon profitto le scuole differenziali, di ottenere un discreto grado di autonomia e l'acquisizione di un lavoro manuale.

L'andatura del mongoloide è goffa; il linguaggio è elementare e viene acquisito con ritardo. La voce è in ogni caso rauca, dovuta a ipoplasia e imperfezioni della laringe e delle corde vocali, a cui si associano un'anormale ristrettezza delle vie aeree superiori con ipertrofia delle vegetazioni adenoidi. Nel maschio adulto, per l'ipogenitalismo, si può conservare il timbro eunucoide.

Il carattere è docile e gaio, sebbene possano manifestarsi improvvise crisi di collera. Per la loro affettuosità, la docilità e l'attaccamento ai familiari, agli insegnanti o a coloro che li accudiscono, sono di solito ben voluti e non creano gravi problemi assistenziali, anche nelle collettività. Amano la musica, soprattutto ritmata.

Il problema della scolarità e dell'inserimento nella vita sociale del mongoloide è comunemente sentito dal pediatra, dal neurologo, dallo psicologo e dalle famiglie; questo problema in Italia è stato più volte affrontato ma per ora non è sufficientemente risolto. Il mongoloide, per la sua spiccata pigrizia, se non è adeguatamente stimolato e istruito, si riduce progressivamente a condurre una vita quasi solo vegetativa: sono numerosi questi esempi negli istituti per minorati psichici. È da tenere presente inoltre che la capacità di apprendimento del mongoloide, sebbene modesta e rallentata in confronto al soggetto normale, continua fin verso i 20 anni, a differenza di quanto si osserva nei deficienti mentali per altre cause.

Prognosi

Per la frequente presenza di una grave cardiopatia congenita, per la marcata suscettibilità alle infezioni e per gli scarsi poteri di difesa, ca. l'80% dei mongoloidi decede entro i primi 5 anni di vita; il 2% muore per leucemia. Ca. il 20% raggiunge l'età adulta: di questi una buona percentuale potrebbero ottenere l'autonomia ed essere inseriti in qualche modo nella vita sociale.

Terapia

Negli ultimi anni l'impiego di antibiotici e di chemioterapici per combattere le complicazioni infettive, che frequentemente colpiscono i mongoloidi, di polivitaminici e dei cosiddetti ricostituenti, ha notevolmente migliorato la prognosi della s. di D.

Nessun trattamento farmacologico ha finora dato risultati sensibili per migliorare la capacità intellettuale dei soggetti affetti da s. di D.

Merita sottolineare solo il 5-OH-triptofano da impiegare continuativamente fin dalla nascita (Rosner e coll., 1965) e che, riducendo l'ipotonìa e l'iporiflessia, migliora le possibilità dell'apprendimento motorio e forse anche di quello psichico del bambino mongoloide.

Il trattamento rieducativo deve essere iniziato precocemente, non oltre i 3 anni di vita (De Toni), e deve essere

protratto fin quasi all'età adulta. È opportuno che sia condotto in asili, scuole elementari e scuole professionali apposite, da personale specializzato. In questo modo, sfruttando le doti tipiche del mongoloide, quali la docilità, la compiacenza, la tendenza all'imitazione, si potranno ottenere i risultati più brillanti e l'inserimento di buona parte di questi malati nella vita sociale.

Bibliografia

- Bazelon M., Paine R. S. et al., *Lancet*, 1967, I, 1130.
Burgio R. G., Severi F. et al., *Lancet*, 1966, I, 497.
Fialkow P. J., *Lancet*, 1964, I, 474.
Gautier M., *Le mongolisme*, in *Pédiatrie*, 1, 4002 T 50, 1963.
Encyclopédie médico-chirurgicale, Ed. Techniques, Paris.
Lejeune J., Lafourcade J., Berger R., *Les aberrations autosomiques*, in *XX Congr. des Pédiatres de Langue Française*, Nancy, sept. 1965, III, p. 150.
Massimo L., Gemme G. et al., *Acta Genet. Med. (Roma)*, 1966, 15, 208.
Massimo L., Borrone C. et al., *Helv. Paediat. Acta*, 1967, 22, 193.
Richards B. W., *J. Ment. Defic. Res.*, 1969, 13, 66.
Sansone G., *Genetica umana*, 1969, Minerva Medica, Torino, p. 237.
Turpin R., Lejeune J., *Sém. Hôp. Paris*, 1953, 29, 3955.
Turpin R., Lejeune J., *Les chromosomes humains*, 1965, Gauthiers-Villars, Paris.
Vignetti P., Ferrante E., *La trisomia 21*, in *I Relaz. «Le sindromi autosomali»*, 33º Congr. Ital. Pediat., Pisa ott. 1969, I, p. 80.

LUISA MASSIMO

DOXAPRAM: v. ANALETTICI (I, 1602).

DOXICICLINA: v. TETRACICLINE.

DRACUNCULOSI

Sin.: dracontiasi. - F. *dracunculose*, *dracontiasse*. - I. *dracontiasis*, *dracunculosis*, *dracunculiasis*. - T. *Drakontiasis*, *Drakunkulose*. - S. *dracunculosis*, *dracontiasis*.

Parassitosi determinata dalla presenza nel corpo umano di *Dracunculus medinensis* Gallandant, 1773, nematode della famiglia *Dracunculidae*. La malattia, causata dalla femmina del verme, è nota fin dall'antichità. Del suo agente si hanno ripetute citazioni in autori greci (Agatarchide di Cnido [II sec. a. C.] lo chiamò per primo *drakòntion* 'piccolo drago', donde Linneo, 1758, fece il calco lat. scient. *Dracunculus*, dello stesso significato, e donde il nome di *dracontiasi*), latini, persiani, arabi: e con esso va anche probabilmente identificato «il verme di fuoco» di cui secondo la Bibbia (Num., XXI, 6) soffrirono gli Ebrei nel loro viaggio nel paese di Edom.

D. medinensis è uno dei più grandi nematodi. Per le femmine gravide vengono date lunghezze da 70 a 120 cm per una larghezza di 0,9-1,7 mm; ma esemplari estratti chirurgicamente dall'uomo nel Pakistan dopo che erano emersi dalla cute misuravano 55-80 cm × 1,7-2 mm; gli esemplari che si ottengono da animali da esperimento sono inoltre sempre più piccoli: 30-60 cm × 1,2 mm dal rhesus (*Macaca mulatta*), 28-53 cm × 1 mm dal cane. La femmina gravida costituiva fino a non molto tempo fa la sola forma ben descritta: essa è simile a una corda di violino, biancastra, con estremità cefalica cupuliforme dotata di un ispessimento cuticolare, al cui centro si apre la bocca triangolare, su cui si trovano internamente due coppie di papille, una ventrale e una dorsale, ed esternamente altre quattro coppie di papille laterali; il corpo è praticamente riempito da un doppio utero stipato di larve di primo stadio, la vulva e l'ano sono atrofizzati. Le infestazioni in animali da esperimento hanno reso disponibili esemplari a vario stadio di sviluppo da cui si sono avuti altri dettagli morfologici: le femmine immature presentano un esofago lungo 10-40 cm, hanno l'apertura vulvare a circa metà del corpo, papille cefaliche interne talora separate. Il maschio di *D. medinensis* è stato repertato una sola volta nell'uomo, nel 1892, e di esso si sapeva solo che era lungo

4 cm; la completa descrizione si è avuta grazie alle infestazioni sperimentali: lungo 12-29 mm e con larghezza massima di 0,4 mm, ha estremità cefalica simile a quella della femmina, esofago lungo poco più di un terzo del corpo, ano a 250 μ dall'estremità posteriore, coda avvolta a spirale con 3-6 paia di papille preanali e 4-6 paia di papille postanali, fasmidi laterali, due spicole subeguali di 490-730 μ , *gubernaculum* lungo 120 μ .

Le femmine gravide si trovano nel tessuto sottocutaneo, di preferenza degli arti inferiori, in una specie di tunnel rivestito da una sottile guaina fibrosa entro la quale possono muoversi; mediante emissione, si ritiene, di sostanze tossiche da parte dell'estremità cefalica esse determinano la formazione prima di una tumefazione edematosa, poi di una vescicola che entro 2-3 giorni si ulcera consentendo l'uscita della testa del verme. Quando questa venga a contatto con l'acqua fredda, violente contrazioni del verme spingono l'utero in avanti, la cuticola si rompe, parte dell'utero prolassa e, aprendosi, libera, in una goccia di liquido lattescente, migliaia di larve di primo stadio. Tali larve misurano $500-760 \times 15-30 \mu$, hanno cuticola striata con anulazioni, una coda lunga e appuntita, tubo digerente completo, papille cefaliche come nell'adulto ma con le interne separate, un dente dorsale. È stato stimato che ogni femmina contenga ca. 3 milioni di larve e, in base ad osservazioni su 5 pazienti in Nigeria, Muller ha calcolato in 557.600 il numero medio di quelle emesse al primo contatto con l'acqua.

Le larve di primo stadio vengono ingerite da piccoli crostacei copepodi del genere *Cyclops*, attratti dai loro movimenti; dallo stomaco, in 1-4 h a seconda della temperatura, esse passano attivamente nell'emocele ove, con due mute, in 12-14 giorni alla temperatura di 25 °C, raggiungono lo stadio infestante o larva di 3° stadio; questa si presenta lunga 240-600 μ e larga 12-23 μ , ha una breve coda in genere bifida, esofago con porzione anteriore ghiandolare, abbozzo genitale, ano a 20-67 μ dall'estremità caudale. Lo sviluppo nel *cyclops* si arresta sotto i 19 °C, ma riprende quando la temperatura si alza. Almeno 12 specie di *cyclops* sono risultate possibili ospiti intermedi naturali di *D. medinensis*, e altre hanno dimostrato di poterlo essere sperimentalmente; in ciascuna località, tra le parecchie specie presenti, solo una o due funzionano però da ospiti intermedi; la più importante, anche perché cosmopolita, appare *Cyclops (Mesocyclops) leuckarti*. Nei *cyclops* naturalmente infestati si trova di norma una sola larva di *D. medinensis*, che può sopravvivere parecchi mesi; sperimentalmente si possono osservare in un *cyclops* fino a 5 larve.

L'uomo contrae la dracunculosi ingerendo i *cyclops* infestati con l'acqua, evenienza comune nei luoghi di endemia della parassitosi ove l'acqua è scarsa e non si è troppo schizzinosi nei suoi confronti. Poco si sa in via diretta del destino del parassita nell'uomo, salvo che per il completo sviluppo fino a femmina adulta emergente debbono trascorrere ca. 12 mesi (fig. 1).

Le infestazioni sperimentali nel cane, nel gatto e nel rhesus hanno permesso di stabilire che le larve migrano dalla parete duodenale, ove si trovano a 13 h dall'infestazione, al mesentero, ove restano fino al 12° giorno, ai muscoli toracici e addominali, ove si rinvenivano verso il 15° giorno, e infine nel tessuto connettivo sottocutaneo delle regioni ascellare e inguinale. Nel cane, maschi e femmine adulti sono stati trovati associati, e le femmine risultavano già fecondate, a tre mesi e mezzo dall'infestazione; nella scimmia la migrazione delle femmine gravide verso le estremità avviene tra l'8° e il 10° mese; i maschi muoiono tra il 3° e il 7° mese e vengono incistati. Nell'uomo, e così è anche più o meno negli animali, l'emersione delle femmine gravide si verifica tra 10 e 14 mesi dall'ingestione dei *cyclops* infestati.

D. medinensis è stata repertata in numerosi mammiferi domestici e selvatici, anche in zone ove non si verificano casi umani; è quindi da ritenere possibile l'esistenza di animali serbatoio. C'è però da osservare che non è certo se si tratti sempre di *D. medinensis* o di altre specie affini; la d. degli animali in Nord America — comune negli U.S.A. in volpe, procione e visone — è ad es. riferita a *D. insignis*. Il problema della d. è in effetti complicato dall'esistenza di varie specie di *Dracunculus*, difficilmente differenziabili da *D. medinensis*, in mammiferi e rettili. Nelle zone endemiche di d. umana è comunque certamente l'uomo l'ospite che mantiene attiva la trasmissione della parassitosi.

Stoll calcolava, nel 1947, il numero di affetti da d. sulla terra in 48.300.000, di cui 30 milioni in Asia, 15 in Africa e 3.300.000 nell'URSS. Salvo per quest'ultima, in cui la parassitosi umana sembra scomparsa da lungo tempo (*D. medinensis* si rinviene ancora nel cane), le stime di Stoll dovrebbero ancora essere sostanzialmente valide. Le regioni di più elevata endemia sono l'India e l'Africa Occidentale; la d. è anche presente in Pakistan, Iran, Iraq, penisola arabica, Africa Orientale, Africa Nord-Occidentale. La malattia esisteva in Brasile e nelle Indie Occidentali, ove era stata probabilmente importata con gli schiavi, ma vi sembra scomparsa ormai da parecchi anni.

La d. è comunque malattia a centri endemici ben localizzati e con scarsa tendenza alla diffusione; essa è infatti condizionata da precisi fattori ecologici: clima secco, perennemente o per lunghi periodi dell'anno, e conseguente concentrazione delle risorse idriche, con condizioni idonee allo sviluppo dei *cyclops* e delle larve del verme in sedi circoscritte, ove debbono obbligatoriamente affluire

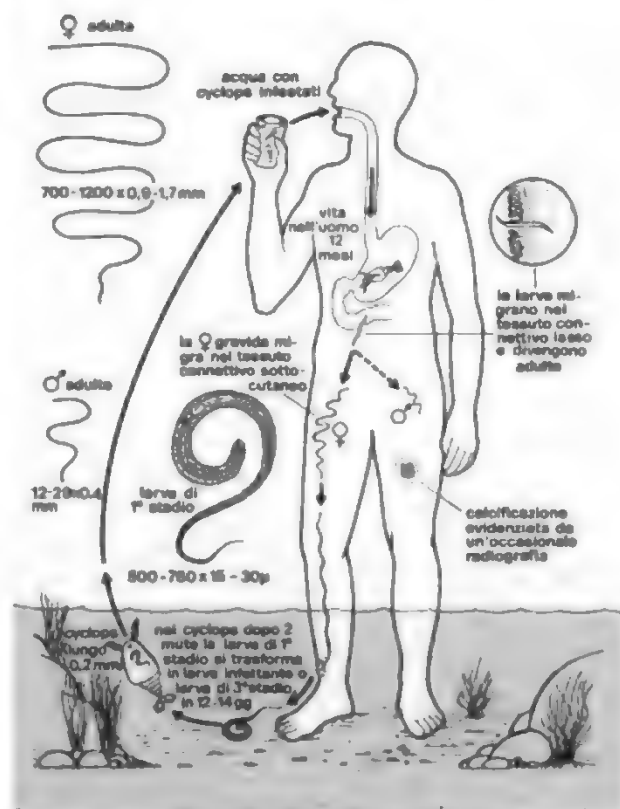


Fig. 1. Ciclo biologico di *Dracunculus medinensis*. (Da Jeffrey e Leach, ridisegnata e modificata).



Fig. 2. *Dracunculus medinensis* emergente dal solco interdigitale. (Da Manson-Bahr).

le popolazioni per l'approvvigionamento dell'acqua e in cui questa è attinta con immersione almeno degli arti inferiori. Tali condizioni si verificano nei bacini temporanei che si formano in regioni aride nella stagione delle piogge; o nei pozzi a scalinata dell'India.

La d. è malattia dai notevoli effetti economici in quanto rende in genere inabili al lavoro i colpiti per un periodo di 1-3 mesi o più, e spesso proprio, per la sua manifestazione a un anno di distanza dall'infestazione, nel periodo di maggiore impegno agricolo.

La patologia della d. è legata all'emergenza del verme. In ca. 1/3 dei soggetti colpiti la malattia esordisce con sintomi generali: orticaria, talora accompagnata da febbre, vertigini, disturbi gastrointestinali, dispnea. Ma nei 2/3 primo segno specifico della malattia è la comparsa di un gonfiore edematoso seguito dalla formazione di una vescicola che si accresce, fino a un diametro di pochi centimetri, prima di aprirsi in genere dopo 1-3 giorni. La formazione della vescicola è accompagnata da febbre, da prurito locale e spesso da un intenso bruciore, che si può e si cerca di lenire con l'immersione in acqua fredda, e da eosinofilia (13-18% o più). La vescicola contiene siero sterile, eosinofili, monociti, larve di primo stadio; con l'apertura si trasforma in un'ulcera che presto, per proliferazione epiteliale, tende a chiudersi lasciando solo un forellino da cui protrude il verme. Dopo ogni emissione di larve è possibile estrarre circa 5 cm di verme, flaccido, che rapidamente secca all'aria. L'espulsione del verme avviene di solito entro quattro settimane, e ad essa segue una rapida guarigione dell'ulcera. Nella maggior parte dei casi emergono da uno a tre vermi, ma possono essere anche molti di più: Reddy e coll. (1969) su 1759 casi di d. hanno visto uscire nel 61% un verme, nel 15% due, nell'11% tre, nel 5% quattro e nel restante 8% da cinque a quaranta vermi. Sede preferenziale delle vescicole è l'arto inferiore e precisamente, nell'ordine, il piede (fig. 2), la caviglia e la gamba; i vermi possono però emergere da quasi ogni parte del corpo.

Quando decorre senza complicazioni la d. è malattia di lieve entità, non troppo dolorosa e poco debilitante. Oltre la metà dei casi è però complicata, a seguito della rottura del verme e della sua retrazione nel tunnel, da infezione secondaria — in specie da colibacilli, da streptococchi e da stafilococchi — interessante le mucose sinoviali, noduli linfatici, testicolo, epididimo, etc.; quando sia coinvolta un'articolazione l'esito è spesso una deformità permanente. Talora può aversi setticemia o gangrena

con esito letale. È anche stato messo in evidenza che la d. è una non trascurabile via di ingresso per le spore del tetano. L'importanza dell'infezione secondaria nelle complicazioni è stata tuttavia messa in discussione in base a due elementi di non discutibile valore, cioè l'insuccesso che di solito si ha con la terapia antibiotica e, viceversa, la rapida guarigione dell'ulcera e degli ascessi dopo l'eliminazione del verme.

Non tutte le femmine di *D. medinensis* raggiungono la superficie cutanea; esse finiscono in tal caso prima incistate e poi calcificate, e solo occasionali radiografie le pongono in evidenza.

Reddy e coll. (1968), mediante esame delle radiografie fatte per le più varie cause a 10.032 soggetti in un ospedale dell'India meridionale, hanno rilevato la presenza di vermi calcificati in 460 soggetti: da 1 verme in oltre la metà dei casi a 50 in un caso; sedi più frequenti del verme sono risultate la pelvi e l'addome, poi l'articolazione del ginocchio; su 100 soggetti 89 non sapevano della trascorsa d. e 10 presentavano forme di artrite cronica con il verme calcificato nella sede.

In ca. il 10% dei casi di mancata emergenza del verme si hanno ascessi anche di notevoli dimensioni (fino a 0,5 l di fluido); batteriologicamente sterili, sono pieni di pus con neutrofili, eosinofili e linfociti, e contengono spesso nella cavità la femmina adulta.

Si ritiene che tali ascessi vengano provocati da una prematura uscita delle larve di primo stadio; in effetti, come comprovato anche sperimentalmente mediante l'iniezione intradermica o sottocutanea di larve in volontari, la presenza di larve nei tessuti provoca sempre un ascesso. Muller (1970), con l'aspirazione periodica di fluido da ascessi nel rhesus, ha rilevato la presenza di larve vive nei primi cinque giorni dalla formazione dell'ascesso stesso; in seguito le larve venivano attaccate dai leucociti e dopo 15 giorni non se ne trovavano più. Ciò può spiegare il frequente mancato reperto di larve nel fluido aspirato da ascessi nell'uomo.

Manifestazioni molto gravi possono infine aversi quando il verme sia incistato in sedi particolari: si conoscono casi di localizzazione in sede extradurale con conseguente paraplegia, nella cavità toracica, con pericardite, e in sede urogenitale.

La diagnosi clinica di d. è praticamente impossibile finché non compaiono i primi caratteristici sintomi locali legati all'emergenza del verme. Quella parassitologica è facile all'apertura della vescicola; anche se il verme non è ben palese, ponendo acqua fredda sull'ulcera è possibile provocare l'emissione di larve mobili, facilmente riconoscibili al microscopio. Il verme è talvolta palpabile, o se ne può scorgere il profilo sottopelle; esso può anche essere messo in evidenza radiologicamente, specie in vista della sua rimozione chirurgica, iniettandogli Lipiodol® o altro radiopaco. Nelle infestazioni criptiche con ascessi profondi è possibile, ma non sempre, rilevare larve di primo stadio nel pus aspirato con ago. Scarsi risultati hanno avuto i tentativi di diagnosi immunologica a mezzo precipitazione, deviazione del complemento, intradermoreazioni. Promettente appare invece la tecnica degli anticorpi fluorescenti; come antigene sono state usate larve di primo stadio surgelate (Muller, 1968-70) e sezioni di varie specie di filarie (*Dirofilaria immitis* e *Dipetalonema viteae* da Abroise-Thomas, 1969; *D. viteae* e *Setaria labiata-papillosa* da Gentilini e coll., 1972). Secondo Muller, anticorpi fluorescenti possono essere rivelati nel rhesus, infestato sperimentalmente, da 4 a 8 mesi prima dell'emergenza a 2-9 mesi dopo; il massimo livello si ha al momento dell'emergenza.

La terapia della d. si basa da tempi antichi sull'estra-

zione progressiva del verme mediante il suo avvolgimento, pochi centimetri al giorno, ad un bastoncino cui viene fissato al momento della emergenza. Il metodo è utilmente usato anche oggi, in assenza di complicazioni, accompagnandolo con l'applicazione di pomate battericide sull'ulcera e fasciatura sterile; il verme viene eliminato in ca. tre settimane. Più rapida è la rimozione chirurgica dopo anestesia locale; ma, facile quando il parassita è palpabile, può essere difficoltosa, richiedendo più incisioni, se il verme è in posizione profonda. La chemioterapia della d., praticamente inesistente fino al 1965, si basa oggi sull'uso, *per os*, del niridazolo, del metronidazolo (v.) e del tiobendazolo (v.). Per i più lievi effetti secondari tossici, limitati a nausea, anoressia, gusto metallico, ed anche per una certa maggior efficacia, farmaco di scelta è finora da considerare il metronidazolo. Il modo di azione di tali sostanze è sconosciuto: Muller (1971) ha verificato, nell'infestazione sperimentale della scimmia, che esse non hanno alcuna diretta azione antielmintica, per cui pensa agiscano per le loro proprietà antinfiammatorie.

La profilassi individuale della d. richiede semplicemente di non bere acque che possono contenere cyclops infestati se non previa eliminazione di essi, ciò che può essere facilmente ottenuto con la bollitura o il filtraggio, questo anche attraverso uno strato di cotone idrofilo. Quella generale è basata sulla distruzione dei cyclops, non sempre facile e fonte di altri problemi, mediante mezzi chimici (cloro, molluschicidi come il dimetilditiocarbamato di zinco, insetticidi quali il DDT e qualche composto organo-fosforico), sulla protezione dall'inquinamento delle acque potabili, anche mediante impedimento all'immersione totale o parziale in esse, e nel renderle disponibili a mezzo di fontane.

Bibliografia

- Hawking F., *Chemotherapy of Tissue Nematodes*, in Cavier R., *Chemotherapy of Helminthiasis*, 1973, Pergamon, Oxford, p. 437.
 Manson-Bahr P., *Manson's Tropical Diseases*, 1968, Baillière, Tindall & Cassell, London.
 Muller R., *Dracunculus and Dracunculiasis*, in Dawes B., *Advances in Parasitology*, IX, 1971, Academic Press, London, New York, p. 73.
 Price D. L., Child P. L., *Dracunculiasis (Dracunculiasis, Dracunculosis, Medina Worm, Guinea Worm)*, in Marcial-Rojas R. A., *Pathology of Protozoal and Helminthic Diseases*, 1971, Williams & Wilkins, Baltimore, p. 852.
 Spencer H., *Dracunculiasis (Dracunculosis)*, in Spencer H., *Tropical Pathology*, 1973, Springer, Berlin, p. 550.

MARCELLO RICCI

DRACUNCULUS GENERE

(lat., 'piccolo drago')

Genere della famiglia *Dracunculidae* (*Spirurida*, *Nematoda*) presentante i seguenti caratteri: estremità cefalica cupuliforme con ispessimento cuticolare periboccale, papille cefaliche in due cicli, interno ed esterno, esofago distinto in una corta e stretta porzione muscolare anteriore ■ in una lunga porzione ghiandolare; maschi più piccoli delle femmine, con estremità caudale avvolta a spirale, papille pre- ■ postanali, due spicole e *gubernaculum*; femmine immature con vulva presso l'estremità anteriore; femmine mature anche di grandi dimensioni, con ano ■ vulva atrofizzate, il corpo quasi del tutto occupato dall'utero stipato di larve di primo stadio, vivipare; larve con lunga coda puntuta. Tutte le specie note sono parassite allo stadio adulto del sottocutaneo di mammiferi e rettili, e allo stadio larvale dell'emocoele di crostacei copepodi.

Interessa l'uomo per la specie *Dracunculus medinensis* L. (1758), agente della dracunculosi (v.).

MARCELLO RICCI

DRENAGGIO

F. *drainage*. - I. *drainage*. - T. *Drainage*. - S. *drenaje*.

SOMMARIO

Definizione (col. 626). - **Caratteristiche generali del drenaggio chirurgico** (col. 626). - **Drenaggio delle ferite, di ascessi, etc.** (col. 628). - **Drenaggio peritoneale** (col. 628): *Alcune indicazioni del drenaggio peritoneale*. - **Drenaggio pleurico** (col. 631). - **Drenaggio pericardico** (col. 633). - **Drenaggio vaginale** (col. 634).

Definizione

Il sostantivo italiano «drenaggio» indica nella sua accezione chirurgica, tanto l'atto eseguito per facilitare lo scolo delle secrezioni da una ferita, da una cavità normale o patologica, quanto l'oggetto impiegato a tale scopo (in francese e in inglese: *drainage*).

In conseguenza di ciò, nel linguaggio medico, per d. in senso stretto dovrebbe intendersi soltanto il graduale prosciugamento di *liquidi patologici*. Il termine è usato invece spesso per definire la derivazione esterna o interna di vari liquidi organici anche normali (bile, urine, contenuto intestinale, liquor, etc.). Si usa così intendere come d. la derivazione esterna della bile per epatico-coledoco- o colecistostomia o quella interna della stessa bile per anastomosi biliodigestiva (v. FEGATO E VIE BILIARI, *chirurgia*). Si definisce talvolta d. esterno delle urine la cistostomia sovrapubica o la ureterostomia cutanea, d. esterno delle feci la colostomia e d. interno del liquor la derivazione di questo per ventricolo-cisternostomia. Attualmente sono perfino dette «di d.» quelle operazioni di derivazione o di scarico eseguite sullo stomaco dopo vagotomia. Infine si usa indicare col termine d. delle urine a marea (*tidal drainage*) nella vescica neurologica un metodo che è meglio detto di «irrigazione automatica» della vescica stessa (v. VESCICA URINARIA).

Il d., definito come *prosciugamento di liquidi patologici*, comprende il d. cutaneo e il d. chirurgico.

Il d. *cutaneo* si propone l'allontanamento del liquido superfluo da tessuti edematosi. Altri metodi oramai abbandonati sono: tubetti di caucciù a setone, aghi, trequarti di Southey o di Curschmann (d. capillare), aghi imbuitiformi di vetro (*funnel drainage*), moschettature, scarificazioni, etc.

Il d. *chirurgico* propriamente detto si distingue in: a) *d. esterno*: 1) d. delle ferite, degli ascessi, dei focolai osteomielitici, delle articolazioni, etc.; 2) d. peritoneale; 3) d. pleurico; 4) d. pericardico; 5) d. vaginale. b) *D. interno*: di pseudocisti del pancreas o di cisti parassitarie del fegato.

Caratteristiche generali del drenaggio chirurgico

Il d. chirurgico fu impiegato dapprima nella cura degli ascessi o dei flemmoni degli arti da Chassaignac (1855), poi soprattutto in quella delle ferite da amputazione quando, ai fili di seta incerata di legatura dei vasi lasciati lunghi, si sostituì l'emostasi per torsione e/o le legature di catgut lasciando i nodi nella ferita (d. profilattico, Eriksen, 1886). Le tecniche favorite dai vecchi chirurghi erano il d. per mezzo di *tubi*, che si effettuava soprattutto per gravità e per sifonaggio ■ permetteva l'irrigazione, e il d. per mezzo di *fili* o di *garza*, che si effettuava soprattutto per imbibizione capillare. I tubi erano di vetro (Koeberlé, 1867; Keith) o metallici (Lucas-Championnière), di gomma rossa o di guttaperca, perforati lateralmente o no. I fili, usati in mazzetti, erano di seta incerata, di canapa, di crine di Firenze; la garza era impiegata in zaffi o stuelli di cotone (*mèches*): «zaffatura».



Fig. 1. Bottiglia di aspirazione per d. continuo con accessori: ago per introdurre il tubetto per d. e tubetto di d. La bottiglia è pronta (linguette divaricate) per essere collegata al tubetto di d. Nel riquadro le linguette ravvicinate indicano che l'interno della bottiglia è a pressione atmosferica.

Attualmente i materiali usati sono essenzialmente la gomma, i latici artificiali derivati da varie sostanze plastiche, il polietilene, il silicone, sia sotto forma di lamine lisce o corrugate, sia sotto forma di tubi di calibro vario e più o meno e diversamente perforati. Due non più recenti tipi di d. sono ancora diffusamente impiegati: essi si propongono di cumulare i vantaggi del d. con la gomma (gravità e sifonaggio, scarsa formazione di aderenze) e quelli del d. con la garza (capillarità). Essi sono il *d. sigaretta* (Goldman), che è uno zaffo di garza avvolto in una lamina di guttaperca, e il *d. di Penrose* (1890), che è una lunghetta di garza passata attraverso un tubo di gomma.

La garza come materiale di d. è oggi poco impiegata: essa ha tuttavia una funzione emostatica (tamponamento), di esclusione (sbarramento) e, se medicata, una funzione antisettica (garza iodoformica), funzioni queste che talora sono richieste. Il *d. alla Mikulicz* (1881), che è un sacco di garza riempito di varie strisce pure di garza, viene applicato nei tamponamenti compressivi per emostasi. Dopo alcuni giorni (da 4 a 8) si asportano le strisce di garza interne, lasciando ancora *in situ* per qualche tempo l'involucro esterno.

In generale un buon materiale di d. deve essere: 1) sufficientemente molle e malleabile per non dare decubiti; 2) sufficientemente liscio per non provocare depositi di fibrina; 3) privo di azione chimica irritante sui tessuti; 4) di composizione stabile e inalterabile.

Il d. può essere aperto o semplice, chiuso e/o aspirativo. Il *d. trascorrente* (*through-drainage*) è ottenuto facendo passare attraverso una cavità un tubo perforato così che sia possibile l'irrigazione introducendo liquido in una estremità del tubo e raccogliendolo dall'altra.

Il *d. aspirativo* fu proposto nel 1898 da Heaton e adottato nel trattamento delle ferite operatorie da Murphy (1947) e da Raffl (1952), ma si affermò solo con l'introduzione della bottiglia a vuoto (Redon, 1955) e si è diffuso con l'ulteriore perfezionamento di questa (bottiglia tipo Redivac® e simili; fig. 1) e con l'ideazione di camere a vuoto a riespansione naturale o a molla (Spring Evacuator Pump: Hemovac® [Zimmer]; Surgivac® [Snyder], Red-o-pack®; Port-o-vac®, etc.). Una limitata popolarità godono i metodi di aspirazione applicata a d. (endoperitoneale) misto del tipo Penrose come il d. capillare aspirativo di Barraya; o il d. di Pegullo-Pélissier o a un d. tipo Mikulicz come la *mèche aspirée* di Barraya.

Drenaggio delle ferite, di ascessi, etc.

Lo scopo di questo d. è quello di estrarre dalla *ferita non infetta* il sangue e/o gli essudati iperproteici provenienti dai vasi lesi che si raccolgono a varia profondità in piccole sacche, specialmente nel sottocutaneo in preda a citosteatonecrosi traumatica. Essendo queste secrezioni patologiche ideali mezzi di coltura dei germi, il loro allontanamento diminuisce il rischio d'infezione della ferita contaminata (d. profilattico). Altro vantaggio del d. è quello che si ha quando l'immunità locale non sia raggiunta. Il d. equivale così ad una chiusura *per primam* ritardata, che diminuisce il rischio di un'infezione invasiva (Goldstein, Lowry).

Nella *ferita di già infetta* il d. ha lo scopo triplice di: 1) assicurare l'allontanamento di liquidi patologici; 2) permettere la pulizia meccanica per irrigazione; 3) rendere possibile l'istillazione di medicamenti. Ciò fu in parte ottenuto già durante la guerra 1914-18 con il metodo di irrigazione-d. delle ferite con soluzione di Dakin (Carrel).

L'armamentario moderno per questa tecnica comprende: bottiglie sterili, raccordi tubulari di gomma e vetro, tubi di plastica (siliconata) da introdurre per controapertura con perforatori, appropriate soluzioni antibiotiche preparate in base a colture e antibiogrammi dei secreti della ferita. Il sistema di evacuazione richiede l'aspirazione continua o intermittente per mezzo di pompe meccaniche ovvero di bottiglie o camere a vuoto (fig. 2). Un d. di questo tipo può essere applicato anche a *cavità ascessuali*, a *cavità osteomielitiche* residue a sequestrectomia, a *flemmoni* delle guaine tendinee, a *ferite articolari* o ad *artriti purulente*, etc.

Nel trattamento delle *ferite operatorie* successive a chirurgia del collo (parotidectomia, tiroidectomia), a mastectomia secondo Halsted (Murphy, Raffl, Thoren, Morris), a interventi ortopedici, il d. aspirativo moderno ha acquistato la fiducia di molti chirurghi. Tuttavia non è accertato se esso sia superiore, nella profilassi dell'infezione, al d. aperto (Medical Research Council Subcommittee, 1968).

Il principale rischio del d. aspirativo è la contaminazione batterica per contatto con l'aria atmosferica al momento della sostituzione della bottiglia a vuoto esaurita o per riflusso delle secrezioni dal contenitore alla ferita (Wyatt): tale rischio è minore con le bottiglie a vuoto (sistema *non-disposable*) che con le camere a vuoto (sistema *disposable*) per cui il primo metodo sarebbe da preferire.

Drenaggio peritoneale

Già Hegar (1886), Delbet (1890), Yates (1905) e Rotter-Latzko (1910) avevano dimostrato sperimentalmente che

il d. della cavità peritoneale è impossibile, il tubo dopo qualche ora essendo avvolto da aderenze e isolato. Salvo alcuni casi (peritonite diffusa del bambino, versamenti peritoneali di bile o succo pancreatico) o possibilmente alcuni metodi aspirativi speciali (Barraya), i d. posti *in situ* non drenano la cavità peritoneale ma solo alcuni distretti di essa già sbarrati da aderenze epiploiche e/o viscerali. Gli scopi del d. peritoneale sono così, salvo eccezioni, i seguenti: 1) evacuare raccolte di secrezioni già sequestrate dalla cavità peritoneale; 2) prosciugare temporaneamente il campo dal sangue e dagli essudati postoperatori; 3) prevenire la peritonite diffusa per deiscenza delle suture (d. profilattico; *quarantine drainage*); 4) rendere palesi nel periodo postoperatorio immediato eventuali versamenti di sangue, bile, urina, etc. (d.-spia).

Il noto aforisma di Tait (1887) « *when in doubt drain* » (« nel dubbio drena ») è errato perché si basa sul concetto che il d. sia innocuo. Invece *inconvenienti e pericoli* del d. peritoneale sono: 1) provocazione di aderenze per reazione tessutale da corpo estraneo = occlusione intestinale postoperatoria; 2) infezione esogena; 3) alterazione di vasi sanguigni (emorragia secondaria), nervi, visceri cavi (fistole fecali, ureterali, etc.) per necrosi da decubito; 4) ritardo del ritorno della funzione = ileo dinamico; 5) indebolimento della parete addominale = laparoceli postoperatori; 6) ritenzione di corpo estraneo (d. perduto in cavità); 7) falsa sicurezza (d. ostruito).

I materiali preferiti attualmente nel d. peritoneale sono le lamine lisce o corrugate di gomma, latex, etc., i tubi, il d. di Penrose. Il d. con garza (*mèches* e Mikulicz) ha indicazioni particolari (azione emostatica e di sbarramento). Il d. peritoneale può essere aperto, chiuso, trascorrente e/o aspirativo. Quest'ultimo ha indicazione limitata (peritonite diffusa dell'età infantile, fistola pancreatica, deiscenza del moncone duodenale dopo gastrectomia, chirurgia maggiore del fegato) e solo recentemente è stato adottato da alcuni AA. in chirurgia addominale abituale (Clemente e Manno, 1967), dopo operazioni sovramesocoliche (Gunn, 1969), dopo interventi urologici (Maitland e Mathieson, 1970).

Il d. deve seguire la via più breve, deve essere possibilmente declive, preferibilmente posto per controapertura (*stab-wound-drainage*). Alcune volte il d. di una raccolta endoaddominale si fa da vie di accesso insolite: transpleurica previa esclusione (ascessi subfrenici), attraverso la vagina o il retto (ascesso dello sfondato del Douglas).

Alcune indicazioni del drenaggio peritoneale

1. *Drenaggio nella chirurgia delle vie biliari.* - Non esiste discussione sulla necessità del d. peritoneale profilattico dopo operazioni sulla via biliare principale e sul fegato. Il d. tradizionale, dopo colecistectomia, della tasca di Morison, eseguito con tubo o lamina, meglio se inseriti da controapertura declive al fianco destro, era usato nel 1954 dall'84% di 62 chirurghi nordamericani (inchiesta di Lazarus *et al.*) ed è consigliato dalla maggioranza dei più noti chirurghi delle vie biliari (Glenn, Walters, Maingot, R. Smith, Hess). È infatti sempre incombente il pericolo della temibile peritonite biliare postoperatoria successiva a coleragia dovuta ad una o a più cause tra le seguenti: 1) lacerazioni del parenchima epatico; 2) sezione inavvertita di dotti accessori di Luschka; 3) lesione chirurgica inavvertita di dotti biliari aberranti o della via biliare principale; 4) caduta del laccio del cistico; 5) biopsia epatica operatoria in ittero ostruttivo grave.

Ciononostante anche attualmente la necessità del d. profilattico postcolecistectomia è contestata da alcuni sulla base dell'antica polemica suscitata dai partigiani della

« colecistectomia ideale » (Haberer, 1920; Scheele, 1922; Pribram, 1928; Mirizzi, 1933) contro il d. di garza. Si potrà fare a meno del d. profilattico soltanto in casi selezionati di litiasi strettamente colecistica, senza evidenti fatti infiammatori e senza alterazioni anatomiche e funzionali della via biliare principale documentate alla colangiografia intraoperatoria.

2. *Drenaggio nella chirurgia gastrica.* - In genere non è richiesto. Il d.-spia, posto nei pressi del moncone duo-

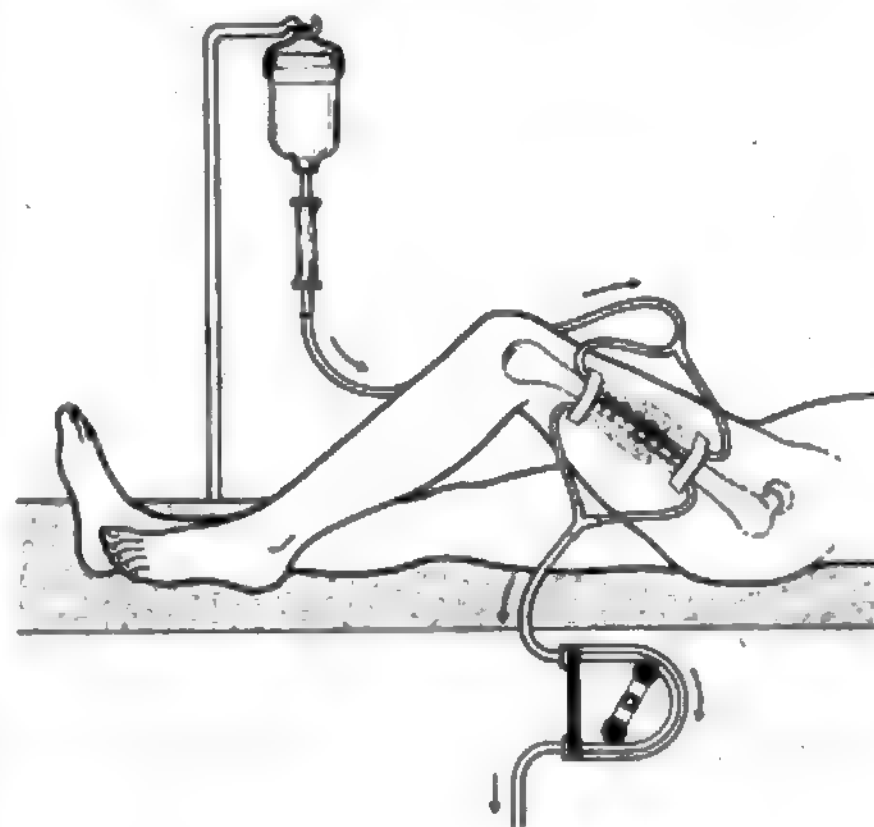


Fig. 2. Sistema di irrigazione-aspirazione di un'osteomielite del terzo medio del femore. La cute deve essere suturata ermeticamente per assicurare che la rimozione del materiale infetto avvenga attraverso il sistema di evacuazione. (Da Donnellan, ridisegnata e modificata).

denale dopo gastrectomia, è stato spesso provvidenziale (Mandl), ma la sua utilità è oggi controversa. Perché abbia un vero valore profilattico deve essere mantenuto in sede almeno per 8-10 giorni.

È preferibile usare un tubo che in caso di deiscenza possa essere collegato ad un apparecchio di aspirazione.

3. *Drenaggio nell'appendicite acuta e nella peritonite.* - L'opinione prevalente è a favore del d. cosiddetto *locale* nell'appendicite acuta perforata con peritonite circoscritta o ascesso (Talbert, 1966; Hermann, 1969), nella diverticulite acuta, e in altre peritoniti circoscritte. Nell'appendicite acuta non perforata il d. è invece inutile o dannoso. Nella peritonite diffusa di origine appendicolare purulenta franca il d. è consigliato (Maingot, Levine); nelle forme dell'età infantile può essere trascorrente e/o aspirativo. Nelle peritoniti diffuse reattive ad appendicite non perforata e nelle peritoniti generalizzate primitive (gonococcica, pneumococcica, streptococcica) il d. è inutile o dannoso.

4. *Drenaggio dopo splenectomia.* - Non c'è accordo tra gli AA. circa il d. profilattico della loggia splenica dopo l'asportazione della milza: per alcuni è prudente visto il possibile spandimento di succo pancreatico conseguente ai traumatismi della coda pancreatica ed allo scopo di prevenire l'insorgenza di un vero e proprio ematoma della loggia. Per altri il d. favorirebbe l'infezione secondaria di detto ematoma e il versamento reattivo nella pleura sinistra.

5. *Drenaggio nella chirurgia rettocolica.* - Il d. profilattico dopo operazioni sul colon è prudente, ma la sua utilità è negata da alcuni AA. (Hermann, 1969; Berliner e coll., 1964). Deve essere comunque declive e extraperitoneale. Da alcuni è usato il d. sottoperitoneale paracoccigeo. Dopo exeresi addomino-perineale del retto il d. perineale chiuso aspirativo o aperto è obbligatorio senza che vi sia accordo sulla preferenza da dare ai due metodi.

6. *Drenaggio nella chirurgia del pancreas.* - Il d. profilattico sistematico è obbligatorio. Nelle pseudocisti pancreatiche si usa secondo i casi il d. esterno o quello interno. È quest'ultimo forse uno dei pochi casi in cui «liquidi patologici» vengano gradualmente prosciugati per derivazione interna. Il d. esterno è di solito eseguito per mezzo di una Pezzer, poiché la *marsupializzazione* (operazione di Gussenbauer: conversione della cavità pseudocistica in una tasca o *marsupium* aperta all'esterno, ottenuta con la sutura della parete di questa ai margini peritoneali) è raramente effettuabile. Il d. interno della pseudocisti consiste nell'anastomosi della cavità patologica con lo stomaco (Jedlicka) anche per via transgastrica (Jurasz), con il duodeno (Kirschner) o con il digiuno (Hahn) con ansa ad omega o a Y.

7. *Drenaggio nelle cisti parassitarie del fegato.* - Problemi analoghi pongono le cisti da echinococco del fegato: la marsupializzazione classica ha lasciato il posto al d. esterno semplice o aspirativo dopo cistectomia parziale o totale. Le cavità residue a exeresi della cisti, talora con fistola biliare, sono ben trattate con la cistodigiunostomia su ansa alla Roux.

Drenaggio pleurico

Il d. della pleura è, salvo qualche eccezione, obbligatorio. Esso può essere aperto e chiuso, semplice e aspirativo, terapeutico e temporaneo postoperatorio. Il d. chiuso è quasi universalmente usato sia a scopo terapeutico (trattamento dell'empima acuto, del pneumotorace ed emotorace postraumatico) che postoperatorio (dopo chirurgia di exeresi). Esso si propone di prevenire l'ingresso dell'aria

nella cavità pleurica permettendo nello stesso tempo lo scolo, per gravità, dei liquidi e la fuoriuscita dell'aria se la pressione intrapleurica sale sopra il livello atmosferico. Il tubo (o i tubi) di d., di gomma o meglio di polietilene, di calibro adeguato (28-30 F), declive, è connesso in maniera ermetica ad una bottiglia di capacità varia (ca. 2 l), graduata, riempita da soluzione lievemente antisettica, a imboccatura larga, e chiusa da un tappo di gomma a

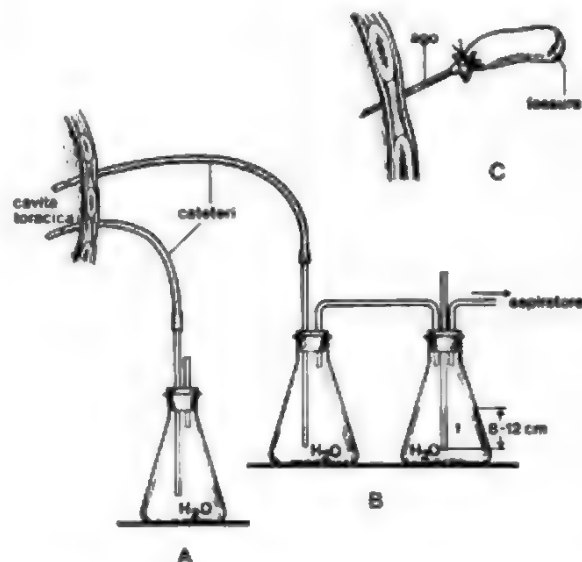


Fig. 4. Tre mezzi di decompressione di un emopneumotorace ipertensivo. A) D. a caduta *under water*. B) D. con aspirazione: 1) sistema a valvola ad acqua per limitare la pressione negativa dell'aspiratore. C) Metodo di Thiersch (sistema di emergenza con dito di guanto chirurgico). (Da Adams, ridisegnata).

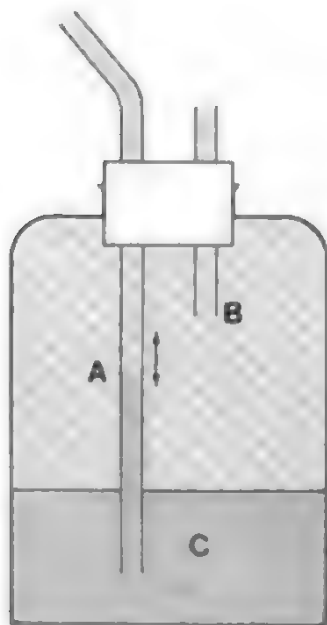


Fig. 3. Il tubo di d. proveniente dal paziente viene raccordato con il tubicino di vetro (A) il cui estremo inferiore è immerso in un mezzo fluido (C). Il tubo (B) che permette all'aria di uscire dalla bottiglia può essere raccordato con una pompa aspirante. (Da Belcher e Grant, ridisegnata).

tenuta. Il tappo è perforato per il passaggio di due tubi di vetro: il tubo A, direttamente connesso con il tubo di d., è lungo e pesca nel liquido contenuto nella bottiglia; il tubo B è corto, proiettandosi solo poco oltre il tappo e aperto all'aria atmosferica (fig. 3). Se la pressione endopleurica è inferiore a 1 atm una colonna di liquido ascende in A e, oscillando negli atti respiratori, indica pervietà del sistema. Se la pressione endopleurica cresce ad ogni espirazione (fistola broncopleurica) bolle d'aria gorgogliano dal tubo A nel liquido contenuto nella bottiglia. Questo tipo di d. chiuso è detto «sott'acqua» (*under water*). Le bottiglie usate hanno vari nomi (Mariotte, Storch, Winchester, Montenovesi). Impedendo l'entrata libera dell'aria atmosferica il d. chiuso mantiene la negatività della pressione endopleurica, evita la dislocazione e lo sbandieramento del mediastino. È un sistema fondamentale nella terapia dell'empima acuto in fase precoce, dei traumi toracici e dopo la maggior parte delle operazioni che comportano l'apertura della gabbia toracica. In condizioni di emergenza la bottiglia può essere sostituita da un dito di guanto tagliato in punta (metodo di Thiersch); v. fig. 4.

Se al tubo B si applica direttamente, o meglio per interposizione di altri contenitori, una suzione, si ha il d. pleurico aspirativo (fig. 4). La sorgente di aspirazione può essere rappresentata da una pompa meccanica, da una pompa ad acqua (sistema di Glazer) o da un apparato di sifonaggio per differenza di livello in due flaconi (me-

todo di Bülau-Perthes). Per regolare la depressione (10-30 cm H₂O) si può usare una valvola idrostatica (Jeanneret).

Il d. aspirativo è usato nel trattamento dell'empima cronico (cavità pleurica residua), nella cura del pneumoemo-torace traumatico ipertensivo e dopo chirurgia di exeresi nella quale si richiama l'aspirazione dell'aria e l'evacuazione del sangue. In tal caso s'impiegano di solito due tubi: l'anteriore, posto cranialmente nella cavità pleurica, serve all'aspirazione dell'aria; il posteriore, declive, serve all'evacuazione del sangue e delle secrezioni. I tubi vanno posti per controapertura e quindi non debbono fuoriuscire dalla ferita operatoria, ma indipendentemente da questa. Sebbene talvolta si usi congiungere i due tubi con un giunto di vetro a Y, connettendoli con una sola bottiglia, è preferibile che ciascun tubo sia collegato con un sistema di due bottiglie, al quale si applica l'aspirazione.

Di grande importanza è sorvegliare che non si verifichi l'ostruzione del sistema di d. Essa è denunciata dal blocco delle oscillazioni nel tubo A, dovute a varie cause: 1) angolazione del tubo di d. a livello della medicazione; 2) compressione del tubo in corrispondenza del passaggio trans-parietale; 3) occlusione del lume del tubo da coagulo, detrito o bolla d'aria che fa valvola (*air-lock*).

Nel trattamento di riespansione dell'empima, un d. inadeguato è causa di cronicizzazione: il tubo può essere di calibro insufficiente (fig. 5, B) o troppo lungo con d. non declive (fig. 5, A) ovvero fuori della cavità con stenosi del tramite disabitato (fig. 5, C). Infine nell'empima a clessidra (*bottle-neck*) il d. della tasca superiore non può effettuarsi se non usando un tubo più lungo e spinto in alto a pescare in questa (fig. 6).

Il d. aperto ha limitate indicazioni nel trattamento dell'empima acuto in fase tardiva (dopo stabilizzazione della cavità empiematica).

V. anche: EMPIEMA; PLEURA; POLMONE; TORACE.

Drenaggio pericardico

Nella profilassi e nel trattamento del tamponamento cardiaco da versamento pericardico (specialmente nella peri-

cardite suppurativa) la pericardiotomia con d. esterno è il metodo alternativo al d. interno per «finestra» pericardio-pleurica (Williams; Proudfit) e preferibile per via inferiore transfrenica (Cassel e Cullum, 1967). Si drena con catetere morbido, di materiale non irritante, la cui punta è bloccata nel recesso posteriore del sacco pericardico, *under-water* e a debole aspirazione.

Per i d. postoperatori, v. CARDIOCHIRURGIA.

Drenaggio vaginale

La vagina può essere la via declive del d. nel trattamento delle peritoniti circoscritte dello sfondato del Douglas e dopo chirurgia di exeresi degli organi pelvici (isterectomia totale per via addominale). Un d. temporaneo posto in vagina serve al suo scopo nel trattamento dell'ematoocolpo, dell'ematometra e del piometra. Il d. di Wylie, usato un tempo per drenare la cavità uterina, era un pessario di gomma dura con una docciatura nel senso della lunghezza.

Bibliografia

- Adams H., *Surg. Clin. N. Amer.*, 1961, **41**, 619.
 Barraya L., Ndjaga-Mba, *Drainage*, in *Encyclopédie médico-chirurgicale, Techniques chirurgicales. App. digestif*, 1974, Paris.
 Belcher J. R., Grant I.W.B., *Thoracic Surgical Management*, 1955, 2 ed., Baillière, Tindall & Cox, London.
 Clemente H., Manno B., *Amer. J. Surg.*, 1967, **113**, 853.
 Donnellan W. L., *Wounds and Wound Healing*, in *Dean Lewis Practice of Surgery, General Surgery*, 1973, Harper & Row, Hagerstown.
 Ericson J. E., *L'arte e la scienza della chirurgia*, 1886, 2 ed., Vallardi, Milano.
 Goldstein et al., *Surgery*, 1966, **60**, 908.
 Gunn A. A., *Brit. J. Surg.*, 1969, **56**, 274.
 Heaton G., *Brit. Med. J.*, 1898, **1**, 207.
 Hermann G., *Surg. Clin. N. Amer.*, 1969, **49**, 1279.
 Lazarus E. E. et al., *Surg. Gynec. Obstet.*, 1954, **98**, 506.
 Lowry K. F., Curtis G. M., *Amer. J. Surg.*, 1950, **80**, 280.
 Lumley J. S. P. et al., *Brit. J. Surg.*, 1974, **61**, 832.
 Maingot R., *Abdominal Operations*, 1961, 4 ed., Appleton-Century-Crofts, New York.
 Maitland I. L., Mathieson J. M., *Brit. J. Surg.*, 1970, **57**, 193.
 Medical Research Council Subcommittee, *Lancet*, 1968, **1**, 706.
 Mirizzi P. L., *La cholecystectomy sans drainage*, 1933, Masson, Paris.

Fig. 5. Complicazioni del d. quali cause di cronicità dell'empima (v. testo). A) Tubo di d. troppo lungo: il d. non è declive; B) tubo di d. troppo piccolo; C) stenosi della cavità al di sopra del tubo di d. o tubo non in cavità. (Da Belcher e Grant, ridisegnata).

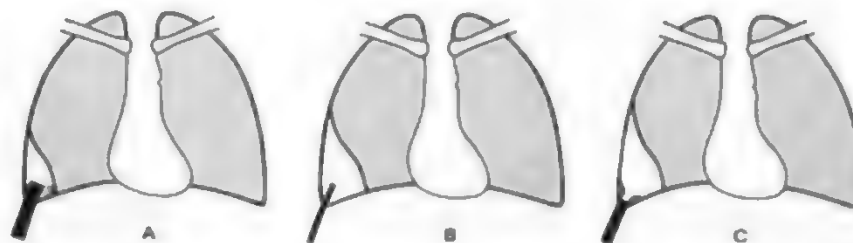
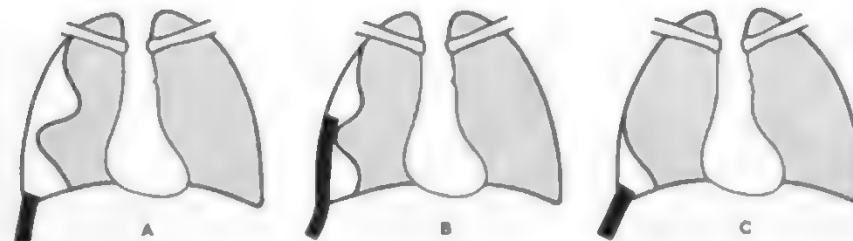


Fig. 6. Trattamento dell'empima a clessidra (v. testo). A) Tubo che drena solo la porzione inferiore dell'empima a clessidra; B) tubo che drena fin dall'inizio la tasca superiore; C) chiusa la tasca superiore, il tubo viene spostato alla base della cavità inferiore. (Da Belcher e Grant, ridisegnata).



DRENAGGIO

Morris A. M., *Brit. J. Surg.*, 1973, **60**, 357.
Murphy D. R., *Sth. Surg.*, 1947, **13**, 372.
Pentose C. B., *J.A.M.A.*, 1890, **14**, 264.
Raffi A. B., *Ann Surg.*, 1952, **136**, 1048.
Redon H., *Presse Méd.*, 1955, **63**, 1034.
Tait L., *Brit. Gynec. J.*, 1887-88, **3**, 185.
Thoren L., *Acta Chir. Scand.*, 1964, **128**, 75.
Wyatt A. P., *Lancet*, 1969, **II**, 1132.

CESARE DE SANCTIS

DREPANOCITOSI: V. EMOGLOBINOPATIE.

DRESSLER, SINDROME DI

Sin.: sindrome postinfartuale.

Col termine sindrome di Dressler viene indicata una complicanza dell'infarto del miocardio che ricorre con una frequenza del 2-4% dei casi, caratterizzata sul piano anatomico da una flogosi pericardica o pleurica o a carico del parenchima polmonare, isolate o associate tra loro.

Ciò che conferisce una certa individualità clinica e nosologica alla s. di D. è la sua patogenesi: infatti, pur essendo il quadro anatomoclinico costantemente in rapporto con una recente necrosi miocardica, entrano sicuramente in gioco fattori autoimmunitari, tanto che la necrosi ischemica sembra assumere in questi casi il ruolo di causa scatenante un meccanismo di autosensibilizzazione. A sostegno di questa ipotesi patogenetica stanno: la maggiore incidenza della sindrome postinfartuale in pazienti con precedenti anamnestici di malattie allergiche; il reperto da parte di alcuni AA. di autoanticorpi antimiocardiocircolanti; la pronta risposta alla terapia cortisonica; esiste inoltre una suggestiva rassomiglianza tra la s. di D. e quadri anatomoclinici che possono comparire in soggetti sottoposti ad interventi cardiocirurgici, anch'essi giudicati di natura autoimmune, per acquisizione di capacità antigene da parte del tessuto miocardico lesionato.

La relativa benignità dell'affezione rende poco nutrita la casistica anatomopatologica durante la fase acuta. Non emergono comunque caratteristiche peculiari né a carico delle flogosi pericardica e pleurica (la quale ultima può assumere aspetto sia fibrinoso che essudativo) né a carico degli infiltrati polmonari, i quali costituiscono un riscontro più raro e non presentano elementi distintivi rispetto agli infiltrati di natura virale.

Sul piano clinico la sindrome esordisce nelle prime settimane dalla necrosi miocardica (talvolta anche dopo due mesi) con febbre, dolore toracico, tosse e dispnea. L'entità dei sintomi è variabile da caso a caso, ma il dolore è sempre sintomo evidente, tanto da simulare il più delle volte un'estensione dell'infarto. Esistono però dei caratteri distintivi quali l'esacerbazione del dolore col respiro profondo, coi movimenti, e la minore tendenza ad irradiarsi.

I reperti obiettivi constano nel rilievo di sfregamenti pericardici, pleurici e nei segni clinici di versamento pleurico. Un versamento pericardico tale da essere clinicamente o radiograficamente evidenziabile è relativamente raro.

Gli infiltrati polmonari, quando siano presenti, possono appalesarsi con comparsa di espettorazione ematica, mentre all'ascoltazione del torace si apprezzano focolai di rumori umidi a piccole bolle. L'ECG dimostra il sovrapporsi dei segni di flogosi pericardica a quelli dell'infarto. Il tratto ST è sopraslivellato (ma con concavità rivolta in alto) e l'onda T è negativa, a branche simmetriche.

Costante una discreta leucocitosi neutrofila e un aumento della VES; le transaminasi non subiscono elevazioni.

La diagnosi differenziale il più delle volte si pone con

la pericardite epistenocardica, coi versamenti da scompenso congestizio, con l'estensione dell'infarto miocardico, con pleuriti e polmoniti di origine batterica o virale.

Un'esatta diagnosi è importante anche perché l'evoluzione abitualmente benigna della malattia può essere negativamente influenzata dalla terapia anticoagulante praticata per l'infarto miocardico, che va pertanto immediatamente sospesa (pericolo di cospicui versamenti ematici pleurici e pericardici).

Il quadro anatomoclinico recede spontaneamente nella maggioranza dei casi in un mese e mezzo; frequenti però le recidive.

Il decorso è molto abbreviato e attenuato dall'impiego dei corticosteroidi e dei salicilici.

V. anche: INFARTO MIocardico.

Bibliografia

Davies A. M. *et al.*, *Arch. Path.*, 1964, **78**, 369.
Dressler W., *Arch. Intern. Med.*, 1959, **28**, 102.

PAOLO BALLATORE

DROPERIDOLO: V. BUTIRROFENONI (III, 458).

DUBIN-JOHNSON, MALATTIA DI: V. ITTERI FAMILIARI CRONICI ANEMOLITICI.

DUHRING, MALATTIA DI: V. DERMATITE ERPETIFORME.

DULCINA

Sin.: *p*-fenetocarbamide; *p*-fenetolurea; *p*-etossifenilurea; sucrolo; valzina. - F. *dulcine*. - I. *dulcin*. - T. *Dulzin*. - S. *dulcina*.

La dulcina ($H_2N-CO-NH-C_6H_4-O-C_2H_5$; p. m. 180,20; p. f. \pm 173-174 °C; solubile in 800 parti di acqua a + 20 °C, in 50 parti di acqua bollente, in 25 parti di alcol) è una sostanza in cristalli aghiformi splendidi, incolori e inodori, di sapore zuccherino persistente.

La d. ha un potere dolcificante 200 volte superiore a quello dello zucchero. Per quanto meno dolcificante della saccarina (v.), è preferibile a questa perché di sapore più gradevole.

Si adopera per edulcorare le bevande e i cibi dei diabetici. Si trova in commercio in compresse contenenti 0,0025 g di d. associata a mannite. Anche per dosi di 0,5 g non arreca disturbo, mentre, per dosi superiori, oltre ad esplicare azione antipiretica ed antalgica (ha una struttura simile all'acetilfenetidina; v. FENACETINA), può provocare metemoglobinemia perché, nell'organismo, si trasforma in parte in *p*-aminofenolo. La metildulcina o *p*-anisilurea ha gli stessi usi della d.

LEONARDO DONATELLI

DUODENALE SUCCO

F. *suc duodenal*. - I. *duodenal juice*. - T. *Duodenalsaft*. - S. *suco duodenal*.

Il succo duodenale può definirsi, dal punto di vista semeiologico, come quel liquido che defluisce spontaneamente dal sondino duodenale *in situ* nel soggetto a digiuno da almeno 12 h e non sottoposto a stimolazione farmacologica, colecistocinetica o secretinica. Questo liquido è costituito da una miscela di succo enterico di provenienza duodenale, di bile coledocica, cosiddetta bile A, che viene escreta per lo stimolo meccanico del sondino sulla papilla di Vater, e di piccole quantità di secreto gastrico e pancreatico; dagli AA. anglosassoni

viene perciò appropriatamente definito come residuo duodenale (*duodenal residuum*). Da questa definizione, a carattere restrittivo, risultano quindi escluse quelle secrezioni raccogliibili col sondino, dopo opportuna stimolazione delle vie biliari e del pancreas. Per quanto riguarda le caratteristiche di queste ultime come pure delle tecniche di prelievo v. FEGATO E VIE BILIARI; PANCREAS; SONDAGGIO.

In condizioni fisiologiche il s. d. fuoriesce discontinuamente dal sondino ad un ritmo di ca. 1-2 ml/min. È un liquido molto filante, per lo più limpido, ma talora anche lievemente torbido per il passaggio in duodeno di succo gastrico acido, che fa precipitare le piccole quantità di muco normalmente contenute nel succo. Il suo colore è lievemente giallastro, per la presenza di bile coledocica; a volte può anche assumere transitoriamente una colorazione verdastria per l'ossidazione della bilirubina a biliverdina da parte dell'ac. cloridrico del succo gastrico presente in duodeno. Il suo p. s. è compreso tra 1008 e 1010; la sua reazione è alcalina, oscillando il pH tra 6,9 e 7,4. Contiene tracce di albumina, piccole quantità di mucina e di pigmenti biliari e numerosi enzimi di origine sia enterica che pancreatica. Vengono infatti secreti dalle ghiandole duodenali di Brunner e da quelle di Galeazzi-Lieberkühn l'aminopeptidasi, che agisce sui gruppi aminici dei legami peptidici delle proteine con liberazione di peptidi e di aminoacidi; la dipeptidasi, che scinde i peptidi in aminoacidi; la polinucleotidasi, che scompone gli acidi nucleici in nucleotidi; la nucleotidasi, che scinde i nucleotidi in basi puriniche e pirimidiniche e in pentosofosfati; la fosfatasi, che libera dai fosfati organici fosfati liberi, le disaccarasi specifiche, quali la saccarasi, la maltasi e la lattasi, che convertono rispettivamente il saccarosio, il maltosio ed il lattosio, nei monosaccaridi loro costituenti; e la lecitinasi, che scinde la lecitina in glicerolo, acidi grassi, ac. fosforico e colina. Derivano invece dal secreto pancreatico il tripsinogeno e il chimotripsinogeno, che vengono attivati rispettivamente a tripsina e a chimotripsina, il primo dall'enterochinasi, prodotta dalle ghiandole intestinali, e il secondo dalla stessa tripsina. Sono delle proteasi dotate di potere proteolitico, che si esercita sulle proteine e sui peptoni con produzione di polipeptidi. Sono inoltre presenti un' α -amilasi (amilopsina), simile alla ptialina salivare, che idrolizza l'amido a maltosio, e una lipasi (steapsina), che scinde i lipidi in acidi grassi, glicerolo e monogliceridi.

L'esame citologico del s. d. va praticato sul sedimento ottenuto mediante centrifugazione del secreto subito dopo la sua estrazione, giacché l'azione digestiva dei fermenti pancreatici provoca una rapida degenerazione delle cellule presenti. Qualora non si possa eseguire l'osservazione microscopica a breve intervallo di tempo, è necessario inattivare gli enzimi proteolitici aggiungendo al s. d. alcune gocce di una soluzione al 10% di formalina riscaldando la miscela per pochi minuti a bagnomaria a 80-90 °C. I preparati microscopici vengono allestiti strisciando il sedimento su un vetrino portaoggetti, che viene colorato secondo il metodo di May Grünwald-Giemsa. In condizioni fisiologiche il reperto microscopico è costituito da scarsi elementi epiteliali di forma cilindrica o cilindro-conica, incolori, con nucleo provvisto di nucleolo, alcuni forniti di cuticola, per lo più ammassati a strati, appartenenti all'epitelio di rivestimento dell'esofago, dello stomaco e dello stesso duodeno, da rari leucociti polimorfonucleati e talora da rarissime emazie, in rapporto al trauma indotto dal sondino, e infine da scarsa quantità di muco. Gli esami parassitologico e batteriologico risultano, in condizioni normali, negativi.

In condizioni patologiche si assiste alla modificazione delle caratteristiche fisiche, chimiche e microscopiche del s. d., testé ricordate. Un aumento del flusso duodenale si osserva in numerose affezioni tra cui l'ulcera duodenale, le discinesie primitive delle vie biliari, l'incontinenza papillare postoperatoria, le sindromi emolitiche, e nella fase risolutiva dell'epatite virale e degli itteri ostruttivi. Una diminuzione notevole del succo si può riscontrare invece nelle neoplasie della papilla di Vater, nella litiasi coledocica, nella coledocite terminale stenotomica, nelle angio-colecistiti e nei tumori della testa del pancreas. Il s. d. si presenta torbido, per un aumento del suo contenuto di albumina e di mucina, nei processi flogistici a carico del coledoco, della colecisti, del pancreas e dello stesso duodeno, nonché nelle neoplasie del duodeno, anche per la presenza di prodotti di sfaldamento della massa tumorale.

Un s. d. incolore può riscontrarsi negli itteri ostruttivi, per il mancato passaggio in duodeno dei pigmenti biliari. Una sua colorazione rosso-bruna o rosso-nerastra si osserva, per la presenza di sangue più o meno digerito, in tutti i processi ulcerativi, di natura sia benigna che maligna, che comportano un sanguinamento a livello gastrico e duodenale. Un colore verde scuro si ha, per un aumento della concentrazione dei pigmenti biliari, negli itteri emolitici e nelle epatiti acute e croniche. Una diminuzione dei fermenti proteolitici, amilolitici e lipolitici di origine pancreatica si può rilevare nelle pancreatiti acute e croniche, nella litiasi pancreatica, nelle neoplasie della testa del pancreas e negli itteri ostruttivi.

L'esame citologico fornisce in condizioni patologiche delle utili indicazioni a complemento delle alterazioni riscontrate a carico dei caratteri fisici e chimici del succo. Così nelle duodeniti e nell'ulcera duodenale il quadro microscopico è caratterizzato dalla presenza di numerosi elementi cellulari cilindrici, incolori, provenienti dall'epitelio di rivestimento della mucosa duodenale, di leucociti polimorfonucleati, di rare emazie e di ammassi di muco. Nei processi flogistici delle vie biliari si osservano, oltre i reperti testé ricordati, anche epitelii cilindrici, colorati in bruno dalla bile. Nella colelitiasi sono talora presenti abbondanti cristalli di colesterolo e di bilirubina. Nelle neoplasie del duodeno e della papilla di Vater è patognomonico il rilievo di grandi cellule, sia isolate che riunite in sincizi, derivanti dalla massa neoplastica in disfacimento, con citoplasma vacuolato e intensamente basofilo, e nucleo con cromatina sottile, a disposizione irregolare, provvisto di numerosi nucleoli; è frequente anche il riscontro di numerose emazie e di leucociti neutrofili. In tutte queste affezioni è possibile il rilievo di una flora batterica, più o meno abbondante, costituita fondamentalmente da streptococchi, stafilococchi, enterococchi, colibacilli, klebsielle, proteus, e sarcine. In corso di infestazione da *Giardia intestinalis*, da *Entamoeba histolytica*, da *Trichomonas intestinalis*, da *Strongyloides stercoralis* e da *Candida albicans*, è possibile il rinvenimento di questi parassiti nel s. d.

A carattere puramente indicativo si possono distinguere differenti quadri umorali, propri di ben precise affezioni, a seconda della presenza o meno nel s. d. di pigmenti biliari, di fermenti pancreatici e di eritrociti. Nelle neoplasie della testa del pancreas è infatti frequente il rilievo di succo privo di bile, di fermenti e di sangue; solo nel caso in cui il processo tumorale risparmi il coledoco, vi è presenza di bile. Nelle neoplasie della regione vateriana il succo è sì privo di bile e di fermenti, ma con presenza di sangue. Nelle neoplasie delle vie biliari e nella colelitiasi è dato invece osservare succo privo di bile e

DUODENALE SUCCO

di sangue, ma ricco di fermenti. Nell'ulcera duodenale sanguinante, infine, il succo contiene bile, fermenti e un numero più o meno rilevante di emazie.

Nella pratica clinica allo studio del *duodenal residuum* si fa seguire pressoché costantemente quello del s. d. dopo opportuna stimolazione delle vie biliari o del pancreas (V. FEGATO E VIE BILIARI; PANCREAS; V. anche: DUODENO).

Bibliografia

- Bockus H. L., *Gastroenterology*, III, 1965, Saunders, Philadelphia, London, p. 658.
Meduri D., Notario A., *Tecnica e diagnostica di laboratorio*, II, in Introzzi P., *Trattato italiano di medicina interna*, 1969, 2 ed., USES, Firenze.
Raggio-Guarnaschelli A. E., Gigante D., *Analisi cliniche*, II, 1961, Pensiero Scientifico, Roma, p. 1197.

ADOLFO PUXEDDU

DUODENALE ULCERA: V. ULCERA GASTRODUODENALE.

DUODENITI: V. DUODENO.

DUODENO

F. *duodénium*. - I. *duodenum*. - T. *Duodenum*. - S. *duodeno*.

SOMMARIO

ANATOMIA	col. 639
Premesse di morfologia (col. 639). - Rapporti (col. 641). - Vascolarizzazione (col. 644). - Istofisiologia (col. 645).	
CENNI DI FISILOGIA	col. 654
SEMEIOTICA GENERALE	col. 655
SEMEIOTICA RADIOLOGICA	col. 658
Generalità (col. 658). - Metodiche e tecniche di esame (col. 658): Esame diretto. - Esame con pasto opaco. - Duodenografia ipotonica. - Elementi di anatomia radiografica (col. 664): I porzione. - II porzione. - III porzione. - Sfinteri del duodeno. - Fisiologia del duodeno (col. 669): Generalità. - Attività motoria. - Rapporti tra dinamica duodenale e dinamica oddiana.	
PATOLOGIA	col. 673
Affezioni congenite (col. 673). - Discinesie (col. 679). - Duodeniti (col. 681). - Periduodeniti (col. 683). - Diverticoli duodenali (col. 684). - Traumi (col. 687). - Fistole duodenali (col. 689). - Occlusione duodenale (col. 690). - Corpi estranei (col. 693). - Tumori (col. 694): Tumori benigni. - Tumori maligni.	

ANATOMIA

Premesse di morfologia

Per duodeno s'intende quella parte dell'intestino tenue (V. INTESTINO TENUE E CRASSO) che si estende dal piloro al lato sinistro della II vertebra lombare. Chiamato da Erofilo *dodekadaktylos èkphysis* per la sua lunghezza, computata a 12 pollici (donde il calco, nel latino dei medici romani, *duodenus* 'di dodici [pollici]') esso è la prima porzione dell'intestino mesenteriale compresa tra due limiti reali, anatomicamente apprezzabili, ossia tra il piloro e l'angolo duodenodigiunale. Il limite inferiore corrisponde al punto in cui il d. cambia direzione per continuarsi col digiuno formando così un'inflessione (*flexura duodeno-jejunalis*).

Alcuni AA. (Sappey) consideravano come limite inferiore del d. il punto in cui esso è incrociato dai vasi mesenterici superiori. Altri ancora prendevano come suo limite inferiore l'ampolla di Vater. Willemijn ha stabilito il limite inferiore del d. 3 o 4 cm al di là dell'angolo duodenodigiunale, in un punto

in cui esisterebbe uno sfintere, formato da un ispessimento della tunica muscolare circolare.

Il d. è lungo ca. 26 cm. Esso occupa la parte superiore e posteriore della cavità addominale. Alla sua origine si trova nello stesso piano del piloro, quindi molto superficiale; indi, avvicinandosi alla colonna vertebrale, diventa profondo, sfuggendo così alla palpazione attraverso la parete addominale.

Osservando il d. nel suo decorso generale, si nota che esso può descrivere i 4/5 di un circolo, oppure assumere la forma di un quadrato irregolare applicato in avanti al lato destro della colonna vertebrale e la cui area è occupata dalla testa del pancreas. Ha come mezzi di fissità: il peritoneo, il quale, passando avanti ad esso, lo mantiene applicato alla parete posteriore dell'addome; il coledoco e i canali escretori del pancreas che sboccano nella II porzione o porzione discendente; il muscolo sospenditore del Treitz. Quest'ultimo, costituito da fibre muscolari lisce, di forma triangolare, si origina, in alto, dal pilastro sinistro del diaframma e dal tessuto connettivo che circonda il tripode di Haller; in basso, si espande a mo' di ventaglio, fissandosi sull'angolo duodenodigiunale e sulla metà superiore del margine destro della IV porzione del d. Situato a sinistra dei vasi mesenterici superiori e profondamente al pancreas, esso misura 1 cm e mezzo di lunghezza e 1 cm e mezzo di larghezza (figg. 1 e 2).

In base al suo decorso il d. viene diviso in 4 porzioni: la I, *sottoepatica*, leggermente obliqua in alto, a destra, e in dietro, si estende dal piloro al collo della colecisti (si proietta posteriormente sulla metà destra del corpo della I vertebra lombare); la II, *prerenale*, unita alla I da un'inflessione piuttosto brusca, è diretta quasi verticalmente in basso (si estende dal collo della colecisti, fino alla parte inferiore della testa del pancreas); la III, *prevertebrale*, ha un decorso trasversale al davanti della IV e talvolta della III vertebra lombare (si estende dal

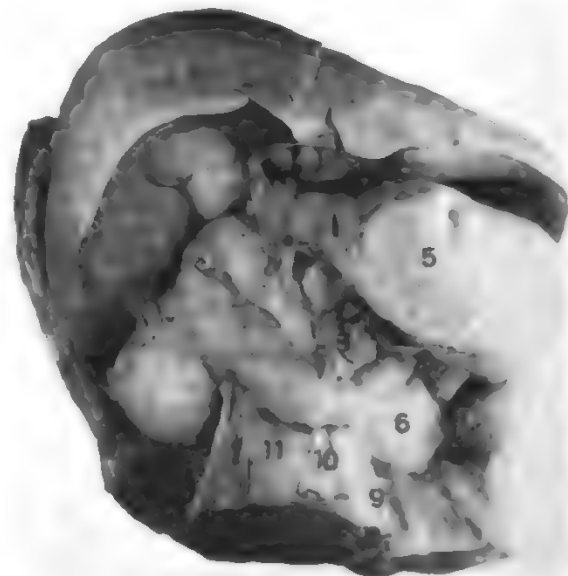


Fig. 1. Visione d'insieme della posizione e dei rapporti del d., in un pezzo anatomico in cui è stata isolata una parte dei visceri sottodiaframmatici. 1) Fegato. 2) Cistifellea. 3) D. 4) Pancreas. 5) Stomaco. 6) Reni. 7) Milza. 8) Vasi mesenterici superiori. 9) Uretere. 10) Aorta. 11) Vena cava inferiore.

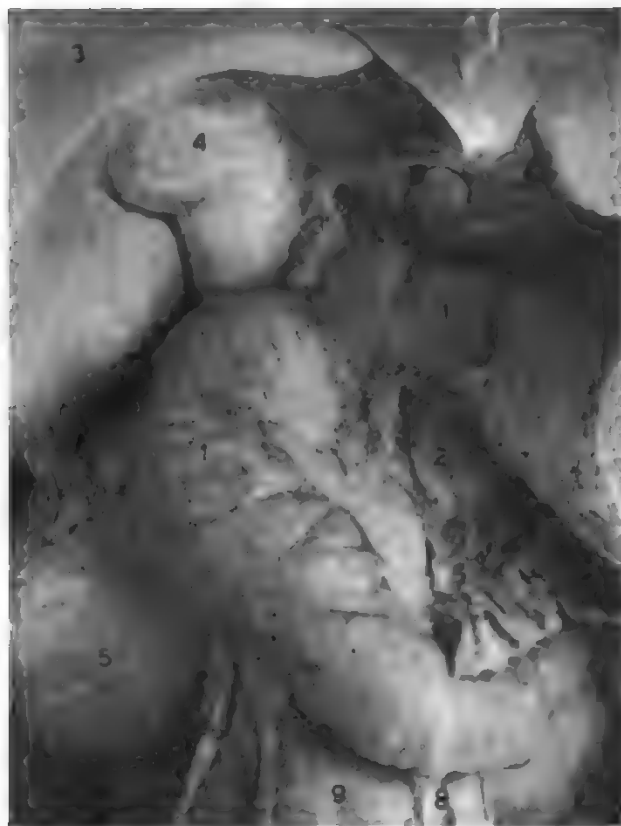


Fig. 2. Particolare della fig. 1 che dimostra i rapporti del d. 1) D.; 1') piloro; 2) pancreas; 3) fegato; 3') vena porta; 4) cistifellea; 5) rene; 6) uretere; 7) vasi mesenterici superiori; 8) aorta; 9) vena cava inferiore. (Dal Museo Anat. Pat., Ist. Forlanini, Roma).

margine laterale della testa del pancreas ai vasi mesenterici superiori, sotto i quali passa); la IV, *latero-aortica*, obliquamente ascendente (si estende dai vasi mesenterici superiori all'angolo duodenodigunale), termina sul lato sinistro della colonna vertebrale a un livello variabile dalla XII vertebra dorsale alla II lombare.

Rapporti

La I porzione, lunga 4-5 cm, è in rapporto: *anteriormente*, con la faccia inferiore del fegato e con il collo della colecisti; *posteriormente*, con la vena porta, con l'arteria epatica e con l'arteria gastroepiploica destra, da cui viene incrociata; *in alto e a sinistra*, con l'epiploon gastroepatico; *in basso e a destra*, con il grande epiploon, che si estende fino alla grande curvatura dello stomaco. Il margine superiore contribuisce a delimitare il foro di Winslow, il quale è costituito: anteriormente, dal peduncolo epatico (vena porta, arteria epatica e dotto coledoco), che decorre nelle pagine del piccolo omento; posteriormente, dalla vena cava inferiore; superiormente, dal fegato (lobo caudato di Spigelio); in basso, dal margine superiore della I porzione del d.

Il margine inferiore, oltre ad essere in rapporto con il margine superiore della testa del pancreas, delimita il quadrilatero del Quénu, il quale presenta come lato superiore il detto margine, come lato inferiore il margine superiore della III porzione del d., lateralmente il margine mediale della II porzione dello stesso organo, medialmente la vena mesenterica superiore. In questo quadrilatero decorre obli-

quamente, dall'alto in basso e dall'interno all'esterno, il dotto coledoco.

La II porzione, lunga 7 cm, è in rapporto: *anteriormente*, con la faccia inferiore del fegato, con il fondo della colecisti, con l'angolo epatico del colon e con l'impianto del mesocolon trasverso il quale la divide in 2 porzioni: porzione sopramesocolica, e porzione sottomesocolica; *posteriormente*, con il coledoco, con la vena cava inferiore, con la parte interna della faccia anteriore del rene destro; *a destra*, con il colon ascendente, con il lobo destro del fegato al quale lascia un'impronta, denominata impronta duodenale di His, posta in dentro e in avanti all'impronta renale; *a sinistra*, con la testa del pancreas e con i suoi canali escretori.

La III porzione, di 6 o 7 cm, che corrisponde alla III o IV vertebra lombare, è in rapporto: *anteriormente*, con il peritoneo parietale, con il mesocolon trasverso e con i vasi mesenterici superiori (dei quali l'arteria è a sinistra e la vena è a destra); *posteriormente*, con il muscolo psoas, con la cava inferiore, con l'aorta, con l'arteria mesenterica inferiore, con i pilastri del diaframma e con la colonna vertebrale; *in alto*, con il margine inferiore della testa del pancreas; *in basso*, con il foglietto inferiore del mesocolon trasverso, con le anse intestinali e con il mesentere.

La IV porzione, lunga ca. 7 cm, è in rapporto: *anteriormente*, con la piccola tuberosità dello stomaco e con le anse dell'intestino tenue; *posteriormente*, con il muscolo psoas, con la parte mediale del rene sinistro, con i vasi renali, e con l'uretere; *a destra*, con l'aorta e con la porzione superiore del mesentere; *a sinistra*, con il margine mediale del rene di questo lato. In alcuni casi tra il rene sinistro e il d. è presente uno spazio in cui si fanno strada l'uretere, l'arteria colica sinistra superiore e la vena mesenterica inferiore. Questi due elementi vascolari formano un'ansa a cui si dà il nome di arcata vascolare di Treitz. L'estremità superiore della IV porzione del d. è unita al digiuno-ileo dall'angolo duodenodigunale e corrisponde alla XII vertebra dorsale o alla I lombare. Questa porzione ha un'importanza notevole perché il peritoneo, in corrispondenza di essa e dell'angolo duodenodigunale, forma, nella maggior parte dei casi, delle ripiegature più o meno pronunciate, che delimitano delle depressioni più o meno profonde, cui si dà il nome di *fossette* o *recessi duodenali* (fig. 4); esse possono interessare il chirurgo perché sede di ernie, dette ernie retroperitoneali o duodenali.

La *fossetta duodenale inferiore* è la più costante essendo presente nei 3/4 dei casi. Si reperta nella parte inferoesterna della

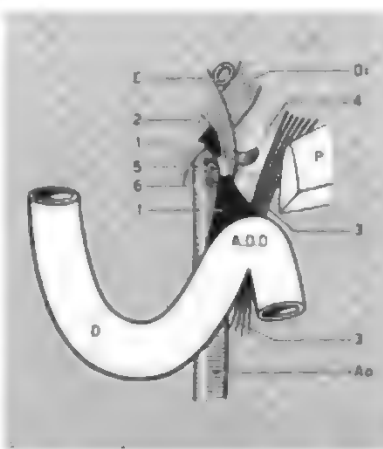


Fig. 3. Schema dimostrante i rapporti dell'angolo duodenodigunale e il muscolo di Treitz. E) Esofago. Di) Pilastro del diaframma. P) Pancreas. A.D.D) Angolo duodenodigunale. Ao) Aorta. 1) Muscolo di Treitz. 2) Suo fascio accessorio. 3) Suo fascio esterno mesenterico. 4) Ganglio semilunare sinistro. 5) Origine del tronco celiaco. 6) Origine dell'arteria mesenterica superiore. (Da Testut, Latarjet, modificata).

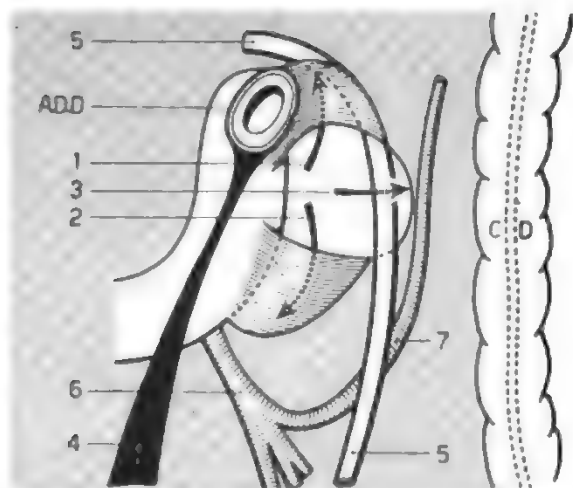


Fig. 4. Schema della disposizione delle fossette duodenali. A.D.D) Angolo duodenodigiunale. CD) Colon discendente. 1) Freccia che penetra nella fossetta duodenale superiore. 2) Freccia che penetra nella fossetta duodenale inferiore. 3) Freccia che indica la posizione della fossetta venosa paraduodenale (quando questa esiste). 4) Radice del mesentere. 5) Vena mesenterica inferiore. 6) Arteria mesenterica inferiore. 7) Arteria colica sinistra superiore. (Da Testut, Latarjet, modificata).

porzione ascendente del d. Ha la forma di un cornetto il cui orifizio è limitato in avanti da una piega falciforme, chiamata *plica duodenalis inferior*, con un apice situato in vicinanza della radice del mesentere.

La *fossetta duodenale superiore* è situata nella parte supero-esterna della porzione ascendente del d.; a forma di cesta capovolta (Tonnesco), ha l'apice che guarda verso il mesocolon

trasverso ed è costituita: *indietro*, dal peritoneo parietale; *a destra*, dal d.; *in avanti*, da una piega chiamata *plica duodenalis superior*.

La *fossetta duodenodigiunale superiore* è situata tra l'angolo duodenodigiunale e la radice del mesentere. Meno frequente della precedente, presenta una parete posteriore, che è in rapporto con il mesocolon, e una parete anteriore che corrisponde all'angolo duodenodigiunale. È limitata: *in alto*, dal pancreas; *a destra*, dall'aorta; *a sinistra*, dal rene.

La *fossetta duodenodigiunale inferiore* è situata in uno spazio angolare esistente tra il d. e il digiuno.

La *fossetta retroduodenale*, descritta la prima volta da Ionesco, è situata tra l'aorta addominale e le porzioni orizzontale e ascendente del d. L'apice di essa è in rapporto con l'angolo duodenodigiunale, col muscolo di Treitz e con il pancreas.

Vascularizzazione

Recenti lavori di Wiart, Rio Branco e Willemin hanno dimostrato l'inesattezza della descrizione classica dell'irrorazione del d. Secondo questi AA. le *arterie* del d. sono in numero di 4 e prendono il nome di *arterie pancreaticoduodenali destre*, o *arterie duodenali superiori*, e *arterie pancreaticoduodenali sinistre*, o *arterie duodenali inferiori*. Le prime sono rami dell'arteria gastroduodenale (ramo dell'arteria epatica), le seconde dell'arteria mesenterica superiore (fig. 5).

L'*arteria pancreaticoduodenale destra superiore* si origina dalla I porzione dell'arteria gastroduodenale (o porzione soprapancreatica), passa posteriormente alla testa del pancreas, incrocia anteriormente, da sinistra a destra, il dotto coledoco, discende lungo il margine sinistro della II porzione del d., incrocia nuovamente, e questa volta posteriormente, il coledoco e si anastomizza a pieno canale con l'arteria pancreaticoduodenale sinistra superiore, provvedendo così all'irrorazione della parte posteriore del d. L'*arteria pancreaticoduodenale destra inferiore* si origina come ramo terminale dell'arteria gastroduo-

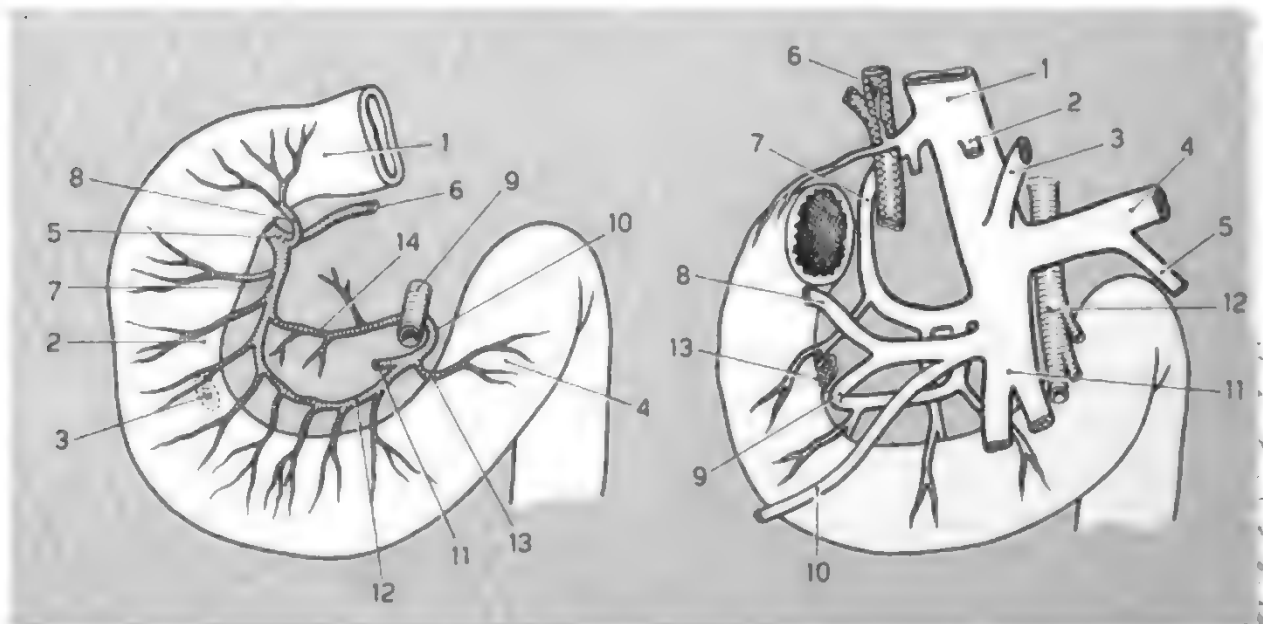


Fig. 5. Schema della vascularizzazione del d. *A sinistra*: disposizione delle arterie. 1) Pilo. 2) Restringimento sopravateriano. 3) Ampolla di Vater. 4) Porzione distale del d. 5) Arteria gastroduodenale. 6) Arteria gastroepiploica destra. 7) Arteria pancreaticoduodenale destra inferiore. 8) Ramo duodenopilorico anteriore. 9) Arteria mesenterica superiore. 10) Tronco delle arterie duodenali inferiori. 11) Arteria duodenale inferiore posteriore (sezionata). 12) Arteria pancreaticoduodenale sinistra posteriore. 13) Ramo duodenodigiunale. 14) Ramo trasversale della testa del pancreas. *A destra*: disposizione delle vene. 1) Vena porta. 2) Sbocco della vena pilorica. 3) Sbocco della coronaria stomacica. 4) Vena splenica. 5) Vena mesenterica inferiore. 6) Coledoco. 7) Vena pancreaticoduodenale destra inferiore, e con: 10) vena del colon trasverso per sboccare nella: 11) vena mesenterica superiore. 12) Arteria mesenterica superiore. 13) Porzione terminale del coledoco. (Da Testut, Latarjet, ridisegnata).

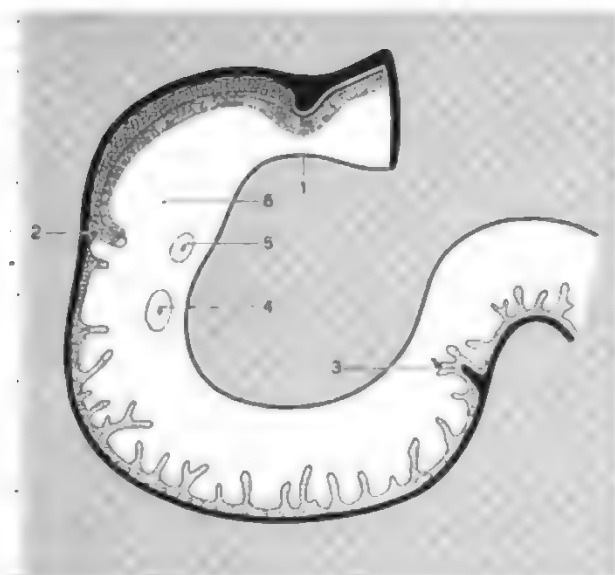


Fig. 6. Schema rappresentante l'aspetto generale della superficie interna e della struttura del d. 1) Pilo. 2) Restringimento sopravateriano. 3) Restringimento duodenodigiunale. 4) Caruncula maior. 5) Caruncula minor. 6) Il porzione del d. Nello spessore della parete si nota come, nella parte superiore, manchino le valvole conniventi e siano presenti in abbondanza le ghiandole di Brunner nella sottomucosa. Nella parte inferiore, invece, si notano le valvole conniventi, ammassi linfatici e la graduale scomparsa delle ghiandole di Brunner. (Da Testut, Lataret, ridisegnata).

denale a livello del bordo inferiore della I porzione del d. Decorre quasi simmetricamente alla precedente; ma, accollata alla faccia anteriore del pancreas e solo nella sua porzione terminale, si insinua al di sotto di esso per anastomizzarsi con l'arteria pancreaticoduodenale sinistra inferiore. Essa irrorà la parte anteriore del d. Le 2 arterie pancreaticoduodenali sinistre si originano generalmente con un tronco unico dall'arteria mesenterica superiore. Hanno decorso molto breve che, generalmente, è intra- e retropancreatico.

Le vene, satelliti delle arterie, presentano qualche particolarità che è bene notare. La vena pancreaticoduodenale destra superiore sbocca nel tronco della vena porta; la vena pancreaticoduodenale destra inferiore sbocca, con la vena gastropiloica destra, nella grande vena mesenterica (o mesenterica superiore).

I linfatici del d. si gettano nei gangli duodenopancreatici anteriori e posteriori.

I nervi derivano dal vago di sinistra per la I porzione; dal ganglio semilunare destro, dal plesso mesenterico superiore, per la II e III porzione; dal vago di destra e dal ganglio semilunare sinistro per la IV porzione e per l'angolo duodenodigiunale.

Superficie interna e struttura. - Dobbiamo ricordare nella superficie interna del d.: la *piega longitudinale*, la *caruncula maior*, la *caruncula minor* (fig. 6).

La *piega longitudinale* è un rilievo lineare della mucosa, dovuto al sollevamento determinato dal passaggio del tratto inferiore del condotto coledoco nello spessore della mucosa stessa.

La *caruncula maior* è una sporgenza della mucosa, lunga 10 mm e larga 7 o 8, determinata dall'abbozzamento del canale coledoco e del dotto di Wirsung. È situata in corrispondenza della faccia interna della porzione discendente del d. All'apice di essa si nota un orifizio di 2 mm di lunghezza che comunica con una piccola cavità, cui

si dà il nome di ampolla di Vater, nella quale sboccano il coledoco e il dotto di Wirsung.

Il tratto distale di questi due condotti è sormontato da un dispositivo circolare di fibrocellule muscolari lisce, formanti il cosiddetto sfintere di Oddi.

La *caruncula minor* è un'altra sporgenza della mucosa situata nella parte postero-interna della II porzione del d., 2 cm al di sopra della *caruncula maior*. Termina con un orifizio che è il foro di sbocco del condotto accessorio del pancreas, o condotto del Santorini.

ALFREDO LEFORE*

Istofisiologia

La parete del d., come del resto quella di tutto l'intestino, consta di una lamina mucosa, una sottomucosa, una doppia lamina muscolare e una sierosa. Dal punto di vista embriologico e istofunzionale il d. rappresenta un tratto dell'intestino tenue con caratteristiche morfologiche sue proprie (fig. 7).

La superficie interna della sua parete presenta numerose pieghe visibili anche macroscopicamente. Esse sono duplicature delle lamine mucosa e sottomucosa disposte a spirale o circolarmente e denominate *pieghe circolari* (del Kerkring). Queste pieghe cominciano a livello dell'inflessione superiore e divengono sempre più numerose e più alte nei successivi tratti del d. Alcune sono semicircolari o diversamente intagliate e spesso si ramificano unendosi a pieghe adiacenti. La funzione di queste ripiegature è quella di aumentare la superficie di assorbimento dell'intestino tenue; infatti esse insieme ai villi intestinali divengono particolarmente numerose a livello del digiuno.

La superficie della mucosa è ancora notevolmente aumentata da evaginazioni lamellari e coniche (*villi intestinali*) e da invaginazioni dell'epitelio di rivestimento nella lamina propria della mucosa stessa (*cripte del Lieberkühn*).

L'aspetto caratteristicamente vellutato della superficie della mucosa intestinale è dovuto alla presenza dei villi, che nel d. appaiono come piccole sporgenze tozze e larghe.

L'epitelio della mucosa duodenale è batiprismatico semplice. In esso sono presenti tre tipi di cellule: cellule cilindriche assorbenti, cellule caliciformi e cellule argentaffini (v. INTESTINO TENUE E CRASSO).

Tra i villi, alla loro base, si aprono numerose ghiandole (ghiandole del Galeazzi o cripte del Lieberkühn): sono ghiandole tubolari semplici, lunghe fino a 350/450 μ che attraversano perpendicolarmente tutto lo spessore della lamina propria della mucosa sino a raggiungere la *mucosa muscularis mucosae*. L'epitelio di rivestimento delle cripte continua direttamente quello dei villi ed è costituito da tre tipi cellulari: le cellule di rivestimento, le cellule argentaffini e le cellule del Paneth (figg. 9, 10, 11).

Le cellule di rivestimento delle cripte formano un epitelio batiprismatico scarsamente differenziato nel quale si manifestano frequentemente fenomeni mitotici. Esso costituisce una specie di zona cambiale per la rigenerazione delle cellule epiteliali che, spostandosi progressivamente dal fondo verso la superficie delle cripte e quindi sulla mucosa dei villi, si differenziano in cellule caliciformi e cellule assorbenti provviste di cuticola striata.

Le cellule argentaffini, presenti in modeste quantità tra le cellule di rivestimento dei villi, divengono più numerose nelle cripte del Lieberkühn e particolarmente in quelle del d. Esse si possono riconoscere facilmente per la loro forma ed in quanto più piccole e incastrate alla base delle alte cellule cilindriche e per la presenza, nel loro citoplasma, di granuli di secrezione che si colorano elettivamente. Non sono noti i meccanismi di secrezione di queste cellule in quanto i granuli in esse contenuti non

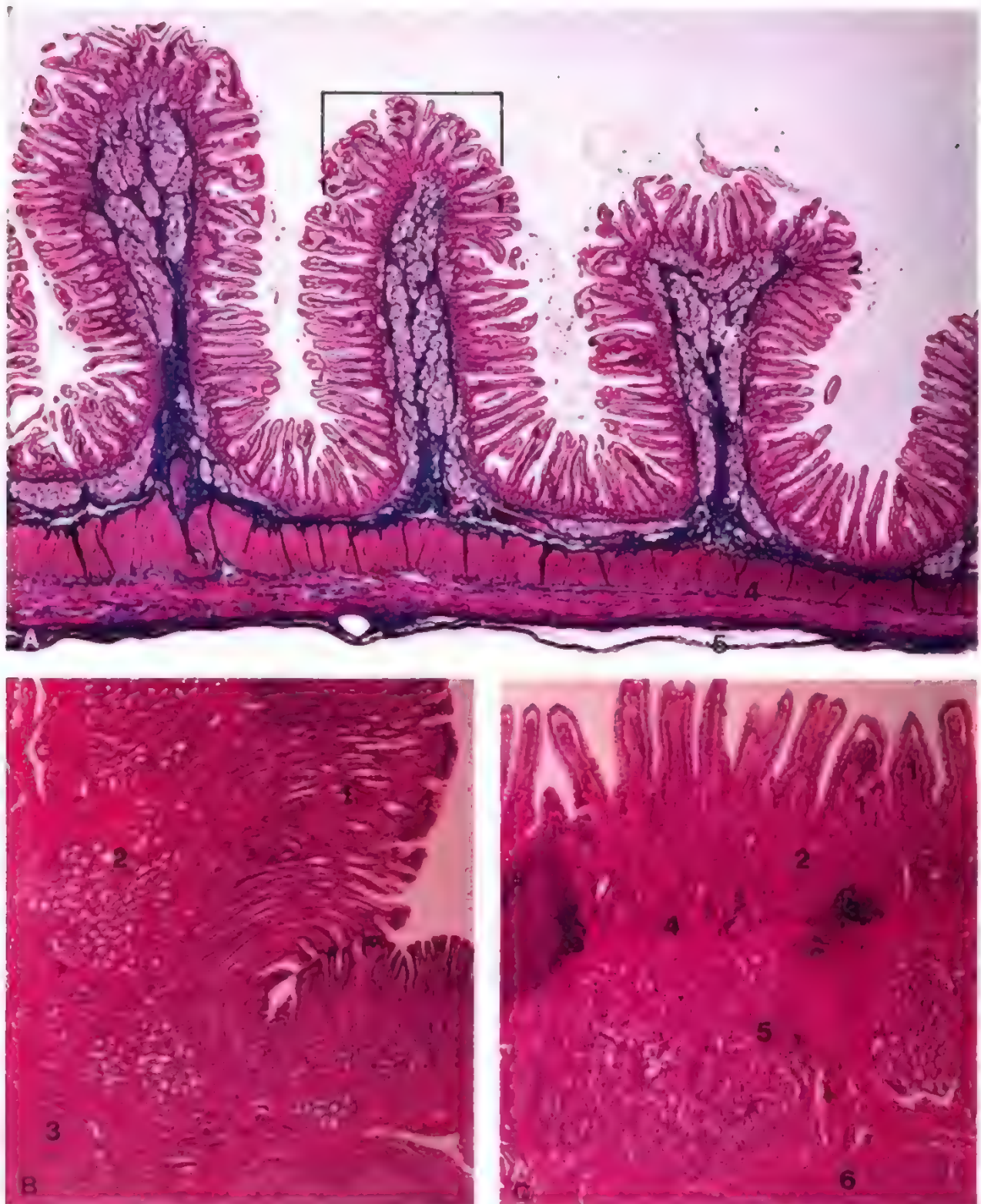


Fig. 7. A) Sezione longitudinale di d. (colorazione: Azan-Mallory; $45\times$). 1-1) Pieghe circolari; 2) villi intestinali; 3) ghiandole del Brunner nella sottomucosa; 4) tonaca muscolare; 5) tonaca sierosa. B) Sezione longitudinale di d. al confine col piloro (colorazione: emallume-eosina; $40\times$). 1) Cripte del Lieberkühn nella tonaca mucosa; 2) ghiandole del Brunner nella sottomucosa; 3) tonaca muscolare. C) Sezione longitudinale di d. (colorazione emallume-eosina; $50\times$). 1) Villi intestinali; 2) cripte del Lieberkühn nella lamina propria della tonaca mucosa; 3) noduli linfatici isolati nello spessore della lamina propria; 4) *muscularis mucosae*; 5) tonaca mucosa contenente numerose ghiandole del Brunner; 6) tonaca muscolare. (Da P. Motta, *Atlante fotografico a colori di anatomia*, Vallardi, Soc. Ed. Libreria).

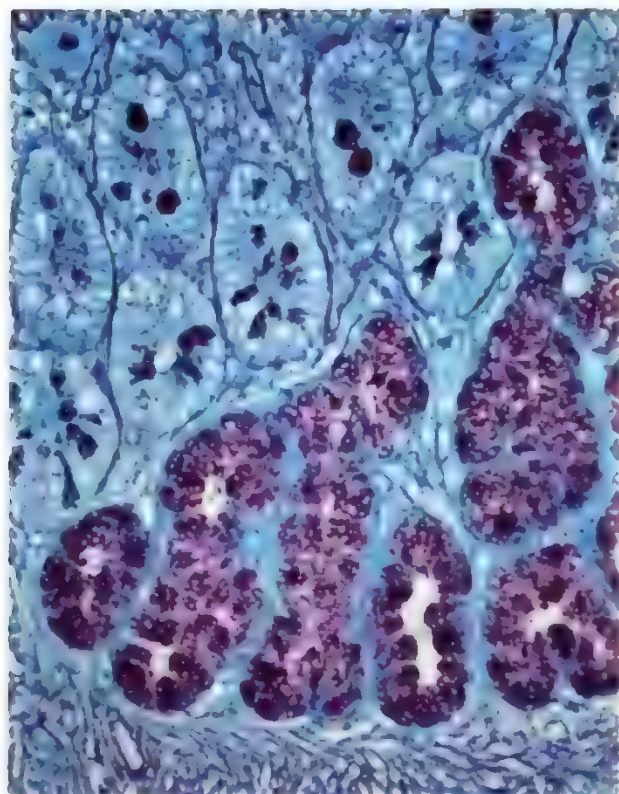


Fig. 8. D. umano. Sezione di alcune ghiandole duodenali situate profondamente alle ghiandole intestinali. Le prime mostrano una colorazione uniforme che interessa l'elaborato di tutti gli elementi ghiandolari, nelle seconde si distinguono alcune cellule a muco, simili a quelle che formano i tubuli delle ghiandole piloriche nello stomaco. 1) Ghiandole intestinali; 2) ghiandole duodenali. Ingrandimento 400 x. (Da Zaccheo, Cattaneo, Grossi, *Anatomia microscopica degli organi dell'uomo*, 1973, UTET, Torino).

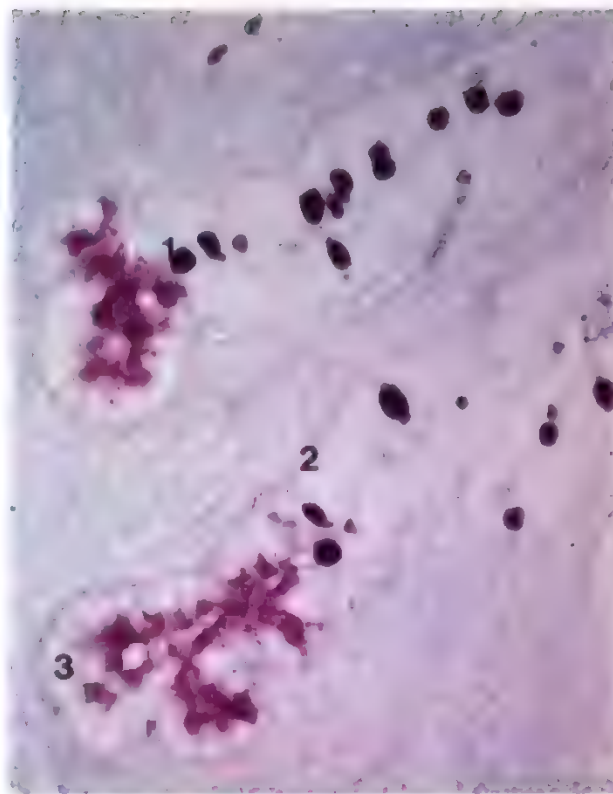


Fig. 9. D. umano. Localizzazione istochimica di glicoproteine nelle ghiandole duodenali e nelle ghiandole intestinali; gli elementi delle ghiandole duodenali presentano una diversa reattività rispetto alle cellule a muco delle ghiandole intestinali. Si nota inoltre che i tubuli delle ghiandole duodenali si aprono nei fondi delle ghiandole intestinali. 1) Cellule caliciformi mucipare; 2) ghiandole intestinali; 3) ghiandole duodenali. Ingrandimento 400 x. (Da Zaccheo, Cattaneo, Grossi, *Anatomia microscopica degli organi dell'uomo*, 1973, UTET, Torino).

vengono eliminati come tali dalle cellule. Si ritiene da parte di alcuni AA. che la sostanza attiva sicuramente contenuta nei granuli passi per diffusione a livello molecolare attraverso la membrana cellulare. Anche la loro funzione non è ben conosciuta. Si ritiene comunemente che esse siano responsabili della secrezione della *serotonina* (5-idrossitriptamina) che è un potente stimolante della contrazione della muscolatura liscia. I tumori carcinoidi che si originano da queste cellule sono infatti spesso caratterizzati da imponenti fenomeni respiratori, vasomotori e gastrointestinali dipendenti dalla liberazione nel sangue di grandi quantità di serotonina.

Da un punto di vista morfologico la loro collocazione profonda nell'epitelio di rivestimento della mucosa e soprattutto il fatto che i loro granuli siano concentrati nelle aree citoplasmatiche sottonucleari a stretto ridosso con la membrana basale sono tutti dati a favore dell'opinione che queste cellule, vere ghiandole unicellulari endocrine, formino nel loro insieme, diffuse nell'intestino, un caratteristico sistema endocrino, denominato *sistema enterocromaffine*. Tale sistema, oltre alle cellule secernenti serotonina, conterrebbe altre varietà di cellule endocrine responsabili della secrezione degli ormoni duodenali (secretina, colecistochinina-pancreozimina ed enterogastrone).

Le cellule del Paneth sono grossi elementi di forma cilindrica o piramidale provvisti di un grosso nucleo sferico od ovale. Nel citoplasma fortemente basofilo sono

spesso contenuti, nella porzione apicale, granuli contenenti carboidrati e proteine (figg. 11 e 12). Secondo alcuni AA., le cellule del Paneth, in alcuni animali, potrebbero svolgere una funzione antibatterica in quanto nel loro citoplasma è stata dimostrata la presenza di lisozima.

Resta ancora incerto nell'uomo il meccanismo di secrezione dei granuli e il loro significato funzionale. Ad ogni modo sembra sia da escludere la partecipazione di queste cellule alla produzione di specifici enzimi digestivi.

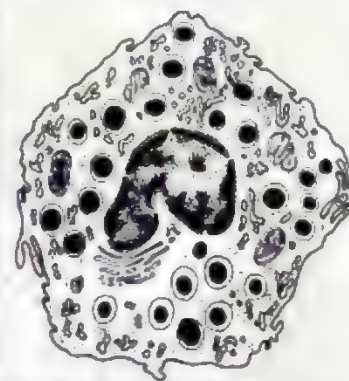


Fig. 10. Schema della ultrastruttura di una cellula argentaffine delle ghiandole intestinali. (Da Zaccheo, Cattaneo, Grossi, *Anatomia microscopica degli organi dell'uomo*, 1973, UTET, Torino).

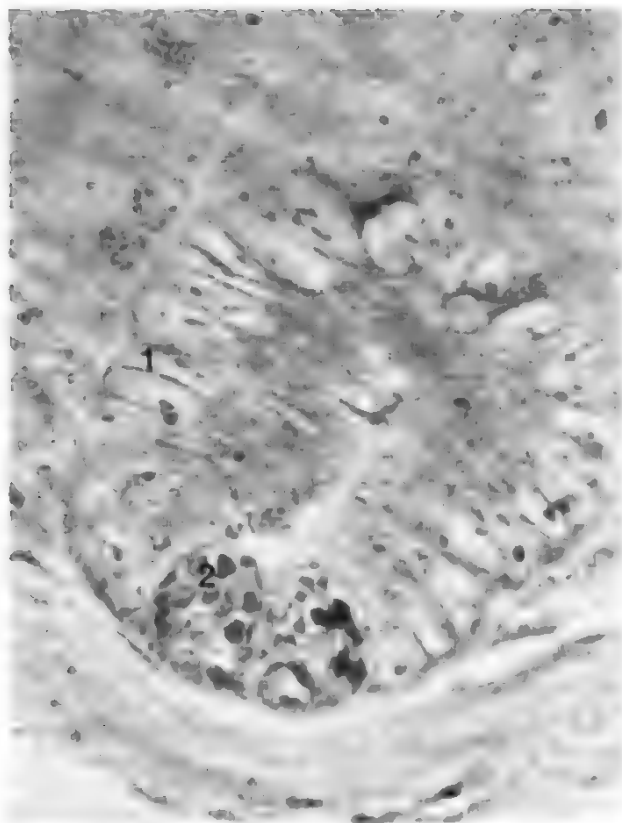


Fig. 11. Intestino tenue di topo. Sezioni di tubuli ghiandolari della tonaca mucosa in cui si dimostrano alcune cellule del Paneth provviste di numerosi granuli acidofili in sede apicale. 1) Ghiandole intestinali; 2) cellule del Paneth. Ingrandimento 900 \times . (Da Zaccheo, Cattaneo, Grossi).

La lamina propria della mucosa duodenale riempie gli spazi compresi tra le cripte del Lieberkühn e costituisce l'asse dei villi. Essa consta di connettivo fibrillare contenente fibre reticolari argentofile. Oltre a linfociti, granulociti eosinofili, mastociti e istiociti, vi si possono trovare anche plasmacellule insieme ai vari tipi di cellule mobili del connettivo.

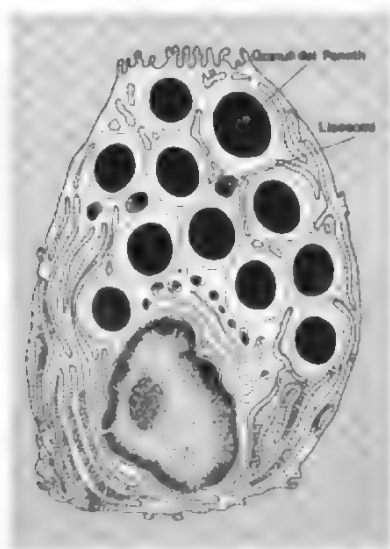


Fig. 12. Schema della ultrastruttura di una cellula del Paneth delle ghiandole intestinali. L'intero ambito citoplasmatico sovranucleare è occupato da voluminosi granuli del Paneth, fra i quali sono intercalati corpi densi del tipo dei lisosomi. (Da Zaccheo, Cattaneo, Grossi).

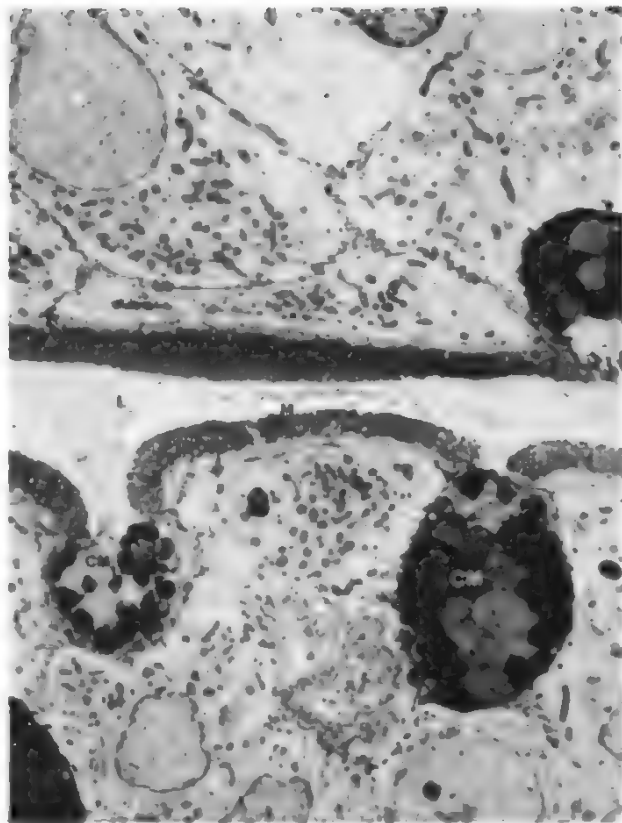


Fig. 13. Epitelio di rivestimento di villi duodenali umani in sezione obliqua, al microscopio elettronico. CM) Porzione apicale di cellula mucipara ripiena di granuli di diversa morfologia; CM₁) cellula mucipara in via di svuotamento nel lume (L); M) microvilli delle cellule epiteliali di rivestimento (2500 \times).

Particolari tipi di cellule migranti, talora presenti nell'epitelio delle cripte, sono i leucociti globulari provvisti di un citoplasma ricco di granuli eosinofili. L'epitelio dei villi e delle cripte può essere anche attraversato da linfociti e granulociti. Sono infine presenti nella lamina propria cellule muscolari lisce sparse derivate dalla *muscularis mucosae*. Esse divengono particolarmente abbondanti soprattutto a livello dei villi, ove formano un manicotto intorno al vaso chilifero centrale e alle sue ramificazioni. Nel contesto della lamina propria del d., come del resto anche in tutto l'intestino, si trovano aggregati isolati di tessuto linfatico (*follicoli solitari*). Se sono piccoli occupano soltanto la lamina propria, tra l'epitelio di rivestimento e la mucosa. Quando raggiungono maggiori dimensioni, soprattutto nelle parti distali dell'intestino, possono estendersi alla sottomucosa e determinare una sporgenza alla superficie scompaginando le cripte del Lieberkühn ed i villi intestinali eventualmente presenti.

La *muscularis mucosae*, compresa tra la lamina propria e la sottomucosa, consta di uno strato di cellule muscolari lisce e fibre elastiche. In alcuni punti essa raggiunge uno spessore di 35/40 μ . In questi casi non infrequentemente le cellule muscolari lisce sono disposte a formare due strati: uno più interno circolare e uno più esterno longitudinale. La tonaca sottomucosa presenta un tessuto connettivo piuttosto denso con poche cellule adipose e numerose fibre elastiche. Nel d. la tonaca sottomucosa contiene numerose e caratteristiche ghiandole (del Brunner).

Queste ghiandole, circoscritte e contenute nelle pieghe

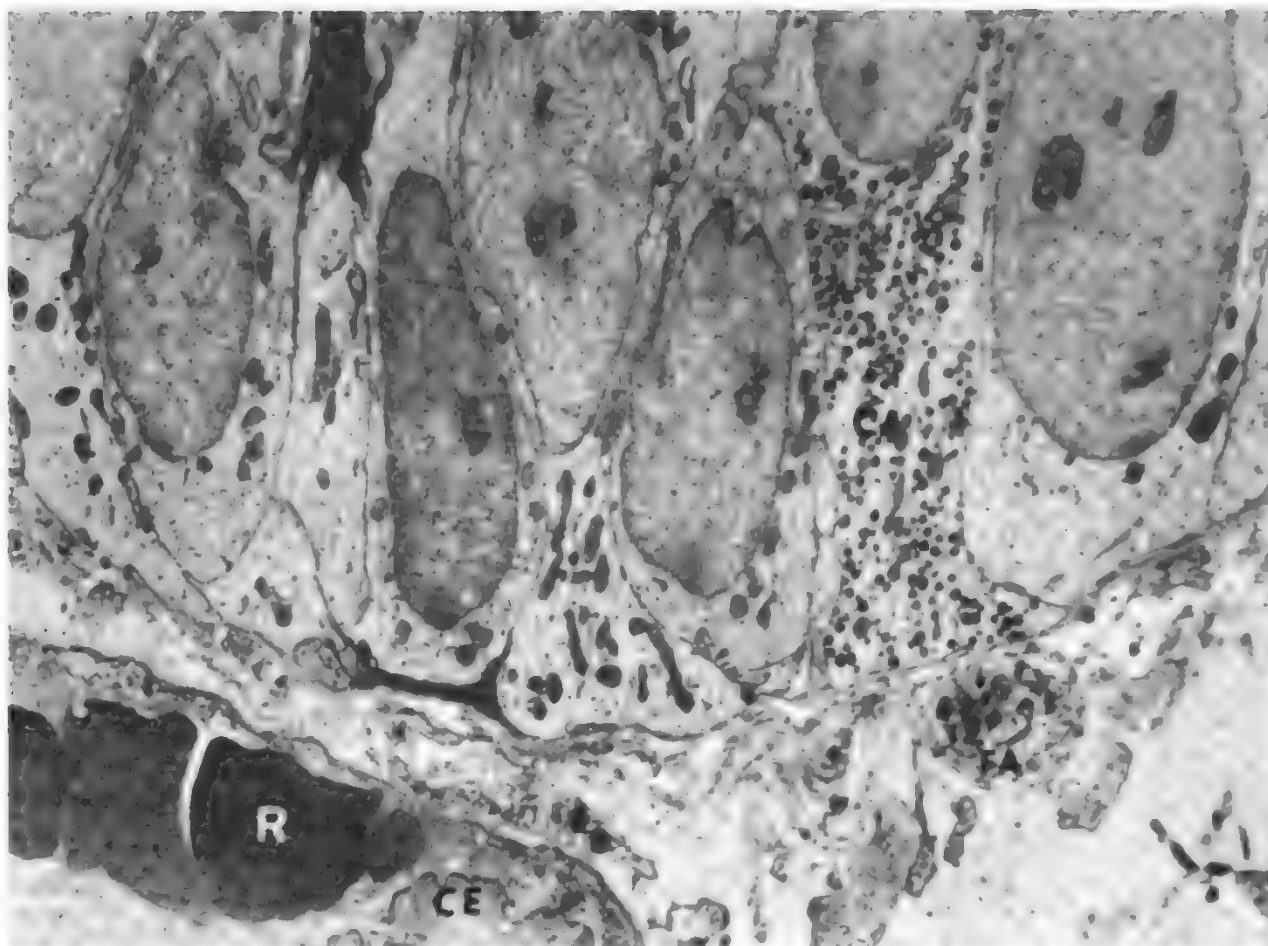


Fig. 14. Cripta duodenale umana normale. Osservazione al microscopio elettronico. Fra le cellule epiteliali di rivestimento, si osserva una cellula endocrina argentaffina (CA); al di sotto di questa si osserva una fibra nervosa amielinica (FA). CE) Cellula endoteliale di un capillare sanguigno; R) globuli rossi. (8500 \times). (Da Introzzi).

circolari, compaiono nell'uomo nella zona dello sfintere pilorico e gradualmente diminuiscono fino a sparire nel terzo distale del d. Sono ghiandole tubolari composte il cui fondo assume l'aspetto d'un gomito. La porzione apicale della ghiandola passa attraverso la *muscularis mucosae* e si apre nel fondo delle cripte del Lieberkühn.

Al microscopio elettronico e con tecniche istochimiche il citoplasma di queste cellule ghiandolari rivela caratteri di transizione tra quello delle cellule mucose e quello delle cellule sierose. Infatti esse posseggono un ricco reticolo endoplasmatico rugoso e piccoli granuli simili a quelli delle cellule zimogeniche del pancreas e presentano un abbondante complesso del Golgi, ricco di membrane e sacculi che, oltre a condensare e coniugare con quella carboidratica la frazione proteica elaborata nell'ergastoplasma, interverrebbe direttamente nella sintesi dello stesso polisaccaride.

Al limite tra la sottomucosa e la muscolare è presente il plesso nervoso di Meissner, formato da fibre strette e irregolari provviste di gangli nodali. La tonaca muscolare è fornita di uno strato interno circolare e di uno esterno longitudinale. Tra questi due strati sono ben visibili rami anastomizzati del plesso nervoso di Auerbach.

La tonaca sierosa, formata da uno strato di cellule mesoteliali poliedriche provviste di numerosissimi microvilli, poggia su una lamina sottile di tessuto connettivo lasso.

Bibliografia

- Behnke O., Moe H., *J. Cell Biol.*, 1964, 22, 633.
 Didio L. J. A., Anderson M. C., *The Sphincters of the Digestive System*, 1963, Williams & Wilkins, Baltimore.
 Erspamer V., *Vitamin. Hormon. Fermentforsch.*, 1957, 9, 74.
 Friend D. S., *J. Cell Biol.*, 1965, 25, 563.
 Fujita T. ed., *Gastro-Entero-Pancreatic Endocrine System*, 1974, Igaku Shoin, Tokio.
 Goss C. M., *Gray's Anatomy of the Human Body*, 1954, Lea & Febiger, Philadelphia.
 Haley J. C., Peden L., *Amer. J. Surg.*, 1949, 77, 590.
 Motta P., *Atlante fotografico a colori di anatomia microscopica*, 1975, 2 ed., Vallardi, Milano.
 Motta P., Andrews M. P., Porter K. R., *The Digestive Tract, in Microanatomy of Cell and Tissue Surfaces. An Atlas of Scanning Electron Microscopy*, 1975, Vallardi & Lea & Febiger, Milano-Philadelphia.
 Pernkopf E., *Topographische Anatomie des Menschen*, Bd. II, Bauch, Becken und Beckengliedmasse, I Teil, 1941, Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien.
 Trier J. S., *J. Cell Biol.*, 1963, 18, 599.

PIETRO MOTTA

CENNI DI FISILOGIA

La fisiologia del d. sarà diffusamente trattata sotto la voce INTESTINO TENUE E CRASSO; qui ci limiteremo a ricordare brevemente il ruolo svolto dal d. nei processi digestivi.

A livello del d. il chimo acido proveniente dallo stomaco è esposto all'azione del succo pancreatico, della bile

e dei succhi enterici secreti dalle ghiandole di Brunner e di Lieberkühn presenti nella mucosa duodenale. Il pH duodenale, che a riposo è compreso tra 7,2 e 8,0, scende fino a 4,0 al momento dell'entrata del chimo nel d., per poi risalire fino a 8,5 una volta completata la neutralizzazione dell'ac. cloridrico di provenienza gastrica.

Le azioni svolte sul contenuto duodenale dal succo pancreatico, dalla bile e dal succo enterico delle ghiandole di Lieberkühn saranno trattate in altra sede (v. BILE; INTESTINO TENUE E CRASSO; PANCREAS). Le ghiandole di Brunner, proprie della mucosa duodenale, secernono un succo spesso, incolore, alcalino, ricco di muco, che contiene un enzima simile alla pepsina, attivo in ambiente acido. Tale succo ha una modesta attività lipasica e amilasica e contribuisce all'attivazione degli enzimi pancreatici.

La mucosa duodenale secerne una serie di ormoni che svolgono un ruolo importante nel controllo dell'attività del tubo digerente. Essi sono:

a) la *gastrina*, la cui produzione è stimolata dalla presenza nel d. di prodotti di digestione delle proteine e che stimola la secrezione di succo gastrico;

b) l'*enterogastrone*, prodotto in risposta all'accumulo nel d. del chimo ■ in particolare di grassi: inibisce la secrezione di succo gastrico verso la fine del pasto e deprime la motilità dello stomaco rallentandone lo svuotamento;

c) la *prosecretina*, sostanza inattiva prodotta in risposta all'abbassamento del pH, che per azione dell'ac. cloridrico si trasforma in *secretina*; questa stimola la secrezione ad opera del pancreas di un succo acquoso ricco di sali alcalini e la secrezione di succo enterico da parte delle ghiandole intestinali;

d) la *pancreozimina*, la cui produzione è stimolata dalla presenza nel d. di prodotti di digestione, in particolare glicidi; essa stimola la secrezione pancreatica di un succo ricco di enzimi;

e) l'*enterocrinina*, che stimola la secrezione di succo enterico;

f) la *colecistochinina*, che in risposta alla presenza nel d. di prodotti di digestione dei grassi stimola la parete muscolare della colecisti ed è probabilmente, nell'uomo, il fattore principale di controllo della contrazione della colecisti;

g) la *villichinina*, che forse promuove i movimenti dei villi intestinali.

Va ricordato che, poiché non è stato finora possibile separare la pancreozimina dalla colecistochinina, esse vengono per lo più considerate un unico ormone.

Assai scarso è l'assorbimento a livello duodenale di sostanze nutritive: solo il 5-8% del cibo ingerito è infatti assorbito nel d.

V. GASTROINTESTINALI ORMONI; INTESTINO TENUE E CRASSO.

RED.

SEMEIOTICA GENERALE

Nell'*anamnesi* dei pazienti duodenopatici occorre tener conto che alcuni *fattori genetici* sembrano avere importanza nella predisposizione alle malattie duodenali. Per l'ulcera duodenale, le espressioni fenotipiche sono associate al gruppo sanguigno 0 in soggetti non secretori di antigeni ABH, e all'inabilità al gusto di soluzioni diluite di feniltiocarbamide. Altro fattore predisponente sembra essere la maggiore capacità volumetrica e secretoria dello stomaco. D'altra parte il paziente duodenale presenta spesso conflitti psicologici interni o con l'ambiente. La combinazione di questi stati di frustrazione con fattori genetici predisponenti viene oggi messa alla base di molti disturbi duodenali (Yager e Weiner). Altri aspetti peculiari

delle malattie del d. concernono la loro più alta frequenza nelle popolazioni cittadine rispetto a quelle rurali. Non si sono invece definite differenze di distribuzione tra classi sociali e diversità di incidenza correlate alla migrazione (Pflanz).

I *disturbi soggettivi*, riferiti dal paziente duodenopatico, sono difficilmente differenziabili da quelli di organi contigui. Il *senso di peso epigastrico* o a destra dell'ombelico e il *dolore tardivo* rispetto ai pasti, spesso notturno, e con sollievo da ingestione di cibo, sono tra le manifestazioni più frequentemente riferite. Il dolore duodenale è più spesso correlato a una distensione dell'organo e alla risposta neuromuscolare. Il pallore, le ondate di sudore, la tachicardia, l'astenia e la cefalea costituiscono il corteo di disturbi che accompagnano la distensione duodenale, sia che essa sia transitoria per discinesia, o sia cronica per ostruzione. La nausea da reflusso antiperistaltico dello stomaco è altro segno frequente (Hafler; Palmer).

Il dolore duodenale può essere epigastrico o mesogastrico, in un'area cioè caratteristica ma comune ad affezioni dello stomaco, del pancreas, dell'intestino, dei vasi addominali, del cuore, dei polmoni e, sia pur raramente, dei reni. Il dolore duodenale non è di solito irradiato (Dioguardi e Sanna). Le lesioni del bulbo duodenale sono per lo più avvertite nella porzione mediale dell'epigastrio, mentre la distensione dei segmenti duodenali distali è avvertita vicino all'ombelico (Bockus).

L'interessamento della sierosa peritoneale a processi flogistici di provenienza duodenale fa variare le caratteristiche del dolore, che è avvertito diffusamente al quadrante superiore destro, è continuo e accompagnato da dolorabilità e guardia muscolare zonale.

L'*ispezione* ■ la *palpazione* della zona difficilmente forniscono elementi differenziali tra un'affezione duodenale e malattie dei numerosi organi vicini. Tra i punti dolorosi addominali classici vengono citati un punto pilorico, situato lungo la linea che unisce i margini inferiori della decima costa e la linea xifombelicale, un punto a metà della distanza tra quest'ultima e il margine costale destro, ■ il punto di Alessandrini, ca. 2 cm a destra dell'ombelico, sulla linea paramediana. I clinici moderni hanno però circoscritto notevolmente il loro significato diagnostico in quanto spesso espressione di affezioni di organi circostanti (vie biliari, pancreas, etc.).

La *semeiotica funzionale* del d. si avvale di metodiche aspecifiche diverse a seconda delle affezioni e del quadro clinico. Nella dilatazione duodenale gli squilibri elettrolitici possono essere al centro dell'esplorazione funzionale. La ricerca del sangue occulto nelle feci può dare indicazioni importanti nelle lesioni ulcerative e neoplastiche. La reazione alla benzidina è test semplice e molto sensibile. Il risultato è attendibile solo se il paziente ha seguito una dieta priva di pigmenti eminici per almeno tre giorni. Va evitata in tale periodo l'ingestione di carne, pesce e derivati (v. anche FECI).

La *semeiotica strumentale* del d. era affidata fino a pochi anni fa al sondaggio duodenale, e all'esame radiologico con pasto opaco (v. sotto). Tralasciamo qui alcune recenti metodiche intraduodenali, che forniscono indicazioni morfologiche o funzionali sul fegato o sul pancreas (colangiografia e wirsunggrafia perendoscopiche ascendenti, aspirazione del succo duodenale puro dopo incannulazione della papilla, perfusione intraduodenale con sonde a 2 o 3 vie per la determinazione dei vari costituenti delle secrezioni biliari e pancreatiche [v. FEGATO E VIE BILIARI: *semeiotica*; PANCREAS: *semeiotica*]).

Il sondaggio duodenale è tecnica semplice e preziosa in alcune circostanze. Viene comunemente usata la sonda

di Einhorn a due vie, per aspirare separatamente il succo gastrico. Il passaggio della sonda dallo stomaco in d. è facilitato dal decubito laterale destro del paziente. L'errore del tirocinante è spesso un'introduzione troppo rapida di gran parte del tubo. L'alcalinità dell'aspirato è indicazione di probabile ingresso in d. Il controllo fluoroscopico è utile in caso di incertezza e difficoltà. Alcune sofisticate manovre diagnostiche in corso di sondaggio duodenale sono oggi superate da manualità radiologiche ed endoscopiche che forniscono informazioni meno incerte. Il sondaggio rimane di grande utilità per l'esame citologico dell'aspirato duodenale. Esso è talora il solo mezzo per la diagnosi di certezza di duodeniti di origine parassitaria, da anchilostoma duodenale, *Strongyloides stercoralis*, lamblia, tenie. (Per ulteriori dettagli circa la tecnica, v. SONDAGGIO).

Lo studio per sonda dell'assorbimento a livello duodenale, assorbimento che per molti segni sappiamo essere importante, è reso difficile dall'effetto contaminante delle secrezioni biliare e pancreatiche che non ne consente ancora l'impiego nella pratica clinica (Labò *et al.*).

Nel campo delle lesioni malformative, infiammatorie, ulcerative e neoplastiche del d. la semeiotica è fondata sulla radiologia e, negli ultimi anni, soprattutto sull'endoscopia e istologia.

Gli sviluppi più recenti della semeiotica duodenale concernono la duodenoscopia (v.) e l'istologia della mucosa duodenale, gli studi sulla motilità duodenale, la secrezione di ormoni duodenali.

La visione diretta della mucosa duodenale e lo studio istologico su biopsie perendoscopiche ha corretto l'interpretazione di taluni segni radiologici. L'associazione tra anomalie o grossezze radiologiche delle pliche e flogosi duodenale è stata smentita, e la diagnosi radiologica di duodenite appare ingiustificata. L'istologia ha anche dimostrato che nell'ulcera duodenale la duodenite è di solito limitata all'area ulcerosa. L'endoscopia ha permesso di determinare il reale significato diagnostico dei segni di ulcera duodenale, verificando l'incidenza di reperti radiologici falsi positivi e falsi negativi (Banche e Verme; Belber; Cheli; Cotton *et al.*; Moulinier *et al.*; Oliva *et al.*; Peeters *et al.*).

Le indagini sulla motilità duodenale hanno assunto maggiore importanza per i riflessi della motilità in campo gastrico (gastriti da reflusso) e intestinale. Lo studio dell'attività elettrica e manometrica duodenale fornisce interessanti indicazioni fisiopatologiche. L'attività elettrica lenta ha una frequenza particolarmente alta nelle prime due porzioni del d. Questo tipo di semeiotica è finora soltanto un settore di ricerca avanzata (Cassano *et al.*; Christensen *et al.*; Drewes; Duthie; Labò, Barbara *et al.*; Labò, Lanfranchi *et al.*; Torsoli) senza applicazione nella diagnostica corrente (v. anche: ELETTROPLACNOGRAFIA).

Negli ultimi anni la semeiotica duodenale si è arricchita di nuove conoscenze sulla secrezione endocrina. Almeno 11 tipi di cellule endocrine sono presenti nella mucosa intestinale, e il tratto duodenale è un'area particolarmente importante di questa attività (Labò *et al.*; Pearse). Il contributo potenziale dell'endocrinologia duodenale alla semeiotica pratica è di enorme interesse. Le prime applicazioni concernono la produzione duodenale di gastrine e la valutazione di queste sostanze con un radioimmunometodo abbastanza standardizzato. La messa a punto di radioimmunometodi per altri ormoni, dalla secretina fino al più recente peptide intestinale vasoattivo (VIP), dovrebbe influenzare profondamente la semeiotica duodenale (v. GASTROINTESTINALI ORMONI).

Per quanto riguarda l'impiego del sondaggio duodenale

per lo studio delle funzioni del fegato e delle vie biliari e del pancreas, v. FEGATO E VIE BILIARI; PANCREAS. V. anche: DUODENALE SUCCO.

Bibliografia

- Banche M., Verme G., *Arch. Franc. Mal. Appar. Dig.*, 1973, 61, 327.
 Belber J. P., *Gastroenterology*, 1971, 61, 55.
 Bockus H. L., *Abdominal Pain and Discomfort*, in Bockus H. L. ed., *Gastroenterology*, I, 1974, Saunders, Philadelphia.
 Cassano C., Torsoli A., Ramorino M. L., *Minerva Med.*, 1966, 31, 1386.
 Cheli R., *Endoscopy*, 1971, 3, 106.
 Cheli R., Aste H., Ciancamerla G., *Rendic. Gastroent.*, 1975, 7, 23.
 Christensen J., Schedl H. P., Clifton J. A., *J. Clin. Invest.*, 1964, 43, 1659.
 Cotton P. B., Price A. B. *et al.*, *Brit. Med. J.*, 1973, 3, 430.
 Dioguardi N., Sanna G. P., *Semeiotica fisica*, 1970, Universo, Roma.
 Drewes V. M., in O'Gregor & O'Riedl eds., *Modern Gastroenterology*, 1969, Schattner, New York, p. 575.
 Duthie H. L., *Gut*, 1974, 15, 669.
 Hafler E., *Praktische Gastroenterologie*, 1960, Thieme, Stuttgart.
 Labò G., Barbara L. *et al.*, *Il duodeno, motilità e secrezione*, 1968, Cappelli, Bologna.
 Labò G., Lanfranchi G. A. *et al.*, *Rendic. Gastroent.*, 1972, 4, 87.
 Moulinier B., Bruhière J. *et al.*, *Acta End. Radiocinet.*, 1972, 2, 94.
 Oliva L., Cheli R. *et al.*, *Radiol. Prat.*, 1959, 9, 6.
 Palmer E. D., *Clinical Gastroenterology*, 1963, Hoeber, New York.
 Pearse A. G. E., *The Gut As an Endocrine Organ*, in Walker G. ed., *Proc. Sympos. Advanced Med.*, 1973, Pitman, London, p. 400.
 Peeters J., Cremer M. *et al.*, *Acta End. Radiocinet.*, 1972, 2, 120.
 Pflanz M., *Advances Psychosom. Med.*, VI, 1971, Karger, Basel, p. 121.
 Torsoli A., *Arch. Ital. Mal. Appar. Dig.*, 1968, 35, 378.
 Yager J., Weiner H., *Advances Psychosom. Med.*, XVI, 1971, Karger, Basel, p. 40.

FRANCESCO ORLANDI

SEMEIOTICA RADIOLOGICA

Generalità

L'esame radiologico del d. dà risultati più sicuri di quelli conseguiti in altri organi del tubo digerente, stomaco compreso. Le condizioni favorevoli sono rappresentate dalla breve estensione del d. e dal numero relativamente esiguo dei processi patologici: per l'occasione si ricorda che nella I porzione, la quale è percentualmente la più lesa, i tumori maligni costituiscono un'eventualità del tutto eccezionale, e quindi il radiologo viene molto alleggerito della responsabilità che egli deve assumersi, a tal riguardo, per altri organi. Si aggiunga inoltre che nel d., a causa della sua grande reattività, le malattie organiche si accompagnano a tante modificazioni morfologiche (alcune addirittura patognomoniche) che, mentre fanno da spia per la scoperta della lesione principale, facilitano anche l'interpretazione dei reperti. Di conseguenza il radiologo che possiede una buona tecnica è in grado di pervenire alla giusta diagnosi con un larghissimo margine di sicurezza.

Metodiche e tecniche di esame

Esame diretto

L'esame diretto può fornire utili indicazioni nelle dilatazioni idiopatiche e prestenotiche.

Esame con pasto opaco

Lo studio ha inizio nella stazione eretta e dev'essere guidato dalla radioscopia. In ortostatismo trova largo im-

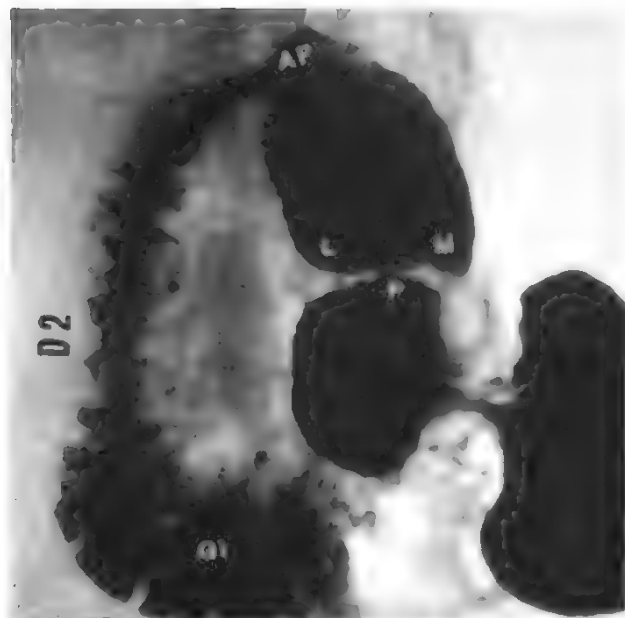


Fig. 15. D. (I e II porzione) in proiezione OAD, a tronco eretto. P) Pilo; M) recesso mediale; L) recesso laterale; AP) apice del bulbo; D2) II porzione; G1) ginocchio inferiore.

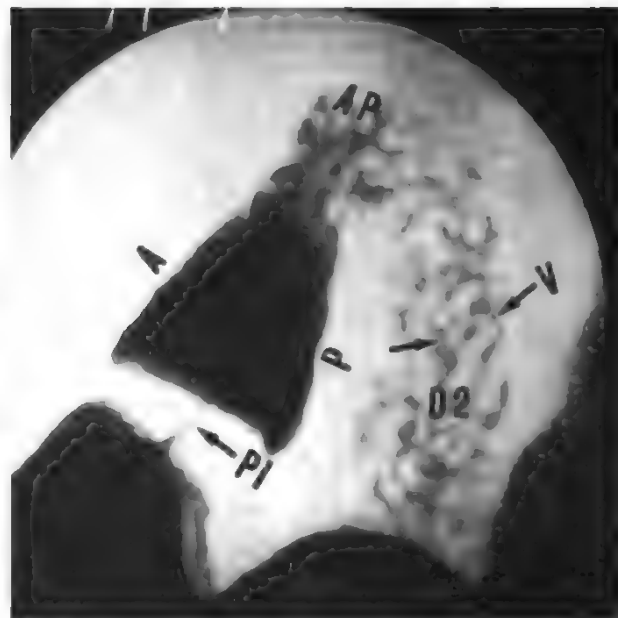


Fig. 16. D. (I e II porzione) in proiezione OAS, a tronco eretto. PI) Pilo; A) parete anteriore del bulbo; P) parete posteriore; AP) apice; D2) II porzione; V) papilla di Vater.

piego la tecnica degli *spot films* con uno dei tanti apparecchi selettivi esistenti in commercio. Dopo un rapido esame radioscopico orientativo si procederà alla documentazione del bulbo duodenale di faccia, in proiezione DV (dorso-ventrale) od OAD (obliqua anteriore destra) (fig. 15). Ma se ciò non fosse possibile, si passerà senz'altro allo studio di profilo, in proiezione OAS (fig. 16), rinviando lo studio di faccia all'esame in decubito. La priorità e la necessità dell'esame in OAS a tronco eretto derivano dal fatto che questa proiezione non può essere correttamente eseguita in altre posizioni.

Esaurito lo studio a tronco eretto, si procede allo studio in decubito. In decubito, la posizione migliore è generalmente l'emilaterale destra (fig. 17). Per favorire il riempimento del d. il radiologo può far ricorso a molti espedienti. In caso di ipotonia gastrica, si può migliorare l'afflusso del bario provocando un aumento delle contrazioni e della pressione interna dello stomaco; decubito prolungato sul fianco destro; massaggio lungo la piccola curvatura; colpi di tosse; somministrazione di un'altra piccola dose di pasto opaco freddo, di metoclopramide (2 cucchiari *per os* oppure 10-20 mg per iniezione sottocutanea).

In caso di spasmo pilorico o di irrequietezza gastropiloro-duodenale, si possono adoperare i parasimpaticolitici (atropina, etc.). Nel pilorospasmo somministriamo con buoni risultati la sospensione di bario calda.

Uno dei compiti principali del radiologo nello studio del bulbo duodenale in decubito è il riconoscimento del piloro e la dissociazione del bulbo dallo stomaco e dal d. discendente (mediante adatta rotazione del soggetto, compressione a cuneo fra stomaco e d., inspirazione profonda) (fig. 18). Una buona rappresentazione dei segmenti della regione antro-piloro-duodenale è accompagnata quasi sempre dal dispiegamento del ginocchio superiore del d., dispiegamento che è indice di una corretta proiezione.

Più facile è, dal punto di vista tecnico, l'esame del d. medio-distale, che è quasi sempre scoperto nella proiezione OAD, e per lo più compreso nei seriogrammi eseguiti nella stessa proiezione per lo studio del bulbo (figg. 15, 17, 19).

Oltre che in procubito il d. medio e distale, compresa la flessura del Treitz, devono essere esplorati anche in posizione supina e laterale (fig. 30). La proiezione laterale è indispensabile quando vi sia il sospetto di una massa retroperitoneale.



Fig. 17. D. e stomaco in decubito emilaterale destro. B) Bulbo; p) piloro; D2) II porzione; D3) III porzione; T) flessura del Treitz.

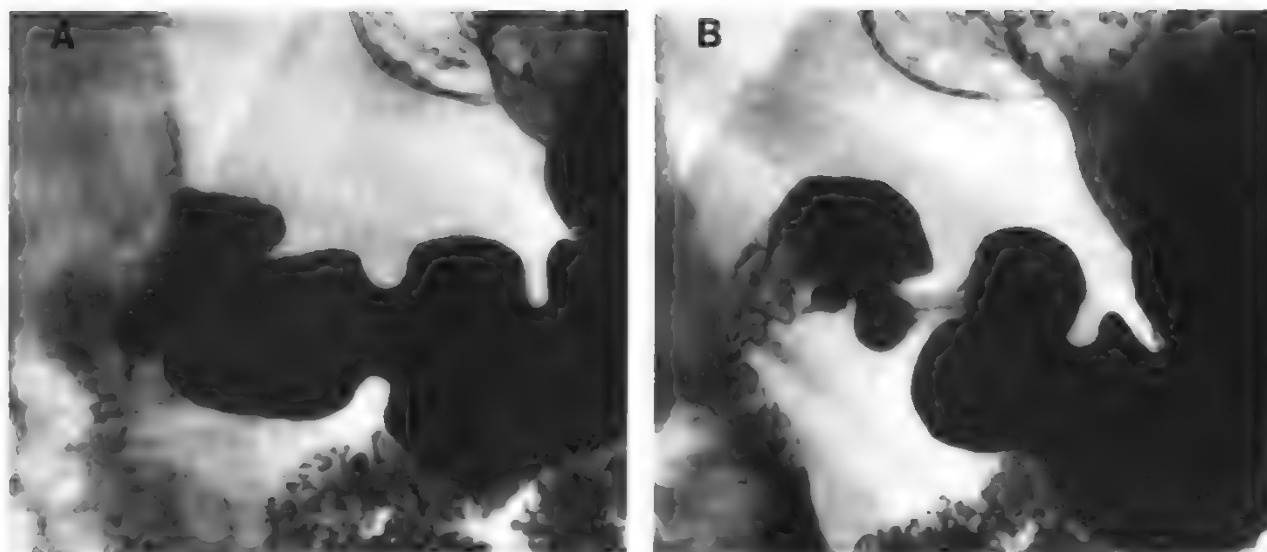


Fig. 18. *A)* Bulbo del d., in espirazione non dissociabile dalla II porzione. *B)* Lo stesso caso in inspirazione: il ginocchio superiore si dispiega e i due tratti del d. si allontanano l'uno dall'altro.

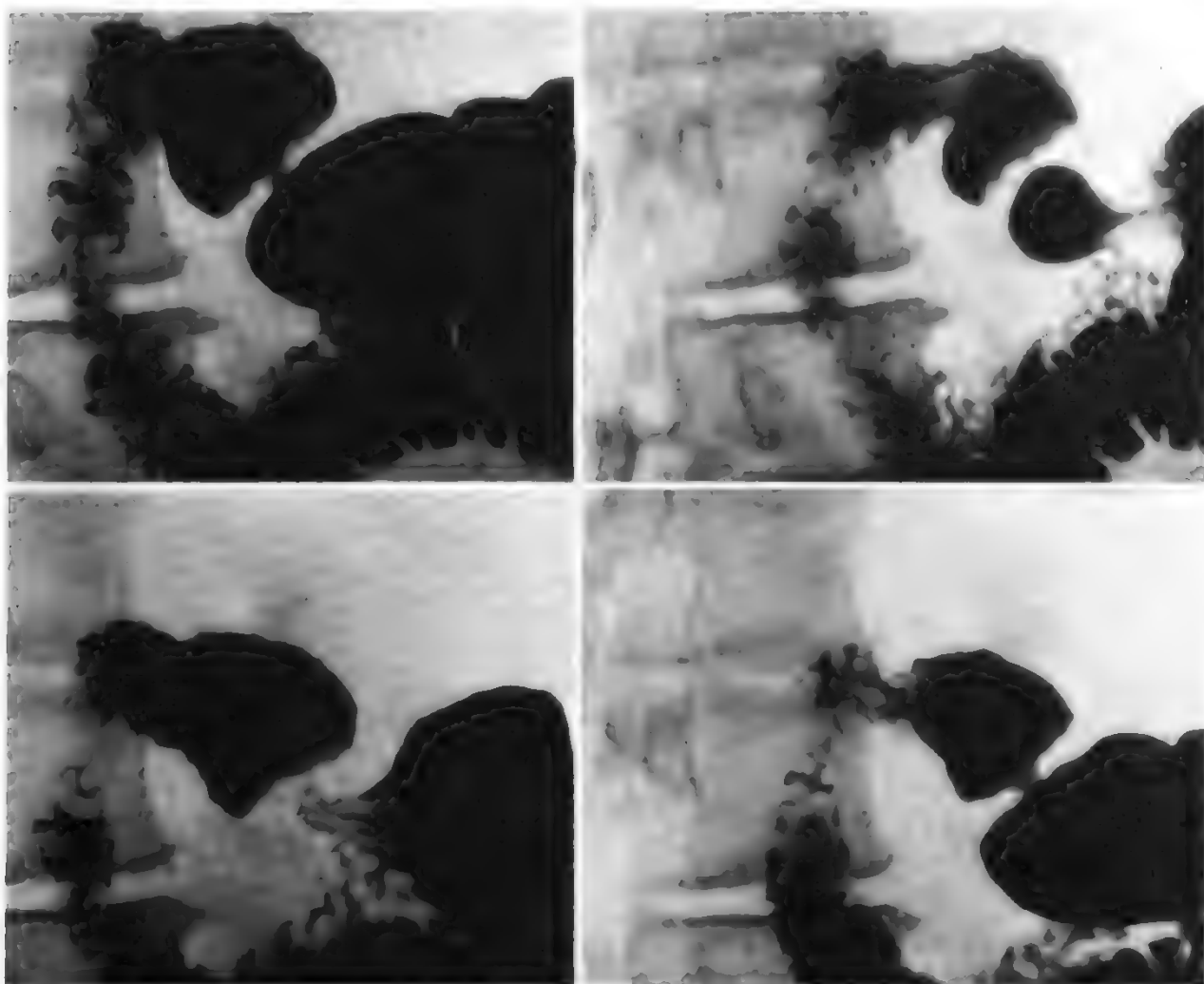


Fig. 19. Sclerografia di un d. normale in decubito emilaterale destro.



Fig. 20. Duodenografia ipotonica in soggetto normale: i profili mediale e laterale della II porzione del d. sono lisci, senza la dentellatura delle valvole conniventi (*rabortage*). (Da Napolitano et al.).

Duodenografia ipotonica

La duodenografia ipotonica è un metodo col quale si determina artificialmente un'ipotonia dell'ansa duodenale, per scoprire o dimostrare meglio fini alterazioni del d. e della loggia pancreaticca. Il metodo, che trae origine da esperienze di Domingo Liotta, il quale cercava di opacizzare per via retrograda il coledoco e il dotto di Wirsung, successivamente venne ripreso e adoperato con successo ai fini suddetti dal Mallet-Guy, dal Liotta stesso e dai rispettivi allievi.

La tecnica abituale è la seguente. Previa iniezione intramuscolare di un anticolinergico di sintesi (di solito Antrenyl®), attraverso un sondino di gomma s'instillano nell'ansa duodenale 10 ml di una soluzione di Novocaina® al 2%. Dopo ca. 15 min, attraverso lo stesso sondino, si introducono 40-50 ml di sospensione acquosa di solfato di bario, e si eseguono radiogrammi in posizione supina, obliqua anteriore destra e obliqua posteriore destra. Un esame con doppio contrasto può essere realizzato introducendo anche dell'aria.

Al metodo originale sono state apportate via via delle modifiche. La più recente consiste nell'impiego di un filo-guida metallico (avente la funzione di facilitare il passaggio transpilorico) e nella sostituzione della Novocaina®, con un'iniezione endovenosa di 4-5 ml di Buscopan®.

Allo scopo di evitare il sondaggio si è cercato di realizzare l'ipotonia mediante farmaci iniettati prima e dopo l'introduzione del contrasto. Svoboda e Puchta assicurano di aver ottenuto buoni risultati con l'iniezione endovenosa di 10 ml di Sandosten-Calcium®.

Sono in corso incoraggianti esperimenti con *glucagone* (0,5-1 mg intramuscolo prima dell'esame).

Nei soggetti normali l'ansa duodenale, resa artificialmente ipotonica, appare dilatata, inerte, con margini rettilinei e un po' convessi («curva di sicurezza» del Liotta;



Fig. 21. Tumore della testa del pancreas. Duodenografia ipotonica: curva duodenale allargata, ampia impronta curvilinea sulla II porzione del d.; i margini della II porzione del d. sono lisci (*rabortage*). (Da Napolitano et al.).

fig. 20). In caso di lesioni primitive o secondarie, invece, la C duodenale è allargata e/o deformata, mentre compaiono o diventano più manifesti l'effetto *pad* (effetto cuscinetto), il *rabortage* («piallamento» delle valvole conniventi; fig. 21).

Elementi di anatomia radiografica

Dal punto di vista radiografico, a differenza di quanto sopra descritto nell'anatomia a col. 640, il d. si divide in 3 porzioni o segmenti: *I porzione* o *bulbo*, *II porzione* o *porzione discendente*, *III porzione* o *porzione ascendente*. Questi 3 segmenti sono raccordati da tratti più brevi ad angolo più o meno aperto, detti *ginocchio superiore* e *ginocchio inferiore* (figg. 15 e 18).

I porzione

Va dal piloro al ginocchio superiore e di solito è diretta da sinistra verso destra, dal basso verso l'alto e posteriormente: perciò per vederla di faccia generalmente bisogna osservarla in proiezione OAD.

La I porzione ha forma fondamentalmente triangolare (a mitra, ad ampolla, a fiamma). In essa si distinguono una *base*, un *apice* e 2 *margini* o *versanti* che sono la continuazione della piccola e della grande curvatura dello stomaco e che perciò vengono chiamati anche *piccola curvatura* e *grande curvatura*. I tratti di raccordo della piccola e della grande curvatura con la base del d. formano rispettivamente il *recesso mediale* e il *recesso laterale* (fig. 15).

La base del bulbo può essere rettilinea, uniformemente curvilinea con la concavità rivolta verso lo stomaco per contrazione dell'anello pilorico che vi produce un'impronta, con più insenature cupoliformi (di solito 3) dovute alla plicatura mucosa del versante pilorico del bulbo o al prollasso transpilorico fisiologico, intermittente, della mucosa gastrica (figg. 22 e 23).

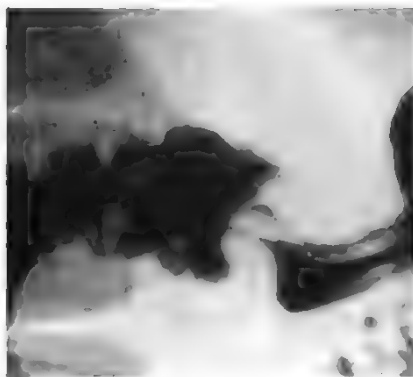


Fig. 22. Base del bulbo duodenale con una sola impronta cupoliforme.

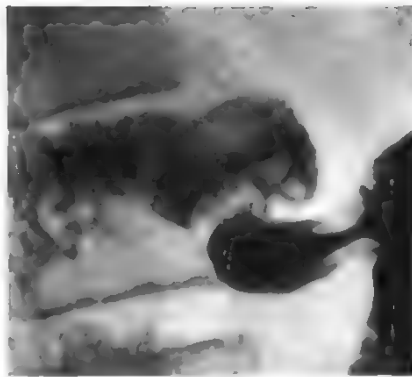


Fig. 23. Base del bulbo duodenale con impronte curvilinee multiple.



Fig. 24. «Rosetta pilorica» del Busi (base del bulbo con pliche mucose raggate).

Se la base del bulbo è vista più o meno frontalmente, può assumere una forma raggiata dovuta alle pliche mucose del bulbo che si irradiano dal piloro (immagine «a rosetta» del Busi; figg. 23 e 24).

Forma, aspetto e disposizione del bulbo mutano in rapporto al tipo costituzionale, alla proiezione e alla posizione del soggetto.

Le pliche mucose della I porzione in media sono larghe quanto una festuca di paglia e dirette parallelamente all'asse maggiore del bulbo (fig. 25).

II porzione

Ha un decorso leggermente curvilineo, con la concavità rivolta verso la colonna vertebrale. I suoi contorni sono sempre seghettati a causa delle pliche mucose che qui hanno direzione trasversale. Come quelle della III porzione e del digiuno, sono pliche preformate (*valvole conniventi*) e scompaiono solo nelle grandi dilatazioni atoniche (figg. 15, 17, 19).

Nella II porzione sboccano il dotto biliare principale e i dotti pancreatici: la regione corrispondente si chiama *regione vateriana*. Essa comprende un'area sollevata in una sporgenza tronco-conica detta *caruncula*, *papilla maior* o *inferior*, nel centro della quale vi è un orifizio (poro papillare) per il deflusso delle secrezioni biliopancreatiche. Due cm più a monte della *papilla maior* vi è la *papilla minor* o *papilla superior* (o papilla del Santorini).

Le predette formazioni presentano numerose varianti. Gli aspetti radiologici fondamentali sono l'*aspetto papillare* e l'*aspetto ampollare*.

Vista di faccia la papilla si presenta come per primo la vide e descrisse il Busi, cioè come un'area trasparente in campo opaco, che può mostrare al centro uno o due punti opachi corrispondenti agli orifizi dei dotti (fig. 26). Di profilo assume la forma della fig. 27.

L'ampolla opacizzata (descritta per primo dal Case) appare come un'immagine diverticolare rotonda, tubolare o trapezoidale (figg. 28 e 29).

Il riscontro radiologico della papilla e dell'ampolla è molto meno frequente del riscontro anatomico.

Si discute ancora sul *significato* dei reperti radiologici positivi dell'ampolla e della papilla. Generalmente si ritiene che si devono considerare patologiche non solo le grosse ampolle ma anche le piccole ampolle con opacizzazione prolungata. Significato patologico hanno anche le *grosse papille*.

Per la diagnosi differenziale fra ampolla e ulcera v. ULCERA GASTRODUODENALE. Per diverticoli, v. sotto a col. 684.

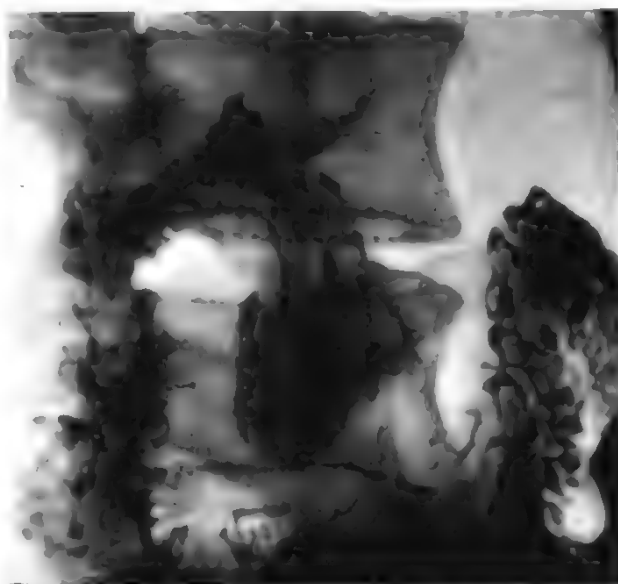


Fig. 25. Pliche mucose del bulbo duodenale.



Fig. 26. Papilla di Vater, di faccia (al centro si vede il poro papillare).



Fig. 27. Papilla di Vater di profilo.

La *caruncula minor* non ha un aspetto tipico e si può distinguere dalla *caruncula maior* solo per mezzo della biligrafia.

III porzione

Di solito è diretta dal basso in alto e da destra verso sinistra, formando con la II porzione un angolo acuto a vertice caudale (figg. 15 e 17). Talvolta fra i tratti ascendente e discendente è interposto un tratto più o meno orizzontale, per cui si ha una forma a U invece che a V.

La III porzione è il segmento clinicamente e radiologicamente meno importante del d. a causa della sua esigua morbilità.

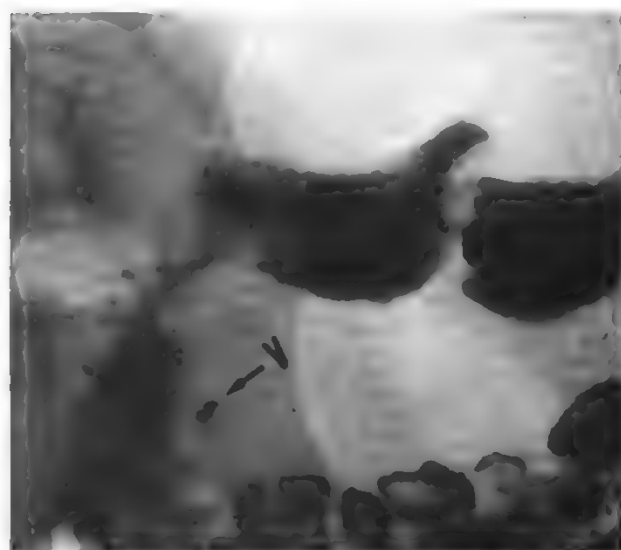


Fig. 28. Ampolla di Vater di forma rotondeggiante.

Fra la III porzione del d. e il digiuno vi è la *flessura duodenodigiunale* o *angolo del Treitz*. Nei normotipi e nei longitipi, sia a tronco eretto che in procubito, è quasi sempre nascosta dallo stomaco, dimodoché per scoprirla è necessaria l'osservazione in posizione supina o in posizione di Trendelenburg (figg. 17, 18, 30).

In proiezione frontale la flessura è a sinistra della colonna vertebrale, a livello della Li-II, e spesso si proietta sull'*angulus* dello stomaco (figg. 21 e 28). In laterale si proietta avanti la colonna vertebrale: la distanza, corrispondente all'altezza complessiva di 2 corpi vertebrali, può essere notevolmente maggiore nei macrosplancnici e negli obesi.

Sfinteri del duodeno

Sono 3: sfintere *apicobulbare*, sfintere *medioduodenale* del Busi, sfintere dell'*Ochsner* (fig. 31).

Sfintere apicobulbare: si trova all'apice del bulbo, in prossimità del ginocchio superiore. È chiamato anche sfintere di Kapandji: inesattamente, perché si trova descritto in una vecchia pubblicazione di L. Piergrossi come *terza chiusura gastrica* e in un lavoro di Vallebona del 1937, mentre la descrizione del Kapandji è posteriore al 1950.

Sfintere medioduodenale o *contropapillare*: si trova press'a poco a metà distanza fra il ginocchio superiore e quello inferiore, nella regione vateriana. È stato chiamato anch'esso sfintere di Kapandji; ma la priorità spetta certamente al Busi che lo aveva descritto in modo preciso fin dal 1931.

Sfintere dell'Ochsner: è nel tratto iniziale della III porzione (fig. 31).

Lo sfintere del Busi e lo sfintere dell'Ochsner hanno una estensione maggiore dello sfintere apicobulbare. La loro sede è variabile (± 2 cm).

Gli «sfinteri» del d. non sarebbero dei veri sfinteri ma piuttosto contrazioni segmentarie che si ripetono con particolare frequenza e in successione rapida (Labò *et al.*), in rapporto probabilmente a zone con più ricca innervazione intrinseca. Non vi è però dubbio che essi hanno un ruolo importante nella regolazione dell'afflusso e nella distribuzione delle secrezioni biliopancreatiche e degli ingesti.



Fig. 29. Ampolla di Vater di forma allungata.

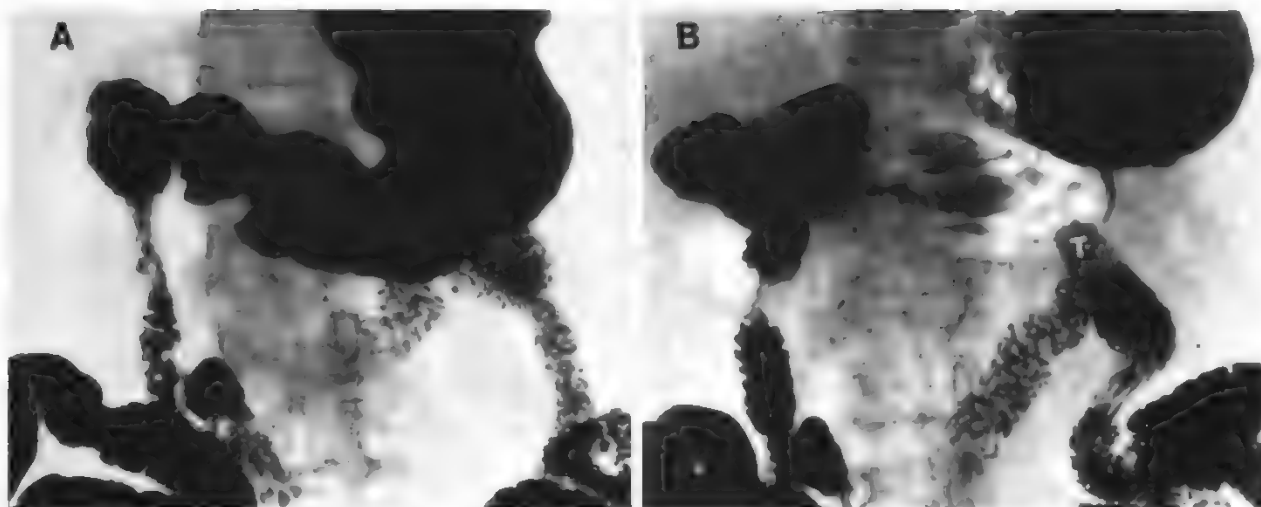


Fig. 30. A) D. e stomaco in posizione prona: la flessura duodenoduodenale è coperta dallo stomaco. B) D. e stomaco in posizione supina: la flessura duodenoduodenale è scoperta (a livello e a sinistra di L1). T) Flessura del Treitz.

Fisiologia del duodeno

Generalità

La fisiologia del d. è quella relativamente meno studiata da fisiologi e radiologi stranieri. In Italia invece essa è stata oggetto di continua attenzione: ricordiamo in modo particolare i lavori di Sotgiu e dei suoi allievi, di Salomoni e Montanara, di Labò, di Torsoli e dei rispettivi collaboratori. Naturalmente i risultati di maggior rilievo sono stati conseguiti negli ultimi anni mediante la correlazione dei reperti röntgencinematografici con le registrazioni simultanee delle pressioni endoluminali e dell'attività elettrica.

È noto che la muscolatura dello stomaco si interrompe quasi completamente in corrispondenza del piloro. Ciononostante la regione antro-piloro-duodenale si comporta come un'unità funzionale. È infatti dimostrato che: 1) le contrazioni duodenali hanno inizio dopo l'arrivo delle contrazioni gastriche al piloro; 2) i potenziali d'azione del d. sono collegati ai potenziali d'azione dell'antro. Di recente è stata prospettata l'ipotesi che la correlazione abbia luogo attraverso elementi nervosi (Atanassova) e rappresenti un'estensione del riflesso gastrointestinale, il quale sembra coinvolgere anche fattori umorali (Bülbring).

A proposito delle molteplici attività duodenali, si deve rilevare innanzitutto che l'attività elettrica è la causa e l'espressione intima della motilità (Labò).

Attività motoria

L'attività motoria del d. (al solito la più importante dal punto di vista radiologico) è *tonica* e *fascica*. La prima comprende fenomeni posturali e adattativi da cui dipende il regime pressorio interno di base (Torsoli). Nell'esame radiologico tradizionale il tono del d. si desume dalla peristole, dal calibro dell'organo, dalla resistenza alla distensione e alla compressione. Il bulbo si vuota o per effetto della *vis a tergo* se il piloro è aperto, o per contrazione *sistolica* delle sue pareti se il piloro è chiuso. Il bulbo ha un'estensione troppo breve perché vi si possa svolgere un vero ciclo peristaltico: l'analisi dei movimenti del bulbo mediante la röntgencinematografia rivela qualche piccola onda peristaltica soltanto nei bulbi lunghi.

L'attività fascica è locale (o segmentaria) e peristaltica, ed è radiologicamente ben riconoscibile al di là del bulbo.

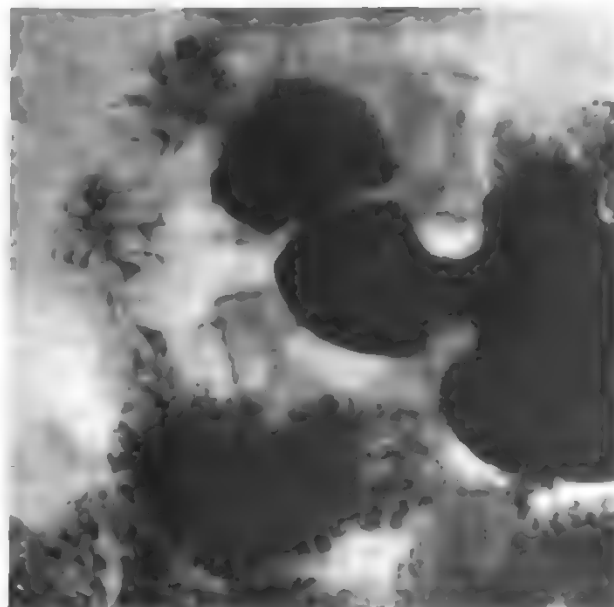


Fig. 31. I tre sfinteri del d.: apicobulbare, medioduodenale o del Busi, sfintere dell'Ochsner.

La principale forma di attività fascica è costituita da *movimenti di segmentazione* caratterizzati da contrazioni anulari, isolate o in gruppo, che possono insorgere in qualsiasi tratto del d. postbulbare ma prevalentemente a livello delle zone sfinteriche (Montanara e Salomoni).

I movimenti di segmentazione hanno principalmente azione di rimescolamento del contenuto intestinale (azione di *mixage*) ma possono accompagnarsi anche a spostamenti del contenuto.

L'*attività propulsiva*, secondo Sauvegrain, si esplica con una differente modalità, in relazione all'attività gastrica e al deflusso pilorico. Se l'apporto pilorico è abbondante e continuo, prevale l'attività propulsiva, che generalmente è di tipo peristaltico e può trasportare il contenuto duodenale oltre l'angolo del Treitz con moto rapido e ininterrotto (fig. 32). Di solito però il bario si arresta temporaneamente

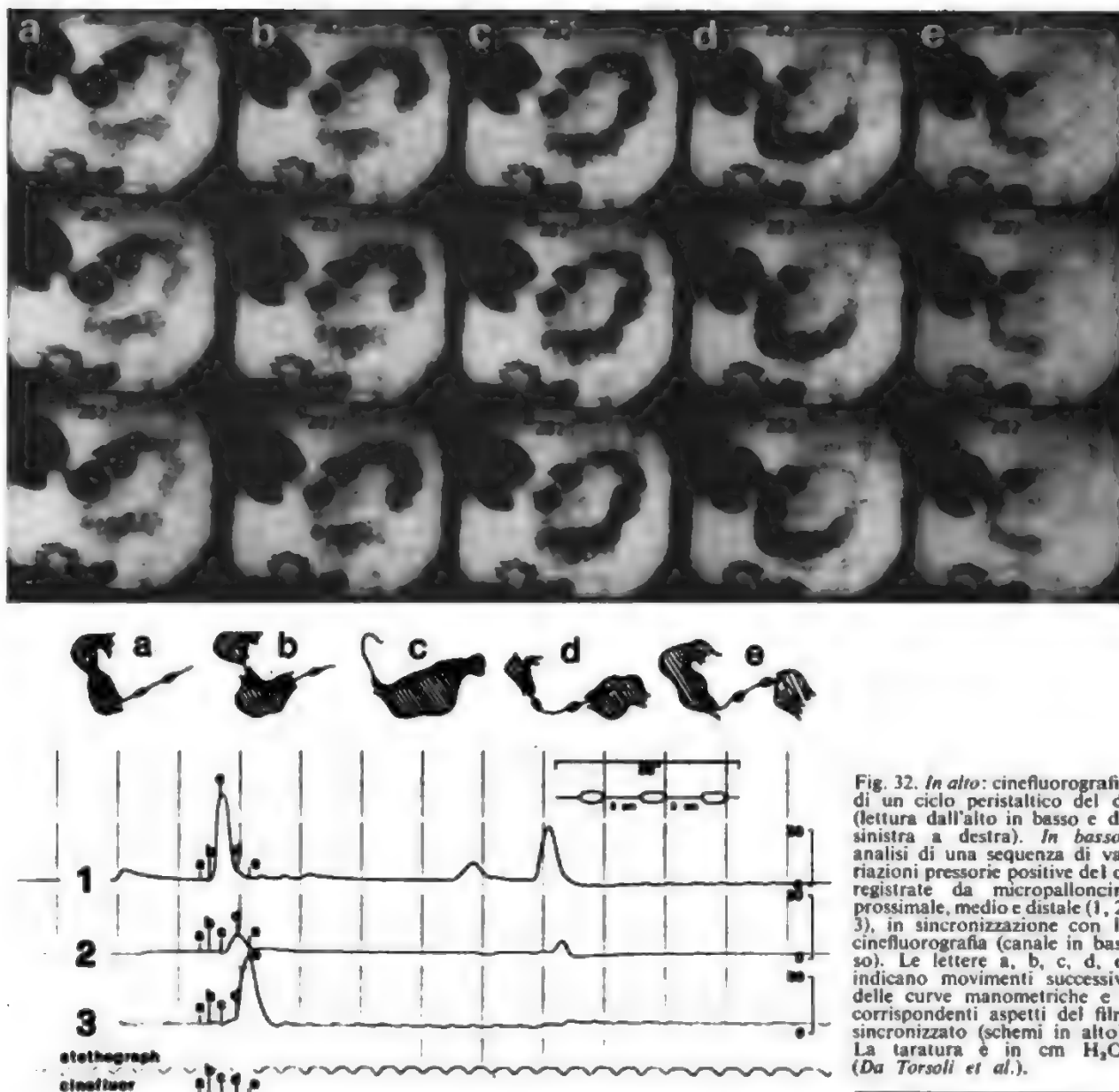


Fig. 32. *In alto*: cinefluorografia di un ciclo peristaltico del d. (lettura dall'alto in basso e da sinistra a destra). *In basso*: analisi di una sequenza di variazioni pressorie positive del d. registrate da micropalloncini prossimale, medio e distale (1, 2, 3), in sincronizzazione con la cinefluorografia (canale in basso). Le lettere a, b, c, d, e, indicano movimenti successivi delle curve manometriche e i corrispondenti aspetti del film sincronizzato (schemi in alto). La taratura è in cm H₂O. (Da Torsoli et al.).

a livello degli sfinteri del Busi e dell'Ochsner: gli arresti di maggior durata si verificano a livello di quest'ultimo (fig. 32); il tratto percorso più velocemente è la III porzione. Se, al contrario, l'apporto gastroduodenale è scarso o intermittente, eventuali contrazioni « orientate » di rado riescono a varcare l'angolo del Treitz: in questo caso il contenuto duodenale subisce spostamenti in senso alternativamente orale e aborale, fino a quando non insorga una contrazione sufficientemente valida a inoltrare il chimo nel digiuno. Ma è importante rilevare che i predetti movimenti possono avere come effetto anche il trasporto retrogrado del contenuto duodenale oltre il piloro, nello stomaco.

Nelle registrazioni combinate (radiografiche, pressorie ed elettriche) si è potuto constatare che nelle contrazioni propulsive a grande raggio, il passaggio del bolo opaco sopra il palloncino registratore è accompagnato spesso da un'onda di dilatazione cui non corrisponde aumento della pressione endoluminale. Ciò, osservano Torsoli et al.,

sta a dimostrare una vera attività peristaltica, cioè una contrazione progressiva oro-aborale preceduta da un'onda di natura inibitoria.

I trasporti retrogradi si accompagnano a BER di modesta ampiezza, a riduzione o assenza degli *spikes* e ad onde fasiche semplici di bassa ampiezza. Questi reperti costituiscono un'ulteriore dimostrazione che non si tratta di antiperistalsi nel senso tradizionale del termine, ma di movimenti retrogradi condizionati dal gioco delle pressioni relative a monte e a valle di una contrazione segmentale insorgente per lo più a livello degli sfinteri (Labò et al.).

Rapporti fra dinamica duodenale e dinamica oddiana

La maggior parte degli studi di fisiologia sperimentale, radiologica e clinica (Caroli, Toniolo, Torsoli et al.; Turano et al.) depongono per una *relativa indipendenza funzionale* del meccanismo sfinteriale. Tuttavia una collaborazione duodeno-oddiana non sembra doversi escludere

in modo assoluto: in campo clinico questa collaborazione sarebbe rivelata da certe discinesie biliopancreatiche che si determinano in casi di ipertonia e ipotonia duodenali primitive e alla cui spiegazione un obiettivo contributo può essere recato da un'attenta osservazione radiologica.

Bibliografia

- Akerlund A., *Acta Radiol.*, 1923, 2, 14.
 Atanassova E., *Dokl. Bolg. Akad. Nauk*, 1969 b, 22, 1337.
 Bortoff A., Weg N., *Amer. J. Physiol.*, 1965, 208, 531.
 Busi A., *Tecnica e diagnostica radiologica nelle malattie chirurgiche*, 1933, UTET, Torino.
 Case J. T., *J. Radiol. Electr.*, 1916, 2, 497.
 Code C. F., *The Mystique of the Gastrointestinal Junction*, 2th Int. Sympos. on Gastro-Intestinal Motility, Frascati 10th-14th Sept. 1969, in *Rendic. Romani Gastroent.*, 1970, 2, 20, Pozzi, Roma.
 Colosimo C., *Rass. Radiol. Prat.*, 1936, 3, 128.
 Horton B. T., *Amer. J. Anat.*, 1928, 41, 197.
 Labò G. et al., *Il duodeno*, 1967, Cappelli, Bologna.
 Liotta D., *Prensa Med. Argent.*, 1957, 44, 269.
 Mallet-Guy P., Jacquemet P., Liotta D., *J. Radiol. Electr.*, 1960, 41, 170.
 Montanara A., Salomoni E., *J. Radiol. Electr.*, 1963, 44, 1.
 Ochsner S., *Amer. Surg.*, 1906, 43, 80.
 Sauvegrain J., Lefebvre J., *Ann. Radiol. (Paris)*, 1964, 1, 511.
 Svoboda M., Puchta V., *Fortschr. Roentgenstr.*, 1962, 97, 598.
 Torsoli A., Corazzari E. et al., *Third Int. Sympos. on Gastrointestinal Motility*, Stockholm, 16th-18th Sept. 1971, Cappelli, Bologna.
 Turano L., *Attività motoria gastroduodenale nella flogosi cronica aspecifica gastroduodeno-biliare*, in *Relaz. XIII Congr. Soc. Ital. Gastroent.*, Bologna 1959, Cappelli, Bologna.

CESARE COLOSIMO

PATOLOGIA

Affezioni congenite

Le affezioni congenite del d. hanno tutte per effetto un'occlusione duodenale (v. sotto) più o meno completa e più o meno precoce, potendosi essa osservare nel periodo neonatale e in quello postnatale fino all'età adulta. Esse possono essere così ripartite: 1) *megaduodenum congenitum*, 2) atresia e stenosi congenite, 3) duplicazioni, 4) cosiddetto diverticolo interno, 5) pancreas anulare, 6) restringimenti duodenali da malrotazione dell'intestino.

1. *Megaduodenum congenitum*. - La condizione morbosa è una dissinergia innervativa simile al morbo di Hirschsprung (v. MEGACOLON) e alla cardioacalasia (v. ESOFAGO), dipendente da una congenita deficienza o mancanza delle cellule gangliari del plesso intramurale mienterico a livello duodenale (aganglioni). Casi di megaduodeno congenito sono molto rari e spesso non sufficientemente dimostrati (Balfour e Gray, 1932; Kraas, 1933; Maingot, 1961).

2. *Atresia e stenosi*. - L'identità della patogenesi e la simiglianza clinica consigliano la trattazione comune. Gli aspetti anatomici variano infatti dall'atresia senza continuità della parete o con cordone fibroso intermedio, all'atresia e stenosi intramurali con continuità della parete e alla stenosi con diaframma completo con foro centrale o eccentrico = setto perforato (fig. 33).

Nell'etiopatogenesi si contendono il campo due teorie: a) teoria dell'ipoplasia o dell'imperfetta o mancata ricanalizzazione intestinale: è basata sui lavori di Tandler (1901-1902), confermati poi da Forssner (1907), secondo i quali, verso l'8°-12° settimana intrauterina, si ha un riassorbimento progressivo per vacuolizzazione delle cellule epiteliali che erano proliferate nel lume dell'intestino embrionale fino a trasformare questo in un cordone solido. Boyden nel 1967 ha confermato la teoria con lo studio seriato di embrioni e ricostruzione grafica: al momento della formazione dei dotti pancreatico e biliare dall'epitelio duodenale si verifica un disturbo del processo di

vacuolizzazione-proliferazione e, se un segmento epiteliale rimane solido, in questo periodo critico, esso è poi sostituito da mesenchima con conseguente atresia o stenosi;

b) teoria dell'atrofia da accidente vascolare « in utero ». Già nel 1901 Durante pensava che le atresie intestinali fossero l'effetto di volvoli, infarti e torsioni a livello ombelicale avvenuti nella vita intrauterina. Tale teoria ha avuto di recente una base sperimentale dai lavori di Louw e Barnard (1955-56), confermati da Abrams (1968).

Secondo gli AA. più moderni (White, 1970) l'atresia-stenosi duodenale e l'atresia-stenosi digiunoileale sono due entità distinte: nella prima è più probabile l'etiologia ipoplasica, mentre la seconda ha verosimilmente un'origine vascolare.

Si è calcolato che la frequenza dell'atresia-stenosi duodenale sia di 1 caso ogni 10 o 20.000 nati. Frequentissime sono le associazioni morbose o le malattie materne: polidramnios (45%), prematurità, sindrome di Down (22,5%), pancreas anulare (21%), atresia anorettale (15%), atresia esofagea (7%), anomalie renali (5%), malrotazioni (19%), malformazioni cardiache (17%).

La sintomatologia dell'atresia neonatale del d. consiste in un grave quadro di occlusione alta con vomito colorato di bile (maggiore frequenza della sede sottovateriana), presente nel primo giorno di vita, con distensione addominale poco manifesta o limitata ai quadranti superiori; la disidratazione e la perdita di peso sono molto rapide, l'emissione di meconio è scarsa, mancano in quest'ultimo le

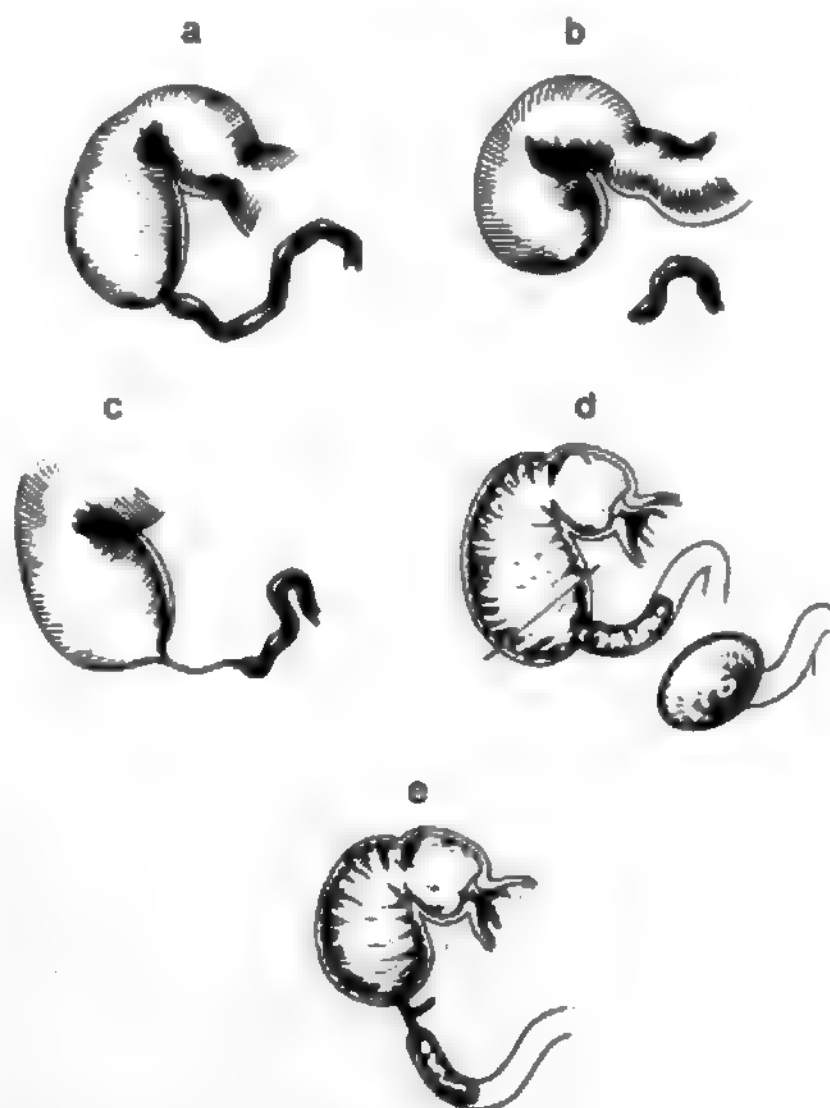


Fig. 33. Vari tipi di occlusione duodenale congenita: a) e b) atresia duodenale con e senza continuità della parete; c) atresia con cordone fibroso intermedio; d) stenosi duodenale con setto perforato e foro centrale; e) stenosi duodenale dovuta ad un restringimento a T nella regione della papilla di Vater. (Da Rickham e Johnston).

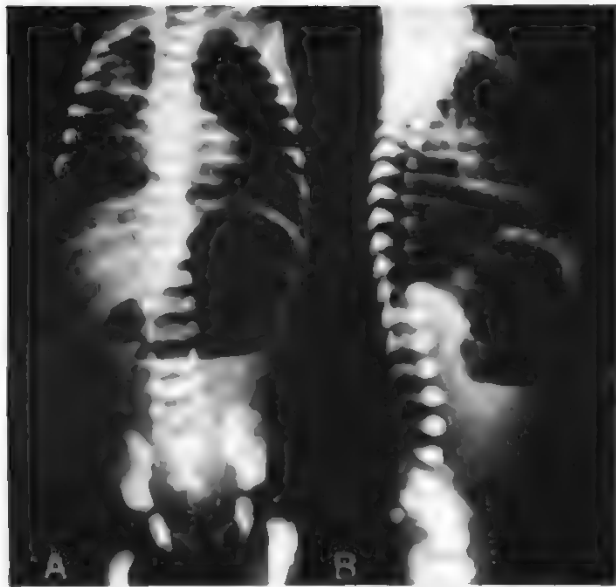


Fig. 34. Atresia duodenale congenita con broncopneumonia destra *ab ingestis*: segno della doppia bolla gassosa. Proiezioni dorsoventrale (A) e laterale (B). (Osservazione Bergami).

cellule corneificate derivanti dalla vernice caseosa ingerita (prova di Farber); la febbre, anche elevata, è frequente. Il segno radiologico più classico dell'atresia è quello della doppia bolla gassosa (*double bubble sign*; fig. 34): una nello stomaco e una nel d. sopra l'ostacolo, senza alcuna visibilità di gas nell'intestino a valle dell'atresia. Nella stenosi il quadro è analogo, ma è facile vedere qualche gassosità nell'intestino sotto l'ostacolo.

Nelle stenosi congenite la sintomatologia varia a seconda del grado di ostruzione: nei casi gravi si confonde con quella dell'atresia; nei casi lievi: vomiti irregolari, disidratazione, emissione di scarse feci, dolori addominali intermittenti, ritardo nella crescita; sintomatologia questa che rende difficile la diagnosi, che viene posta talora soltanto nella seconda infanzia. In genere questi piccoli pa-

zienti hanno l'aspetto di malati cronici e vengono spesso scambiati per affetti da sindrome celiaca (Bergami e Romualdi).

La terapia è chirurgica, neonatale e urgente nell'atresia. Al contrario che nella forma digiunoileale, nell'atresia del d. è meglio evitare la resezione (vicinanza della via biliare principale, del pancreas, dei grossi vasi). Si deve preferire l'anastomosi duodenodigiunale alla gastrodigiunostomia. La gastrodigiunostomia infatti non permette un buon mescolamento del succo gastrico e del cibo con le secrezioni biliopancreatiche, donde steatorrea e malassorbimento; può determinare nel d. soprastrutturale una sindrome da ansa cieca con dolori ricorrenti e/o anemia macrocitica, e può essere seguita da sintomi di *dumping* o da ulcera peptica anastomotica.

Anche nella stenosi congenita l'operazione di elezione è la duodenodigiunostomia; soltanto nel setto perforato e in casi favorevoli si è autorizzati ad eseguire la duodeno-duodenostomia o l'escissione del setto per via duodenotomica (previo riconoscimento e protezione delle vie biliari e pancreatiche). La mortalità in questi interventi è molto elevata e subisce al massimo l'influenza della prematurità e/o delle malformazioni concomitanti.

Mentre l'atresia è una condizione morbosa esclusivamente neonatale, la stenosi congenita è stata occasionalmente riscontrata nel bambino o nel giovanetto, nell'adulto e perfino nel vecchio (72 anni nel caso di Madden e MacCann, 1954). Prevale il tipo diaframma duodenale (o setto perforato), situato in 2/3 dei casi in sede paravateriana, spesso immediatamente a monte della papilla: il diaframma è sottile, costituito solo di mucosa e sottomucosa, con foro centrale o eccentrico. L'alterazione è comunque rarissima: 11 casi raccolti da Hudson (1961), pochi altri pubblicati da Threadgill e Hagelstein (1961); Ross e coll. (1964); Smiley *et al.* (1967). La sintomatologia è quella di un'occlusione duodenale.

La terapia chirurgica contempla operazioni dirette (escissione del setto, incisione del setto), teoricamente preferibili (6 casi operati con successo), ma spesso ineseguibili per la sottigliezza e la fragilità delle pareti duodenali, per il rischio di ledere il coledoco e/o il dotto pancreatico, per il pericolo della deiscenza della duodenorrafia con la conseguente fistola duodenale. Fra le operazioni indirette

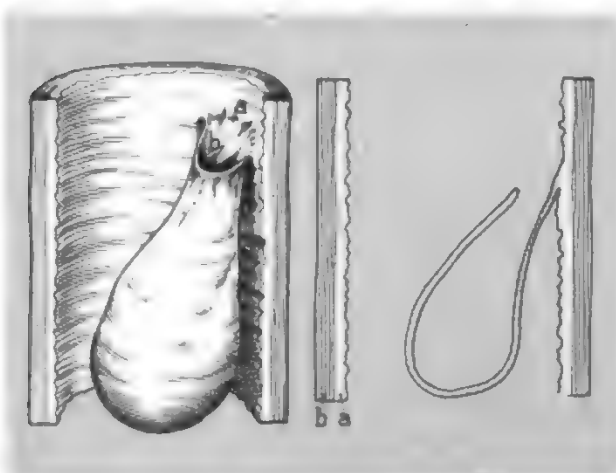


Fig. 35. A sinistra: schema d'un diverticolo intraluminale: a) inserzione del diverticolo; b) orifizio del sacco diverticolare. A destra: sezione di un diverticolo intraluminale: a) mucosa; b) muscolare; la parete del diverticolo è formata da sola mucosa che ne tappezza le due facce. (Da Debray *et al.*).

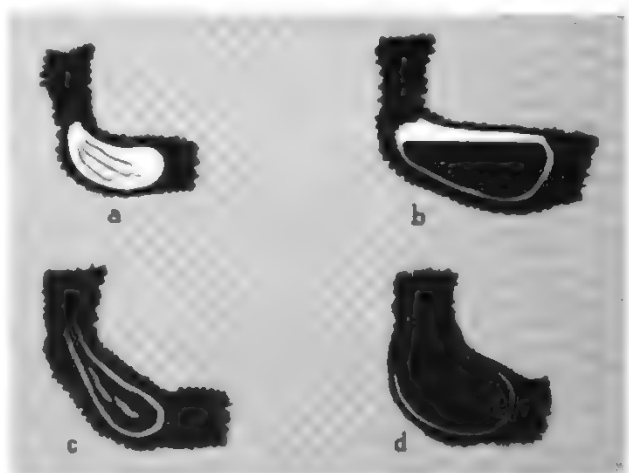


Fig. 36. Schema dei diversi aspetti radiologici del diverticolo intraluminale: a) diverticolo vuoto di mezzo di contrasto; b) diverticolo con livello orizzontale; c) diverticolo parzialmente riempito; d) diverticolo disteso dal bario. Si noti in b), c) e d) l'orletto caratteristico. (Da Debray *et al.*).

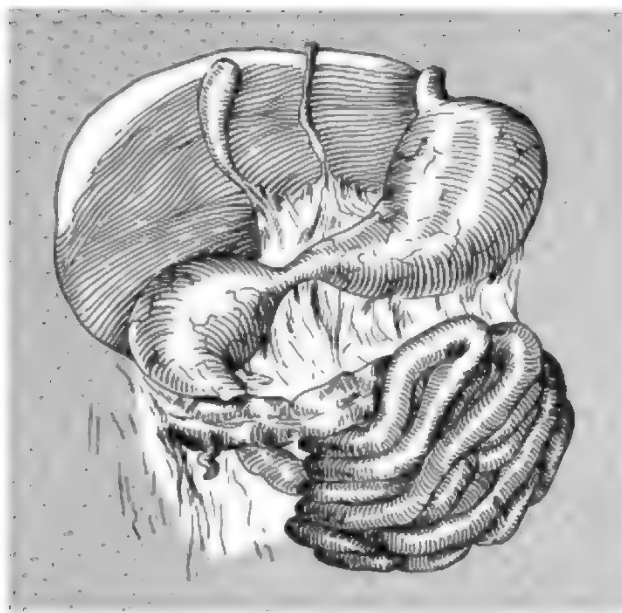


Fig. 37. Rotazione incompleta congenita del cieco che determina compressione estrinseca a carico della III porzione duodenale. (Da Ladd e Gross, modificata e ridisegnata).

sono preferite la duodenoduodenostomia e la duodenodigünostomia; quest'ultima è la più largamente impiegata. Degli inconvenienti della gastrodigünostomia si è già detto.

3. *Pancreas anulare* (v. anche: PANCREAS). - Questa rara malformazione (110 casi pubblicati fino al 1956, Jean e Monges, 1966) può essere causa di occlusione duodenale acuta o cronica nel neonato, ove può essere associata all'atresia-stenosi, nel lattante e nell'adulto. Il quadro clinico non è caratteristico e quello radiologico può essere identico a quello dell'atresia-stenosi (segno della doppia bolla: Bergami, Romualdi e Vivarelli, 1964). Poiché, come è noto, l'anello malformativo di tessuto pancreatico è di solito percorso da un dotto d'importanza variabile, la resezione di quello espone alla fistola pancreatica. Perciò le operazioni derivate (duodenoduodenostomia, duodenodigünostomia), anche se meno logiche, sono da preferire (Gross, Rawitch e Wood). Soltanto la coesistenza di alterazioni del pancreas e/o dello stomaco può giustificare operazioni maggiori: resezione gastrica se concomita l'ulcera bulbare (Custer e Waugh), duodenocefalo-pancreatocetomia in caso di cisti, tumori, litiasi del pancreas (Guillemain).

4. *Duplicazioni*. - È noto che le duplicazioni del tubo digerente hanno sede preferenziale nell'ileo (40% secondo Gross, 50% secondo Dohn), ma raramente sono state descritte anche nel d. Quivi esse prendono sempre l'aspetto della duplicazione cistica, con pareti talora tappezzate da mucosa gastrica; danno di solito sintomi e segni di compressione duodeno-sottovateriana con vomito biliare, possono ostacolare il deflusso delle secrezioni a livello della papilla (ittero ostruttivo), possono ulcerarsi e perforarsi.

V. anche: INTESTINO TENUE E CRASSO.

5. *Diverticolo interno o intraluminali del duodeno*. - È recente l'interesse per questa rara malformazione del d. caratterizzata dalla presenza nel lume della II porzione di una specie di sacco diverticolare a dito di guanto, il cui orifizio, che è sempre prossimale, comunica col suddetto lume; il sacco, inserito a livello della papilla di

Vater, è costituito da pareti sottili rivestite da mucosa sulle due facce (fig. 35). La prima osservazione è di Nelson (1947); altri casi sono stati descritti da: Kinzer, 1949; Meyer e Endgren, 1956; Zatzkin, 1959; Kohler, 1960; Coors e Mitchum, 1962; Kessler e Witmer, 1964; Hirsch et al. 1964; Pergola et al., 1964; Petty e Mousley, 1966, Debray et al., 1968.

La frequenza è comunque impossibile a stabilirsi. L'età media è fra i 20 e i 50 anni. La sintomatologia può essere di tipo ulceroso, talvolta con emorragie digestive da ulcerazione secondaria, o di tipo occlusivo, sia per otturazione, sia perché la malformazione può associarsi al pancreas anulare (Coors e Mitchum, Petty e Mousley) o può agire come un polipo iniziando un'intussuscezione. In un caso il diverticolo interno conteneva un corpo estraneo (moneta da un penny: Meyer e Endgren).

Il quadro radiologico è patognomonico: immagine baritata omogenea, ovoide, circondata da un orletto radiotrasparente, situata in tutte le proiezioni nell'interno del d. (Zatzkin). Essa ricorda la zucca «calabash» o la testa di cobra ed è simile a quella che si osserva nell'ureterocele (fig. 36).

L'etiopatogenesi del diverticolo intraluminali del d. è discussa. Secondo alcuni esso è dovuto alla dilatazione progressiva e alla distensione a nido di rondine di un setto perforato da stenosi congenita, secondo altri sarebbe una forma di duplicazione. Comunque sia e nonostante che faccia la sua comparsa clinica nell'età adulta, esso è quasi sicuramente di origine congenita (la sede perivateriana obbligata ne fa fede) e dipendente da un disturbo nel processo di riassorbimento vacuolare embrionario. La terapia consiste nella resezione del diverticolo, facile, ma che può esporre alla lesione chirurgica della via biliare principale e pancreatica nella papilla; è bene eseguirla previo cateterismo del coledoco (Coors e Mitchum).

6. *Malrotazione*. - Un arresto di sviluppo fra la 10^a e l'11^a settimana di vita intrauterina del normale processo di rotazione dell'intestino intermedio può provocare un'incompleta rotazione del cieco e di conseguenza la costituzione di una banda peritoneale che dal cieco stesso si porta alla parte posterolaterale della parete dell'addome passando davanti alla II porzione del d. che ne risulta compressa (banda di Ladd [fig. 37]).

La sintomatologia clinica, nella maggioranza dei casi, è neonatale e del tutto identica a quella dell'atresia congenita ch'essa d'altronde può concomitare. Anche il quadro radiologico è simile (segno della doppia bolla) e solo l'indispensabile studio radiografico per clisma, visualizzando l'anormale sede del cieco, può differenziare le due affezioni morbose. La terapia chirurgica, da porsi in atto con tutte le norme obbligatorie della chirurgia neonatale moderna, consiste nella sezione della banda di Ladd e nella derotazione intestinale (v. DEROTAZIONE INTESTINALE, INTERVENTO DI). Questo intervento è il più scovro di pericoli e quello che dà la più bassa mortalità: 22,8% secondo Ladd e Gross (fig. 38); 18,1% secondo Bergami e Romualdi.

V. anche: INTESTINO TENUE E CRASSO.

Bibliografia

- Bergami F., Romualdi P., *Lattante*, 1964, 35, 3.
Bergami F., Romualdi P., Vivarelli M., *Riv. Chir. Pediat.*, 1964, suppl. Vol. 6.
Debray C. et al., *Arch. Franç. Mal. Appar. Dig.*, 1968, 57, 593.
Durante G., *Bull. Soc. Anat. (Paris)*, 1901, 3, 593.
Evans C. H., *Int. Abstr. Surg.*, 1951, 92, 1.
Fonfalsrud E. W., de Lormier A. A., Hays D. M., *Pediatrics*, 1969, 43, 79.
Hudson C. N., *Brit. J. Surg.* 1961, 49, 234.

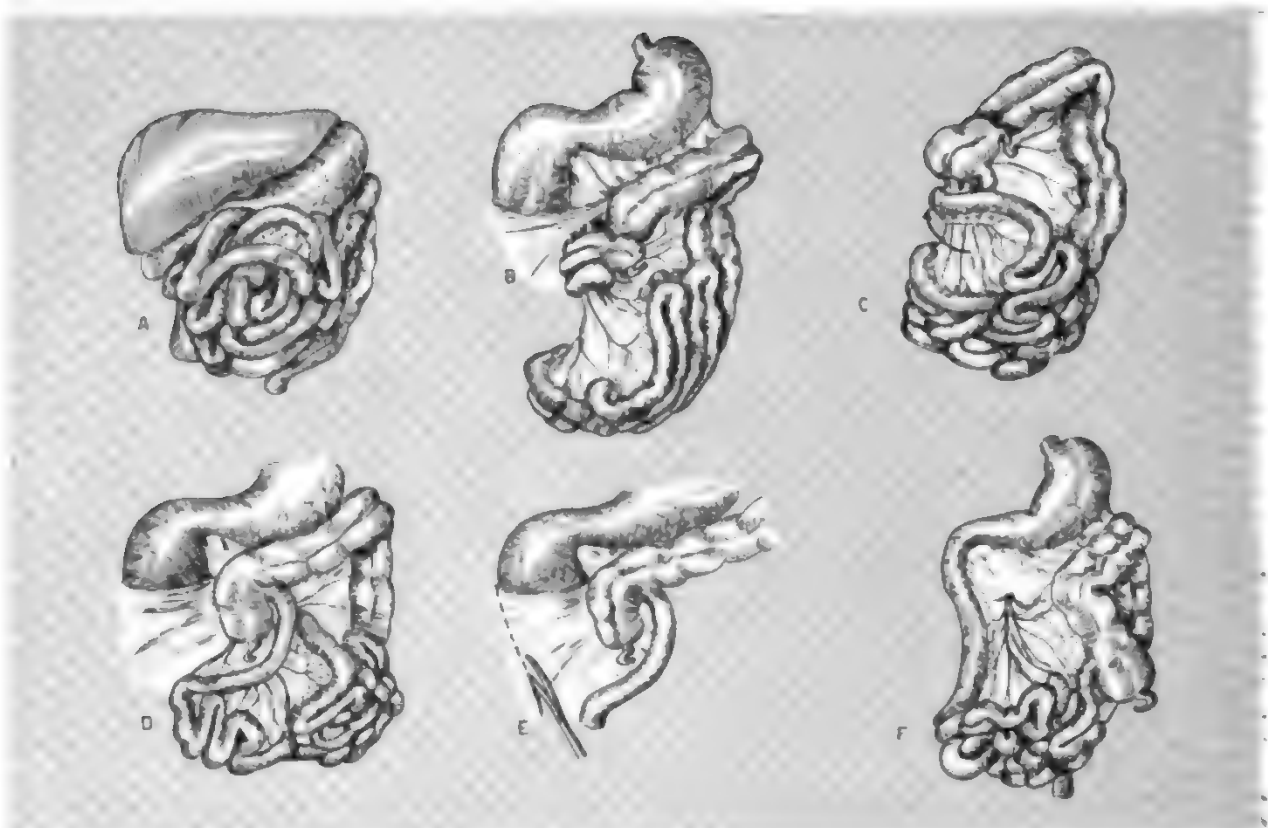


Fig. 38. In A) e B) occlusione intestinale da incompleta rotazione del cieco e volvolo del pacchetto intestinale tenue. In C) la manovra per eliminare il volvolo. In D) la disposizione del cieco che è fissato nel quadrante superiore destro da una plica peritoneale che comprime la II porzione del d. In E) la sezione della plica stessa secondo Ladd. In F) disposizione del canale gastro-intestinale a derotazione avvenuta. (Da Ladd e Gross, modificata e ridisegnata).

Jean E., Monges A., *Arch. Franç. Mal. Appar. Dig.*, 1966, 55, 938.
 Ladd W. E., Gross R. E., *Abdominal Surgery in Infancy & Childhood*, 1941, Saunders, Philadelphia, London.
 Louw J. H., Barnard C. N., *Lancet*, 1955, II, 1065.
 Petty B. W., Mousley J. S., *Brit. J. Surg.*, 1966, 53, 73.
 Rickham P. P., Johnston J. H., *Neonatal Surgery*, 1969, Butterworths, London.
 White J., *Surg. Clin. N. Amer.*, 1970, 50, 863.

Discinesie

Alterazioni del tono e/o della motilità duodenali possono osservarsi in un gran numero di affezioni morbose che interessano direttamente questo segmento intestinale, oppure possono verificarsi per cause diverse o di indole generale, ad es., nell'ittero e nel diabete scompensato (Paris e coll.), o a sede organica lontana dal d. (per via riflessa).

Poiché tuttavia la motilità duodenale non è disgiunta che con difficoltà da quella antropiloricica da una parte e dall'attività ritmica di svuotamento della via biliare e della via pancreaticca dall'altra, la trattazione della fisiopatologia di questo importante «crocicchio» digestivo è difficilmente esauribile in questa sede.

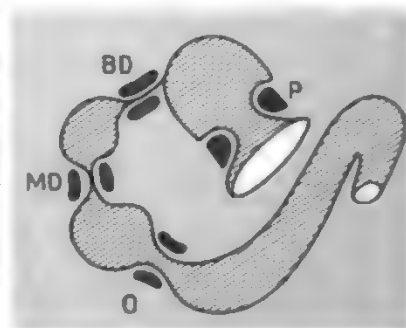
Negli ultimi anni, ai dati radiografici tradizionali si sono aggiunte numerose informazioni provenienti da altre metodiche moderne d'indagine: duodenografia ipotonica, per sonda, insuflata, etc. È in fase ancora sperimentale lo studio elettrico della muscolatura liscia (v. ELETTROMIOGRAFIA).

Lo studio infine degli ormoni gastroenterici (colecistochinina-pancreozimina, secretina, gastrina, serotonina) ha

permesso un ulteriore progresso nella conoscenza di sindromi gastroenteriche come le dispepsie iposteniche e quelle ipersteniche. Se si riflette poi che, come uno stimolo irritativo locale o riflesso ad es. dall'area splancica può causare una discinesia distonica (per es. il cosiddetto d. irritabile, *reizbares Duodenum*, dei radiologi), così lo stimolo stesso può provocare una discinesia vasomotoria, da cui proviene edema della mucosa e/o iperafflusso sanguigno con essudazione emorragica. Come si vede, anche i confini fra discinesia e duodenite sono poco netti.

Le ricerche di Albot e di Kapandji hanno portato alla sistematizzazione delle zone sfinteriche dell'anello duodenale (fig. 39), zone che definiscono dei segmenti duodenali interposti fra gli sfinteri stessi e che sono stati detti tasche duodenali. Poiché esistono in natura variazioni nello sbocco in d. della via biliare principale a livello delle

Fig. 39. Gli sfinteri del d. secondo Kapandji: P) sfintere pilorico; BD) sfintere bulboduodenale o apicobulbare; MD) sfintere medioduodenale di Kapandji (o sfintere contropapillare di Busi, 1937); O) sfintere di Ochsner. (Da Albot e Poilleux).



sudette zone sfinteriche e delle tasche duodenali (coledoco corto, medio e lungo) nelle discinesie del d. esiste di conseguenza spesso una dissinergia duodenobiliare o duodenobiliopancreatica.

Questi disturbi sono stati studiati con la radiomanometria intra- e non-operatoria (transepato-colecistica), con la colecistografia orale, con il transito baritato e con il sondaggio «minutato». Si è visto così che possono verificarsi i seguenti fenomeni: a) *stockage* semplice; b) *stockage* con aspirazione duodenobiliare: il contenuto della cistifellea è aspirato nella tasca duodenale interposta tra sfintere bulbododenale e sfintere di Ochsner, la pressione residua cade (residua in depressione di Kapandji); c) *stockage* con *freinage* duodenale: in corso di perfusione sotto pressione si può avere un immagazzinamento nel d. per contrazione simultanea degli sfinteri pilorico, di Ochsner e di Mirizzi (nel dotto epatico); la grande tasca duodenale così formata resiste alla forzatura con contrazione tonica che blocca l'ulteriore progresso della perfusione. Il *freinage* è duodenale e non dell'Oddi, che è anzi largamente beante.

Alcune conseguenze fisiopatologiche della contrazione delle tasche e delle zone sfinteriche duodenali sono:

1) frequenza del reflusso biliare dal d. nello stomaco (e nell'esofago) in alcune gastriti (Lambling), per spasmo dello sfintere di Busi e paresi delle zone sfinteriche bulbododenale e pilorica: vomiti biliari, esofagite cosiddetta peptica;

2) diarrea biliare: nella cui patogenesi, più che lo svuotamento della cistifellea distesa, ha importanza l'irruzione nel tenue di grandi quantità di secrezioni biliopancreatiche, allorché, per sblocco di uno spasmo dell'Ochsner, si svuota massicciamente lo *stockage*;

3) reflusso duodenobiliare: è dovuto ad una *poussée* di iperpressione nella tasca duodenale interposta tra lo sfintere bulbododenale o quello pilorico a monte e lo sfintere di Busi o quello di Ochsner a valle, associata a difetto o abolizione dell'ostacolo oddiano (papillostomia, coledoco-duodenostomia, coledoco corto a decorso intramurale breve e perpendicolare all'asse del viscere, coledocite con dilatazione rigida, etc.). Esso può spiegare alcune sindromi dolorose biliari nel corso di squilibri neurovegetativi e alcune angiocoliti febbrili.

Fanno parte poi delle discinesie anche alcune forme di megaduodeno. La dilatazione atonica del d., totale o circoscritta al bulbo (megabulbo), può naturalmente essere conseguenza di affezioni congenite (atresia, stenosi, malrotazione, aganglionosi = megaduodeno congenito, Hillemand), o secondaria a qualsiasi occlusione duodenale (ileo arteriomesenterico, tumori, etc. = megaduodeno secondario, Hillemand) ma può essere anche primitivo = megaduodeno funzionale, Hillemand. Questo A. ha descritto megaduodeni tossici nella morfinomania, in alcune endocrinopatie, in alcune affezioni del S.N.C. (tabe, sclerosi laterale amiotrofica, anoressia mentale, epilessia).

Bibliografia

- Albot G., Poilleux F., *Duodenum et pancréas*, 1956, Masson, Paris.
Hillemand P., *Le megaduodenum*, in Albot G., Poilleux F., *Duodenum et pancréas*, 1956, Masson, Paris, p. 8.
Kapandji M., *Arch. Mal. Appar. Dig. Nutr.*, 1955, 55, 9.
Paris J., Gerard A. et al., *Arch. Franç. Mal. Appar. Dig.*, 1969, 88, 591.

Duodeniti

La duodenite acuta isolata è un'entità morbosa impossibile a riconoscersi clinicamente, così eccezionale da essere posta in dubbio, nella maggioranza dei casi inseparabile dalla gastrite o dalla gastroenterite acuta. La duodenite cronica può essere distinta in: aspecifica (Sotgiu) o idiopatica e associata o concomitante ad altre malattie.

1. *Duodenite cronica aspecifica*. - Non esiste concordanza tra la grande frequenza con la quale in campo clinico si sente parlare di duodenite e l'effettiva rarità dei casi in cui si può dimostrare la duodenite primitiva idiopatica senza ulcera. La cosa si spiega con la facilità con la quale i radiologi emettono la diagnosi di duodenite quando non c'è l'ulcera, o l'ulcera non si vede, e col fatto

che la duodenite non ha una sintomatologia propria, ma in tutto quella dell'ulcera duodenale. Anche nei riguardi dei dati di laboratorio e della percentuale delle emorragie digestive l'identità fra ulcera e duodenite è quasi perfetta (Doniach e Shiner, Wechsler).

Istologicamente sono stati descritti nel passato reperti vari (Judd e Nagel, 1920; Pavel e Paunescu-Podeano, 1938), sia macro- che microscopici: ispessimenti congestizi e fibrosi della sierosa, aderenze con gli organi vicini, emorragie nella sottomucosa o pigmentazioni ardesia in antichi focolai emorragici ovvero un aspetto normale a occhio nudo, ma con numerose lesioni microscopiche interstiziali (infiltrati di linfociti e di plasmacellule pericapillari) e ghiandolari (specie in corrispondenza delle ghiandole di Lieberkühn). Ciononostante l'esistenza della duodenite cronica aspecifica idiopatica è oggi messa in dubbio: Aronson e Norfleet, per es., con biopsie del d. prossimale eseguite con la capsula di Crosby Kugler hanno trovato i segni di una duodenite cronica soltanto in una minoranza di casi diagnosticati sia clinicamente che radiologicamente come duodenite senza ulcera. Anche i recenti dati della fibroscopia non sono univoci (Hirschowitz, 1962).

Dal punto di vista radiologico, da un canto numerosi segni considerati specifici della flogosi duodenale sono piuttosto da interpretare come disturbi funzionali (discinesie) i cui rapporti di dipendenza con la duodenite sono discussi e, dall'altro, resta sempre in dubbio l'esistenza di un'ulcera duodenale non dimostrata. Fra i reperti più «attendibili» sono da annoverare: le pliche grosse, rigide, trasversali, irregolari, con aree di trasparenza dovute all'edema e/o alle secrezioni, gli aspetti reticolari, a dorso di tartaruga, a cassettoni, ad alveare, prevalenti nella I e II porzione (Colosimo).

Una forma speciale di duodenite cronica è la pseudopoliposi o ipertrofia delle ghiandole di Brunner, che è forse apparentata con gli adenomi benigni nella forma multipla (*polyadenome*, adenomatosi, amartomatosi brunneriana). Il quadro clinico di questa condizione morbosa è l'ipercloridria, cui segue forse in senso compensativo l'ipertrofia delle ghiandole mucosecipienti (Buckstein, 1953). Radiologicamente l'aspetto è piuttosto caratteristico: difetti di riempimento multipli, polipoidi sessili, costanti nella grandezza, nella forma e nella posizione anche sotto compressione (d. a formaggio svizzero; Colosimo, Berman e Goldberg).

2. Duodenite cronica associata o dipendente:

a) d. da parassitosi duodenali (o in genere enteriche): anguillulosi (*Strongyloides stercoralis*, Bavay, 1876); trichinosi (*Trichinella spiralis*, Owen, 1835); anchilostomiasi (*Ancylostoma duodenale*, Dubini, 1843 e *Necator americanus*, Stiles); giardiasi (*Giardia lamblia*, Lambl, 1859; Stiles, 1915);

b) d. da micosi: sono stati riportati rari casi di mucormicosi del d. (Clark, 1957);

c) d. dell'infarto del miocardio (Katz, 1959);

d) d. nello scompenso cardiaco congestizio e nell'ipertensione portale (Greppi);

e) d. nell'epatite da virus, negli avvelenamenti e nelle intossicazioni (piombo, alcol, materie plastiche);

f) d. nella colite ulcerosa; nelle ustioni gravi; nell'uremia, etc.

Per i rapporti fra duodenite e ulcera duodenale v.: **ULCERA GASTRODUODENALE**.

Bibliografia

- Aronson A. R., Norfleet R. G., *Amer. J. Dig. Dis.* 1962, 7, 506.
Clark R. M., *Gastroenterology*, 1957, 33, 985.

DUODENO

Colosimo C., *Radiologia del duodeno*, in Turano L., *Trattato di radiodiagnostica*, II/1, 1967, UTET, Torino.
Katz A. M., *Ann. Intern. Med.*, 1959, 51, 212.
Pavel J., Paunesco-Podeanu M., *Affections non-ulcéreuses du duodénum*, 1938, Masson, Paris.

Periduodeniti

Si riuniscono sotto il nome di periduodenite formazioni fibrose di aspetto vario (cordoniformi, velamentose, membranacee), a sede sopra- o sottomesocolica, sviluppate nella cavità peritoneale intorno al d. e producenti deformazioni, aderenze con gli organi vicini, restringimenti del d. nelle sue diverse porzioni. La maggior parte delle periduodeniti sono da considerare peritoniti croniche circoscritte secondarie all'ulcera gastroduodenale (v.) o alla flogosi colecistica. Le altre, dette essenziali, molto più rare, sono di etiologia discussa: congenita, tubercolare, sifilitica; si presentano come membrane continue, avviluppanti il d., di spessore ineguale per la presenza di bande, dure, biancastre, e sono localizzate prevalentemente a livello della II porzione e/o intorno all'angolo duodenodigiunale. A queste lesioni peritoneali non corrisponde nel d. o negli organi circonvicini alcuna alterazione patologica. La sintomatologia delle periduodeniti è poco caratteristica: dispepsia, dolore ai quadranti superiori dell'addome spesso con le caratteristiche del dolore ulceropeptico o della colica biliare. Nelle localizzazioni prevalenti all'angolo duodenodigiunale si possono osservare sintomi e segni d'occlusione duodenale cronica (v. sotto). La diagnosi, precipuamente radiologica, deve mirare a distinguere



Fig. 40. Diverticolo dell'angolo duodenodigiunale. La radiografia è stata presa in stazione eretta. Si noti l'immagine tripartita data dalla stratificazione del mezzo di contrasto, del secreto duodenale e del gas. (Ist. Radiol. Medica, Univ. di Roma).



Fig. 41. Diverticolo del ginocchio inferiore del d. (Ist. Radiol. Medica, Univ. di Roma).

le periduodeniti secondarie ad una malattia duodenale (ulcera peptica) e/o biliare dalla sempre più esigua schiera delle periduodeniti essenziali. La terapia, che sarà causale nelle periduodeniti secondarie, deve essere prevalentemente medica (incruenta!) nelle altre forme. Si eviteranno comunque interventi chirurgici d'indicazione discutibile, una volta piuttosto in voga, capaci di peggiorare notevolmente le condizioni del paziente. La duodenodigunostomia, che è l'operazione di scelta, si deve attuare soltanto se le alterazioni radiologiche sono nette e se esistono i segni clinici e radiologici dell'occlusione duodenale.

Diverticoli duodenali

Scoperti da Chomel (1710), studiati da Morgagni (1761), Rhan (1798), Fleischmann (1813) su materiale autoptico, i diverticoli del d. destarono l'interesse clinico all'inizio di questo secolo e furono oggetto di osservazione da parte di Beer e Mayo (1907), di Odgers (1930), di Edwards (1935) di Waugh e Johnston (1955). Classico è il lavoro di Ogilvie (1941) sulle complicazioni dei diverticoli del d.

Essi sono formazioni anormali e fisse, uniche (figg. 40 e 41) o multiple (fig. 42), appendiciformi, arrotondate o allungate, terminanti a cul di sacco, la cui cavità comunica con il lume del d. La frequenza del reperto di più diverticoli nello stesso soggetto rispetto al reperto di diverticolo unico è di 1 : 4. I diverticoli del d. si ritrovano nel 2,2-14,5% delle autopsie, nel 2% degli esami radiologici e sono da considerare piuttosto frequenti; dopo quelli del colon, sono i più comuni diverticoli del tubo digerente.

Secondo alcuni AA. dovrebbero distinguersi in diverticoli veri e falsi, diverticoli esterni e interni. In realtà i diverticoli falsi sono dilatazioni secondarie al processo ulcerativo peptico e/o alla flogosi colecisto-pericolecistica, quindi sono limitati alla I porzione; il cosiddetto diverticolo interno o intraluminale del d. non è per nulla un diverticolo, ma una ben definita malformazione congenita (v. sopra).

I diverticoli veri o primitivi sono costituiti da mucosa e sottomucosa erniate attraverso punti deboli o difetti delle tuniche muscolari che, già nel secolo scorso, Ro-



Fig. 42. Diverticolosi multipla del d. (Ist. Radiol. Medica, Univ. di Roma).

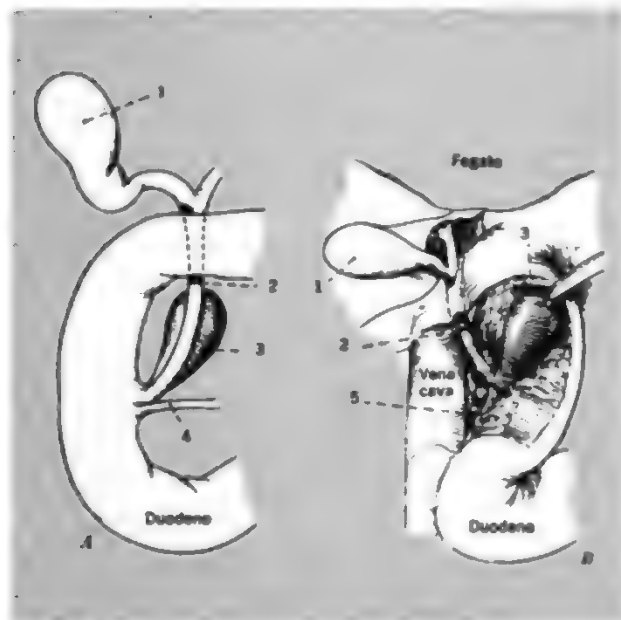


Fig. 43. Diverticolo paraduodenale a sede retroduodenale. A) Rappresentazione schematica dall'avanti: intimi rapporti del colletto del diverticolo col coledoco. B) Schema intraoperatorio dopo manovra di Kocher. 1) Colecisti; 2) coledoco; 3) diverticolo; 4) dotto pancreatico; 5) pancreas. (Da Jones e Merendino).

kitansky mise in rapporto con l'ingresso dei vasi. Fino a poco tempo fa erano piuttosto considerati come lesioni congenite e il giudizio era basato sull'occasionale presenza di formazioni diverticolari nell'embrione e nel neonato, sulla coesistenza, al fondo del diverticolo, di pancreas aberranti (Linsmayer, 1914), sull'associazione con la diverticolosi di altri organi. L'ipotesi più accettata attualmente è che siano alterazioni acquisite, provocate dall'iperpressione endoduodenale a livello di punti deboli della parete (diverticoli da pulsione). Sono infatti piuttosto frequenti

in generale e prevalenti nell'età matura (età media: 50 anni).

La loro sede preferita è sul bordo mesenterico dell'ansa duodenale. Solo eccezionalmente sono stati descritti diverticoli del margine convesso (Weintraub e Truggle, 1941; Horton e Peacock, 1953; Dean, 1959). In ca. l'80% dei casi il diverticolo ha sede paravateriana: esso è allora di solito unico, di grandezza media, situato posteriormente al coledoco e dietro la testa del pancreas dalla quale lo separa uno strato sottile di tessuto areolare, ovvero si sviluppa nel contesto della testa pancreatiche stessa. In questi casi bisogna prevedere lo stretto rapporto del diverticolo con la papilla di Vater e i dotti biliare e pancreatico (Jones e Merendino; v. fig. 43) o addirittura lo sbocco di uno o di tutti e due i canali nel diverticolo stesso (Benninghoven, 1931; Collet, 1950; Doerman, 1964; Fivoli e Malatesta, 1967), fatti questi che hanno naturalmente grande importanza chirurgica.

Nella maggioranza dei casi il diverticolo del d. è asintomatico. Nelle altre evenienze si possono osservare numerosi sintomi, variamente elencati dagli AA. e sulla cui dipendenza dal diverticolo non si può mai essere sicuri. Bensaud e Vanel, per es., raggrupparono la sintomatologia in 5 sindromi: 1) dispeptica; 2) pseudoulcerosa; 3) da compressione (aspetto clinico sia di stenosi pilorica sia di occlusione duodenale sottovateriana); 4) pancreaticobiliare (compressione del coledoco con ittero, pancreatite cronica); 5) intestinale (enterite banale).

In assenza di complicazioni è difficile determinare se il diverticolo duodenale sia sintomatico: si possono osservare episodi dolorosi postprandiali ricorrenti, localizzati ai quadranti superiori dell'addome, con distensione del ventre, eruttazioni e borborigmi, ovvero una storia cronica di nausea, vomito e dimagrimento. Poiché sono comuni le associazioni morbose: diverticolosi colica (23%), ernia iatale e/o colecistite, ulcera peptica (20%) e diverticolosi del digiuno, prima di ascrivere la sintomatologia alla lesione duodenale bisogna escludere altre malattie e accertare radiologicamente se il diverticolo possa essere sintomatico. Ciò è fatto secondo i criteri seguenti (Bockus, Edwards):

- 1) ritenzione del mezzo di contrasto nel diverticolo per 24 h e oltre;
- 2) diverticolo grande con colletto sottile;
- 3) dolore alla palpazione mirata.

Le complicazioni dei diverticoli del d. sono rare, ma gravi: flogosi (diverticulite e peridiverticulite), perforazione, occlusione della via biliare e/o pancreatica, litiasi del diverticolo, emorragia, trasformazione maligna.

a) La *perforazione* è la complicazione più importante. I casi raccolti in letteratura a tutto il 1961 sarebbero 12; in 10 casi la perforazione era retroduodenale e in 9 era a livello della II porzione (Fiddian, 1961). Per la rarità dell'avvenimento e per la prevalente evoluzione retroduodenale, la diagnosi di perforazione non è quasi mai posta e l'intervento è tardivo. L'operazione deve essere condotta con metodo e la ricerca della perforazione diverticolare deve essere perseguita con insistenza (manovra di Kocher, esplorazione dello spazio retroperitoneale, etc.). Infatti la mortalità globale è molto alta (48%, Zeifer e Goersch, 1961), ma è soprattutto elevata se all'intervento chirurgico la perforazione non si riconosce: 5 casi del genere in letteratura = 4 decessi.

b) L'*occlusione della via biliare principale* da parte del diverticolo è una evenienza egualmente seria: Sykes (1970) ne raccolse 14 casi (di cui 5 con ostruzione contemporanea del Wirsung), 6 dei quali terminati con la morte.

c) Per *calcolosi* del diverticolo duodenale s'intende la

presenza nell'interno di esso di concrezioni di ac. coleico intorno ad un nucleo organico (enteroliti). Il rischio maggiore della condizione è l'ostruzione duodenale o l'occlusione intestinale distale dovuta al calcolo sloggiato dal diverticolo (Hellstrom, 1936; Atwell e Pollock, 1960).

d) **Emorragia:** accanto alla nota possibilità che il sanguinamento s'origini da mucosa gastrica ectopica nel fondo del diverticolo e ulcerata col meccanismo peptico, è da ricordare il caso eccezionale, riportato da Rowlands e King, di emorragia fatale da fistola duodeno-aortica: un diverticolo della III porzione era aderente, ulcerato e perforato nell'aorta.

Terapia. - Nel diverticolo duodenale asintomatico o non complicato non esiste indicazione alla terapia chirurgica. Nella diverticulite sono state proposte misure dietetiche, cure mediche varie (istidina, caolino, belladonna, terapia posturale); nei casi complicati soltanto si è autorizzati alla cura chirurgica. Questi casi rappresentano una minoranza (5% secondo Mellrath e Sterling, 1967). La terapia chirurgica presenta rischi notevoli: lesione iatrogena delle vie biliare e/o pancreatica, deiscenza delle suture-fistola duodenale, pancreatite acuta postoperatoria. L'operazione di elezione è la diverticulectomia (nel diverticolo unico in buona posizione e con buone condizioni locali), da eseguire con tutti gli accorgimenti della chirurgia moderna (colangiografia intraoperatoria, protezione della via biliare principale e del pancreas, etc.). Nei diverticoli multipli e/o con flogosi intensa e/o perforati la condotta più saggia è di fare il minimo a livello del d. ed eseguire un'operazione derivativa: gastroenterostomia con esclusione pilorica o, meglio, resezione gastrica secondo Billroth II, che sola assicura una derivazione vera e non espone all'ulcera peptica postoperatoria (Blegan, 1952). La chirurgia radicale maggiore (duodenocefalopancreatectomia) anche in buone mani (Cattell e Mudge, 1952; Jones e Merendino, 1960) è gravata da una notevole mortalità: 8-18%.

Bibliografia

- Blegan et al., *J.A.M.A.*, 1952, 148, 196.
 Edwards H. C., *Diverticula & Diverticulitis of the Small & Large Intestine*, 1939, Wright, Bristol.
 Edwards H. C., in *Recent Advances in Surgery*, 1954, Churchill, London.
 Fiddian R. V., *Brit. J. Surg.*, 1961, 48, 636.
 Fivoli E., Malatesta P., *Chir. Gastroent.*, 1967, 1, 418.
 Jones T. V., Merendino R. H., *Surgery*, 1960, 48, 1068.
 Mellrath D. C., Sterling W. A., *Surg. Clin. N. Amer.*, 1967, 47, 899.
 Ogilvie R. F., *Brit. J. Surg.*, 1941, 28, 362.
 Rowlands B. C., King P. A., *Brit. J. Surg.*, 1954, 41, 415.
 Zeifer H. D., Georsch H., *Arch. Surg.*, 1961, 82, 746.

Traumi

Escludendo le ferite estremamente rare, i traumi del d. sono costituiti dalla rottura e dall'ematoma intramurale, ambedue conseguenze di un traumatismo chiuso di tipo contusivo.

1. **Rotture.** - Johnson affermò che nella letteratura dal 1916 al 1943 figuravano 52 casi di rottura del d., 26 dei quali guariti. Nel 1951 la rottura duodenale rappresentava il 9% di 717 casi di rottura intestinale da contusione addominale e in un quarto di essi la lesione era retroperitoneale (Harrold). Attualmente la frequenza è molto maggiore: nel 1963 Cleveland e Waddell trovano nella letteratura 57 casi di rottura del d. solo della varietà retroperitoneale. Tale aumento è in rapporto con l'incremento generale delle lesioni traumatiche dovuto agli accidenti stradali. Il meccanismo traumatico infatti è rappresentato in ca. la metà dei casi da un incidente automobilistico con le modalità della contusione brutale da

piantone dello sterzo (*steering-wheel lesion*), nel 25% da caduta, nel 12% da calcio. Nel 90% dei casi le lesioni interessano la II e III porzione del d.: ciò costituisce, forse, la prova che il meccanismo della compressione dell'ansa, fissa e chiusa ai suoi estremi (piloro e angolo duodeno-digiunale), è alla base di queste lesioni da scoppio. Le lesioni associate di altri organi vicini non sono frequenti, ma la pancreatite acuta (secondaria postraumatica) è stata riscontrata nella metà dei casi raccolti (Kerry e Glas).

La diagnosi è difficile. O le lesioni sono intraperitoneali e allora la sintomatologia è quella della rottura di un viscere cavo intraddominale; o sono retroperitoneali e in questo caso il quadro clinico è assai oscuro e subdolo (intervallo libero, dolore locale o irradiato alla spalla e/o al testicolo, nausea, vomito, ematemesi, shock, ematuria da concomitante contusione renale) cosicché la terapia giunge spesso in ritardo. Anche i segni radiologici di rottura retroperitoneale del d. (iperdiafania da raccolta aerea perirenale destra e oblitterazione dei contorni dello psoas e/o del rene destri) hanno un'importanza diagnostica molto relativa.

Anche ad addome aperto lesioni retroperitoneali del d. passano talvolta inosservate. I segni intraoperatori che, in presenza di segni di rottura viscerale, obbligano ad esplorare il d., sono: una massa palpabile fra radice del mesentere e mesocolon trasverso; chiazze di liponecrosi nella retrocavità, enfisema extraperitoneale che, dallo spazio retroduodenale, si può diffondere fino alla linea alba.

La terapia chirurgica consiste il più delle volte nella duodenorrafia con drenaggio retroperitoneale (che è di indicazione imperativa), con o senza gastrodigiunostomia di scarico; più raramente da altri interventi più complessi. La mortalità globale è elevata e risulta poco modificata nelle casistiche più recenti rispetto alle più antiche (Cohn, 1952, 20%; Cleveland e Waddell, 1963, 16%). Due complicanze postoperatorie gravi e mal curabili influiscono infatti notevolmente su queste cifre: la pancreatite acuta postoperatoria e la fistola duodenale.

2. **Ematoma intramurale traumatico.** - Sebbene il primo caso risulti descritto da MacLaughan nel 1839, si tratta di una rara condizione morbosa che ha ricevuto da pochi anni l'attenzione degli studiosi (Caird e Ellis, 1958; Mestel, 1959; Wiot et al., 1961; Mirov, 1961; Altner, 1964; Freeark, 1966; Webb e Taylor, 1967). Si tratta di una raccolta di sangue, talora di notevole entità (200-500 ml), in parte liquido e in parte coagulato, a sede prevalentemente o unicamente sottosierosa o sottomucosa o intramuscolare, circoscritta al d., dove prevale la sede distale, oppure estesa oltre il Treitz alla prima ansa del digiuno.

Nel 70% dei casi si ha notizia di un trauma contusivo della parete anteriore dell'addome (lesioni da sterzo, da manubrio di bicicletta), talora di entità trascurabile. La lesione è da considerare una rottura incompleta del d. e in alcuni casi si sono osservate lacerazioni sierose e/o mucose di questo segmento, la diffusione ematica allo spazio retroperitoneale (ematoma retroperitoneale paraduodenale) e/o la rottura duodenale ritardata (Berto, 1938). Altre volte, tuttavia, mancando ogni segno di contusione, la patogenesi è probabilmente da scoppio in ansa chiusa (Cocke e Meyer, 1964), e può essere favorita da discrasie o infezioni (diatesi emorragica, Moore, 1962; terapia anticoagulante, Wiot, 1961; adenite mesenterica, Webb e Taylor, 1967). L'ematoma intramurale traumatico predilige l'infanzia (32,7% fra gli 0 e i 10 anni) e diminuisce regolarmente di frequenza col crescere dell'età.

La sintomatologia è rappresentata dal dolore, che s'inizia dopo un intervallo libero in media di 24-48 h, è localiz-

zato ai quadranti superiori dell'addome, è accompagnato da vomito di solito biliare: l'ematoma intramurale è infatti ostruttivo e più spesso ha sede distale alla papilla. Solo nei bambini molto piccoli è stata apprezzata talvolta una massa ovoide in sede duodenale.

Una serie di segni radiologici è stata descritta da Liverud (1948):

- a) nel radiogramma diretto:
 - 1) offuscamento o scomparsa del margine dello *psaos* destro;
 - 2) ritardo di svuotamento gastrico con bolla gassosa nella I porzione del d.;
 - 3) opacità diffusa dell'addome alto con poche anse del digiuno dilatate;
- b) con il pasto opaco:
 - 1) ostruzione parziale o completa del lume duodenale con ritardo di svuotamento dello stomaco;
 - 2) difetto di riempimento da massa intramurale nel d.;
 - 3) allargamento del diametro duodenale;
 - 4) ispessimento della mucosa, allungamento e ammassamento delle *valvulae conniventes* a monte e a valle della massa intramurale, cosiddetto segno della molla elastica (*coil spring sign*, Felson e Levin, 1954).

Terapia. - Nell'ematoma intramurale traumatico del d. è indicato sempre l'intervento chirurgico per le seguenti ragioni: a) possibilità di altre lesioni traumatiche; b) possibilità di rottura duodenale sincrona; c) possibilità di rottura duodenale ritardata o successiva; d) possibilità di accrescimento dell'ematoma per causa osmotica come può accadere nell'ematoma subdurale (Mirov, 1961); e) possibilità di ostruzione secondaria biliopancreatica; f) possibilità di stenosi cicatriziale conseguenziale (Altner, 1964).

L'operazione più comunemente usata è stata l'evacuazione dell'ematoma con o senza drenaggio retroperitoneale, attraverso una piccola incisione della sierosa preferibilmente nel tratto più distale fino ad afflosciamento della massa e al ritorno della pervietà del lume. Solo se quest'ultima non è sicura e/o la parete duodenale è di sospetta vitalità è meglio associare una gastroenterostomia di scarico (Freeark).

Bibliografia

- Betto O., *Riv. Chir.*, 1938, 4, 116.
 Caird D. M., Ellis H., *Brit. J. Surg.*, 1958, 45, 389.
 Cleveland H. C., Waddell W. R., *Surg. Clin. N. Amer.*, 1963, 43, 413.
 Cocke W. jr., Meyer K. K., *Amer. J. Surg.*, 1964, 108, 834.
 Cohn I. jr., Hawthorne H. R., Frobese A. S., *Amer. J. Surg.*, 1952, 84, 293.
 Freeark R. J., *Surg. Clin. N. Amer.*, 1966, 46, 85.
 Harrold H., *Brit. J. Surg.*, 1951, 2, 949.
 Liverud K., *Acta Radiol. Scand.*, 1948, 30, 163.
 Webb A. J., Taylor J. J., *Brit. J. Surg.*, 1967, 54, 50.
 Winiwarler A., *Deutsch. Z. Chir.*, 1912, 113, 582.

Fistole duodenali

Si distinguono in interne ed esterne. Le prime sono comunicazioni patologiche del d. con gli organi vicini (coledoco, colecisti, colon), conseguenze complicative della malattia ulcerosa o della litiasi biliare (v. ULCERA GASTRO-DUODENALE; COLELITIASI); le seconde, che qui ci interessano, sono comunicazioni del d. con l'esterno, nella grande maggioranza dei casi postraumatiche o postoperatorie.

Si tratta di lesioni di notevole gravità, che mettono spesso a repentaglio la vita del paziente, e difficilissime da curare.

La perdita di grandi quantità di acqua e di secrezioni, se la fistola è ampia, induce un rapido e minaccioso squilibrio elettrolitico e infine gravi segni di malnutrizione. La flogosi secondaria provoca ascessi parietali

e/o saccati del peritoneo e/o peritonite diffusa. La mortalità per peritonite diffusa nelle fistole digestive è tanto più alta quanto più proximale è l'apertura: fistole gastriche e duodenali = 87%, digiunoileali = 71%, coliche = 21% (Welch e Edmunds, 1962). I fenomeni infiammatori parietali (cute in particolare) sono aggravati dal potere autodigestivo delle secrezioni, che è massimo a livello duodenale (triptico). Altre complicanze gravi sono: l'emorragia, il prolasso, la diarrea (enterite necrotizzante).

Poiché le fistole esterne sono quasi sempre postoperatorie, la loro *profilassi* è chirurgica. Poiché seguono con notevole frequenza la resezione gastrica la loro frequenza sarà diminuita se si eviteranno le gastrectomie rischiose, le chiusure avventurose del moncone duodenale, impiegando di preferenza la duodenostomia su tubo (*tube duodenostomy*) che può evitare la morte per fistola duodenale, o meglio, ricorrendo ad altre tecniche (vagotomia, antrectomia, resezione escludente). Le fistole duodenali esterne possono seguire anche qualsiasi altro intervento sul d.: si eviti anche qui l'operazione inutile (diverticolo duodenale non complicato) e si metta la cura massima nella duodenorrafia e/o nelle anastomosi col d., impiegando eventualmente anche la decompressione interna (tubo nasogastrico transpilorico, gastrostomia o duodenogastrostomia d'aspirazione).

Una volta che la fistola si è costituita, la *terapia* si articola in:

- 1) mantenimento dell'alimentazione (nutrizione parenterale, digiunostomia nutritiva distale alla fistola);
- 2) terapia dei fluidi-elettroliti per compensare le perdite (Na e K);
- 3) controllo dell'infezione: antibiotici, adeguato drenaggio diretto aspirativo della fistola;
- 4) defunionalizzazione della fistola: aspirazione con tubo nasogastrico;
- 5) eliminazione dell'eventuale ostruzione distale.

Il posto della chirurgia nella cura delle fistole duodenali è limitato alle fistole laterali, con profusa derivazione delle secrezioni non dominabili dalla terapia incruenta, con rapido peggioramento dello stato generale. Le operazioni, spesso difficilissime, audaci e non sistematizzabili, sono gravate da alta mortalità.

Bibliografia

- Welch C. E., Edmunds L. H., *Surg. Clin. N. Amer.*, 1962, 42, 1311.

Occlusione duodenale

Il termine sta a designare insieme una sindrome, acuta o cronica, di ritardato od ostacolato transito nell'ansa duodenale, e le numerose cause, anche se ciascuna in sé notevolmente rara, che tale sindrome possono provocare. Lo si deve preferire, perché più comprensivo, alla denominazione « stenosi » che abbiamo adottato per le forme congenite (atresia nei casi estremi) e alla dizione « restringimento » che, se include le forme da cause estrinseche o da compressione e quelle intrinseche da alterazioni intramurali, esclude l'« ostruzione » per « otturazione » del lume.

La *sindrome di occlusione duodenale acuta* si presenta con i sintomi più clamorosi e gravi, quali quelli che si osservano nell'atresia congenita: vomito ripetuto, abbondante, incoercibile, tinto o no di bile a seconda della sede sopra- o sottoampollare dell'ostacolo, dolori di tipo colico di entità variabile, dilatazione e meteorismo dei quadranti superiori dell'addome, segni di shock precoce, disturbi elettrolitici intensi e rapidamente ingravescenti, etc. (v. anche: DUODENOPLEGIA ACUTA).

L'occlusione duodenale cronica si presenta con un quadro meno drammatico e in genere molto variabile da caso a caso, cosicché si hanno tutti i gradi del ritardo di svuotamento dell'ansa duodenale, dalla stasi modesta e transitoria, in gran parte discinetico-spastica, all'occlusione completa. E a monte dell'ostacolo si notano ugualmente gradi diversi di ipertrofia-dilatazione del d. e/o dello stomaco, fino alla dilatazione estrema (atonica da scompenso). Il vomito è talora ciclico, intermittente, associato a nausea, malessere, cefalea (sindrome a tipo emicranico), oppure insorge al termine di un attacco doloroso nell'addome superiore (che simula una colica epatica) ed è biliare, ovvero si tratta di vomito continuo, di grande quantità di succo gastrico e bile dallo stomaco estremamente dilatato e atonico con piloro incontinente (cosiddetto vomito da « traboccamento », *overflow vomit*). Il dolore è in genere modico, gravativo, postprandiale, alleviato dalla posizione curvata in avanti, irradiato al dorso; possono intervenire sintomi dovuti allo squilibrio elettrolitico (alcalosi, acidosi, iperazotemia, tetania, emaciazione, etc.).

L'etiologia dell'occlusione duodenale può essere così schematizzata:

- | | | | | | |
|---|--|---|--|-------------|---|
| I) da cause congenite | <table border="0"> <tr> <td>intrinseche</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> atresia-stenosi diverticolo interno </td> </tr> <tr> <td>estrinseche</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> pancreas anulare malrotazioni ileo arteriomesenterico </td> </tr> </table> | intrinseche | <ul style="list-style-type: none"> atresia-stenosi diverticolo interno | estrinseche | <ul style="list-style-type: none"> pancreas anulare malrotazioni ileo arteriomesenterico |
| intrinseche | <ul style="list-style-type: none"> atresia-stenosi diverticolo interno | | | | |
| estrinseche | <ul style="list-style-type: none"> pancreas anulare malrotazioni ileo arteriomesenterico | | | | |
| II) da cause acquisite, extraduodenali | <ul style="list-style-type: none"> da aderenze infiammatorie (periduodeniti) da flogosi degli organi vicini da tumori degli organi vicini da aneurismi dell'aorta addominale | | | | |
| III) da cause acquisite, duodenali, intramurali | <table border="0"> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ulcera duodenale bulbare e post-bulbare ematoma intramurale flogosi specifiche e aspecifiche del d. neoplasie primitive del d. </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> benigne maligne </td> </tr> </table> | <ul style="list-style-type: none"> ulcera duodenale bulbare e post-bulbare ematoma intramurale flogosi specifiche e aspecifiche del d. neoplasie primitive del d. | <ul style="list-style-type: none"> benigne maligne | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ulcera duodenale bulbare e post-bulbare ematoma intramurale flogosi specifiche e aspecifiche del d. neoplasie primitive del d. | <ul style="list-style-type: none"> benigne maligne | | | | |
| IV) da cause acquisite, duodenali, intraluminali | <ul style="list-style-type: none"> corpi estranei, calcoli, bezoar, parassiti, etc. | | | | |

Si è già parlato dell'occlusione duodenale da cause congenite, delle periduodeniti, dell'ematoma intramurale; per l'ulcera duodenale v. ULCERA GASTRODUODENALE; si dirà in seguito delle occlusioni duodenali da ostruzione intraluminali e da tumore. In questo capitolo descriviamo come segue: 1) l'ileo arteriomesenterico; 2) l'occlusione duodenale da cause acquisite extraduodenali; 3) l'occlusione duodenale da flogosi aspecifiche e specifiche del d.

1. *Ileo cronico arteriomesenterico*. - È una condizione morbosa caratterizzata dal ritardo intermittente del transito del chimo attraverso la III porzione del d., dovuto alla compressione di questa da parte della radice del mesentere, che contiene i vasi mesenterici superiori, contro l'aorta (pinza aortomesenterica) e/o la colonna vertebrale. Intravista da Rokitsky (1849) e da Glénard (1889), che sottolineò l'importanza della ptosi viscerale, studiata da Snitzler (1895), che mise in evidenza il ruolo svolto dalla lordosi vertebrale, e dai Kellog (1921), i quali videro la frequente concomitanza della ptosi dell'angolo colico destro e del colon ascendente, l'ileo arteriomesenterico è una sindrome che suscitò un grande interesse nei primi 25 anni

di questo secolo e portò all'uso e all'abuso di molte terapie chirurgiche (gastropessi, colopessi, duodenodigiunostomia) spesso con risultati deludenti: questo perché l'indicazione operatoria, in un periodo di entusiasmo, era spesso discutibile. Oggigiorno è considerata un'alterazione morbosa piuttosto rara, prevalente nelle donne, nella razza negra (Davey e Pearson, Nigeria) e nell'età matura (età media: 40 anni). Nell'etiologia dell'ileo cronico arteriomesenterico hanno importanza molti fattori, alcuni dei quali congeniti o costituzionali (*habitus* astenico, malrotazione del tenue con posizione anomala del mesentere, brevità del mesentere, angolo duodenodigiunale acuto, ptosi del colon destro, lordosi vertebrale) e altri acquisiti (ingrassamento e in genere qualsiasi causa capace di aumentare la trazione verso il basso sul mesentere). A questi fattori poi vanno aggiunte alcune condizioni prevalentemente neuropsichiche (stati tensionali, colon irritabile, instabilità emotiva, etc.) che hanno una parte indubbia anche se mal definibile nell'etiologia della sindrome.

La sintomatologia dell'ileo arteriomesenterico è quella di un'occlusione duodenale cronica con manifestazioni variabili da caso a caso (dolore, vomito, cefalea, dimagrimento, sintomi nervosi, crisi diarroidiche), ma che di solito hanno un decorso intermittente e tendono ad essere modificate dai cambiamenti di posizione del corpo.

Perché tuttavia si possa porre con sicurezza la diagnosi, è necessario che all'esame radiologico siano evidenti la dilatazione delle porzioni del d. situate a monte del contatto anatomico di questo coi vasi mesenterici superiori e il ristagno in esse del mezzo di contrasto per più di 6 ore. L'esame deve essere eseguito durante la crisi occlusiva perché negli intervalli esso può non essere rivelatore.

È stato affermato che l'ileo cronico arteriomesenterico può spiegare alcuni casi di dilatazione acuta di stomaco, ma è discusso se la patogenesi di questa complicazione tipicamente postoperatoria sia tutta nella compressione arteriomesenterica del d. ovvero se la dilatazione gastrica stessa possa causare l'occlusione duodenale per compressione diretta e/o per trazioni sull'intestino.

La terapia dell'ileo cronico arteriomesenterico è esclusivamente medica, se si eccettuano pochissimi casi selezionati da affidare alla chirurgia: essenzialmente quelli nei quali la compressione duodenale sia dimostrata radiologicamente e si abbia tendenza al dimagrimento progressivo. L'operazione di scelta è la duodenodigiunostomia o la derotazione intestinale, secondo Valdani.

2. *Occlusione duodenale da cause acquisite extraduodenali*. - Abbiamo già detto delle periduodeniti. Fra le lesioni infiammatorie sono descritti casi di compressione duodenale da pancreatite cronica recidivante e/o da esiti di flogosi pancreatiche (pseudocisti). La frequenza della compromissione duodenale è molto relativa e i reperti lesionali sono molto vari: granuloma infiammatorio reattivo della mucosa duodenale (Cattan), nodulo di pancreatite ipertrofica prominente nel lume della seconda porzione, compressione da pseudocisti e/o da banda flogistica forse esito di pancreas anulare (MacGrigor), litiasi pancreatica (Vachon). Ugualmente varia è stata la cura chirurgica di queste lesioni, dalla gastroenterostomia (Mallet-Guy, Levrat) alla duodeno-cefalopancreatectomia (DuBarry e Darmaillacq, Cattan, Vachon).

Più rare ancora le compressioni duodenali dovute a linfadenopatie flogistiche del mesentere, a cisti mesenteriche, a idronefrosi destra.

Tre casi di occlusione duodenale da parte di un aneurisma dell'aorta addominale sono stati riportati rispettivamente da Washburn e Wilbur (1936), Blakemore (1947)

e Dunning e Jones (1950). Ainley e Potts (1958) descrissero un caso di occlusione duodenale acuta da rottura di aneurisma aortico: la sintomatologia era tutta ostruttiva, mancava il dolore e la diagnosi fu fatta solo all'autopsia, che dimostrò il grosso ematoma retroperitoneale conseguente alla rottura.

Infine tumori maligni dello stomaco, del pancreas, della cistifellea, del colon trasverso, del rene destro, dei tessuti retroperitoneali possono crescere al punto da occludere il d. per compressione estrinseca e/o per invasione diretta. Si tratta quasi sempre di neoplasie giunte all'ineroperabilità locale, per cui la chirurgia radicale è solo occasionalmente possibile e la gastroenterostomia palliativa l'unica risorsa per superare l'occlusione del d.

3. *Occlusione duodenale da flogosi aspecifiche e specifiche del duodeno.* - Se si toglie l'occlusione duodenale dovuta all'ulcera (v. ULCERA GASTRODUODENALE) le altre affezioni intrinseche non neoplastiche che possono causare ostacolato transito nel viscere sono rarissime.

Sono stati descritti saltuariamente casi di sifilide duodenale, di ascesso intermuscolare della parete duodenale (Shamblin, 1945; Salembier *et al.*, 1969), di enterite segmentaria cicatrizzante (de Meersman *et al.*, 1968; Sedgwick, 1964). Anche la tbc del d. è rarissima; l'infezione è più spesso secondaria, si osserva nelle forme generalizzate e avanzate; le lesioni, piccole ulcere multiple, prevalenti nel d. distale, sono quasi sempre asintomatiche. La compressione duodenale dipende sempre da una linfadenopatia tubercolare florida mesenterica e/o retroperitoneale satellite. Sia le ulcere che le linfadeniti possono perforarsi (Nolan, 1958) o fistolizzarsi nello spazio retroperitoneale (Mallory, 1942). Gli ascessi da esse originatisi possono a loro volta aprirsi nel cieco (Rintel, 1869) o erodere un grosso vaso, come l'aorta (Beresford-Jones, 1941). La tbc duodenale di tipo iperplastico, simile a quella ileocecale, è un reperto eccezionale (Garvin, 1930; Matthews, 1932).

Bibliografia

- Ainley N. J., Potts D. G., *Brit. J. Surg.*, 1958, 46, 294.
 Blakemore A. H., *Ann. Surg.*, 1947, 127, 195.
 Davey W. W., Pearson J. B., *Brit. J. Surg.*, 1965, 53, 189.
 Dunning J. E., Jones T. E., *Amer. J. Surg.*, 1950, 79, 848.
 McGrigor R. B., *Brit. J. Surg.*, 1953, 41, 222.
 Nolan B., *Brit. J. Surg.*, 1958, 45, 354.
 Salembier Y., Lescut J., François J., *Arch. Franç. Mal. Appar. Dig.*, 1969, 58, 488.
 Sedgwick C. E., *Surg. Clin. N. Amer.*, 1964, 44, 665.
 Vachon C., *Arch. Franç. Mal. Appar. Dig.*, 1965, 54, 542.
 Washburn R. N., Wilbur D. L., *Proc. Mayo Clin.*, 1936, 11, 673.

Corpi estranei

Nell'occlusione duodenale da causa intraluminale (ostruzione) hanno importanza i corpi estranei (corpi estranei veri e propri, calcoli, bezoar); alcuni fra questi, specie gli appuntiti e/o i taglienti, presentano inoltre problemi fuori del campo dell'occlusione, come la perforazione del d. da parte del corpo estraneo e le conseguenze di questa. Tuttavia la grande maggioranza dei corpi estranei, anche acuminati, passano con facilità oltre l'ansa duodenale per essere emessi per le vie naturali. Il d. però è la sede più frequente dell'arresto: perciò la perforazione da corpo estraneo è molto più comune nel d. che in qualsiasi altro segmento del tubo digerente. La complicazione può verificarsi sia pochi giorni dopo l'ingestione, sia dopo molti anni. Corpi estranei di diversa natura, metallici o no, sono di solito ingeriti accidentalmente specie dai bambini o deliberatamente dai malati di mente. Un caso eccezionale di numerose molle di letto ingerite da un demente è stato descritto da Hallenbeck e Fahl.

Solo quando l'arresto dura da un certo tempo e/o vi sono i segni di occlusione o minaccia di perforazione, si deve ricorrere alla duodenotomia e all'estrazione del corpo estraneo.

I bezoar (v.), tricobezoar o meno raramente fitobezoar, sono di osservazione eccezionale (Gutmann e Seidmann). Ugualmente inconsueti sono i casi di calcolo biliare migrato attraverso una fistola colecisto- o coledocoduodenale (che si apre di solito nel bulbo o a livello del *genu superius*) e arrestato nel d. distale (Luez e Rivet, 1965).

Bibliografia

- Hallenbeck G. A., Fahl J. C., *Surgery of the Duodenum*, in *Lewis' Practice of Surgery*, VI, 1970, Harper & Row, New York, London, cap. 12.

Tumori

Una delle cause meno rare di occlusione del d. è una neoplasia benigna o maligna di questo viscere.

La sintomatologia generale dei tumori del d. è appunto rappresentata dall'occlusione e/o dall'emorragia digestiva, cui possono aggiungersi altri sintomi e segni che sono dovuti ad una particolare evoluzione e/o complicanza della neoplasia. Si possono così osservare sintomi e segni: 1) da penetrazione posteriore: dolore gravativo epigastrico, irradiato al dorso, non influenzato dall'assunzione di cibo; 2) da ostruzione del deflusso biliare: ittero; 3) da perforazione in peritoneo libero: sindrome peritonitica acuta; 4) da compressione estrinseca del colon: costipazione e/o diarrea; 5) da compressione delle grosse vene: trombosi cavale e/o mesenterica, embolia polmonare; 6) da compressione dell'uretere: dolori, disuria, idronefrosi secondaria. Talora si può palpare una massa e/o sono presenti i segni generali di una neoplasia maligna.

La diagnosi è molto difficile ed è principalmente compito della radiologia. Studiando il d. con il pasto opaco convenzionale sono da tenere presenti, nella diagnosi radiologica, alcuni criteri come i seguenti:

- 1) la distinzione tra tumori endo- ed esoduodenali, i primi facilmente identificati per il difetto di riempimento e gli altri spesso insospettiti anche al più accurato degli esami;
- 2) la distinzione tra tumori intramurali prevalentemente stenotici (tipo carcinoma) e i tumori non stenotici, talora anzi con dilatazione segmentaria tardiva (tumori ectasizzanti, tipo il linfosarcoma). Alcune metodiche radiologiche speciali possono essere di ausilio: a) il metodo a doppio contrasto (cosiddetta duodenografia insufflata: Kreel e McIntosh, 1968); b) la duodenografia ipotonica; c) la radiocinetografia; d) l'arteriografia selettiva del tronco celiaco e della mesenterica superiore. Altro metodo diagnostico di ovvia importanza è la duodenoscopia (v.).

Tumori benigni

I tumori benigni del d., data la loro rarità, sarebbero soltanto curiosità patologiche se non entrassero come protagonisti nel problema dell'origine di un'emorragia digestiva talora grave. In altre parole è necessario ricercare sistematicamente un tumore duodenale per spiegare l'origine di talune melene (v. anche: EMATEMESI; GASTROINTESTINALI EMORRAGIE; MELENA). I tumori benigni, infatti, specialmente quelli del d. distale (43%), meno quelli del bulbo (10%), sono spesso emorragici.

Dal punto di vista radiologico, trattandosi di solito di tumori piccoli, non molto infiltranti le pareti e non stenotici, la diagnosi è ardua. Si può dire che essa è basata

su alcune regole (Gutmann) che hanno però molte eccezioni: a) elasticità delle pareti; b) mobilità della lacuna; c) assenza di dolore alla pressione mirata; d) assenza di convergenza delle pieghe mucose.

Dal punto di vista chirurgico tali lesioni pongono dei problemi assillanti: considerate fondamentalmente benigne, controindicherebbero i grandi interventi demolitivi (duodeno-cefalopancreatectomia) codificati per le neoplasie duodenali e pancreatiche maligne; possedendo però talora un'eventuale, anche se ridotta, potenzialità maligna, possono recidivare e gli interventi limitati (escissione locale, resezione) risultano allora inadeguati. Inoltre le operazioni cosiddette conservative sono solo relativamente meno impegnative perché offrono sempre il rischio della lesione iatrogena delle vie biliari e/o pancreatiche, della discesa delle suture e della conseguente fistola duodenale. Esse presentano anche, specialmente per la III e IV porzione, notevoli difficoltà nell'esposizione e nell'esecuzione delle anastomosi in intimo contatto con la radice mesenterica e quindi con i vasi mesenterici superiori (Sedgwick). Tali difficoltà possono venire in parte superate con la manovra di derotazione intestinale che, svincolando la III e la IV porzione e l'angolo duodenodigiunale con il relativo meso, permette la resezione di questi tratti.

Tumori benigni veri sono: 1) i coristomi pancreatici o pancreas accessori; 2) i polipi o adenomi; 3) i lipomi; 4) i neurinomi o schwannomi.

I leiomiomi e i mixomi sono tumori benigni *sui generis* con potenzialità evolutive maligne. Altri tumori benigni più rari sono i fibromi, i polipi duodenali nel quadro della poliposi intestinale multipla ereditaria di Peutz-Jegher.

I tumori benigni del d. più frequenti sono i polipi localizzati in genere alla I porzione, molto spesso asintomatici, unici o multipli, talora ulcerati e sanguinanti (Ponka, 1964). Istologicamente possono derivare dalle ghiandole di Lieberkühn, ma più spesso sono brunneriani. Poiché, secondo le ricerche di Boyd, le ghiandole di Brunner sono soprattutto fitte nella I porzione duodenale, rare nella III e nella IV, eccezionali oltre, si comprende come la grande maggioranza degli adenomi sia a sede bulbare. Un'altra caratteristica degli adenomi brunneriani sarebbe che la mucosa è separata dal tumore per mezzo della *muscularis mucosae* integra (Broglia e Dell'Osso, 1967; Di Matteo e Fiumicelli, 1955). Il quadro radiologico è quello della o delle lacune benigne più tipiche.

I leiomiomi sono anch'essi neoplasie rare che prediligono la II e la III porzione del d., intramurali, prevalentemente extraintestinali e solo per piccola parte intraluminali, così da prendere la forma a clessidra o a manubrio da ginnasta (*dumb-bell tumours*). Sono solo raramente ostruenti o stenosanti, più spesso emorragici, di difficilissima diagnosi radiologica, evidenziabili con minor difficoltà con la duodenoscopia (v.). Inoltre spesso, essendo di piccole dimensioni, e/o situati nella parete posteriore, la ricerca operatoria di questi tumori come causa di ripetute emorragie digestive può essere infruttuosa. Occasionalmente un leiomioma del d. è stato localizzato con l'arteriografia selettiva (Gadrat *et al.*, 1969).

I confini tra leiomioma e leiomiomasarcoma non sono netti e molti AA. considerano il leiomioma una neoplasia a malignità ridotta con metastasi rare e tardive (Starr e Dockerty, 1955).

Tumori maligni

Si usa distinguere tumori maligni di origine connettivale (sarcomi) e tumori maligni di origine epiteliale (cancri o



Fig. 44. Cancro vegetante della IV porzione del d. (Osservazione Bedetti).

carcinomi), e questi ultimi sono a loro volta divisi in adenocarcinomi e carcinoidei (v. CARCINOIDE).

1. *Tumori connettivali maligni o sarcomi in senso lato.* — Sono neoplasmi ca. 10 volte più rari dei carcinomi, più spesso localizzati nel d. distale, che colpiscono ugualmente tutte le età e i due sessi, restano lungo tempo latenti e poi si manifestano con emorragie digestive, vomito, diarrea, dimagrimento e infine si fanno apprezzare alla palpazione e/o determinano gravi complicazioni. Fra queste ultime si ricordino: la pancreatite emorragica; l'emocolecisti (Varay *et al.*, 1969); la perforazione con peritonite diffusa o fistola duodenale; la trombosi della cava e/o della mesenterica superiore. Le metastasi sono tardive e si sviluppano per via ematica o linfatica.

Reticolosarcomi del d. sono stati descritti da: Spencer, 1953; Cammisa, 1962; Porzio, 1964. I sarcomi leiomiomatosi sono forse più frequenti: 28 casi raccolti dalla letteratura da Weinstein e Roberts nel 1953.

2. *Tumori epiteliali maligni.* — a) *Carcinoma*: pur essendo infrequente, è la neoplasia maligna meno rara del d. Secondo Resnick e Cooper ne sarebbero stati pubblicati circa 580 casi fino al 1958; Bockus afferma che esso rappresenta il 3% di tutti i cancro intestinali, percentuale che è molto minore per altri AA. (0,33% secondo Eger, Craig, Barclay e Kent).

Tale discrepanza di giudizi è dovuta alla difficoltà di distinguere tra cancri del d. veri e carcinomi ampollari estesi al d. Questi ultimi, essendo originati dall'albero bi-

liare distale e non dalla mucosa duodenale, debbono essere esclusi dal capitolo (Hoffman e Pack, 1937). Che però essi siano considerati, in qualche casistica, fra i carcinomi duodenali è dimostrato dalla maggior frequenza dei carcinomi duodenali a sede paravateriana (v. quadro seguente).

Il carcinoma duodenale è stato distinto nelle seguenti forme topografiche le cui frequenze variano secondo le casistiche:

	Secondo Berger e Koppelman	Secondo Resnick e Cooper	Secondo Kleiner- man <i>et al.</i>
a) Carcinoma sovrapollare (parapilorico secondo Pic e Hillemand)	20%	42%	22,5%
b) Carcinoma peripollare (paravateriano secondo Pic e Hillemand)	65%	17%	59%
c) Carcinoma infrapollare (predigiunale secondo Pic e Hillemand)	15%	41%	18,3%

Nella varietà sovrapollare le forme nettamente bulbari sono eccezionali, più spesso il tumore è localizzato al *genu superius*. Per le rare neoplasie infrapollari v. in bibl.: Spinazzola e Gillesby, 1963.

Il cancro del d. è più comune nell'uomo che nella donna (2 : 1); si presenta ad un'età media di 10 anni inferiore a quella del carcinoma gastrico.

Istologicamente è un adenocarcinoma più spesso originato dagli sfondati delle ghiandole di Lieberkühn, più raramente dalle ghiandole di Brunner. Può essere stenossante, vegetante di consistenza molle, encefaloide o di varia durezza, con o senza ulcerazione.

La sintomatologia non ha caratteristiche proprie, ma può variare secondo la sede del tumore. Per es. le forme sovrapollari si manifestano con dolore di tipo ulcero-peptico ribelle alla terapia, con l'emorragia e coi segni di stenosi; in esse è raro che si palpi una massa; le forme paravateriane sono di diagnosi più precoce per l'ittero, che compare prima, e può essere fluttuante, le emorragie

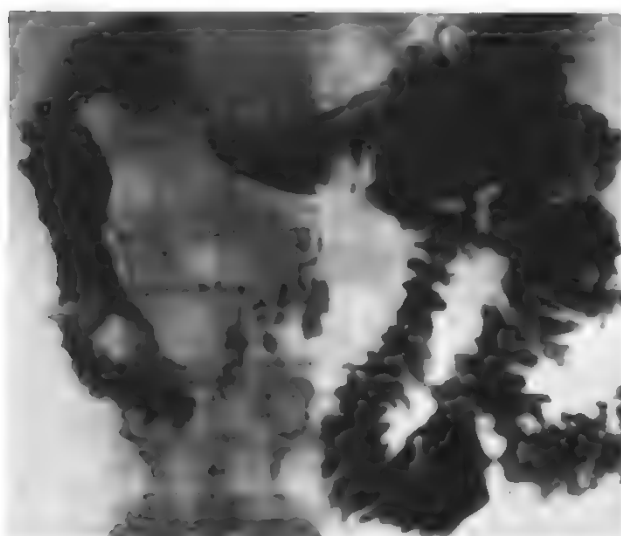


Fig. 45. Cancro della papilla di Vater esteso alla II porzione del d. (Ist. Radiol. Medica, Univ. di Roma).

digestive, l'oclusione duodenale; le forme infrapollari sono le più difficili a diagnosticare: in esse sogliono prevalere la dispepsia, l'anorexia, la nausea, il dimagrimento inspiegabile; la palpabilità del tumore è relativamente più frequente anche se tardiva.

La diagnosi radiologica si basa sui dati seguenti (Monges e Brombart):

a) arresti totali con piccoli *defilés* eccentrici o a gomito;

b) stenosi ad anello a varia altezza;

c) pseudoniche a contorni rigidi;

d) scomparsa del rilievo mucoso.

Le notevoli difficoltà della tecnica radiografica possono essere superate con la duodenografia ipotonica e mediante sonda e/o col doppio contrasto.

La terapia chirurgica può essere raramente radicale perché si tratta di tumori ad evoluzione rapida e spesso diagnosticati in ritardo in presenza di metastasi inestirpabili e/o diffusioni locali. Anche l'operabilità generale è ridotta: 196 su 386 casi di Berger e Koppelman, 1942, furono operati e solo in 76 si poté tentare l'operazione curativa. La sopravvivenza a 5 anni dall'intervento radicale (duodenectomia distale, duodeno-cefaloipancreatotomia) è anch'essa scarsa: Cleator, nel 1970, l'ha calcolata del 5% per i carcinomi della II porzione.

b) *Carcinoide*: sono stati descritti casi di carcinoide del d. da Saltikow, 1912, da Moertel, 1961, da Warren e Sedwick, 1964, da Gilles e Masbou, 1968.

Nel 1964 i casi in letteratura revisionati da Crowder erano 124; di questi 48 furono seguiti fino al 1967 dallo stesso A.: alcuni erano manifestamente maligni e metastatizzanti (16 casi); raramente fu osservata la sindrome da carcinoide (4 casi). Si tratta di tumori spesso asintomatici, mucoso-sottomucosi, prevalenti nella loro localizzazione bulbare (40 casi) (v. CARCINOIDE).

c) *Melanoma*: una sola localizzazione duodenale di questa gravissima neoplasia è stata riportata nella letteratura (Sedgwick, 1964).

L'ulcera duodenale è trattata sotto l'esponente ULCERA GASTRODUODENALE.

Bibliografia

TUMORI BENIGNI

- Brette R. *et al.*, *Arch. Franç. Mal. Appar. Dig.*, 1969, **58**, 359.
 Broglia S., Dell'Osso A., *Chir. Gastroent.*, 1967, **1**, 163.
 Broglia S., Dell'Osso A., *Chir. Gastroent.*, 1968, **2**, 242.
 Butler B., *Brit. J. Surg.*, 1959, **46**, 367.
 Cuzzupoli F., Beatrice E., *Minerva Gastroent.*, 1960, **6**, 117.
 Di Matteo G., Fiumicelli A., *Rass. Int. Med. Chir.*, 1955, **60**, 18.
 Duthie H. L., Forrest A. P. M., *Brit. J. Surg.*, 1957, **45**, 201.
 Gadrat J. *et al.*, *Arch. Franç. Mal. Appar. Dig.*, 1969, **58**, 193.
 Geffroy Y. *et al.*, *Arch. Franç. Mal. Appar. Dig.*, 1967, **56**, 965.
 Kirkland W. G., Boyer R. A., *Gastroenterology*, 1951, **19**, 42.
 Sauvalle J., *Les tumeurs bénignes du duodénum*, Thèse de Paris, 1949.
 Smith F. R., Mayo C. W., *Amer. J. Surg.*, 1950, **80**, 922.

TUMORI MALIGNI

- Berger L., Koppelman H., *Ann. Surg.*, 1942, **116**, 738.
 Bockus H. L., *Gastroenterology*, 1964, Saunders, Philadelphia, London.
 Cammisa T., *Policlinico (Prat.)*, 1962, **69**, 381.
 Cleator I. G. M., *Brit. J. Surg.*, 1970, **57**, 934.
 Crowder B. L., *Surg. Clin. N. Amer.*, 1967, **47**, 138.
 Hoffman W. J., Pack G. T., *Arch. Surg.*, 1937, **35**, 11.
 Kleinerman J. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1950, **32**, 451.
 Porzio D., *Progr. Med.*, 1964, 345.
 Resnick H. L. P., Cooper D. R., *Amer. J. Surg.*, 1958, **95**, 946.
 Spinazzola A. J., Gillesby W. J., *Amer. Surg.*, 1963, **29**, 405.
 Varay A. *et al.*, *Arch. Franç. Mal. Appar. Dig.*, 1969, **58**, 80.
 Weinstein M., Roberts N., *Arch. Surg.*, 1953, **66**, 318.
 Willis R. A., *Pathology of Tumours*, 1960, 3 ed., Butterworth, London.

CESARE DE SANCTIS

DUODENOPLEGIA ACUTA

DUODENOPLEGIA ACUTA

F. duodénoplégie aiguë. - I. acute duodenoplegia. - T. akute Duodenumplegie. - S. duodenoplejia aguda.

Definizione

La duodenoplegia acuta o occlusione acuta del duodeno è un'entità clinica con i caratteri dell'occlusione addominale alta e consiste nell'improvviso arresto di transito del contenuto duodenale. Il viscere è in genere dilatato fino alla flessura duodenodigiunale nelle forme paralitiche, e limitatamente ai segmenti posti a monte dell'ostacolo nelle forme meccaniche.

Per tale entità clinica sono stati proposti numerosi termini, a seconda del prevalere delle diverse interpretazioni patogenetiche: ileo duodenale, ileo mesenterico, ileo arteriomesenterico, occlusione arteriomesenterica, dilatazione acuta dello stomaco, ostruzione duodenale, ileo gastromesenterico, gastroduodenoplegia. Il termine occlusione acuta del duodeno pare più appropriato perché più comprensivo e in quanto lascia, analogamente all'uguale denominazione in uso per il resto dell'intestino, la possibilità di definire caso per caso il particolare momento patogenetico.

Patogenesi

L'occlusione acuta può essere congenita o acquisita, funzionale o meccanica, quest'ultima conseguente a cause intrinseche o estrinseche. Rappresenta spesso l'episodio terminale di una stenosi cronica del duodeno e può far parte del quadro intermittente di essa. Le *occlusioni congenite* in genere sono dovute a causa meccanica (atresia, stenosi, imperforazione mucosa, briglie peritoneali) e si manifestano nei primissimi periodi della vita neonatale con carattere di estrema gravità. Si accompagnano spesso ad altre malformazioni quali: imperforazione anale, malrotazione dell'intestino, mongolismo, etc. Talora l'episodio acuto si manifesta in periodi successivi della vita ed è determinato da malformazioni meno gravi: il *mesenterium commune* e la lassità dei legamenti duodenali favoriscono il volvolo; le briglie peritoneali anomale favoriscono le angolazioni; l'origine troppo bassa dell'arteria mesenterica superiore dall'aorta predispone alla compressione del duodeno da parte dei due vasi; il pancreas anulare può essere alla base di una compressione cronica che può acutizzarsi. Indipendentemente da queste anomalie, la normale disposizione a compasso (per cui l'arteria mesenterica superiore ventralmente e l'aorta dorsalmente comprimono la III porzione del duodeno lasciando in taluni soggetti un'impronta radiologica chiaramente visibile) è alla base di una delle più frequenti condizioni di occlusione meccanica estrinseca dell'adulto (figg. 1 e 2). Essa si verifica quando intervengono alcuni fattori predisponenti come il rilassamento delle pareti addominali, il dimagrimento con assottigliamento dei foglietti mesenterici, la ptosi viscerale, la lordosi vertebrale, le aderenze che, tendendo a modificare una delle due branche del compasso e più spesso verticalizzando l'arteria mesenterica, finiscono col restringere l'angolo in cui è racchiuso il duodeno. Un analogo meccanismo di ostruzione si può verificare ad opera della radice mesocolica e delle arterie coliche nel caso che vengano stirate verso il basso per aderenze e soprattutto per una marcata ptosi del colon ascendente e del colon trasverso. Occlusioni dell'ultima porzione duodenale possono infine essere determinate da un'abnorme brevità del legamento di Treitz e da briglie duodeno-digiuno-coliche e duodeno-digiuno-mesocoliche, le quali possono rendere più acuta la flessura duodeno-digiunale. Il meccanismo per cui in un certo

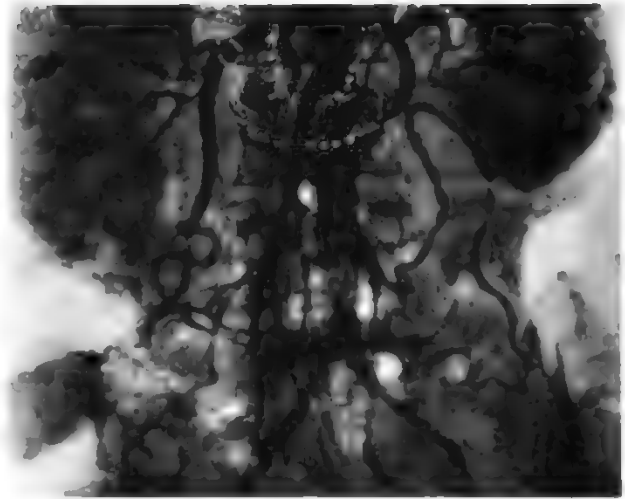


Fig. 1. Arteriografia per evidenziare i rapporti tra III porzione del duodeno e compasso aortomesenterico. (Osservazione Morone).

momento della vita la normale compressione esercitata da queste formazioni sul duodeno può accentuarsi fino a determinare un'occlusione acuta è ancora dibattuto; alcuni infatti, ritenendo il dolore e l'aumentata peristalsi gastrica segni di ostacolo distale rispetto allo stomaco,



Fig. 2. Stenosi della III porzione del duodeno da compasso aortomesenterico. Dilatazione acuta dei segmenti posti a monte, mentre le anse intestinali a valle sono afflosciate e collabite. Conferma operatoria. (Osservazione G. F. Testa).

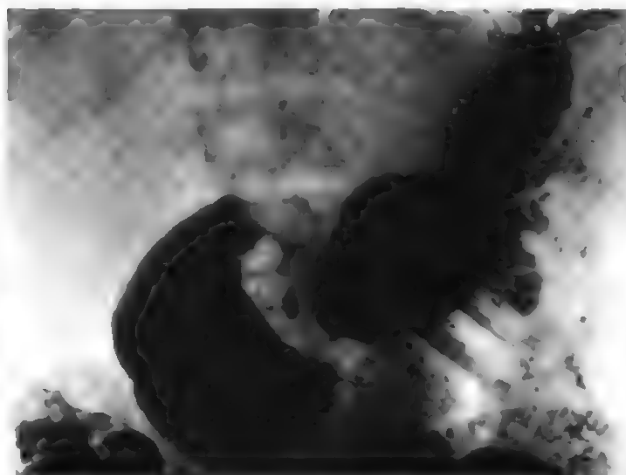
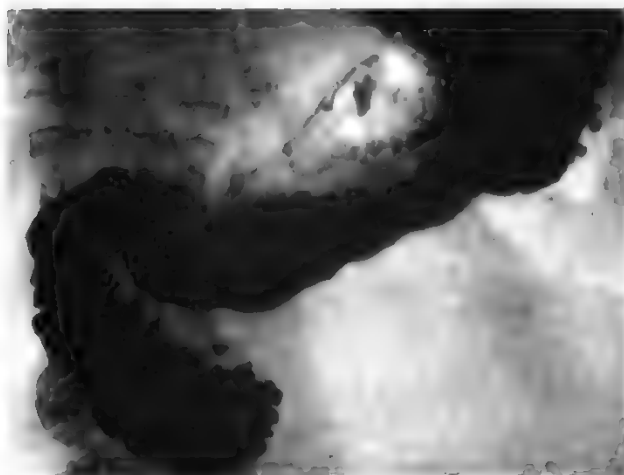


Fig. 3. *A sinistra*: dilatazione acuta del duodeno per ostruzione da neoplasia anulare della III porzione. Conferma operatoria. *A destra*: dilatazione del duodeno per angolatura del tratto duodenodigiunale in soggetto operato di gastroenterostomia posteriore verticale per ulcera bulbare stenotica. Conferma operatoria. (Osservazione G. F. Testa).

ammettono la primitività dello strozzamento arteriomesenterico; altri, invece, ritengono lo strozzamento secondario alla dilatazione gastrica con conseguente paralisi tossica delle pareti duodenali. Anche la dislocazione verso il basso di tutta la matassa intestinale ad opera dell'aumentato volume dello stomaco otterrebbe il medesimo effetto attraverso lo stiramento del mesentere e delle formazioni vasali in esso racchiuse. Fra le cause acquisite intrinseche di occlusione duodenale sono più frequentemente ricordati gli ematomi della parete, i processi infiammatori (tbc), i calcoli, i tumori benigni e maligni del duodeno (fig. 3), i volvoli, le invaginazioni. Fra le compressioni estrinseche sono da notare le aderenze infiammatorie con organi vicini (spesso da ulcere [fig. 3, a destra]), le adenopatie e soprattutto i tumori (pancreas).

La dilatazione paralitica può essere limitata al solo duodeno o interessarlo contemporaneamente allo stomaco (fig. 4): essa è dovuta a riflessi inibitori del meccanismo nervoso gastroduodenale (atonía gastroduodenale acuta) di origine tossica (pancreatite acuta), causati da malattie varie o da squilibri nervosi conseguenti a traumatismi, a vagotomia bilaterale e, talora, a sezione dei nervi del moncone duodenale durante una liberazione troppo larga del bulbo in corso di gastrectomia.

Sintomatologia

In genere nei neonati il quadro clinico si presenta di estrema gravità e impone una diagnosi d'urgenza. Il bimbo non riesce ad inghiottire alcun alimento senza vomitare, presenta precocemente un grave stato di debilitazione con distensione della parte alta dell'addome, dove quasi sempre è possibile osservare i movimenti iperperistaltici dello stomaco tendenti a vincere l'ostacolo duodenale. L'esame radiografico, dimostrando l'impervietà del duodeno, impone l'intervento d'urgenza che, solo, può salvare il piccolo paziente mediante la sezione di briglie o una duodenogastrodigiunostomia. In periodi più avanzati della vita, la d. a. colpisce soggetti già da tempo sofferenti di stenosi duodenale cronica o intermittente, o affetti da febbre tifoide, scarlattina, polmonite, eclampsia, o dopo un parto, una frattura o un intervento chirurgico, avvenuto non necessariamente sull'addome; infine, possono esser colpiti soggetti sani, dopo un pasto troppo abbondante. Improvvisamente i pazienti presentano vomito ricco di enorme

quantità di bile, forzato nelle forme meccaniche, profuso e facile in quelle paralitiche, con rapido aggravamento delle condizioni generali. All'esame del paziente si osserva distensione addominale alta, assenza di contrattura, con accentuazione del timpanismo enterocolico; la distensione interessa dapprima solo la parte alta dell'addome contrastando con i quadranti bassi che appaiono



Fig. 4. Gastroduodenoplegia acuta. Il quadro di atonia gastroduodenale acuta scomparve in un controllo eseguito dopo terapia conservativa. (Osservazione G. F. Testa).

DUODENOPLEGIA ACUTA

invece trattabili; solo in un secondo tempo la sintomatologia si estende a questi ultimi.

Terapia

Il trattamento varia a seconda delle diverse condizioni accennate. Nei primi giorni di vita, quasi sempre si tratta di occlusioni meccaniche complete e l'intervento è indifferibile. Negli adulti invece bisogna distinguere, se possibile, le forme paralitiche da quelle meccaniche e fra queste ultime quelle in relazione a compressione arterio-mesenterica da quelle conseguenti a fattori acquisiti intrinseci ed estrinseci. Nelle forme paralitiche il solo rimedio efficace è rappresentato dall'aspirazione gastrica continua, da lavaggi ripetuti e dalla somministrazione di medicinali atti a eccitare la peristalsi intestinale (neostigmina, soluzioni ipertoniche di cloruro di sodio, pituitrina, estratti surrenali), mentre è da escludere qualsiasi intervento su visceri paralitici. Nella compressione arterio-mesenterica spesso può essere sufficiente far assumere all'infermo il decubito ventrale o genupettorale o laterale col bacino rialzato, per risolvere immediatamente l'episodio acuto. Queste posizioni e la manovra manuale, che consiste nello spingere verso l'alto e a sinistra tutta la matassa intestinale, hanno lo scopo di allargare le due branche del compasso permettendo in alcuni casi l'immediato passaggio nel digiuno del liquido stagnante. Nei casi, infine, dovuti ad occlusione meccanica intrinseca ed estrinseca e in quelli dovuti a compressione arterio-mesenterica in cui non si sia ottenuto nelle prime ore lo sperato miglioramento con i mezzi anzidetti, solo l'intervento chirurgico trova una logica indicazione: la sezione di briglie infiammatorie, l'asportazione di calcoli e tumori, la duodenodigiunostomia latero-laterale retrocolica transmesocolica (che è l'intervento d'elezione), la gastrodigiunostomia, la derotazione intestinale sono i soli mezzi utili per salvare il malato.

Bibliografia

- Bloodgood J. C., *Ann. Surg.*, 1907, 46, 736.
 Buchanan E. P., *Amer. J. Surg.*, 1935, 30, 499.
 Davis-Christopher, *Textbook of Surgery*, 1972, Saunders, Philadelphia.
 Del Bello P., *Atti Accad. Fisiocrit. Siena*, 1958, 4, 181.
 Dragstedt L. R., Montgomery L. M. et al., *Surg. Gynec. Obstet.*, 1931, 52, 1075.

- Gamkoto B., Lukò G., *Zbl. Chir.*, 1958, 83, 676.
 Gregory L. J., Priest R. J., *Gastroenterology*, 1953, 23, 659.
 Halpern B., *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1926, 38, 409.
 Hertz J., *J. Int. Coll. Surg.*, 1950, 13/5, 644.
 Hope J. W., Gibbons J. F., *Radiology*, 1954, 63, 473.
 Moore T. C., *Ann. Surg.*, 1956, 144, 159.
 Nuvoli U., *Anatomia radiografica normale e patologica dell'apparato digerente*, 1942, Ital. Soc. Ed., Roma.
 Partipilo A. V., Wiltrakis G. A., *Surgery*, 1942, 11, 557.
 Shrum R., *J.A.M.A.*, 1952, 148, 550.
 Teneff S., *Minerva Chir.*, 1952, 7, 555.

CARLO MORONE

DUODENOSCOPIA

F. duodenoscopie. - 1. duodenoscopy. - T. Duodenoskopie. - S. duodenoscopia.

Il primo apparecchio a fibre ottiche, preparato da Hirschowitz nel 1958, venne chiamato « gastroduodenale » in quanto ritenuto capace di superare il piloro e di osservare anche il bulbo duodenale; negli anni successivi si poté però valutare come estremamente rara questa evenienza.

La duodenoscopia è divenuta una realtà nel 1968-69, con l'introduzione di nuovi apparecchi, non soltanto più lunghi e sottili di quelli precedenti, ma soprattutto dotati di un'ottica terminale ampiamente manovrabile in tutte le direzioni. Da allora la d. si è largamente diffusa, aprendo enormi possibilità diagnostiche nel campo della patologia duodenale, pancreatica e biliare.

1. *Apparecchi.* - I duodenoscopi sono di due tipi, con indicazioni d'impiego del tutto distinte. Quelli a visione laterale, con un calibro di 10 mm e una lunghezza utile di oltre 120 cm, sono in particolare adatti all'indagine del duodeno postbulbare e in modo peculiare della papilla di Vater e consentono, attraverso un cateterismo transpapillare, una visualizzazione radiologica delle vie pancreatiche e biliari. Quelli a visione assiale, con un calibro di 11-12 mm e una lunghezza utile di 105-110 cm, sono invece adatti all'indagine del canale pilorico e del bulbo duodenale, oltre a consentire, di passaggio, uno studio dell'esofago. Solo di recente è stato costruito un apparecchio ambivalente, dotato cioè di un campo visivo assiale e laterale, a comando; di esso non si conoscono però ancora le effettive capacità e gli inconvenienti.

2. *Preparazione.* - Come nelle altre indagini endoscopiche del tratto digestivo superiore, è indispensabile che il soggetto sia a digiuno da molte ore, che il tratto orofaringeo riceva un'anestesia di superficie, che le secrezioni salivare e gastrica siano frenate con farmaci vagolitici (atropina). I farmaci vago-

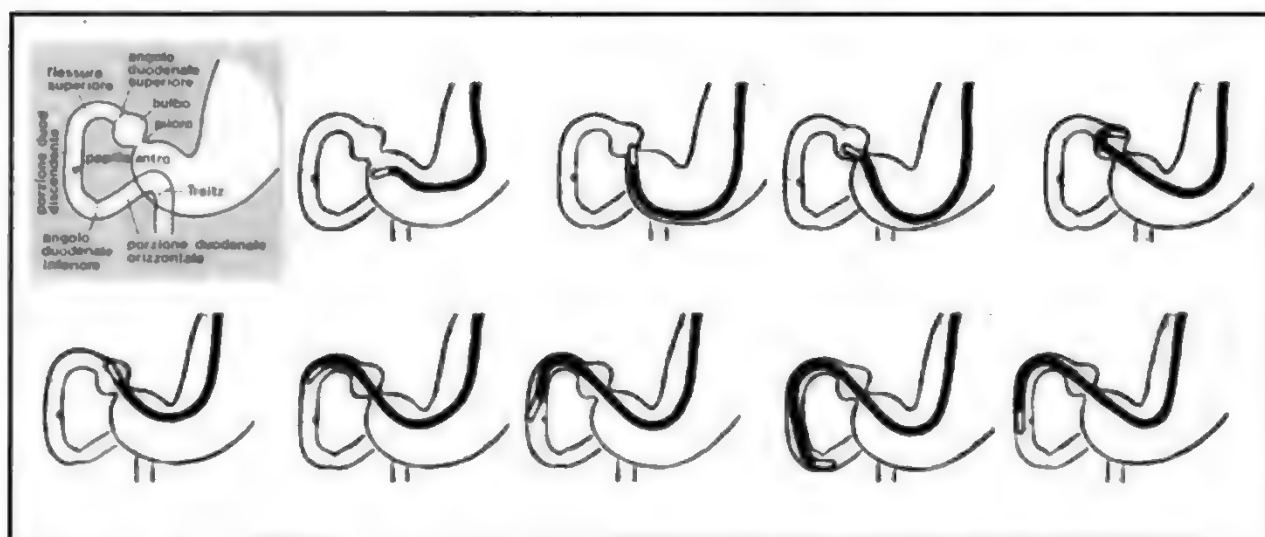
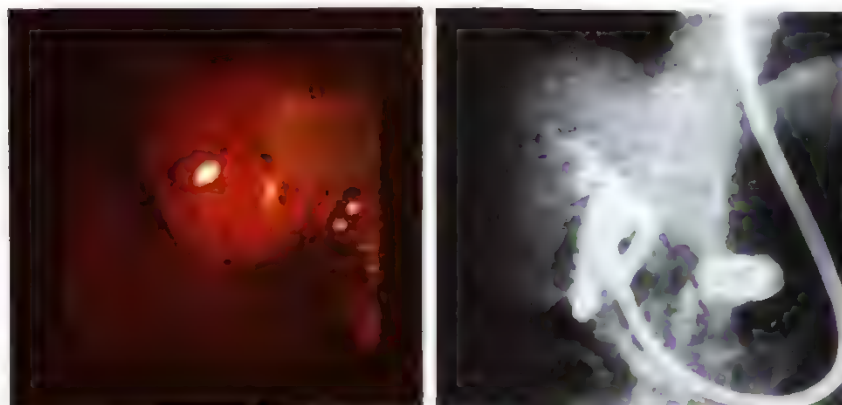


Fig. 1. Varie fasi della esplorazione endoscopica del duodeno con apparecchio a visione laterale. Nel riquadro la nomenclatura endoscopica del duodeno.

Fig. 2. *A sinistra*: catetere introdotto nella papilla di Vater durante la d.; *a destra*: quadro colangiografico ottenuto mediante l'iniezione del mezzo di contrasto attraverso il catetere. (Osservazione P. Spinelli).



litici di maggiore potenza (Antrenil®, Priamide®, Probanim®) sono poi ripetuti nel corso dell'indagine per ottenere un completo rilasciamento piloro-duodenale e l'apertura della papilla di Vater. È inoltre utile che il soggetto sia sedato e miorilassato con farmaci ansiolitici o neurolettici. Non è invece necessaria un'anestesia generale. Tutte le premedicazioni e i trattamenti nel corso dell'indagine sono ovviamente parenterali, preferibilmente endovenosi.

3. Tecnica d'introduzione. - Sino all'imbocco del canale pilorico non vi sono differenze di procedimento tra la d. e una semplice gastroscopia; d'altronde anche con il duodenoscopio non si trascura mai di osservare accuratamente la cavità gastrica e, se possibile, anche l'esofago. Con gli apparecchi a visione assiale, sotto la guida diretta della vista, si procede sino al piloro, lo si supera lentamente e si penetra nel bulbo, cercando, con inflessione dell'ottica terminale, di esplorarne tutte le pareti sino alla flessura duodenale superiore. Con gli apparecchi a visione laterale, l'avvicinamento al piloro e le fasi successive seguono lo schema riportato nella fig. 1. Dopo l'esplora-

zione completa del duodeno discendente, l'attenzione viene posta sulla papilla di Vater e sulla sua incannulazione (fig. 2). La papilla deve quindi essere riconosciuta e lo sbocco papillare deve essere repertato con sicurezza, con l'ausilio semmai di farmaci colecistagoghi. Il sondino penetra a preferenza nel dotto di Wirsung, che ha uno sbocco ampollare più diretto; per penetrare nel coledoco, che ha uno sbocco più obliquo, è necessario invece discendere un poco e incannulare dal basso verso l'alto. La penetrazione nel Wirsung riesce nel 75% dei casi e nel coledoco solo nel 60% dei casi. La pancreatografia e la colangiografia (fig. 2, *a destra*) si ottengono con una graduale introduzione del liquido di contrasto iodato, sotto il diretto controllo televisivo, che garantisce la buona posizione del sondino e una corretta esecuzione dell'indagine radiologica.

4. Aspetto endoscopico del duodeno normale. - La nomenclatura endoscopica del duodeno è esposta nel riquadro della fig. 1. L'anello pilorico, con il suo aspetto rotondo o stellare, rappresenta il punto di repere iniziale della d.

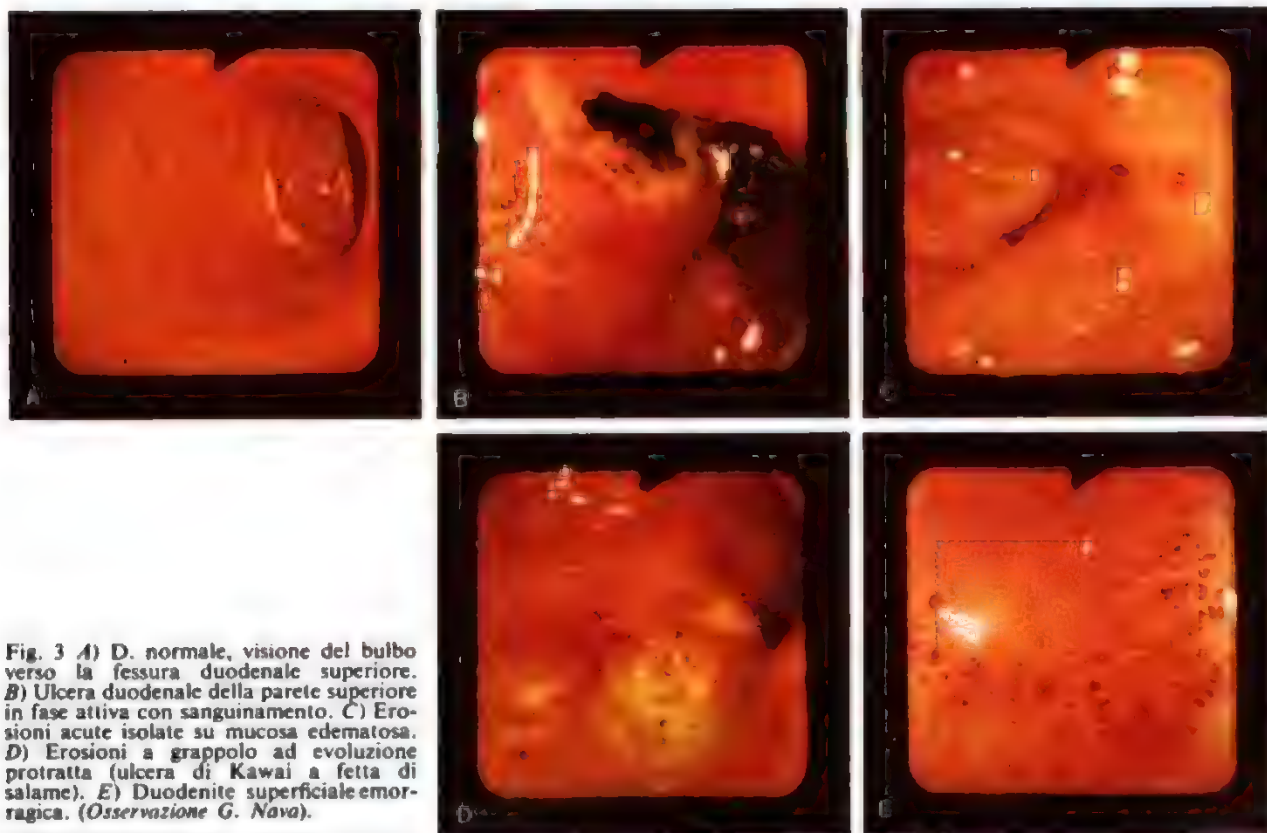


Fig. 3. *A)* D. normale, visione del bulbo verso la flessura duodenale superiore. *B)* Ulcera duodenale della parete superiore in fase attiva con sanguinamento. *C)* Erosioni acute isolate su mucosa edematosa. *D)* Erosioni a grappolo ad evoluzione protratta (ulcera di Kawai a fetta di salame). *E)* Duodenite superficiale emorragica. (Osservazione G. Nava).

Subito al di là sono visibili direttamente la parete anteriore e la grande curva del bulbo; con una flessione sono poi messe in evidenza le altre pareti, mentre con difficoltà si riesce ad esplorare il versante pilorico del bulbo. Il bulbo normale è sprovvisto di pliche ed ha una mucosa opaca e finemente vellutata, di colore appena più chiaro di quello della mucosa antrale. L'angolo duodenale superiore, con il suo calibro ridotto e le pliche semilunari, rappresenta un secondo importante punto di repere. Il duodeno discendente appare con le caratteristiche plicature trasversali di Kerkring e con una mucosa vellutata, di colore più chiaro e giallastro rispetto alla mucosa bulbare. La papilla di Vater, nel suo aspetto più tipico, appare come una protuberanza emisferica, dotata di un frenulo sottostante e di una plica longitudinale al di sopra, dovuta al tratto intramurale del coledoco; altre volte la papilla si può presentare allungata o piatta oppure anche duplicata; l'orifizio papillare appare o puntiforme o a fessura o sfrangiato o anche rilevato e granulare. L'angolo duodenale inferiore, relativamente angusto, rappresenta il terzo punto di repere; al di là ha inizio la porzione duodenale orizzontale, con caratteri del tutto simili a quelli della porzione discendente.

5. *Indicazioni diagnostiche.* - La patologia bulbare, di estrema frequenza nella pratica clinica, è stata sino a qualche anno fa di esclusiva pertinenza radiologica; con la diffusione della d. sono state messe in evidenza tutte le incertezze dell'interpretazione radiologica. Una concordanza diagnostica tra radiologia e d. si è avuta, in larghe casistiche, solo nel 55% dei casi; gli errori della diagnosi radiologica raggiungono il 42% dei casi e quelli della d. solo il 3%. In base a queste constatazioni, la d. è divenuta un mezzo diagnostico indispensabile in tutti i casi con una patologia bulbare anche sospetta.

La patologia postbulbare è di minore rilievo clinico e si raccoglie nella triade: diverticoli, polipi e tumori papillari; la d. postbulbare trova quindi le sue indicazioni elettive soprattutto nello studio delle malattie pancreatiche e biliari, sia permettendo una documentazione dell'aspetto della papilla e del duodeno parapancreatico, sia soprattutto come mezzo per la pancreatografia e la colangiografia retrograde.

6. *Indicazioni terapeutiche.* - In questi ultimi anni si sono avuti enormi progressi nelle applicazioni operatorie dell'endoscopia; a livello duodenale oggi si possono eseguire sia polipectomie sia papillotomie con una particolare ansa diatermica, sia infine estrazioni di calcoli biliari per via transpapillare.

7. *Controindicazioni e rischi.* - Le controindicazioni sono molto limitate (condizioni generali e cardiorespiratorie gravi, emorragie digestive con paziente in shock). Il rischio di un traumatismo o di una perforazione della parete duodenale è praticamente irrilevante; l'incannulazione della papilla e le conseguenti pratiche radiologiche offrono invece il rischio relativamente frequente di una sofferenza

pancreatica, per fortuna limitata ad un transitorio aumento dell'amilasemia e molto raramente concretata in una vera pancreatite acuta.

8. *Quadri endoscopici significativi.* - L'ulcera duodenale rappresenta indubbiamente il rilievo endoscopico di maggior spicco. La d. consente una precisa descrizione della lesione e una sua esatta localizzazione bulbare; i caratteri dell'ulcera hanno un preciso significato prognostico; le ulcere rotonde guariscono entro 2 mesi nel 75% dei casi, quelle irregolari o multiple guariscono entro 3 mesi solo nel 40% e infine quelle lineari risultano guarite dopo 4 mesi in un 20% dei casi. Le indagini endoscopiche ripetute ad intervalli regolari permettono un controllo dell'andamento della malattia ulcerosa, anche durante le fasi cicatriziali e nelle eventuali riprese ulcerative.

Le duodeniti, sia a livello bulbare che nella zona papillare, sono riconoscibili per un aspetto granuloso e fragile della mucosa e per la presenza di erosioni spontanee; una diagnosi di certezza può essere però ottenuta mediante prelievi biotipici mirati.

Gli aspetti iperplasiici della mucosa duodenale sono dovuti fondamentalmente alla duodenite erosiva varioloide e all'iperplasia brunneriana; più raramente si riscontrano la duodenite di Crohn e la vera poliposi adenomatosa duodenale.

Gli aspetti ipoplasici della mucosa duodenale sono dovuti soprattutto alla duodenite atrofica, associata o no alla sprue, e agli esiti cicatriziali dell'ulcera; i diverticoli duodenali offrono un interessante campo di osservazione endoscopica, con la possibilità di documentarne il sanguinamento o le alterazioni infiammatorie.

Le neoplasie duodenali maligne, quasi sempre limitate alla papilla se di natura epiteliale, o variamente localizzate se di struttura linfosarcomatosa, assumono aspetti endoscopici di facile individuazione, per l'associazione di fenomeni proliferanti e involutivi. Anche in questi casi la possibilità di un prelievo biotipico o citologico mirato dà una risoluzione diagnostica di certezza.

Bibliografia

- Heully F. et al., *Acta Endosc. Radiol.*, 1972, 2, 62.
 Kohli Y., Misaki F., Kawai K., *Endoscopy*, 1972, 4, 202.
 Moulinier B., Lambert R. et al., *Acta Endosc. Radiol.*, 1972, 2, 94.
 Oi I., *Acta Endosc. Radiol.*, 1972, 2, 56.
 Ogoshi K., Tobita Y., Hara Y., *Gastroint. Endosc.*, 1970, 12, 83.
 Shindo S., Kanke K., Yanogisawa F., *Gastroint. Endosc.*, 1970, 12, 70.
 Soma S., Fujita R., Kidokoro T., *Gastroint. Endosc.*, 1970, 12, 97.

GIORGIO NAVA

DUPLAY, MALATTIA DI: v. BORSE MUCOSE (III, 74); SPALLA.

DUPUYTREN, MALATTIA DI: v. MANO.

DURA MADRE: v. MENINGI.

EALES, MALATTIA DI

Sin.: emorragie recidivanti retino-vitreali dei giovani; angiopatia retinica giovanile.

La malattia di Eales è essenzialmente una perivasculite retinica idiopatica, caratterizzata da emorragie ricorrenti, alterazioni delle vene periferiche e neoformazione vascolare. Colpisce tipicamente i giovani maschi tra i 20 e i 30 anni ed è bilaterale nel 90% dei casi. L'incidenza della malattia nel sesso femminile non supera il 10-20%.

Il problema dell'etiologia di questa malattia è tuttora aperto, malgrado le numerose indagini e le ipotesi formulate fino dal 1882, epoca in cui fu descritta per la prima volta da Eales associata ad epistassi e costipazione intestinale. La teoria di Axenfeld e Stock (1911) sulla sua patogenesi tubercolare è prevalsa per molti anni ed ha ancora oggi numerosi sostenitori. La constatazione, però, dell'assenza in molti casi di segni d'infezione sistemica attiva e la presenza, invece, di una positività dei test intradermici alla tubercolina, hanno fatto ritenere più valida l'ipotesi di un processo tubercolo-allergico.

Nel 1934 Marchesani la considerò come una forma distrettuale del morbo di Bürger, ma le lesioni della m. di E. sono essenzialmente venose; per Jeandelize (1939) gli squilibri endocrini, e in modo particolare l'ipovarismo e l'ipertiroidismo, costituiscono il fattore etiologico primario.

Appelmann e Werner (1946) hanno, invece, dato importanza all'etiologia focale, come infezione metastatica, ma troppo spesso il corso della malattia non appare influenzato dalla rimozione del focus infettivo. Sono state, inoltre, ritenute responsabili le deficienze dietetiche e in particolare quella di Vit. C (Ciotola) e le malattie del sistema emopoietico, come le sindromi purpuriche, le anemie, l'emofilia, la falcemia; in realtà tali affezioni sono state riscontrate solo raramente nei pazienti affetti da m. di E.

In alcuni casi sono state descritte all'esame del puntato sternale alterazioni dell'eritropoiesi (Doden, 1963) oppure alterazioni della morfologia delle cellule della serie rossa ematica, tipo acantocitosi acquisita (Kalm e Kahan, 1963); ma nella maggior parte dei casi anche le ricerche sistemiche più minute non mettono in evidenza alterazioni con valore etiopatogenetico particolare, se si fa eccezione della presenza molto frequente di una mucoproteinuria.

Tale reperto prospetta la possibilità di un intervento, attraverso un'alterata permeabilità vascolare, di fattori dismetabolici e tossici nel determinismo del quadro morboso. Il dosaggio semiquantitativo delle mucoproteine nelle urine costituisce, pertanto, attualmente un test che, se positivo, giustifica la diagnosi di m. di E. (Bucci e Bagolini, 1961). In conclusione l'ipotesi etiopatogenetica ritenuta oggi più valida ammette l'esistenza di una particolare labilità delle piccole vene retiniche su base familiare, complicata da fattori vasomotori e fattori allergico-tossici.

La *sintomatologia* è caratterizzata inizialmente da piccoli ematomi in un certo punto del campo visivo e da fugaci annebbiamenti visivi recidivanti (piccole emorragie retiniche periferiche; spesso passate del tutto inosservate). La malattia si può anche manifestare bruscamente con un'improvvisa e grave diminuzione della vista per emorragia massiva vitreale.

All'esame del fondo oculare durante il 1° stadio si mette in evidenza un processo di periflebite retinica a carico dei piccoli rami venosi periferici in uno o più settori della retina, processo costituito da manicotti lungo il decorso delle piccole branche periferiche associati ad essudati puntiformi biancastri e a piccole emorragie situate prima negli strati superficiali della retina e in seguito, più estese, nello strato delle fibre nervose (fig. 1). Patognomoniche di questo stadio sono le anse vascolari neoformate tra due vasi

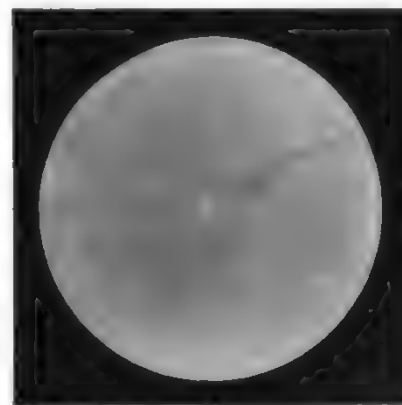


Fig. 1. M. di E.: esame del fondo oculare durante il 1° stadio.

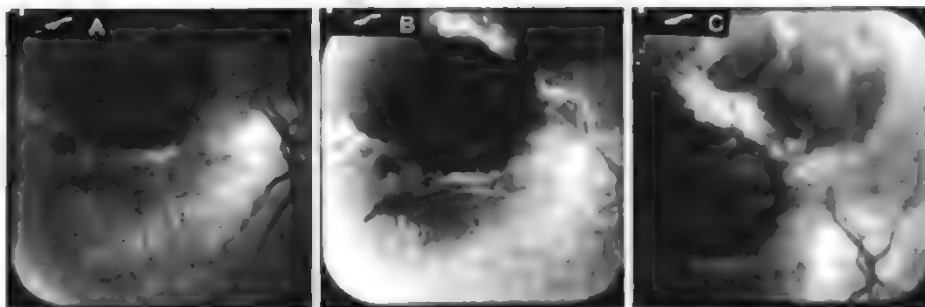


Fig. 2. Angiografia a fluorescenza retinica: A) prima dell'iniezione del mezzo di contrasto: grossa emorragia preretinica, essudati e degenerazione a stella del polo posteriore. B) Fase venosa: leakage extravasale soprattutto evidente lungo la vena superotemporale; neoformazioni vasali con leakage (freccia). C) Fase tardiva: il leakage extravasale appare molto intenso.

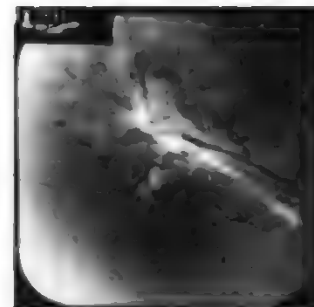


Fig. 3. Organizzazione vitreo-retinica (proliferante) con strozzatura del tronco venoso e pieghe retiniche da trazione.

vicini. Anche le arteriole possono essere interessate dal processo flogistico. Nel 2° stadio si ha un'estensione della patologia periflebitica ai vasi più grossi con progressione verso la papilla ottica; il vitreo diventa torbido per soffiatura ematica. Le lesioni essudative iniziali possono scomparire per essere sostituite da tessuto connettivo che strozza i piccoli vasi, con conseguente varicosità e diminuzione di calibro delle vene vicine. Le emorragie retiniche aumentano di frequenza e intensità e le lesioni interessano buona parte della retina, determinando un'importante diminuzione della vista (fig. 2).

Il 3° stadio è infine caratterizzato da un'imponente neoformazione vascolare, costituita da vasi tortuosi e sottili che formano delle volute e dei grappoli e che in seguito penetrano nel vitreo, contribuendo alla formazione della retinite proliferante (4° stadio; fig. 3). Le emorragie retiniche, più importanti e numerose, diventano sottoialoidee e si spandono nel vitreo, impedendo spesso l'esplorazione del fondo; esse derivano soprattutto dalla rottura dei vasi neoformati, il loro riassorbimento è spesso incerto, sono ricorrenti e non sembrano essere scatenate da particolari fattori (si possono avere anche durante il sonno). La retinite proliferante è determinata dalla proliferazione di elementi gliali, dall'organizzazione connettivale perivascolare e dall'organizzazione delle emorragie vitreali.

La prognosi è grave, perché si possono avere la perdita totale della visione per emorragia massiva del vitreo, il distacco di retina, il glaucoma emorragico. Nel 50% dei casi, però, non è così infausta, avendosi una discreta funzionalità visiva residua (Elliot, 1954). Seppure raramente la malattia può essere lieve, temporanea e sparire senza lasciare traccia (Rohner, 1930). Va comunque ricordato che le recidive a vari intervalli di mesi o di anni sono la regola, soprattutto nelle forme vasoproliferative.

Dal punto di vista istologico la lesione principale, cioè la periflebite, è caratterizzata da un'infiltrazione attorno alle pareti vasali di cellule polimorfonucleate nelle forme acute iniziali e di linfociti e cellule epitelioidei nelle forme croniche o più avanzate. In seguito il lume vasale viene invaso da proliferazione endoteliale e da cellule essudative, che tendono ad occluderlo. Negli stadi terminali il lume vasale è ostruito e la parete è distrutta. Tutta la struttura viene convertita in tessuto fibroso.

Sulla base di una presunta etiologia tubercolare la terapia specifica con streptomina, PAS e izoniazide è la più comunemente usata; ultimamente è stata associata a corticosteroidi.

La terapia sintomatica, invece, si basa essenzialmente su capillaroprotettori, fibrinolitici, calcio tiosolfato endovenoso, antistaminici, anticoagulanti in caso di accertata

ipercoagulabilità, e soprattutto cortisonici per via generale e per via sottocongiuntivale.

La terapia fisica tende a distruggere le lesioni negli stadi iniziali della malattia. Dopo la diatermia e la crioterapia transclerale, oggi il metodo più usato è la fotocoagulazione (v.). Tale metodica si propone di coagulare le aree di alterazione vascolare, soprattutto i piccoli grappoli di vasi neoformati periferici dai quali più frequentemente provengono le emorragie. Secondo molti AA., inoltre, poiché la m. di E. s'inizia alla periferia retinica dalle terminazioni capillari e tende ad estendersi verso la papilla ottica, la sua progressione viene validamente arrestata o ritardata dalla fotocoagulazione delle lesioni vasali periferiche.

Bibliografia

- Ashton N., *Pathogenesis and Aetiology of Eales' Disease*, in *Acta XIX Concilium Ophthalmologicum*, 1962, Bombay.
Bucci M. G., Bagolini B., *Boll. Oculist.*, 1962, 41, 143.
Charamis J., *Bibl. Ophthalm.*, 1968, vol. 76.
Duke-Elder S., *System of Ophthalmology*, X, 1967, Kimpton, London.
Maione M., *Sinopsi di oculistica*, 1970, UTET, Torino.
Meyer-Schwickerath G., *Mod. Probl. Ophthalm.*, 1966, 4.
Spitznas M., Meyer-Schwickerath G. et al., *Graefes Arch. Klin. Ophthalm.*, 1975, 194, 73.
Spitznas M., Meyer-Schwickerath G. et al., *Graefes Arch. Klin. Ophthalm.*, 1975, 194, 193.

PAOLA PIVETTI PEZZI

EBEFRENIA

ε. hébéphrénie. - i. hebephrenia. - T. Hebeephrenie. - s. hebephrenia.

Il termine *ebefrenia* venne coniato da Hecker nell'epoca pre-kraepeliniana della psichiatria per indicare quelle psicosi della pubertà (gr. *hēbē*) le quali evolvono rapidamente verso uno stato psichico di aspetto demenziale e che erano già note anche ad altri vecchi alienisti (Lallemand, Guislain, Marc, Rousseau, Clouston, etc.), e specialmente ad Esquirol, che parlò di *idiozia acquisita*, e a Morel, che parlò per primo di *demenza precoce*. Successivamente Kraepelin usò il termine *demenza precoce* con un significato pressoché corrispondente (appena più ampio) a quello dell'*ε. di Hecker*. Ma nel 1896 l'*ε.*, per Kraepelin, divenne soltanto una delle 3 varietà fondamentali della demenza precoce, essendo stata affiancata dalla *catatonica* di Kahlbaum e dalla *demenza paranoide*.

V. SCHIZOFRENIA.

UMBERTO DE GIACOMO

EBSTEIN, MALATTIA DI: v. CUORE, *malattie congenite* (IV, 1799); *CARDIOCHIRURGIA* (III, 873).

EBULLIOSCOPIA

fr. ebullioscopie. - i. ebullioscopy. - t. Ebullioskopie. - s. ebullioscopia.

L'ebullioscopia è un metodo di indagine fisica che studia le modificazioni che subisce il punto di ebollizione di un solvente quando in esso trovisi disciolto un soluto.

Il punto di ebollizione (p.e.) di un corpo, cioè la temperatura alla quale la tensione dei vapori saturi di esso eguaglia la pressione esterna, è una costante fisica caratteristica di ogni corpo puro, che dipende solo dalla pressione.

A parità di pressione, la temperatura di ebollizione di un qualsiasi corpo aumenta, invece, se in esso sono disciolti altri corpi: questo perché la sostanza disciolta provoca un abbassamento della tensione di vapore del solvente.

In modo analogo a quanto si fa per la crioscopia (v.), indicando con Δt la differenza fra la temperatura di ebollizione della soluzione, t_s , e quella t di ebollizione, alla medesima pressione, del solvente puro, dato che anche in tal caso vale la legge di Raoult, si può scrivere per l'innalzamento del p.e.:

$$(t_s - t) = \Delta t = K_e \frac{c}{M} = K_e m, \quad (1)$$

dove c è la concentrazione del soluto, espressa in g/kg di solvente, M è il peso molecolare del soluto e K_e costituisce la cosiddetta *costante ebullioscopica*. Questa misura l'innalzamento del p.e. che si avrebbe nel solvente considerato se in esso fosse disciolto un qualsiasi composto alla concentrazione di 1 grammomolecola per 1000 g di solvente: K_e è caratteristica di ogni solvente, ma per un medesimo solvente è indipendente, in linea di massima, dal soluto.

La quantità $m = \frac{c}{M}$ costituisce la cosiddetta *molarità* della soluzione.

Considerazioni termodinamiche mostrano d'altronde che, indicato con l_e il calore latente di vaporizzazione del solvente puro, alla temperatura di ebollizione T_e (in $^{\circ}K$), e con R la costante universale dei gas, si ha:

$$K_e = \frac{R \cdot T_e^2}{100 \cdot l_e} \quad (2)$$

Riportiamo il valore di K_e (in $^{\circ}C$) per alcuni solventi più comuni.

acqua	0,512	benzene	2,53
alcol etilico	1,22	bromuro d'etile	2,93
acetone	1,71	ac. acetico	3,07
etere etilico	2,02	cloroformio	3,63

Si può constatare come l'innalzamento ebullioscopico sia, in generale, assai piccolo: di qui la necessità di misurare con molta precisione e sensibilità la Δt , cosa che si fa con speciali termometri (di Beckmann) che consentono di apprezzare anche il centesimo di $^{\circ}C$.

L'e. viene applicata sia per la determinazione sperimentale del peso molecolare di una sostanza, sia per la determinazione della pressione osmotica di una soluzione (v. OSMOSI E PRESSIONE OSMOTICA).

Nel primo caso dalla (1) si ha:

$$M = \frac{K_e \cdot c}{\Delta t} = K_e \cdot 1000 \cdot \frac{\text{massa soluto}}{\text{massa solvente}} \cdot \frac{1}{\Delta t} \quad (3)$$

e quindi, noti K_e e c , vale a dire le masse dei composti in soluzione, misurando Δt si può risalire ad M .

Nel secondo caso, invece, poiché in base alla legge dei gas perfetti (v. GASSOSO STATO), valida anche per le soluzioni diluite, si può scrivere:

$$p = \frac{R \cdot T}{V} = \frac{R \cdot T \cdot c}{M} = \frac{R \cdot T \cdot \Delta t}{K_e} \quad (4)$$

si vede come, misurati T e Δt , noti R e K_e , si possa ricavare la pressione osmotica.

La validità della legge di Raoult non è più verificata nel caso in cui nella soluzione si producano dissociazioni di natura elettrolitica, oppure di origine termica. Non risulta d'altronde sempre valida in tutto il campo delle concentrazioni, essendovi solventi per i quali le pressioni di vapore risultano leggermente superiori a quelle previste secondo la legge di Raoult, ed altre per le quali avviene il contrario.

Convien in ogni caso che il soluto, alla temperatura di ebollizione della soluzione, risulti sempre molto meno volatile del solvente, per essere sicuri che nel vapore non si trovino molte molecole del soluto. In caso contrario, e in particolare per liquidi d'interesse biologico, risulta più idoneo il metodo crioscopico.

Bibliografia

Castellan G. W., *Physical Chemistry*, 1971, Addison Wesley, Reading, Mass.
Glasstone S., *Textbook of Physical Chemistry*, 1948, MacMillan, London.
Moore W. J., *Physical Chemistry*, 1962, Prentice Hall, New Jersey.

ANGELO DRIGO

ECBOLICI

[der. modernam. dal gr. dei medici gr. *ekbòllon* 'droga per l'espulsione (*ekbolè*) del feto']. - *fr. ecboliques. - i. ecbolics. - t. Wehenmittel. - s. ecbólicos.*

Farmaci che, promuovendo e stimolando la contrazione dell'utero gravido, possono favorire, in determinate circostanze, l'espulsione del prodotto del concepimento. A dosi terapeutiche agiscono in questo senso solo pochi farmaci, alcuni dei quali considerati comunemente nel gruppo degli *oxitocici*, la cui azione consiste, più che nel provocare lo svuotamento dell'utero, nel favorirlo e nell'affrettarlo quando esistano le condizioni organiche che lo permettano.

Come ecbolici vengono talvolta considerati, impropriamente, alcuni farmaci che, provocando congestione dei visceri addominali, possono stimolare, indirettamente, la muscolatura dell'utero gravido determinando l'aborto e conseguente espulsione del prodotto del concepimento (v. ABORTIVE SOSTANZE). V. anche: OXITOCICI FARMACI.

RED.

ECCHIMOSI

[assunto in epoca rinascim. dal gr. *ekchymōsis* 'versamento (di sangue)', 'lividura']. - *fr. ecchymose. - i. ecchymosis. - t. Ekchymose. - s. equimosis.*

L'ecchimosi è una lesione dovuta alla sezione traumatica dei vasi nello spessore dei tessuti e alla conseguente emorragia ed infiltrazione ematica delle parti circostanti.

Le e. possono verificarsi ovunque esistano vasi sanguigni: in profondità (visceri, muscoli e anche ossa) o in superficie (cute e mucose visibili). In questa trattazione interessano fondamentalmente le e. superficiali. Dal punto di vista medicolegale l'e. ha importanza capitale, in quanto è chiaro segno di reazione vitale.

Le e. possono essere prodotte da 4 meccanismi: 1) schiacciamento; 2) trazione; 3) suzione; 4) sforzo.

ECCHIMOSI

In linea di massima esse compaiono dove ha agito il trauma, anche se spesso può verificarsi quel fenomeno, *migrazione dell'e.*, dovuto ad una lenta infiltrazione ematica lungo i normali piani intermuscolari, periviscerali, etc. per forza di gravità. Da ciò dipende anche il fatto che l'e. può comparire in superficie qualche tempo (ore o giorni) dopo il momento dell'accidente traumatico determinante.

La forma delle e. periferiche può essere assai varia, per cui molteplici sono le definizioni ad esse date: *suggerazioni* (e. fini e ravvicinatissime, come granelli di sabbia); *petecchie* (grandi quanto una capocchia di spillo); *vibici* (e. a stria sull'addome delle donne gravide); *soffusioni* (vaste zone di infiltrazione prodotte da estesi traumi contundenti).

L'emoglobina contenuta nei globuli rossi, che, insieme con la parte plasmatica del sangue, infila i tessuti, subisce, col passare del tempo, alcune trasformazioni alle quali sono dovuti i mutamenti di colore dell'e. Questo carattere è uno dei più importanti nella descrizione e valutazione di tali lesioni in quanto indica con precisione abbastanza netta il tempo intercorso dall'epoca del trauma.

Il sangue effuso può essere riassorbito senza deposizione di pigmenti. Se il riassorbimento è incompleto, si depositano nei tessuti pigmenti derivanti dall'emoglobina diffusa ed emazie in forme contenenti ferro (*emosiderina*) e prive di ferro (*ematoidina*).

Dal punto di vista pratico i colori che si succedono sono: rosso-violaceo più o meno intenso, che verso il 4°-5° giorno si trasforma in verdastro; a questo, verso il 12° giorno, subentra un colore giallo-bruno, che tende a sbiadire lasciando zone di iperpigmentazione, talvolta per qualche settimana.

Le e. scompaiono dalla periferia verso il centro. Tutti questi cambiamenti di colore non avvengono però in periodi di tempo costanti; la loro evoluzione è progressiva nel tempo e nello spazio, per cui, in una stessa e., si possono osservare zone con pigmentazioni diverse.

Nulla di particolare c'è da rammentare in merito alla terapia. È opportuno tener presente che le e., dal punto di vista medicolegale, sono giudicate lesioni lievissime e non vanno abitualmente considerate come malattie, eccettuando quei casi in cui, sia per l'entità che per la sede, determinino danno funzionale. Notevole è invece l'importanza che le e. hanno come elemento per risalire, con sicurezza, ai meccanismi traumatici che le hanno determinate.

RENATO GARINFI*

ECCIPIENTI

F. *excipients*. - I. *excipients*. - T. *Bindemittel*. - S. *excipientes*.

Gli eccipienti sono quelle sostanze che in una preparazione farmaceutica vengono aggiunte ad uno o più principi attivi, per scopi vari; il principale è quello di fare assumere al medicamento la forma e la dose di un medicinale (compresa, pomata, capsula, etc.), cioè di renderlo somministrabile.

In pratica, infatti, soltanto raramente un medicamento viene somministrato da solo in forma pura: quasi sempre esso fa parte di una formulazione, preparata secondo la necessità della somministrazione, in miscela con sostanze accessorie (e. appunto): *conservanti*, *diluenti*, *solubilizzanti*, *stabilizzanti*, etc., ed elaborata in modo che assuma la dose e la forma di medicinale pronto all'uso.

La scelta degli e. non è casuale, ma collegata alla natura, al dosaggio e alle proprietà dei medicinali stessi.

Gli e. sono sostanze che vengono aggiunte al principio

attivo per: 1) conferire ad esso una forma farmaceutica definita e avente aspetto e caratteristiche uniformi; 2) consentirne la somministrazione in dosi adeguate; 3) migliorarne i caratteri organolettici e mascherarne quelli sgradevoli; 4) migliorarne la stabilità per consentire una conservazione sufficientemente prolungata; 5) rendere possibili particolari vie di somministrazione.

Oltre ad essere facilmente e continuamente reperibile sul mercato, l'e. deve essere: 1) farmacologicamente innocuo e privo di particolari effetti, anche a dosi elevate; 2) compatibile con il medicamento; 3) indifferente ai saggi di riconoscimento e di dosaggio di questo.

In pratica solo raramente si verificano tali condizioni in senso assoluto: anche le sostanze più innocue presentano, in grado più o meno elevato, qualche attività farmacologica o influiscono sulla biodisponibilità del medicamento. Si preferisce, quindi, considerare gli e. sostanze *ancillari* o *coadiuvanti*.

Per valutare il significato degli e. è opportuno distinguere i medicinali in base all'uso cui sono destinati: *orale, rettale, esterno, parenterale, per inalazione*.

Nell'ambito di ciascun gruppo sono possibili numerose forme farmaceutiche, per la cui realizzazione sono disponibili sostanze con proprietà ampiamente versatili o altamente differenziate e sulla cui scelta influiscono fattori di natura tecnologica, farmacologica, fisiologica, di gradevolezza, di economia, etc.

Per le forme farmaceutiche solide per uso orale (*capsule, compresse, granulati, pastiglie, polveri*, etc.) si usano: a) i *diluenti*: organici (*lattoso, mannitolo, amido, zucchero*, etc.) e inorganici (*fosfati, solfati, cloruro sodico*, etc.), nei quali i medicinali vengono dispersi e diluiti così da essere più facilmente pesati; b) i *leganti* (*amido, gelatine, zuccheri, sali dell'ac. alginico, carbossimetilcellulosa, polivinilpirrolidone, cere*, etc.) che servono per conferire l'opportuna consistenza alle compresse (senza il loro uso si sfalderebbero) e coesione alla polvere e ai granulati; c) i *lubrificanti* (*talco, amido, ac. stearico, e stearati di magnesio, o di calcio*, etc.) che servono per assicurare al materiale una scorrevolezza sufficiente e necessaria a garantire una soddisfacente velocità di produzione della forma farmaceutica e che si suddividono in *glidanti* (se aumentano la scorrevolezza dei granulati) e *antiadesivi* e *lubrificanti* se riducono la frizione tra le particelle durante la compressione; d) i *disgreganti* (*amidi, cellulose, alginati, agar, resine*, etc.) che servono per facilitare *in vivo* la disaggregazione della forma farmaceutica e rendere così disponibile il medicamento allo stato suddiviso; e) i *ricoprenti*, che vengono usati come protettivi: *zucchero* per i confetti, o *vernici gastroresistenti* (*acetofalati di cellulosa, resine scambiatrici*, etc.) che consentono al medicamento di superare indenne la barriera del succo gastrico permettendone il completo assorbimento nell'intestino.

Vanno inoltre considerati anche altri additivi che, pur non essendo e. nel senso stretto della parola, servono a conferire alla forma farmaceutica gradevolezza di aspetto e di sapore e una migliore conservazione: a) i *correttivi del sapore*, prevalentemente dolcificanti, naturali (*saccarosio, mannitolo, sorbitolo*) e artificiali (*saccarina, ciclamati*) che hanno particolare importanza per le forme masticabili e non ricoperte; b) gli *aromatizzanti* naturali (*oli essenziali, tinture, estratti vari*, etc.) o artificiali, che conferiscono un particolare sapore; c) gli *addensanti* (*cloruro sodico, saccarosio e sciroppi, glutammato, estratti mucillaginosi*, etc.); d) *coloranti* per l'uso dei quali le legislazioni dei principali paesi prevedono già da tempo rigorose limitazioni; e) gli *antiossidanti* e i *conservanti* (*fenoli e derivati, acidi organici, solfiti e anidride solforosa*, etc.).

L'uso di altre forme farmaceutiche, quali le capsule gelatinose e le microcapsule, che al limite possono contenere i soli principi attivi, consente di superare vantaggiosamente il ricorso agli e. tradizionali.

Particolari e., solubili, si usano per i *granulati* e le *compresse effervescenti* (*ac. citrico, bicarbonati, cloruro di sodio, benzoato di sodio, leucina*, etc.).

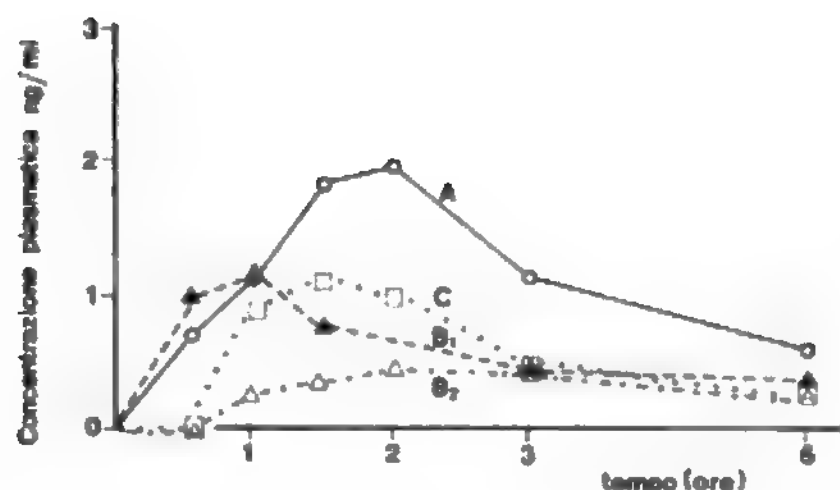


Fig. 1. Curve della concentrazione plasmatica di digossina ottenute a vari intervalli dalla somministrazione di quattro diversi tipi di compresse contenenti la stessa quantità di sostanza attiva (0,5 mg). Nel caso del campione B₂, non si raggiunge la concentrazione minima efficace nel sangue, che è di 1 ng/ml. (Da J. Lindenbaum, ridisegnata).

I suppositori (supposte, ovuli, candele vaginali, etc.) rappresentano una forma farmaceutica abbastanza diffusa. Gli e. per suppositori devono permettere l'assorbimento, attraverso le mucose (rettale per le supposte, vaginale per gli ovuli), di medicinali in essi veicolati. Oltre a possedere l'innocuità farmacologica e l'inerzia chimica verso i medicinali incorporati, gli e. per suppositori devono: a) fondere a temperature prossime o non superiori a quella del corpo umano oppure essere idrosolubili o idrodisperdibili; b) rimanere inalterati per sbalzi di temperatura anche elevati soprattutto riguardo alla resistenza meccanica; c) possedere la capacità di assorbire acqua; d) essere tollerati dalla mucosa rettale.

Gli e. per suppositori si distinguono in: grassi (*burro di cacao, gliceridi idrogenati e non, cere, etc.*), idrosolubili (*glicoli polietilenici*), autoemulsionabili (*esteri di acidi grassi e polialcoli, poliglicoli, polisorbati, glicogelatina, glicostearine, etc.*).

La scelta dell'e. per suppositori è legata alle caratteristiche fisiche e chimiche del medicamento del quale, oltre alla uniforme distribuzione nella massa, deve essere assicurata la completa cessione ad applicazione avvenuta, tenendo conto, oltre che della temperatura di fusione, anche della natura della miscela in relazione alla forma idro- e liposolubile del medicamento medesimo.

Le preparazioni per uso esterno sono costituite da pomate (unguenti, creme, paste, geli) e polveri. Esse interessano anche la dermatologia e la cosmetica.

Gli unguenti hanno carattere prevalentemente grasso ed hanno appunto proprietà occlusive o protettive, mentre le creme e i geli sono più facilmente idrodisperdibili.

Gli e. per pomate sono costituiti da: a) grassi, cioè composti idrorepellenti o comunque solo parzialmente miscibili con acqua (*vaseline, grassi, oli, cere, siliconi, lanolina e oli idrogenati, etc.*); b) composti idrosolubili o idrodisperdibili (*mucillagini, polialcoli, derivati della cellulosa, alginati, agar, pectine, gelatina, alcol polivinilico, etc.*), ovvero da miscele di detti componenti insieme a tensioattivi, per consentire l'uniforme incorporazione del medicamento, la sua cessione in condizioni controllate e la stabilità durante la conservazione.

Gli e. prevalentemente grassi consentono, in generale, una conservazione del principio attivo migliore che gli e. idrosolubili; questi ultimi per contro presentano il vantaggio di poter essere facilmente allontanati, con il lavaggio, dalla cute o dalla biancheria con cui vengono a contatto.

La natura di tali e., soprattutto quelli idrodisperdibili, può facilitare, tuttavia, la contaminazione batterica; per evitarla, senza ricorrere ad un uso eccessivo di battericidi, è indispensabile che le materie prime siano il più possibile prive di germi e che le fasi della produzione si svolgano in condizioni asettiche.

La scelta dell'e. per la buona formulazione di una polvere dipende dall'uniformità della grandezza delle particelle del medicamento e dell'e. dai rispettivi pesi specifici. Insieme al talco, che è ancora l'ingrediente principale, possono essere usati caolino, stearati di alluminio, di zinco, di magnesio, amidi, ac. silicico colloidale, sostanze di natura grassa od oleosa; inoltre possono essere vantaggiosamente adoperati alcuni polimeri (tipo polistirene) ottenibili in particelle sferiche di dimensioni desiderate.

Per le preparazioni liquide, tanto orali che per iniezioni, va fatto un discorso a parte, perché le sostanze ancillari usate per la loro preparazione (*acqua, olio, alcoli, glicerina o loro miscele*) non sono considerate come e. nel senso stretto del termine, ma piuttosto come veicoli ai quali si mescolano le sostanze accessorie per migliorarne l'aspetto (*aromatizzanti e coloranti*), per facilitarne la conservazione (*antiossidanti, conservanti*), per prevenirne la contaminazione microbica (*batteriostatici*) e per altri motivi tecnologici (*addensanti, tensioattivi, emulsionanti, etc.*).

Nelle forme iniettabili l'uso di additivi deve essere limitato alle quantità e tipi strettamente necessari; nessuna aggiunta alle preparazioni liquide di volume superiore ai 15 ml è consentita (cfr. la Farmacopea Ufficiale, VIII ed. alla voce «Preparazioni per uso parenterale»).

Specialmente nelle forme solide (*compresse, capsule, etc.*) la scelta di un e. o di un additivo accessorio è molto importante perché è stato ampiamente dimostrato che questi composti possono modificare la disaggregazione della forma farmaceutica e quindi la dissoluzione e la biodisponibilità del medicamento. Sono i diluenti, i leganti, i disintegranti, i lubrificanti che possono avere questi effetti.

Ad es. il caolino e altre terre adsorbono facilmente le vitamine ritardandone l'assorbimento. I sali di calcio, come diluenti nelle capsule, ritardano l'assorbimento di antibiotici del gruppo delle tetracicline poiché danno luogo alla formazione di complessi. Anche le gomme naturali o sintetiche, usate come leganti, formano complessi micellari con alcuni medicinali. L'uso dei ricoprenti (*zuccheri, gomme, lacche, derivati della cellulosa, etc.*) deve essere fatto con le regole dovute onde evitare possibili reazioni come la polimerizzazione, la quale non consente l'utilizzo della forma farmaceutica, che passa inalterata attraverso il tratto gastrointestinale.

Anche la concentrazione degli e. ha influenza sulla dissoluzione e quindi sulla biodisponibilità dei medicinali. Generalmente la dissoluzione è superiore per quei preparati che contengono più amido o altri disgreganti. I lubrificanti (ad es. stearati di magnesio o oli minerali) sono idrorepellenti; questa loro natura idrofoba può evitare il contatto con i liquidi gastroenterici e quindi ritardare la disaggregazione o la dissoluzione della forma farmaceutica. D'altronde alcuni tensioattivi idrofili possono avere effetto contrario.

Si deve considerare che gli e. si usano generalmente a dosi elevate rispetto al principio attivo ed è quindi facile che influiscano sulla sua farmacocinetica e sulla sua attività.

Il corretto uso degli e. deve proprio evitare queste influenze negative, quando esse non siano invece appositamente ricercate per forme farmaceutiche particolari.

Le caratteristiche degli e. devono essere ampiamente e correttamente conosciute onde evitare che le forme, equivalenti come composizione, non lo siano dal punto di vista biologico.

A titolo di esempio si riportano nelle fig. 1 alcune curve caratteristiche (concentrazione plasmatica-tempo) di 4 prodotti contenenti, in forma di compresse, la stessa quantità di digossina (0,5 mg). I prodotti B₁ e B₂ appartengono a lotti diversi prodotti dallo stesso fabbricante, mentre quelli A e C sono fabbricati da produttori diversi. La velocità di assorbimento

ECCIPIENTI

relativa di A è uguale a quella di C, perché i livelli ematici massimi si raggiungono nello stesso tempo, mentre è diversa quella di B₁ che è superiore, cioè B₁ ha un'azione più pronta. Nel caso di A, la quantità totale di medicamento che si assorbe è notevolmente superiore, essendo l'area delimitata dalla curva maggiore di quella che si assorbe nei casi B₁ e C che ne cedono la stessa quantità totale (aree delle curve eguali) in tempi diversi e con i quali però la dose di mantenimento giornaliera (1,1 - 1,4 ng/ml) viene appena raggiunta. Il prodotto B₂, infine, non è affatto utilizzato perché con esso non si raggiunge la concentrazione minima efficace (CME) nel sangue (1 ng/ml).

Quanto è stato detto dimostra che, quando non sono usati correttamente, gli e. e quindi la forma farmaceutica possono influenzare la biodisponibilità e l'attività di un medicamento così come questi parametri sono influenzati dalle condizioni fisiologiche del paziente (età, sesso, alimentazione, etc.) e dalla contemporanea somministrazione di altri medicinali.

Bibliografia

- Casadio S., *Tecnologia farmaceutica*, 1972, 2 ed., Cisalpina Goliardica, Milano.
Gallo U., Soldi A., *Tecnica farmaceutica*, 1970, Soc. Ed. Farmaceutica, Milano.
Lindenbaum J., *New Eng. J. Med.*, 1971, 285, 1344.
Remington's Pharmaceutical Sciences, 1970, 16 ed., Mack, Easton.

ENRICO CINGOLANI

ECCITABILITÀ

F. *excitabilité*. - I. *excitability*. - T. *Erregbarkeit*. - S. *excitabilidad*.

Per eccitabilità s'intende la capacità della materia vivente di rispondere con una modificazione del suo stato, chiamata *eccitamento*, a stimoli ambientali o autoctoni. L'eccitamento rappresenta un mezzo per mantenere la stabilità dell'organismo mediante la coordinazione delle sue funzioni, in reazione alle forze disgregatrici dell'ambiente.

È difficile definire adeguatamente lo *stimolo*, poiché non tutte le variazioni delle condizioni ambientali che si ripercuotono sugli organismi viventi sono da considerare stimoli. La definizione migliore, e più rispondente alla natura dell'eccitamento, ci sembra la seguente: *stimolo* è ogni causa che determina nel substrato vivente un effetto che, in senso fisico, è ad essa *sproporzionato*, nella sua forma più elementare, da essa *quantitativamente indipendente*, una volta iniziato, *inarrestabile* anche cessando la causa, e sempre *eguale* nonostante la diversa natura degli stimoli; e che, in senso biologico, lascia intravedere un fine utile all'individuo o alla specie. Tutte le cellule appaiono coperte da una membrana elettricamente polarizzata, di norma elettricamente negativa dal lato del protoplasma (potenziale di riposo). L'eccitamento consiste nella riduzione e inversione della normale polarizzazione (v. BIO-ELETTRICITÀ). La depolarizzazione può essere locale e propagata.

Le cellule specializzate nei processi di eccitamento sono le nervose e le muscolari, ma in linea di massima ogni protoplasma è eccitabile. Sono stati infatti descritti eccitamenti e conduzioni di eccitamenti in molte cellule vegetali, uova marine e in alcune cellule non muscolari e non nervose di animali superiori. Si sono misurati potenziali di riposo e d'azione anche nei protozoi. Nelle spugne le cellule fusiformi attorno agli osculi sono eccitabili e contrattili, ma la risposta è solo locale.

La quantità di energia necessaria per eccitare è sempre molto piccola: per la singola *unità recettiva retinica* è di ca. 10^{-12} erg in energia luminosa; per l'*organo dell'udito* è di ca. 10^{-11} erg in energia sonora; per la *fibra nervosa* è di ca. 10^{-4} erg in energia elettrica. Invece il

processo di eccitamento può comportare la trasformazione di una quantità di energia molto maggiore; secondo Hill l'energia di una singola scossa muscolare è 100.000 volte maggiore di quella necessaria per stimolare il nervo di moto, calcolata per grammo di nervo.

Aumentando l'energia apportata dallo stimolo, non aumenta l'entità della risposta nello stesso substrato biologico; questa è sempre la stessa, una volta raggiunta la *soglia di eccitamento*; non esiste, quindi, alcun rapporto quantitativo tra intensità dello stimolo e intensità dell'eccitamento (*legge del tutto o nulla*).

Variando la qualità dell'energia stimolante, non si modifica la qualità o l'intensità della risposta nello stesso substrato; il processo di eccitamento rimane sempre lo stesso con i più svariati agenti stimolanti (*legge delle energie specifiche*).

Gli *stimoli* si possono paragonare ad agenti innescanti di processi lontani dal punto di equilibrio (come i falsi equilibri della fisica e della chimica) e che, una volta innescati, si svolgono spontaneamente senza più alcuna relazione con l'agente determinante, fino allo stato di equilibrio.

Gli stimoli devono essere, perciò, distinti da quegli altri fattori ambientali che non presentano queste caratteristiche. Ad es., l'aumento di temperatura, e quindi l'aumento nell'apporto di energia termica, produce pure effetti biologici evidenti negli organismi, ma non può essere considerato come uno stimolo nel senso anzidetto; difatti esso esalta il metabolismo perché l'energia termica accelera la velocità di reazione e sposta gli equilibri chimici in senso favorevole alle reazioni endotermiche, ma questi effetti sono proporzionali alla causa (temperatura) e cessano con l'estinguersi di essa; l'energia termica non è, quindi, un agente stimolante, ma la causa fisica del fenomeno.

I fattori ambientali (energia radiante, termica, meccanica, etc.) possono agire a volte come stimoli, a volte come fattori fisici, e i due effetti possono essere molto diversi. Ad es., la temperatura, come fattore fisico, esalta il metabolismo, e quindi tutte le attività delle cellule vegetali, e come stimolo ne arresta le correnti citoplasmatiche.

Lo stimolo, per raggiungere la *soglia* di eccitamento (*stimolo soglia*), deve apportare un determinato quantitativo minimo di energia. Questo, per tempi brevi, è indipendente dal tempo in cui è diluito, cioè è costante, pur variando il tempo in cui è somministrato (*legge di Bunsen-Roscoe*, per l'energia raggianti; *legge di Nernst*, per l'energia elettrica); per tempi lunghi, invece, l'energia occorrente per eccitare cresce in un determinato rapporto con il tempo in cui è somministrata (*legge di Hoorweg e Weiss*, per l'energia elettrica).

Non è possibile, però, diluire indefinitamente nel tempo l'energia dello stimolo, diminuendone il potenziale. C'è un limite di potenziale, al disotto del quale, pur prolungando quanto si voglia il tempo di applicazione dello stimolo, questo non riesce più ad eccitare. Tale potenziale, o intensità, nel caso della corrente elettrica, si chiama *reobase* (v. CRONASSIA).

Qualunque forma di energia stimolante, quindi, sia essa elettrica o di altra natura, per determinare un eccitamento, oltre ad essere in quantità sufficiente, deve colpire il substrato con un certo potenziale (potenziale elettrico, termico, meccanico, etc.). L'insinuamento di una corrente la cui intensità sia al disotto della reobase, il riscaldamento lento, o la compressione graduale di un substrato biologico, non riescono ad eccitarlo.

Sperimentalmente lo stimolo più usato è quello elettrico perché è facile localizzarlo e regolarne l'intensità e la durata. Si può stimolare elettricamente con corrente continua (stimolazione galvanica) o alternata (stimolazione faradica). Nel primo caso la stimolazione avviene solo in chiusura

e apertura del circuito e la soglia all'apertura è inferiore alla soglia in chiusura. Inoltre l'eccitamento compare in corrispondenza del catodo alla chiusura e in corrispondenza dell'anodo in apertura (*legge della stimolazione polare*). Perché lo studio sia efficace la corrente deve percorrere il nervo secondo la sua lunghezza, in quanto la soglia di stimolazione è inversamente proporzionale al coseno dell'angolo formato dall'asse longitudinale del nervo e dalla direzione della corrente. Non si ottiene perciò alcun effetto qualora la corrente sia applicata trasversalmente al nervo ($\cos 90^\circ = 0$).

La stimolazione faradica può essere effettuata con correnti indotte ottenute da un rocchetto induttivo oppure correnti alternate sinusoidali o scariche di condensatori.

È generalmente preferita la stimolazione galvanica perché la faradica obbedisce a leggi un po' più complesse.

La stimolazione provoca nel substrato la comparsa di un potenziale locale che cresce con legge esponenziale nel tempo con velocità proporzionale a $E - E_0$, cioè alla differenza tra il potenziale in quell'istante e il potenziale di riposo. Tale potenziale dilegua secondo una legge simile.

Quando il potenziale locale catodico raggiunge un certo valore E_c (potenziale critico) si manifesta l'eccitamento. Se l'intensità di stimolo è insufficiente, E non raggiunge E_c (stimolo sottoliminale), però può sommarsi o parzialmente sommarsi agli effetti prodotti da altri stimoli sottolimali successivi ripetuti con frequenze opportune. Il potenziale locale può in questo modo giungere fino a E_c in coincidenza del quale si avrà l'eccitamento (sommazione degli stimoli sottolimali).

Mentre si modifica il potenziale locale, anche il potenziale critico E_c s'innalza con legge esponenziale (accomodazione). Perciò se la stimolazione è lenta, più facilmente può essere controbilanciata e può risultare inefficace.

Solitamente usando corrente continua alla chiusura del circuito la corrente s'instaura praticamente in modo istantaneo per cui i processi di adattamento non fanno a tempo ad impedire l'instaurarsi dell'eccitamento. Subito dopo però questi processi di accomodazione sono completi, per cui durante il passaggio della corrente l'eccitamento non può avere più luogo. Inoltre correnti che si elevino lentamente nel tempo non sono stimolanti per la medesima ragione. Per misurare la capacità di accomodazione del tessuto si determinano le intensità soglia con correnti che si instaurano immediatamente e con correnti che crescono nel tempo con velocità di volta in volta decrescenti. Riportati in un diagramma intensità/tempo tali valori e congiungendo i punti si ottiene una retta di accomodazione la cui pendenza è più elevata se più elevata è l'accomodazione. L'accomodazione è diversa nei vari substrati: ad es. i nervi sensitivi hanno accomodazione minore dei nervi motori e i recettori dolorifici non hanno accomodazione.

L'effettuarsi del processo di eccitamento determina nel substrato uno stato temporaneo di *refrattarietà*, prima assoluta e poi relativa; il ritorno alla *e.* normale avviene attraverso un *periodo di supereccitabilità*. Perciò ponendo a 100 l'*e.* del substrato non eccitato, essa scende rapidamente a zero durante una prima fase dell'eccitamento (periodo di refrattarietà assoluta), risale lentamente verso 100 in una fase successiva dell'eccitamento (periodo di refrattarietà relativa), supera 100 durante il periodo di ipereccitabilità, per ritornare da ultimo a ristabilizzarsi sul valore iniziale (fig. 1). La durata dei vari periodi e le frazioni del tempo di eccitamento che ricoprono sono variabili con i substrati. Quando gli eccitamenti si susseguono per lungo tempo, si verifica una graduale scomparsa della *e.*, che è dovuta all'esaurirsi delle scorte di energia chimica a disposizione e all'accumulo di prodotti di rifiuto: è lo

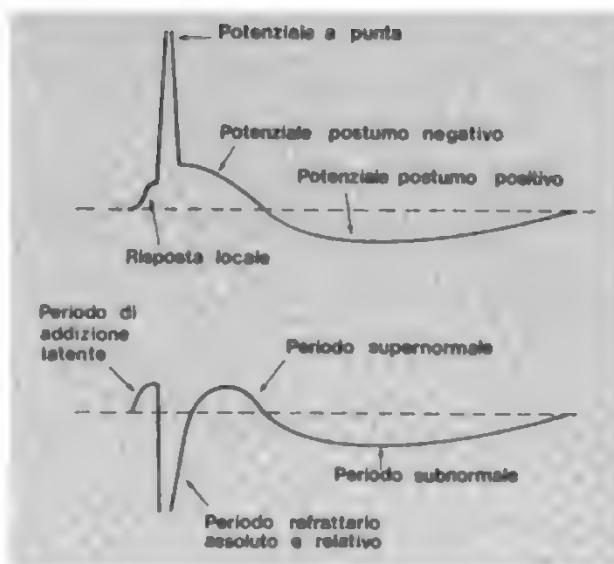


Fig. 1. Variazioni dell'*e.* (reciproco della soglia) durante un potenziale d'azione.

stato di *ineccitabilità da fatica*. Questa è di natura diversa, quindi, dalla *ineccitabilità temporanea* prima ricordata.

Il processo di eccitamento è accompagnato da un maggior consumo di ossigeno, indice di un aumento di metabolismo, che, alla fine, si traduce in una extraproduzione di calore (10^{-4} cal/g per impulso, nel nervo di rana). Tutte le manifestazioni energetiche dell'eccitamento avvengono a spese di energia chimica.

Il processo di eccitamento è, poi, accompagnato, talvolta, da fenomeni specifici nei vari substrati: contrazione nei muscoli, secrezione nelle ghiandole, etc.

Il processo di eccitamento non rimane localizzato, ma si propaga in tutti i sensi, nello stesso elemento cellulare, o nello stesso sincizio, e secondo determinate direzioni in alcuni tessuti (vie nervose), con velocità molto diverse a seconda del substrato (0,13 m/sec nel *Metridium marginatum*, a $+20^\circ\text{C}$; 35 m/sec nei nervi di rana, a $+20^\circ\text{C}$; $70 \div 100$ m/sec nei nervi di omeotermi, alla temperatura corporea).

Il processo di eccitamento non è sempre determinato da stimoli ambientali; spesso è autoctono e, in tal caso, ritmico, come nei centri automatici del cuore e del respiro, nei neuroni corticali, etc.

Il processo di eccitamento rimane latente per un periodo di tempo più o meno lungo; tra la fine dello stimolo e l'inizio apprezzabile dell'eccitamento intercorre per lo più un tempuscolo che si chiama *tempo di latenza* (ordine di grandezza: 40 msec nei muscoli lisci dello stomaco di rana; $0,1 \div 0,4$ msec nei muscoli scheletrici).

Bibliografia

- Davson H., *A Textbook of General Physiology*, 1964, Churchill, London.
 Heilbrunn L. V., *An Outline of General Physiology*, 1947, Saunders, Philadelphia, London.
 Hodgkin A. L., Katz B. J., *J. Physiol.*, 1949, **108**, 37.
 Margaria R., De Caro L., *Principi di fisiologia umana*, 1967, 4 ed., Vallardi, Milano.
 Newton W. H., *Recent Advances in Physiology*, 1949, 7 ed., Churchill, London.
 Prosser C. L., Brown F. A. jr., *Comparative Animal Physiology*, 1961, Saunders, Philadelphia.
 Rogers C. G., *Textbook of Comparative Physiology*, 1938, McGraw-Hill, New York.

VITTORIO CAPRARO

ECHINOCOCCOSI

Sin.: idatidosi. - F. *échinocoque, hydatidose*. - I. *echinococcosis, hydatid disease*. - T. *Echinokokkose, Hydatidose*. - S. *equinococcosis, hidatidosis*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 723): *Echinococcus granulosus*. - *Echinococcus multilocularis*. - **Anatomia patologica** (col. 729). - **Aspetti clinici** (col. 731). - **Diagnosi** (col. 736). - **Prognosi** (col. 737). - **Terapia** (col. 737). - **Epidemiologia e profilassi** (col. 738). - **Echinococcosi alveolare o multiloculare** (col. 739).

Definizione e generalità

L'*echinococcosi* o *idatidosi* — questo secondo nome, che si va sempre più diffondendo, è il più corretto per qualificare la malattia umana in quanto agente di essa è appunto l'idatide; il suo uso consente inoltre di riservare il termine e. alla sola parassitosi sostenuta dai vermi adulti negli ospiti definitivi — è una malattia parassitaria dovuta alla presenza nell'organismo della larva di specie del genere *Echinococcus* Rudolphi, 1801. Se ne distinguono due forme: l'e. uniloculare, data da *E. granulosus* (Batsch, 1786), e l'e. alveolare o multiloculare, data da *E. multilocularis* (Leuckart, 1863).

La differenziazione tra *E. granulosus* e *E. multilocularis*, dibattuta per più di un secolo, è stata definitivamente stabilita da Vogel. Questo autore, con osservazioni e ricerche svolte tra il 1955 ed il 1957 — ricerche che hanno preso lo spunto dai lavori di Rausch e Schiller (1951-54) sulla biologia e morfologia di un echinococco, che essi ritennero una nuova specie denominandola *Echinococcus sibiricensis* (oggi considerata sottospecie di *E. multilocularis*), repertato allo stato adulto nella volpe artica e nei cani da slitta ed a quello larvale in alcuni roditori selvatici, in alcune isole del Mare di Behring in cui è pure presente l'e. alveolare umana — ha infatti potuto dimostrare la piena validità specifica, per le sue caratteristiche morfologiche e biologiche, di *E. multilocularis*.

Tale differenziazione tra le due specie ha suscitato un vivo fervore di studi sul genere *Echinococcus*: si è notevolmente ampliato il numero delle specie ospiti definitive e intermedie di echinococchi, si è verificata l'esistenza di « ceppi » e « razze » particolari, sono state proposte, soprattutto in base al comportamento negli ospiti naturali e sperimentali, varie nuove sottospecie e specie; Cameron ha ad es. proposto nel 1960 la nuova sottospecie *E. granulosus canadensis*, indistinguibile morfologicamente dal tipico *E. granulosus*, in base al fatto che l'idatide si sviluppa normalmente in grandi cervidi, e di preferenza nel polmone, mentre non si ottiene lo sviluppo sperimentale nella pecora, nel bue e nel maiale; e Szidat, pure nel 1960, la nuova specie *E. patagonicus*, i cui adulti vivono nella volpe di Magellano (*Dusicyon colpaeus colpaeus*) mentre gli ospiti intermedi sono sconosciuti, con caratteri intermedi tra *E. granulosus* e *E. multilocularis*. La conclusione tratta da tali studi è che nel genere *Echinococcus* ci si trova in presenza di un complesso problema di speciazione. Va tuttavia ricordato che non c'è ancora generale accordo neppure sulla qualificazione e il riconoscimento di *E. granulosus* e *E. multilocularis*: nell'area sovietica si tende infatti a porre la seconda specie in un genere a sé, il genere *Alveococcus*; e, per converso, ci sono ancora AA. che non accettano la collocazione delle due in distinte specie.

Echinococcus granulosus

E. granulosus è tra i più piccoli cestodi, l'adulto misurando da 2 a 6 mm di lunghezza (fig. 1).

È dotato di uno scolice subgloboso del diametro di 300-350 μ , con quattro ventose del diametro medio di 140 μ e con un rostello armato da una doppia corona di uncini, da 28 a 46 (il 90% degli esemplari ne ha però 28-40 con una media di 32), lunghi 30-40 μ i più grandi e 22-34 μ i più piccoli. Nello scolice,

all'estremità rostellare, si sviluppa nell'adulto un gruppo di ghiandole, a secrezione probabilmente lipoproteica, in cui la microscopia elettronica ha dimostrato che i globuli di secrezione, fortemente osmofili, hanno origine nel nucleo. Lo strobilo consta di 3-4 proglottidi di cui soltanto l'ultima, lunga quasi la metà dell'intero corpo, è matura; i testicoli sono da 38 a 65 e sono situati sia anteriormente che posteriormente al poro genitale; l'ovario è reniforme, i vitellogeni sono voluminosi, l'utero presenta tasche laterali e contiene 400-800 uova; il poro genitale si trova nella seconda metà della proglottide. Gli embriofori misurano 30-44 \times 27-42 μ e contengono già una oncosfera o larva esacanta di 20-25 μ di diametro; la microscopia elettronica ha consentito di osservare nella loro parete otto distinti strati o membrane. La larva è di solito una vescicola uniloculare senza gemmazione esogena.

Il ciclo si svolge normalmente tra il cane e il bestiame, in specie ovini, rispettivamente ospite definitivo e intermedio. Ospiti principali dello stadio adulto, oltre il cane, sono il lupo, lo sciacallo, il coyote, la iena, la martora; di quello larvale, oltre i ruminanti domestici, anche ruminanti selvatici, il cavallo, il cammello, il maiale, alcuni primati e l'uomo. Gli adulti sono parassiti dell'intestino tenue; la larva si trova di preferenza nel fegato o nel polmone, ma può localizzarsi in quasi tutti gli organi.

Le uova giungono all'esterno con le feci dell'ospite definitivo, ancora nelle proglottidi — la proglottide matura viene continuamente perduta e rinnovata — o libere. Esse sono alquanto resistenti, specialmente se contenute nella proglottide, alle basse ed elevate temperature e al trattamento con germicidi, ad es. alla formalina (5-20%), ma non al disseccamento; solo poche riescono infatti a resistere a una umidità relativa del 20% per più di 3 giorni.

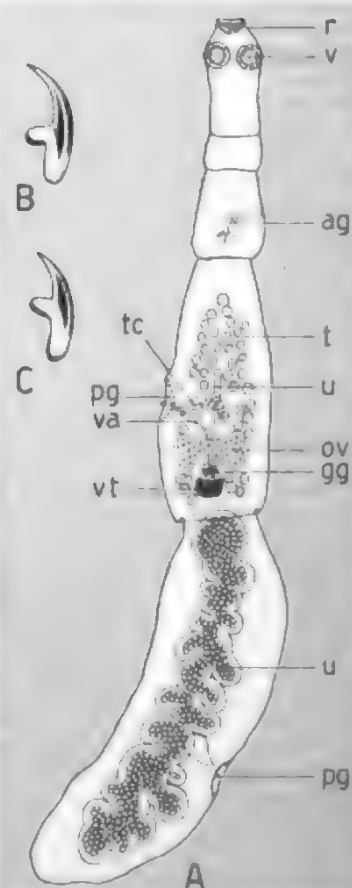


Fig. 1. *Echinococcus granulosus*. A) Animale intero. r) Rostello. v) Ventose. ag) Abbozzo genitale. t) Testicoli. u) Utero. ov) Ovario. gg) Ghiandola del guscio. vt) Vitellogeni. va) Vagina. pg) Poro genitale. tc) Tasca del cirro. B) Grande uncino. C) Piccolo uncino. (Da Fuhrmann e Neumann, modificata).

Ingerite da un idoneo ospite intermedio, l'embriofores viene digerito, ad opera di tripsina e pancreatina, liberando la larva esacanta che, probabilmente attivata dai succhi biliari, penetra mediante i suoi uncini nella parete del tubo digerente e quindi, incontrato un vaso, raggiunge la via sanguigna pervenendo, con il sistema della vena porta, nel fegato. Le larve esacante si arrestano nella rete capillare epatica e ivi proseguono lo sviluppo; molte però, grazie alle piccole dimensioni e alla capacità di stiramento di cui sono dotate, riescono ad attraversare il filtro epatico e a pervenire, per la vena cava, il cuore destro e le arterie polmonari, nella circolazione polmonare in uno dei cui capillari per lo più si fermano. Può però ancora darsi che venga attraversata anche la circolazione polmonare e che la larva arrivi nel cuore sinistro; in questa evenienza, spinta nella grande circolazione, essa avrà la possibilità di insediarsi nelle più varie localizzazioni (v. sotto).

L'evoluzione della larva esacanta, una volta arrestatasi, prosegue mediante la perdita degli uncini e la trasformazione in una vescicola ad accrescimento molto lento; dopo un mese essa misura infatti solo 250-300 μ di diametro, e solo in capo a parecchi mesi o a qualche anno raggiunge il completo sviluppo, con dimensioni variabili che possono anche arrivare, in casi estremi, a quelle della testa di un uomo adulto. Lo sviluppo dell'idatide varia comunque a seconda della recettività dell'ospite: la larva pervenuta nei visceri può essere più o meno rapidamente distrutta; o può progredire fino a cisti sterile, se non si ha la formazione di protoscolici (acefalocisti), o a cisti con vario grado di fertilità, a seconda della capacità maggiore o minore di produrre protoscolici. Le idatidi tendono alla forma sferica ogni volta che possono svilupparsi liberamente, ed è in questo caso che raggiungono le massime dimensioni; quando siano sottoposte all'azione di compressione di tessuti circostanti, possono assumere forma varia, irregolare, e le dimensioni risultano più o meno limitate. La longevità delle idatidi di *E. granulosus* è notevole, potendo persistere per parecchi anni; quando il parassita venga a morte, esso viene calcificato o poco alla volta riassorbito fino a costituire una massa vetrosa generalmente ben tollerata dall'ospite.

La parete dell'idatide è costituita da due strati, una membrana laminare esterna, o ectocisti, e una membrana proligena interna, o endocisti (fig. 2). La membrana laminare, dello spessore anche di 1 mm, è formata da numerose lamelle concentriche che si arrotondano in cornetti quando si seziona un frammento di idatide; al microscopio elettronico essa appare come una struttura alveolare, una rete di sottili fibre in cui è disperso materiale granulare denso; chimicamente, è principalmente costituita da un mucopolisaccaride che contiene come unità zuccherine solo galattosio e glicosamina (Kilejian e coll., 1962); essa consente scambi osmotici delle sostanze cristalloidi e colloidali, mentre è del tutto impermeabile anche ai più piccoli elementi figurati (ad es. i batteri). La membrana proligena interna è costituita da un sottile strato cellulare di 10-25 μ e, secondo Bortoletti e Ferretti (1973), risulta avere al microscopio elettronico la stessa struttura del tegumento dei cestodi adulti: uno strato citoplasmatico continuo (sincizio basale) in diretto contatto con la membrana laminare, al cui interno si affondano i microtrichi, connesso da ponti citoplasmatici con le porzioni nucleate delle cellule; essa è particolarmente ricca di glicogeno.

Dalla membrana proligena nascono per gemmazione le capsule o vescicole proligeni, formazioni del diametro di 250-500 μ a parete con struttura identica a quella della membrana proligena, che rappresentano la parte fertile dell'idatide; è da esse infatti che, ancora per gemmazione verso l'interno, originano i protoscolici — questo termine è da preferire a quello di scolici in quanto, oltre a trattarsi di formazione abbastanza diversa dallo scolice dell'adulto,



Fig. 2. *Echinococcus granulosus*. Capsula proligena in formazione; L. L.) Membrana laminare. Sono evidenti la membrana proligena, il peduncolo di attacco della capsula proligena e, in questa, vari protoscolici in più o meno avanzato stadio di sviluppo. (Osservazione Bortoletti e Ferretti).

evita, nel discorso, la confusione con questo — in numero per lo più da 10 a 30 con media di una dozzina. Le capsule proligeni sono dapprima attaccate con un sottile peduncolo alla membrana proligena, ma poi se ne distaccano restando libere nel liquido, il liquido idatideo, che riempie l'idatide; esse costituiscono la cosiddetta sabbia idatidea, il deposito che si forma cioè lasciando sedimentare il liquido idatideo. Deve aver contato ca. 400.000 scolici in ogni centimetro cubico di questa sabbia, ciò che porta la prolificità di un'idatide fino a 2.400.000 protoscolici, in quanto un'idatide può contenere anche 3-6 cm³ di «sabbia».

I protoscolici, per lo più invaginati, sono di forma ovoide e misurano 190 \times 160 μ ; hanno 4 ventose, una corona di 32-40 uncini lunghi 21-29 μ e piccole spine lunghe 0,5-4 μ su tutta la superficie tra rostello e collo; sono dotati di un complesso sistema muscolare, dato da fibre per il movimento delle ventose, del rostello e degli uncini nonché da fibre superficiali e profonde, rispettivamente a funzione evaginatoria e invaginatoria, e di uno sviluppato apparato escretore, con 30 cellule a fiamma, connesso, tramite il peduncolo che li unisce alla membrana proligena della capsula, a quello della membrana stessa e degli altri protoscolici. Spesso i protoscolici si distaccano dalla capsula proligena e si rendono liberi nel liquido interno di questa; se anche la sottile parete della capsula proligena si rompe, essi possono raggiungere il liquido idatideo ove infatti di frequente si rinvenivano (fig. 3); talora si trovano evaginati e mostrano perdita degli uncini.

Il liquido idatideo è incolore, limpido come acqua di rocca, con pH 7,2-7,4, densità 1,007-1,015, punto crioscopico tra -0,53 °C e 0,70 °C; non coagula né al calore né con acidi; contiene sali tra cui NaCl (5-8 g/l), fosfato e solfato di Na, succinato di Na e Ca, inosite, talora glicosio, e proteine; studiate con frazionamento elettroforetico di liquido idatideo di cisti umane (Magath, 1959), queste ultime risultano presenti nella misura di mg 7,5 per 100 cm³ e composte per il 44% di

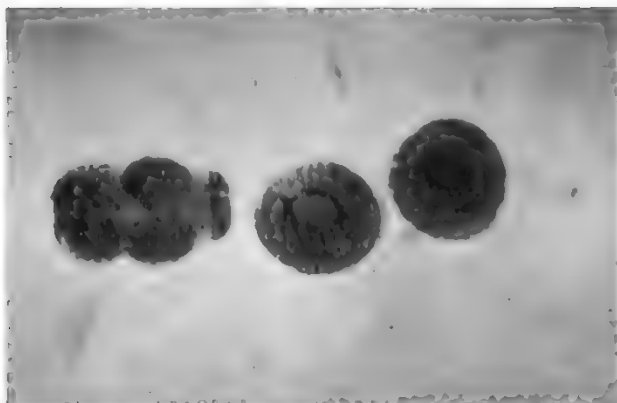


Fig. 3. *Echinococcus granulosus*: protoscolici liberi nel liquido idatideo, visti dall'alto e di fianco. (Osservazione Riecl).

albumina, per il 39% di α - e β -globuline e per il 17% di γ -globuline.

Le idatidi possono formare cisti figlie, con struttura identica alla propria, sia endogene che esogene. Le idatidi figlie endogene sono particolarmente frequenti, in genere in numero di alcune decine, in vecchie cisti umane; secondo la più accreditata opinione, esse prendono origine da protoscolici liberi nel liquido idatideo, per rottura della capsula proligena in cui si sono formati, che regrediscono trasformandosi in vescicole; esse possono anche generare al loro interno, con analogo meccanismo, cisti nepoti. Le idatidi figlie esogene nascono invece da piccoli ammassi di membrana germinativa inclusi nella membrana laminare che crescendo sporgono verso l'esterno, restando poi accollate all'idatide madre; rare nell'uomo, esse sono frequenti negli animali, da cui il nome di « e. veterinaria ».



Fig. 4. *Echinococcus multilocularis*. Individuo maturo a 5 segmenti. (Da Vogel).

Le e. multiple che si verificano con non rara frequenza nell'uomo possono derivare dal contemporaneo sviluppo di più cisti primarie, per ingestione di più oncosfere, o da e. secondaria; per quest'ultima si ammette che sia esclusivamente originata da protoscolici liberati per la rottura di una cisti primaria e pervenuti, per lo più per via sanguigna, nei più vari organi.

Quando il cane, o altro idoneo ospite definitivo, ingerisca cisti fertili o parti di esse nutrendosi dei visceri di un ospite intermedio, i protoscolici si fissano alla parete dell'intestino tenue, in particolare nelle cripte di Lieberkühn, e si sviluppano in vermi adulti.

Ricerche sperimentali hanno mostrato che parecchi protoscolici si trovano nelle cripte già 24 h dopo l'infestazione, e che al 3° giorno molti sono fissati con gli uncini nell'epitelio; la produzione delle proglottidi comincia dopo 14 giorni, al 18° giorno compare la seconda proglottide, dopo 22 giorni si osservano i testicoli, dopo 24 il poro genitale, dopo 26 si rilevano spermatozoi nel ricettacolo seminale, dopo 28 compare l'utero, dopo 40 si hanno le prime uova embrionate.

Il periodo intercorrente tra l'ingestione dei protoscolici e la comparsa delle prime uova nelle feci viene calcolato, per il cane, in 48-61 giorni. La durata vitale del verme adulto è di ca. un anno.

Lo sviluppo da protoscolice ad adulto è stato anche ottenuto *in vitro* (Smith, 1969) grazie ad un sistema di coltura difasico che riproduce abbastanza bene l'ambiente intestinale; con un sistema monofasico usato precedentemente i protoscolici avevano invece dimostrato una tendenza allo sviluppo in idatide. Tali ricerche hanno confermato che i protoscolici hanno la possibilità di svilupparsi secondo due direzioni: in adulto nell'intestino di un ospite definitivo, e in idatide — donde l'e. secondaria umana — quando non si trovino in questo.

E. granulosus, e conseguentemente l'e. uniloculare, ha vastissima distribuzione geografica: quasi tutta l'Europa, l'Asia centrale, l'Asia orientale dal Giappone alla Siberia, buona parte della penisola arabica, l'Africa settentrionale ed estremo-meridionale, l'America settentrionale salvo la maggior parte degli Stati Uniti, tutta la costa pacifica e la parte sottostante al Brasile dell'America meridionale, il Sud dell'Australia e la Nuova Zelanda. Le punte massime di diffusione si hanno nelle zone ove è maggiormente sviluppato l'allevamento ovino.

Echinococcus multilocularis

E. multilocularis è un po' più piccolo di *E. granulosus* (figg. 4 e 5).

Le misure dell'adulto oscillano tra 1,2-3,7 mm di lunghezza. Il diametro dello scolice è di μ 180-290, quello medio delle ventose di μ 87; il rostello ha 14-36 uncini — ma nel 90% degli esemplari se ne trovano 20-32 con una media di 28 — lunghi i più grandi 28-35 μ e i più piccoli 23-31 μ . Lo strobilo consta di 3-5 proglottidi, l'ultima delle quali è sempre più piccola della metà del corpo; i testicoli sono 14-31, quasi tutti situati posteriormente alla tasca del cirro, l'ovario è acinoso, l'utero gravido non presenta tasche laterali, il poro genitale si trova verso la metà della proglottide ma più prossimo all'estremità anteriore. Gli embrioforesi misurano 30-40 \times 28-40 μ . La larva è una cisti alveolare proliferante per gemmazioni esogene; i protoscolici hanno 12-34 uncini.

Sede dell'adulto è l'intestino tenue; della larva, per lo più, il fegato (fig. 6). Ospiti dello stadio adulto sono il cane, il gatto, e le volpi (*Vulpes vulpes*, *Alopex lagopus*); dello stadio larvale roditori (*Microtus*, *Clethrionomys*, *Lemmus*) e insettivori (*Soricidea*).

Le modalità dello sviluppo negli ospiti sono analoghe a quelle di *E. granulosus*, ma i tempi sono più brevi. Il

completo sviluppo dell'adulto nel cane, dall'ingestione dei protoscolici all'emissione di uova con le feci, richiede solo 30-35 giorni; quello delle cisti negli ospiti intermedi si compie in poche settimane, ciò che rappresenta del resto una necessità data la breve durata vitale di essi.

Riguardo lo sviluppo delle cisti, ricerche sperimentali hanno assodato che già dopo 5 giorni l'oncosfera si è trasformata in una masserella di cellule avvolte da una sottile membrana e che nei giorni seguenti si ha la formazione della cavità; la vescicola, con all'interno un sottile strato germinale, è completa dopo una decina di giorni e ben presto, mediante protrusioni verso l'esterno, tende ad assumere la forma multiloculare.

La struttura della parete dell'idatide di *E. multilocularis* è simile a quella di *E. granulosus* salvo nello spessore dell'ectocisti che è molto più sottile. Proprio alla scarsa entità dello strato laminare è da attribuire la multilocularità della cisti, in quanto esso consente la gemmazione verso l'esterno della membrana proligena e, conseguentemente, la tendenza all'occupazione di ogni spazio disponibile. La maggior parte delle cisti umane, che si sviluppano nel fegato, mostrano ad es. caratteristiche simili a quelle di un tumore maligno, tendendo a diffondersi in tutto l'organo e formando con esso un tutto inestricabile. Anche diverso da quello di *E. granulosus* è il contenuto dell'idatide: in luogo del limpido liquido di questo si ha, almeno nelle cisti più vecchie, un fluido denso, gelatinoso, formato dai tessuti necrotizzati.

L'uomo contrae l'e. alveolare per ingestione di alimenti contaminati dalle uova del verme e cioè, almeno ove la trasmissione è prevalentemente o esclusivamente operata a mezzo delle volpi, frutti del sottobosco, come fragole etc., che possono essere contaminati dalle feci delle volpi stesse. Diversamente da quanto si verifica per *E. granulosus*, l'uomo non rappresenta però un buon ospite intermedio per *E. multilocularis*; non solo le idatidi si presentano in esso meno sviluppate e assai raramente fertili, ma spesso le infestazioni sono abortive; negli Eschimesi, che probabilmente contraggono la parassitosi nei primi anni di vita, è risultato ad es. relativamente frequente il reperto di residui cistici calcificati.

Il riconoscimento di *E. multilocularis* come agente causale dell'e. alveolare umana era basato su elementi istopatologici, clinici, immunologici e epidemiologici ma non parassitologici; lo scarso sviluppo delle cisti e la loro sterilità impedivano infatti l'isolamento del parassita. Recentemente Rausch e Wilson (1973) hanno trovato il modo di aggirare anche tale ostacolo. Mediante inoculazione di un po' di materiale cistico, prelevato da una eschimese, in sei *Clethrionomys rutilus* hanno ottenuto da uno di questi, dopo 180 giorni, una vescicola fertile che è stata somministrata a un cane; dopo 47 giorni nell'intestino di questo erano presenti esemplari con proglottidi gravide di *E. multilocularis*.

La distribuzione geografica di *E. multilocularis* appare piuttosto ben localizzata; zone endemiche si hanno nell'Europa centrale (Baviera, Svizzera, Tirolo, Francia sudorientale), nell'U.R.S.S. (Russia, alcune repubbliche dell'Asia centrale, Siberia), in Alaska, nel Giappone settentrionale. L'areale della specie potrebbe essere tuttavia maggiore di quanto si crede; Leiby e Kritsky (1972) hanno ad es. rilevato la presenza di *E. multilocularis* nei gatti domestici e nei topi in una zona del Nord Dakota.

Bibliografia

Smyth J. D., *The Biology of the Hydatid Organisms*, in *Advances in Parasitology*, 1964, 2, 168; 1969, 7, 327.

MARCELLO RICCI

Anatomia patologica

Come si è già detto, l'idatide origina dalla larva esacanta e, se non è distrutta, evolve in una cisti (v. sopra).

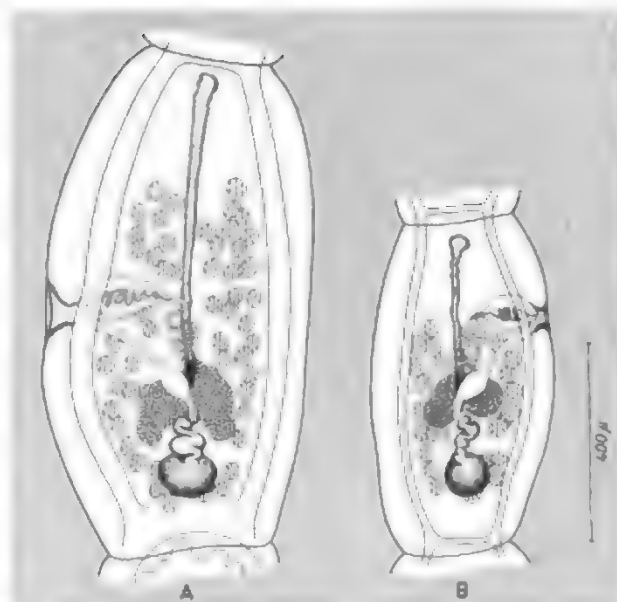


Fig. 5. Proglottidi mature: A) di *Echinococcus granulosus*; B) di *E. multilocularis*. (Da Rausch).

Nel corso dell'accrescimento della cisti può accadere che la cisti stessa si fessuri o che addirittura si rompa. La rottura determina la fuoriuscita di sostanze proprie del parassita, verso le quali il portatore è fortemente sensibilizzato; se questo evento si verifica a livello di una sierosa, tali sostanze sono assorbite molto rapidamente, con conseguente shock anafilattico (v. ANAFILASSI). Se la cisti è fertile, in seguito a rottura fuoriescono gli scolici, che trasformandosi in tante cisti successive realizzano il quadro dell'idatidosi secondaria.

L'organo parassitato reagisce alla presenza della cisti con una infiammazione produttiva con cellule giganti, monociti e eosinofili (e tendenza all'evoluzione sclerotica), la quale costituisce lo strato esterno della cisti; qui possono fissarsi sali di calcio, osservandosi allora formazioni calcaree sulla parete della cisti; la loro presenza, tuttavia, non è sempre espressione di morte della cisti, potendo permanere nel suo interno, anche per lungo tempo, elementi vitali.

Altra possibile evoluzione della cisti è la degenerazione, seguita da morte del parassita.

Tra le complicazioni, oltre la rottura con le suaccen-

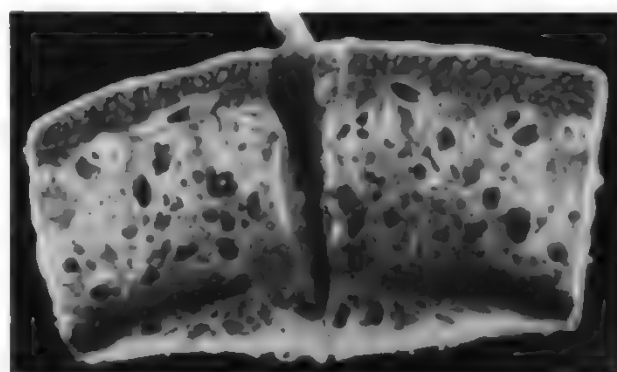


Fig. 6. *Echinococcus multilocularis* in fegato umano. (Da Vogel).

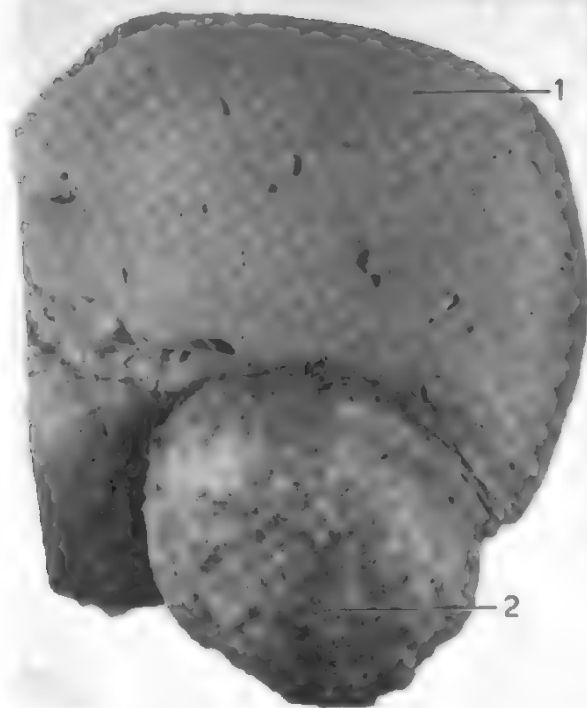


Fig. 7. Grossa cisti da echinococco del fegato. 1) Superficie di taglio del parenchima epatico. 2) Cisti da echinococco ancora chiusa. (Dal Museo Anat. Pat. Ist. C. Forlanini, Roma).

nate conseguenze, si ricorda la possibilità che la cisti si infetti, trasformandosi in una raccolta purulenta.

Il fegato e il polmone (figg. 7 e 8) rappresentano nell'uomo le principali localizzazioni della cisti idatidea, costituendo essi due sistemi di filtro idonei a trattenere l'idatide lungo la via venosa (v. sopra). Quando questi filtri sono superati, oppure, come più frequentemente avviene, le cisti primitive si rompono, con disseminazione secondaria degli scolici per contiguità o attraverso la via arteriosa, le cisti possono accrescersi negli organi e nei tessuti più diversi (cervello, milza, ossa, tiroide, muscoli, occhio, etc.).

Una certa frequenza sembra avere anche la localizzazione cardiaca (v. CARDIOCHIRURGIA, tumori e parassiti del cuore).

Sembrava in passato che la localizzazione epatica della cisti idatidea fosse la più frequente, ma in diverse recenti casistiche cliniche è stata notata una maggiore incidenza della localizzazione polmonare, senza che ne siano chiari i motivi. Può darsi che l'incidenza clinica, ch'è quella che è stata rilevata, sia del tutto diversa da quella anatomica. Le localizzazioni epatiche, infatti, per lo più povere di sintomi, sfuggono ad ogni segnalazione, fatto questo eccezionale nelle cisti polmonari che danno segni clinici più frequentemente e più rapidamente.

Aspetti clinici

Il paziente affetto da idatidosi è per lo più asintomatico. Lo stato generale è sempre discretamente conservato, ove si eccettuino le complicanze e la del tutto eccezionale «cachessia idatidea», che si determina per una lunga e generalizzata condizione di parassitismo.

Se è vero che nell'uomo il ritmo di accrescimento della cisti è simile a quello che si verifica negli ovini, cioè di 1 mm al mese (Napolitano e coll.), dobbiamo ritenere che

il paziente parassitato accusa sintomi soltanto in una fase molto inoltrata dell'infestazione. I sintomi, infatti, dipendono generalmente, più che dallo stesso parassita, dal volume e dalla localizzazione della cisti, e siccome questi possono essere vari, altrettanto vari saranno i quadri clinici. Tra questi tre meritano di essere descritti più dettagliatamente: l'idatidosi epatica, l'idatidosi polmonare e l'idatidosi ossea.

L'idatidosi epatica passa per molto tempo inosservata così che la cisti ha modo di raggiungere dimensioni a volte davvero cospicue; ed è soltanto allora che dà segno di sé con dolenzia vaga all'ipocondrio destro e disturbi dispeptici. Il quadro è reso a volte evidente da una stasi biliare con comparsa di ittero, oppure da compressione a livello della cava inferiore con formazione di ascite e di edemi agli arti inferiori.

Le evenienze più comuni sono comunque rappresentate dalla casuale scoperta di un'epatomegalia in occasione di una visita medica oppure da un'infezione delle vie biliari in seguito a rottura e fissurazione di una cisti. Più raramente l'idatidosi epatica si manifesta con shock anafilattico improvviso e gravissimo, o con reazioni orticarioidi più o meno vistose, eventi entrambi secondari a rottura della cisti.

Gli esami radiologici di routine possono documentare alla radiografia del torace un sollevamento dell'emidiaframma destro, alla radiografia diretta della regione epatica un'eventuale calcificazione così come un ingrandimento circoscritto dell'ombra epatica.

Una migliore definizione può venire dalla scintigrafia epatica e dall'arteriografia del tronco celiaco. Con la scintigrafia (fig. 13) si possono documentare lacune di captazione che abbiano un diametro superiore a 2 cm; con l'arteriografia del tronco celiaco si potrà evidenziare l'assenza di irrorazione nelle zone mute scintigraficamente.

Anche l'idatidosi polmonare nella maggioranza dei casi iniziali è asintomatica. Soltanto occasionalmente può

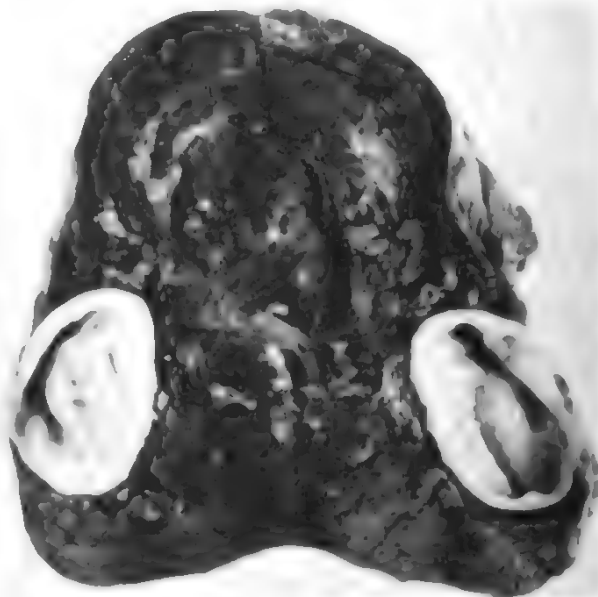


Fig. 8. Cisti da echinococco del polmone (nell'uomo). L'organo è stato tagliato in corrispondenza della cisti e le due metà divaricate. (Osservazione Ascenzi).

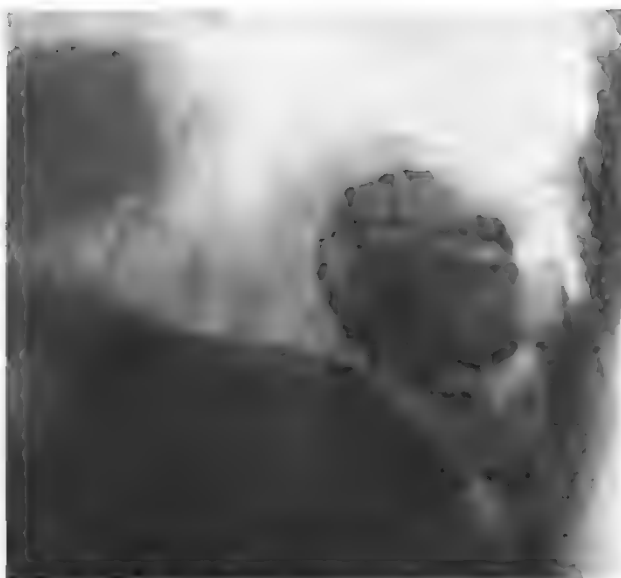


Fig. 9. Cisti da echinococco del polmone. Immagine radiografica della cisti sopra la cupola diaframmatica. Proiezione laterale del torace. (Ist. Radiol. Medica, Univ. di Roma).

essere responsabile di una tosse non produttiva e di una lieve emottisi.

I sintomi compaiono, tuttavia, precocemente e sono dovuti a varie, possibili complicanze:

a) la cisti può rompersi in un bronco (fig. 10) e il contenuto può essere emesso con colpi di tosse, sotto forma di vomica improvvisa. Nel materiale liquido, caratteristicamente di sapore salato, possono trovarsi frammenti di membrana cuticolare, vescicole proligere, scolici e uncini;



Fig. 10. Cisti da echinococco aperta nell'albero bronchiale. La broncografia inietta, attraverso un ramo basale del bronco lobare inferiore sinistro, lo spazio pericistico creatosi in seguito al parziale svuotamento della cisti. (Osservazione P. Biocca).

b) la cisti può infettarsi, per cui compare febbre di tipo suppurativo, con tosse e abbondante espettorazione purulenta;

c) il quadro infettivo può complicarsi con una semplice reazione pleurica con essudato sterile, come pure, specie quando la rottura si realizza in pleura, con veri e propri empiemi;

d) la cisti può prendere contatti con le strutture della parete toracica causando erosioni costali e vertebrali, e in alcuni casi compressioni midollari.

La radiografia del torace dà per lo più immagini caratteristiche (fig. 9). La più comune è quella di un'opacità rotonda (a volte ovale), solitaria, uniformemente densa, circondata con limite abbastanza netto da polmone normale (segno di Beclère o dei limiti tracciati con il compasso). È localizzata per lo più nei lobi inferiori, posteriormente e più frequentemente a destra che a sinistra. È valido il segno di Escudero-Nemenow, che consiste nella modificazione del profilo cistico durante la fase in- ed espiratoria.

Quando la cisti incontra strutture che offrono una certa resistenza al suo accrescimento simmetrico (v. anche sopra) può assumere, sempre conservando contorni abbastanza netti, una forma irregolare e lobulata. Se ad es. prende rapporti con il diaframma, la parete toracica e il mediastino, tende ad appiattirsi contro queste strutture (fig. 11).



Fig. 11. Immagine radiografica di cisti da echinococco del polmone in proiezione laterale. (Osservazione Serra).

In tutti questi casi la diagnosi radiologica non è mai definitiva in quanto l'immagine può essere simile a quella del cancro del polmone. La diagnosi è invece più ovvia quando vi è il cosiddetto margine capillare, che si evidenzia come una sottile linea calcificata che segue il contorno della cisti, oppure quando si sviluppa una comunicazione fra cisti e bronco. Può realizzarsi, allora, il segno dello « scollamento », dovuto ad un alone ipertra-

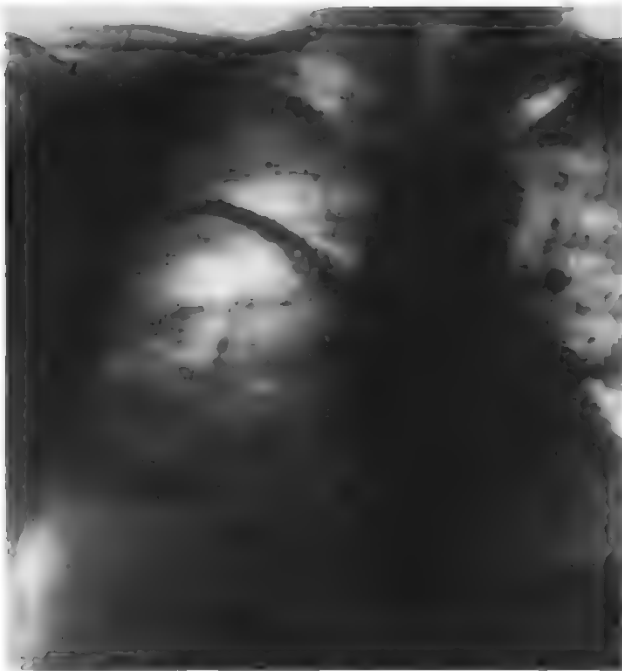


Fig. 12. Radiografia sagittale dell'emittoce destro: la grossa cisti da echinococco, che occupa i 2/3 inferiori dell'emittoce, è in gran parte svuotata e si apprezzano nell'interno le immagini delle cisti figlie afflosciate. (Ist. Radiol. Medica, Univ. di Roma).

sparente per l'aria penetrata fra la membrana cuticolare e il pericistio, oppure — ed è questo il segno più caratteristico — il segno del « camelote » (pianta acquatica la cui foglia galleggia sull'acqua) o del « galleggiamento », dovuto alla rottura della cisti e all'afflosciamento della cuticolare nella cavità delimitata dal pericistio, contenente liquido e aria (fig. 12).

L'idatidosi ossea rappresenta una localizzazione piuttosto rara (intorno all'1%) e spesso passa inosservata

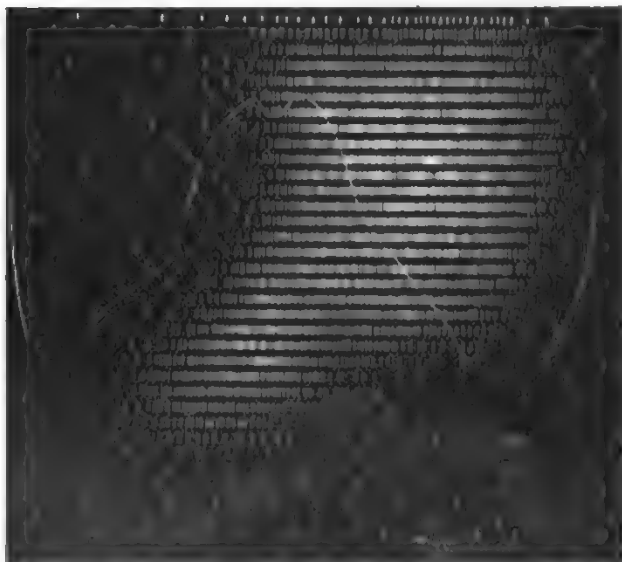


Fig. 13. Cisti da echinococco del lobo destro del fegato. La scintigrafia epatica mostra la mancanza di captazione nel lobo destro del fegato.

fino a quando non si abbia una frattura ossea, che poi si rivelerà patologica. Le più colpite sono la colonna vertebrale, le ossa del bacino e quelle del cranio.

La mancanza del pericistio e la particolare struttura ossea conferiscono un aspetto assai peculiare a questa forma che appare radiologicamente come un insieme di molteplici cisti a pareti estremamente sottili nel contesto di una trabecolatura ossea lievemente decalcificata.

Diagnosi

Data la sintomatologia poco specifica dell'idatidosi, il sospetto diagnostico, anche se avvalorato da un'anamnesi epidemiologica, dai segni clinici, radiologici e scintigrafici (fig. 13) e dall'eventuale presenza della eosinofilia ematica, deve essere confortato dalla diagnosi biologica.

Questa si avvale di varie prove sierologiche, che comprendono:

- 1) Reazioni sierologiche con antigeni solubili:
 - a) reazione di fissazione del complemento;
 - b) reazione di emoagglutinazione indiretta;
 - c) reazione della bentonite e del lattice;
 - d) immunoelettroforesi e immunoprecipitazione elettroforetica.

- 2) Reazione con antigeni corpuscolati:
 - reazione di immunofluorescenza degli scolici.

- 3) Intradermoreazione di Casoni.

1. a) *Reazione di fissazione del complemento.* — Chiamata anche reazione di Ghedini-Weinberg, è stata la prima reazione sierologica per l'idatidosi. L'antigene è costituito dal liquido cistico; i risultati ottenuti in tanti anni di sperimentazione variano notevolmente da un A. all'altro in rapporto soprattutto alla qualità del liquido cistico usato di volta in volta. Manca un antigene standardizzabile e quindi è sempre aleatorio fare affidamento sulla specificità e sulla sensibilità di questa reazione.

In esperienze compiute con antigeni di diversa provenienza, quali liquido cistico bovino sterile, liquido cistico umano, liquido cistico ovino fertile, come tale o concentrato, etc., la positività è andata dal 20 al 56% dei sieri di soggetti sicuramente affetti da idatidosi.

I migliori risultati si sono ottenuti con liquido cistico ovino fertile. Migliorando la sensibilità dell'antigene aumentava il grado di aspecificità.

1. b) *Reazione di emoagglutinazione indiretta.* — È fra le tecniche più sensibili per la diagnosi dell'idatidosi. Emazie di montone tannate acquistano la proprietà di adsorbire le proteine, nel caso particolare le proteine del liquido cistico di cisti ovine fertili e danno luogo ad agglutinazione quando si sospendono, così trattate, in diluizioni di siero immune.

Usando come antigene sensibilizzante liquidi cistici di diversa provenienza sono state ottenute positività variabili dall'82 al 93% dei casi.

Per quanto riguarda la specificità della reazione, il titolo di 1:400 è risultato sufficiente per discriminare i casi positivi dai casi negativi. Titoli inferiori possono trovarsi in pazienti affetti da epato- e mesenchimopatie.

Riproducibilità dei titoli e una maggiore semplificazione della reazione si ottengono con la sensibilizzazione di emazie previamente trattate con formolo. Questo trattamento, infatti, consente di conservare le emazie sensibilizzate a -20°C per un lungo periodo di tempo e offre quindi la possibilità ad ogni laboratorio di disporre di un antigene relativamente uniforme, pronto all'uso, per una tecnica che dà risultati di buona sensibilità e di discreta comparabilità.

1. c) *Reazioni della bentonite e del lattice.* — Come le emazie anche questi substrati possono essere sensibiliz-

zati con antigeni solubili e dar luogo a reazioni di flocculazione quando vengono cimentati con diluizioni di siero immune.

La sensibilità è un po' inferiore a quella dell'emoagglutinazione indiretta. L'uso di queste tecniche è tuttavia raccomandabile in indagini di massa.

1. d) *Immunoelettroforesi e immunoprecipitazione elettroforetica.* — Rappresentano i test più recentemente introdotti nella diagnosi dell'idatidosi. Ambedue si mostrano notevolmente sensibili tanto che — si può dire — la loro associazione all'emoagglutinazione indiretta consente di diagnosticare più del 90% dei casi di idatidosi.

2. *Reazione di immunofluorescenza degli scolici.* — È anch'essa una reazione specifica e sensibile, forse più sensibile dell'emoagglutinazione indiretta, certamente superiore alla fissazione del complemento. È, tuttavia, appannaggio di laboratori specialistici per la non facile messa a punto della metodica e per la incostante reperibilità degli scolici.

3. *Intradermoreazione di Casoni.* — È la più diffusa sia per l'elevata frequenza di reperti positivi che per la semplicità della metodica. Risente anch'essa, tuttavia, della mancanza di un antigene standardizzato. La positività va dal 44 al 100% dei casi, a seconda dei vari AA.

La specificità, tuttavia, è scarsa, essendo positiva in ca. il 18% dei casi di controllo.

Un'altra limitazione pratica è che la intradermoreazione può rimanere positiva per tutta la vita, dopo allontanata l'idatide, a differenza delle altre reazioni sierologiche, che diventano gradatamente negative quando il parassita viene eliminato o muore, per cui il titolo della reazione è un indice dell'attività del parassita.

Prognosi

La prognosi è eccezionalmente fausta nei rari casi di eliminazione spontanea di cisti polmonari o di calcificazione con morte del parassita.

Per lo più però la cisti tende ad aumentare progressivamente e lentamente, fino a rompersi e allora causa shock anafilattico o idatidosi secondaria. Altre volte la cisti può infettarsi e trasformarsi in cavità ascessuale (fig. 14) e il decorso, quando non si intervenga chirurgicamente, è quello di un fatto suppurativo cronico.

La prognosi è infausta soprattutto nelle forme disseminate o secondarie, come nell'idatidosi ossea o peritoneale, in cui si riproducono continuamente nuove cisti che richiedono continui interventi chirurgici.

Terapia

La terapia è prevalentemente chirurgica, cosicché una volta posta la diagnosi di idatidosi si deve consigliare l'intervento. L'intervento, che va scelto in rapporto al numero, al volume e alla localizzazione della cisti con l'ausilio delle moderne tecniche radiologiche (scintigrafia e arteriografia selettiva), consiste nello svuotamento, nell'asportazione della cisti e nella cura della cavità residua.

Molta attenzione deve essere riservata allo svuotamento per evitare la disseminazione di scolici e di conseguenza l'idatidosi secondaria.

È consigliabile imbibire tutti i panni del campo operatorio con una soluzione di formolo al 2%. Anche la cisti, una volta svuotata e prima di essere asportata, deve essere riempita di una soluzione di formolo al 2% che deve agire per almeno 5 min; oppure, come nel caso delle cisti polmonari o cerebrali o sierose, di una soluzione saturata di NaCl.

Tentativi di terapia medica sono quelli di AA. sudame-

ricani: Calcagno e Perez Fontana hanno insistito sulla terapia immunitaria dell'idatidosi mediante vaccinazione con dosi subentranti d'antigene idatideo per via intramuscolare, mentre Cuevo Garcia e Thiodet hanno invece consigliato dosi subentranti di timolo. Tutti questi tentativi, tuttavia, nonostante qualche sporadico successo, non hanno portato a risultati di rilievo.

Epidemiologia e profilassi

L'idatidosi è malattia rurale ed è abbastanza diffusa nel mondo fra le popolazioni dedite alla pastorizia e all'allevamento del bestiame, con la distribuzione geografica sopra indicata. In Italia, che è il paese più colpito del Mediterraneo, l'idatidosi è particolarmente diffusa in Sardegna, ma lo è anche sugli Appennini dell'Italia centrale e meridionale.

A diffondere l'infestazione concorrono due fattori:

1) la diffusione del parassita fra i cani randagi, il che rende difficile il controllo dell'infestazione;

2) la macellazione clandestina di ovini, suini e bovini affetti da idatidosi, le cui cisti contenenti scolici vitali possono essere ingerite dai cani, nell'intestino dei quali si compie il ciclo adulto del parassita.

L'uomo interviene occasionalmente in questo ciclo. Vi sono esposti coloro i quali abbiano eccessiva dimestichezza con cani che, infestati, possono avere sui peli le uova di *E. granulosus*, oppure coloro i quali mangiano, non lavate o lavate in maniera inadeguata, verdure e frutta contaminate dagli escrementi dei cani parassitati.

Dalle informazioni epidemiologiche derivano le norme di profilassi.

Per la *profilassi individuale*: è sconsigliabile nelle aree infestate una familiarità eccessiva con i cani, specie con i cani pastori e quelli randagi. È bene curare l'igiene delle

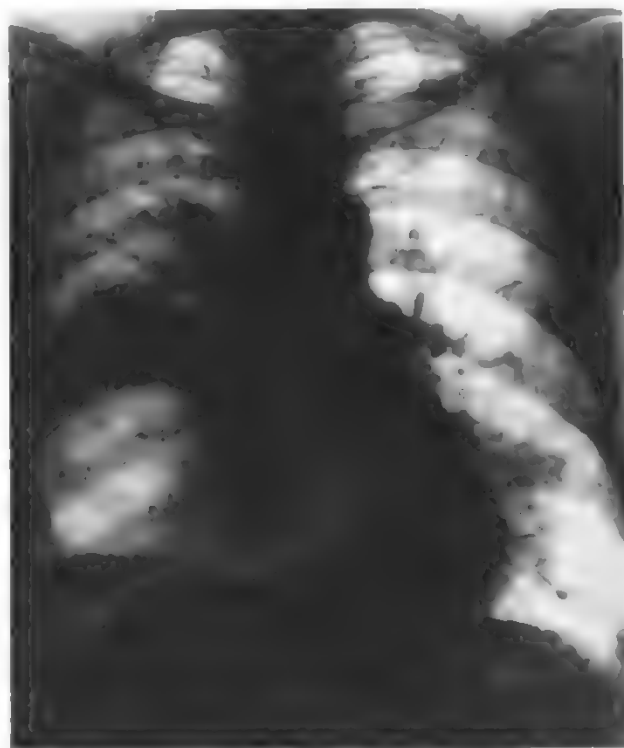


Fig. 14. Ascesso subfrenico da cisti da echinococco del fegato suppurata e parzialmente svuotata: radiografia sagittale. (Ist. Radiol., Univ. di Roma).

ECHINOCOCCOSI

mani, dopo contatti con cani, e della preparazione degli alimenti.

La *profilassi generale* ha lo scopo di interrompere il ciclo vitale del parassita e mira a:

1) controllare dal punto di vista sanitario i cani, per eliminare dal loro intestino l'eventuale tenia *E. granulosus* allo stadio adulto. La somministrazione di bromuro di arecolina alla dose di 4 mg/kg di peso, in una o più volte, consente l'espulsione del parassita;

2) controllare da un punto di vista sanitario gli animali da macello, per distruggere i visceri parassitati.

Le difficoltà consistono nell'applicazione pratica di queste norme e sono dovute all'esistenza di parecchi cani randagi nelle zone epidemiche e alla macellazione clandestina che in queste zone viene compiuta, assicurando così il rifornimento del ciclo vitale del parassita.

Echinococcosi alveolare o multiloculare

L'e. o idatidosi alveolare, che è dovuta a *E. multilocularis* (v. sopra), non è per nulla nota in Italia.

L'aspetto anatomopatologico caratteristico è quello di un agglomerato di piccole cisti bianco-grigiastre. Manca un pericistio e il tessuto epatico, che è quello generalmente colpito, appare in preda a necrosi e sclerosi.

La sintomatologia è in genere vaga e poco caratteristica. Quando è più chiara, viene sospettata una neoplasia del fegato o delle vie biliari. I dati di laboratorio sono incostantemente positivi, così che per lo più la diagnosi viene posta al tavolo operatorio.

Bibliografia

- Ambroise-Thomas P., in *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 1972, Ed. Techniques, Paris, 8107, A 104.
Giunchi G., Sorice F., *Trattato di malattie infettive*, 1973, Vallardi, Milano.
Pauluzzi S., Serra P., *G. Mal. Infett.*, 1966, 18, 11.
Serra P., *Atti Soc. Pel. Sci. Fis. Mat. Nat.*, 1966, 12, 81.
Sorice F., *G. Mal. Infett.*, 1966, 18, 192.

PIERO SERRA

ECHINOCOCCUS GENERE

(gr., 'granulo spinoso')

Genere della famiglia *Taeniidae* (*Cyclophyllidae*, *Cestoda*), presentante i seguenti caratteri: corpo di piccole dimensioni, lo strobilo essendo costituito solo da 3-5 proglotidi di cui solo l'ultima si presenta matura; scolice provvisto di rostellum armato da una doppia corona di uncini; la larva è una idatide. Parassiti di mammiferi, sia allo stato larvale che a quello adulto.

Le specie *Echinococcus granulosus* (Batsch, 1786) e *E. multilocularis* (Leuckart, 1863) sono di grande interesse per la patologia umana, essendo le rispettive forme larvali gli agenti delle varie forme di echinococcosi (v.).

MARCELLO RICCI

ECHO VIRUS

Generalità

La denominazione di virus ECHO (*Enteric Cytopathogenic Human Orphan*) venne adottata nel 1955 per indicare un nuovo gruppo di agenti virali citopatogeni isolabili da feci umane (in origine, nel 1954, questi virus erano stati indicati come «virus orfani» da Melnick e «virus enterici umani» da Ramos-Alvarez e Sabin).

I v. ECHO vengono attualmente assegnati al gruppo dei Picornavirus (v.); comp. di *pico*- 'piccolo' e RNA) e compresi nel sottogruppo degli Enterovirus (v.); virus poliomielitici, Cocksackie, ECHO). La loro classificazione in base allo studio della struttura antigenica non è ancora definitiva e

ai 13 tipi segnalati nel 1955 se ne sono aggiunti recentemente altri, cosicché attualmente questo sottogruppo comprende ca. 30 differenti tipi antigenici (tab. I).

Caratteristiche morfologiche e biologiche

Le dimensioni di questi agenti virali, rilevate con varie metodiche (filtrazione attraverso membrane di porosità nota, ultracentrifugazione, osservazione al microscopio elettronico di sospensioni virali purificate), si aggirano intorno ai 25-48 m μ di diametro. La morfologia è simile a quella dei poliovirus (v. POLIOMIELITE).

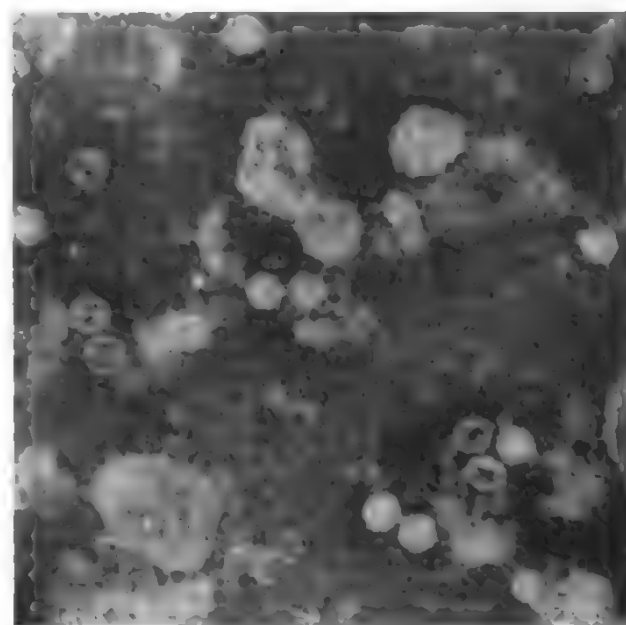


Fig. 1. V. ECHO 9 coltivato su cellule renali di scimmia, purificato ed osservato al microscopio elettronico dopo aggiunta di ac. fosfotungstico. È visibile il profilo esagonale del virus e, nei singoli elementi virali, la presenza di una substruttura. (Osservazione Archetti, Steve-Bocciarelli e Violante).

I v. ECHO resistono per mesi ed anni a basse temperature (-20°C); resistono anche al trattamento con etere o con alcol e ai disinfettanti quaternari di ammonio (1%). Sono facilmente inattivati dalla formalina; sono stabilizzati dagli ioni magnesio.

Alcuni tipi agglutinano i globuli rossi umani di gruppo 0.

I v. ECHO sono facilmente isolabili e coltivabili in colture primarie di rene di scimmia e di amnio umano; molti tipi possono essere adattati a crescere su cellule umane in coltura continua (HeLa). Lo sviluppo virale è associato generalmente ad un chiaro effetto citopatico. Alcuni tipi, nelle condizioni adeguate, producono in coltura di tessuti placche distinguibili da quelle provocate da altri virus citopatogeni.

I v. ECHO possiedono antigeni tipospecifici; tuttavia alcuni tipi mostrano una reattività crociata, rilevabile sia alla reazione di neutralizzazione che alla fissazione del complemento.

I v. ECHO non sono patogeni per il topolino neonato né per la scimmia; tuttavia ceppi del tipo 9 possono provocare nel topolino lesioni analoghe a quelle indotte dai virus Cocksackie (v. COXSACKIOSI). Nella scimmia, dopo la inoculazione con alcuni tipi, sono state messe in evidenza alterazioni anatomoistologiche, ma si sono notati scarsi segni clinici di compromissione del S.N.C.

Epidemiologia

Le sorgenti d'infezione sono rappresentate dai malati con forme cliniche manifeste o latenti e dai portatori, dai quali i v. ECHO si propagano ai soggetti sani per contagio interumano e per via indiretta.

Questi virus, analogamente ai virus polio e Coxsackie, penetrano nell'organismo umano per via orale e si moltiplicano nell'orofaringe e nelle cellule della mucosa intestinale; occasionalmente possono propagarsi ad altri organi. Il virus viene eliminato prevalentemente con le feci, ma nei primi giorni di malattia si ritrova anche nell'orofaringe. La durata dell'eliminazione con le feci va da pochi giorni fino ad alcune settimane.

Nei casi di meningite asettica è possibile l'isolamento dal liquor.

L'epidemiologia delle infezioni da v. ECHO è analoga a quella delle infezioni da virus poliomielitici e Coxsackie. Si tratta di affezioni endemiche diffuse in tutto il mondo con esacerbazioni epidemiche che colpiscono in particolare le comunità infantili.

I v. ECHO sono causa d'infezione più frequentemente nella stagione estiva; in quest'epoca dell'anno è facile isolarli anche nella popolazione sana, con maggiore frequenza nei bambini viventi in condizioni socioeconomiche disagiate. Nelle comunità infantili si diffondono facilmente e infettano rapidamente la maggior parte dei bam-

bini presenti. Sembra che un'infezione in atto da v. ECHO possa ostacolare l'attecchimento del vaccino poliomielitico orale. Nella stagione estiva i v. ECHO sono stati isolati anche dai liquami di fogna.

Importanza del virus ECHO nella patologia umana

I primi ceppi di v. ECHO vennero isolati dalle feci di bambini sani (Melnick e coll., 1953; Ramos-Alvarez e Sabin, 1954); in seguito vari tipi sono stati ritrovati associati con alcune malattie: meningite asettica, malattia paralitica, sindromi esantematiche e respiratorie (tabb. I e II). Inoltre alcuni tipi sierologici sono stati isolati da casi di encefalite (tipi 2, 3, 4, 6, 7, 9, 11, 18, 19), di miocardite (tipi 6, 9), di pericardite (tipi 1, 9, 19) e di mialgia epidemica (tipi 1, 6, 19).

In Italia Archetti e coll. (1956) e Rita e coll. (1956) hanno isolato da casi di meningo-neurassite verificatisi nelle Marche e nella Toscana ceppi di v. ECHO 9 patogeni per il topolino neonato. Il v. ECHO 9 è stato anche isolato nel corso di un'epidemia di « malattia minore » (Bergamini e coll., 1967).

Un episodio epidemico di meningite asettica è risultato provocato dal v. ECHO tipo 6 (Nardi e Landucci, 1970). Da casi di diarrea infantile sono stati isolati i tipi 7 e 11 (Monaci e coll., 1957) e in episodi epidemici di gastroenterite acuta infantile sono stati messi in evidenza i tipi 9 e 14 (Grosso e Bergamini, 1960) e il tipo 11 (Bergamini e Bonetti, 1960).

In sindromi respiratorie infantili sono stati isolati i tipi 6,

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DEI VIRUS ECHO SULLA BASE DELLA LORO STRUTTURA ANTIGENE *

(da J. L. Melnick, 1965)

Tipo	Ceppo prototipo	Origine geografica	Malattia	Autore
1	Farouk	Egitto	nessuna	Melnick
2	Cornelis	Connecticut	meningite asettica	Melnick
3	Morrissey	Connecticut	meningite asettica	Melnick
4	Pesascek	Connecticut	meningite asettica	Melnick
5	Noyce	Maine	meningite asettica	Melnick
6	D'Amori	Rhode Island	meningite asettica	Melnick
6 ^a	Cox	Ohio	nessuna	Ramos-Alvarez, Sabin
6 ^b	Burgess	Connecticut	meningite asettica	Melnick
7	Wallace	Ohio	nessuna	Ramos-Alvarez, Sabin
9	Hill	Ohio	nessuna	Ramos-Alvarez, Sabin
11	Gregory	Ohio	nessuna	Ramos-Alvarez, Sabin
12	Travis	Isole Filippine	nessuna	Hammon, Ludwig
13	Hamphill	Isole Filippine	nessuna	Hammon, Ludwig
14	Tow	Rhode Island	meningite asettica	Melnick
15	Charleston 96-51	West Virginia	nessuna	Ormsbee, Melnick
16	Harrington	Massachusetts	meningite asettica	Kibrick, Enders
17	CHHE-29	Mexico City	nessuna	Ramos-Alvarez, Sabin
18	Metcalf	Ohio	diarrea	Ramos-Alvarez, Sabin
19	Burke	Ohio	diarrea	Ramos-Alvarez, Sabin
20	JV-1	Washington, D.C.	febbre	Rosen
21	Farina	Massachusetts	meningite asettica	Enders, Kibrick
22	Harris	Ohio	diarrea	Sabin e coll.
23	Williamson	Ohio	diarrea	Sabin e coll.
24	De Camp	Ohio	diarrea	Sabin e coll.
25	JV-4	Washington, D.C.	diarrea	Rosen
26	Coronel	Isole Filippine	nessuna	Hammon
27	Bacon	Isole Filippine	nessuna	Hammon
29	JV-10	Washington, D.C.	nessuna	Rosen
30	Bastianni	New York	meningite asettica	Plager, Duncan, Lennette
31	Caldwell	Kansas	meningite asettica	Wenner, Lennette, von Magnus
32	PR-10	Puerto Rico	meningite asettica	Branche
33	Toluca-3	Mexico	nessuna	Rosen

* Non sono più compresi nel sottogruppo del v. ECHO il tipo 8 (antigenicamente simile al tipo 1), il tipo 10 (che appartiene al Reovirus) e il tipo 28 (che viene attribuito al Rhinovirus).

ECHO VIRUS

TAB. II. PRINCIPALI SINDROMI CLINICHE ASSOCIATE CON I VIRUS ECHO

Sindrome	Tipi sierologici isolati
Meningite asettica	1-23, 25, 30, 31, 32
Malattia paralitica	1, 2, 4, 6, 7, 9, 11, 16, 18, 30
Sindromi esantematiche	1-7, 9, 11, 14, 16, 18, 19
Sindromi diarroiche infantili	1, 2, 5, 6, 7, 9, 11-15, 18, 19, 21-24
Sindromi respiratorie ed enteriche	1, 11, 19, 20
Sindromi respiratorie	1, 3, 6, 11, 19, 20

7, 9, 11, 14, 21, 23, 25, 27; in sindromi respiratorie con enterite i tipi 11, 21, 23, 24, 25 (Nardi e coll., 1969).

In conclusione, allo stato attuale delle nostre conoscenze bisogna ritenere che alcuni tipi di v. ECHO (4, 6, 9, 11, 14, 16 e 30) possano essere inclusi fra gli agenti della meningite asettica al pari del virus poliomielitico, del virus parotitico o dei virus Coxsackie.

Tale affermazione appare giustificata da varie considerazioni: questi tipi di v. ECHO sono stati isolati non solo dalle feci e dall'orofaringe dei pazienti, ma frequentemente anche dal liquor; sono stati dimostrati ripetutamente nel corso di episodi epidemici in varie parti del mondo e in tempi diversi, mentre solo raramente sono stati ritrovati nella popolazione sana; è stato possibile dimostrare nei malati un significativo aumento dei corrispondenti anticorpi neutralizzanti e fissanti il complemento; le ricerche batteriologiche, virologiche e sierologiche per altri agenti patogeni conosciuti sono risultate negative.

Alcuni sierotipi di v. ECHO possono causare esantemi; questi compaiono in genere entro 1-2 giorni dall'inizio della malattia, sono di tipo maculo-papuloso (simile a quello della rosolia), con elementi di 1-3 mm di diametro, di color rosa, a volte confluenti. Il rash compare inizialmente al viso e al collo, poi si diffonde in 6-12 h al tronco e agli arti e persiste per 1-7 giorni.

Più frequentemente associati con eruzioni cutanee sono i tipi 9 e 16; meno frequentemente i tipi 2, 4, 5, 6, 11 e 25. Per altri v. ECHO infine (tipi 1, 3, 7, 13, 14, 17, 18, 19, 22, 30, 32 e 33) l'infezione con esantema è stata segnalata solo occasionalmente (Wenner, 1973).

Diagnosi

Una diagnosi clinica di infezione da v. ECHO potrà essere avanzata dal medico in occasione di episodi epidemici di meningite asettica, di sindromi febbrili esantematiche e di sindromi diarroiche che si manifestino nell'infanzia. Il sospetto clinico dovrà essere però confermato con le indagini virologiche, consistenti in: a) isolamento del virus da materiali patologici (sospensione di feci, gargarizzato o tampone orofaringeo, liquor); b) ricerca degli anticorpi neutralizzanti o degli anticorpi fissanti il complemento nel siero del malato. Per l'isolamento del virus dai materiali patologici s'impiegano di preferenza colture primarie di cellule di rene di scimmia (*Macaca cynomolgus* e *M. mulatta*); i materiali in esame vengono seminati in tubi e quindi le colture vengono incubate a 36 °C e osservate ogni 2-3 giorni al microscopio per il rilievo dell'effetto citopatico.

Poiché la degenerazione cellulare non è in genere differenziabile da quella provocata da altri enterovirus, è neces-

sario, per un'identificazione precisa, ricorrere a prove sierologiche con sieri neutralizzanti (allestiti nel coniglio o nella scimmia o nel cavallo con i 30 v. ECHO).

Queste prove di neutralizzazione vengono praticate seminando in colture di tessuto miscele del virus da identificare con ognuno dei 10 sieri polivalenti anti-ECHO. Se il virus è neutralizzato da uno dei sieri polivalenti, verrà saggiato, successivamente, con ognuno dei sieri monovalenti contenuti nel siero polivalente.

Una volta isolato il virus, si può procedere alla ricerca, nel siero dello stesso paziente, degli anticorpi neutralizzanti o fissanti il complemento. Sono necessari due campioni di siero, prelevati rispettivamente uno nella fase acuta della malattia e l'altro nella convalescenza, allo scopo di poter mettere in evidenza un aumento del titolo anticorpale specifico nel corso della malattia. Se non si dispone del virus isolato dal paziente la ricerca degli anticorpi diviene estremamente indaginosa, poiché il siero del paziente dovrebbe essere saggiato con ognuno dei 30 tipi di v. ECHO attualmente conosciuti.

Terapia e profilassi

Al momento attuale non si conoscono medicinali specifici contro le infezioni da v. ECHO né sono stati allestiti vaccini a scopo profilattico.

Bibliografia

- Archetti L., Felici A., *Riv. Ist. Sieroter. Ital.*, 1956, 31, 265.
 Bergamini F., Spinazzola M., Giannelli F., *Boll. Ist. Sieroter. Milanese*, 1967, 46, 199.
 Committee on Enteroviruses, *Virology*, 1962, 16, 501.
 Jawetz E., Melnick J. L., Adelberg E. A., *Microbiologia medica*, 1973, 4 ed., Piccin, Padova.
 Melnick J. L., *Echoviruses*, in *Viral and Rickettsial Infections in Man*, 1965, 4 ed., Lippincott, Philadelphia.
 Monaci V., Salvaggio L., Bonetti F., *Boll. Ist. Sieroter. Milanese*, 1957, 36, 376.
 Nardi G., Landucci L., *Ann. Sclavo*, 1970, 12, 345.
 Ramos-Alvarez M., Sabin A. B., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1954, 87, 655.
 Rita G., Russi M., Fischer-Fantuzzi L., *Riv. Ist. Sieroter. Ital.*, 1956, 31, 266.
 Wenner H. A., *Pragr. Med. Virol.*, 1973, 16, 269.

VITTORIO MONACI

ECLAMPSIA

[fr., XVIII sec., dal gr. *èklampsis* 'fulgore'; nei medici gr., 'fenomeno di subitanea comparsa']. - f. *éclampsie*. - i. *eclampsie*. - t. *Eklampsie*. - s. *eclampsia*.

S'intende per eclampsia una forma particolarmente grave di tossicosi gravidica in cui oltre ai sintomi clinici delle tossicosi gravi del III trimestre (ipertensione, edema, proteinuria) è presente anche una compromissione del S.N.C. che si manifesta clinicamente con convulsioni e/o coma.

In assenza di compromissione del sistema nervoso, la presenza di almeno due dei sintomi ipertensione, edema, proteinuria permetterà di porre diagnosi di preeclampsia.

L'etiologia e la patogenesi dell'e. sono le stesse delle altre tossicosi gravidiche tardive (v. GESTOSI).

Dal punto di vista anatomopatologico è molto frequente il riscontro di zone emorragiche a tipo petecchiale nell'encefalo delle pazienti decedute per e. La prognosi è grave.

La trattazione dell'e. è svolta sotto la voce GESTOSI.

RED.

ECOCARDIOGRAFIA: v. CARDIOGRAFIA (III, 1028); v. anche: ECOGRAFIA.

ECOENCEFALOGRAFIA: v. ECOGRAFIA; v. anche: ENDOCRANICI TUMORI.

ECOGRAFIA

f. *échographie*. - i. *echography*. - T. *Echographie*. - s. *ecografia*.

SOMMARIO

Generalità sugli ultrasuoni (col. 745). - Apparecchi generatori di ultrasuoni (col. 745). - Principali impieghi clinici dell'ecografia (col. 746). - Ultrasuoni in oftalmologia (ecografia oculare) (col. 748): *Applicazioni diagnostiche*. - *Biometria oculare od oculometria ultrasonografica*. - *Effetti biologici e applicazioni terapeutiche*. - *Ecoencefalografia* (col. 753).

L'ecografia è la registrazione, ottenuta mediante l'impiego di ultrasuoni, dell'eco nell'uomo.

Generalità sugli ultrasuoni

Se un corpo, in stato di quiete, è opportunamente sollecitato, vibra. La vibrazione si trasmette ai corpi contigui (solidi, liquidi, gassosi) e se giunge all'orecchio con una determinata frequenza genera la sensazione del suono. Le frequenze udibili della vibrazione (numero di onde/sec) sono comprese fra 16 e 16.000 Hz.

Al di qua e al di là di questa gamma di valori si parla rispettivamente di infrasuoni e di ultrasuoni.

L'ultrasuono, analogamente al suono, ha una velocità di propagazione che è diversa a seconda del mezzo attraversato.

Ricordiamo alcune velocità caratteristiche riferite a tre mezzi diversi ed espresse in m/sec: nell'acqua 1500; nell'aria 342; nell'acciaio e nel quarzo 6000.

In un mezzo omogeneo l'ultrasuono si propaga in una sola direzione, contrariamente al suono, che si diffonde in tutte le direzioni.

Il fascio di ultrasuoni in un determinato mezzo subisce un'attenuazione che è proporzionale al prodotto della velocità del fascio in quel mezzo per la densità del mezzo stesso (impedenza acustica specifica). Se il fascio di ultrasuoni incontra una «interfaccia» che divide due mezzi con diversa impedenza acustica, in parte prosegue nel nuovo mezzo, in parte inverte la propria direzione (fenomeno della riflessione ad eco). La parte riflessa è tanto maggiore, rispetto alla totalità del fascio incidente, quanto maggiore è la differenza delle impedenze acustiche dei due mezzi.

V. anche: ULTRASUONI.

Apparecchi generatori di ultrasuoni

Per la generazione di ultrasuoni ad uso medico sono adatti alcuni cristalli naturali come il quarzo, oppure cristalli artificiali.

La vibrazione viene prodotta sollecitando il cristallo con corrente ad alta frequenza, sfruttando l'effetto piezoelettrico inverso. Il cristallo vibra con la stessa frequenza della corrente stimolante.

L'emissione dell'ultrasuono avviene per treni di onde opportunamente intervallate. Negli intervalli lo stesso cristallo emettitore funge da ricettore degli echi, che diventano percepibili previa traduzione in segnali luminosi su uno schermo oscilloscopico.

Sostanzialmente un apparecchio per ultrasuono-diagnostica è costituito da:

- 1) un generatore di alta frequenza che sollecita vibrazioni nel cristallo;
- 2) una testa o trasduttore che contiene il cristallo vibrante;
- 3) un cavo che raccorda i due elementi precedenti;
- 4) un tubo catodico od oscilloscopio sul cui schermo è possibile leggere o fotografare il tracciato ecografico.

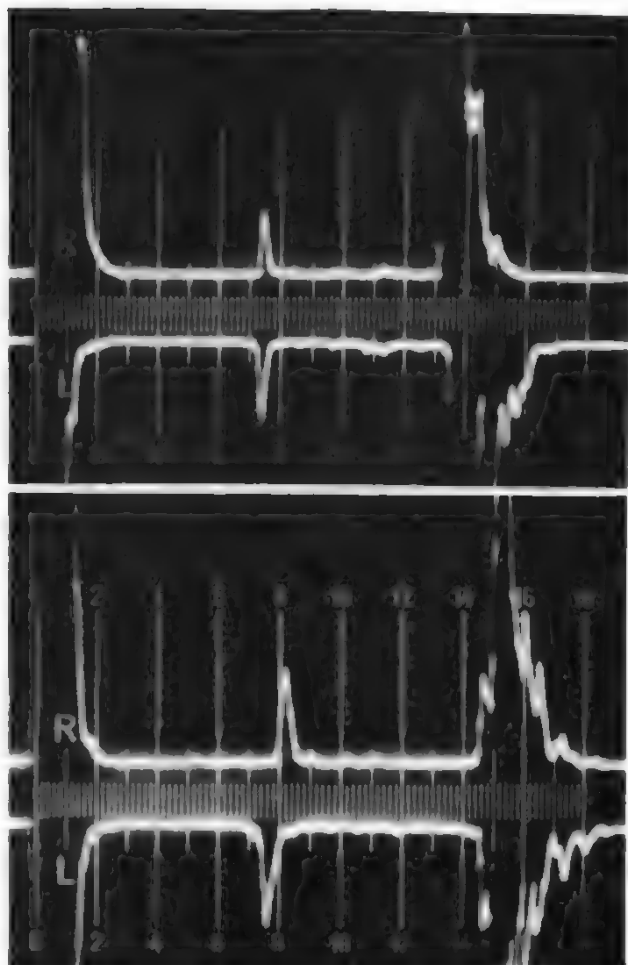


Fig. 1. Esempio di analisi ecografica tipo A («A-mode»). In alto: ecoencefalogramma normale. Situazione simmetrica della linea mediana. In basso: ecoencefalogramma in un tumore dell'emisfero cerebrale destro. Si noti lo spostamento della eco mediana. R) Emisfero destro. L) Emisfero sinistro.

I segnali ecografici sono di due tipi. Nel primo tipo (tipo A: «A-mode»; esemplificato in fig. 1) la traccia luminosa che si sposta orizzontalmente registra, a forma di picchi di varia altezza, gli echi normali o patologici della struttura in esame. Nel secondo tipo (tipo B: «B-scan»; esemplificato in fig. 2) l'eco si traduce come punto isolato o come tratteggio lineare. Per maggiori dettagli v. sotto: ultrasuoni in oftalmologia.

Principali impieghi clinici dell'ecografia

Numerosi sono i campi della patologia dove gli ultrasuoni possono essere utili ai fini dell'evidenziazione e del riconoscimento di lesioni morbose. In questa sede dovremo limitarci alle applicazioni principali.

Significativi risultati si possono ottenere a livello delle strutture endocraniche (v. sotto: ecoencefalografia; v. anche: ENDOCRANICI TUMORI).

In campo ostetrico l'e. fornisce contributi non meno importanti. Il riconoscimento di un utero gravido si ha a partire dalla 15ª settimana, quando il cranio del feto è giunto ad un punto di osteogenesi tale da produrre echi registrabili (fig. 3). In queste condizioni è possibile seguire l'accrescimento del feto seguendo ecograficamente l'aumento del diametro biparietale.

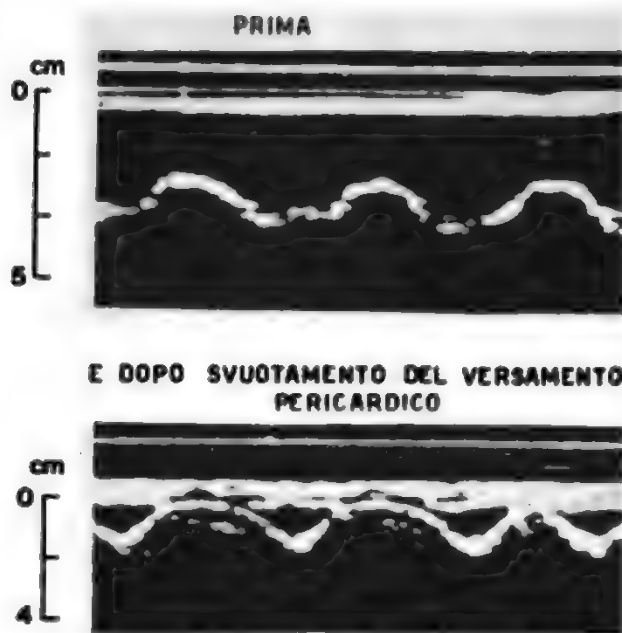


Fig. 2. Esempio di analisi ecografica di tipo B (« B-scan ») in un versamento pericardico. Prima dello svuotamento è ben visibile il distanziamento degli echi della parete toracica e della parete cardiaca.

Buoni risultati sono stati ottenuti nella diagnosi di idrope fetoplacentare da incompatibilità Rh. In queste condizioni l'e. può registrare un doppio contorno del cranio con ogni probabilità riferibile a rigonfiamento del cuoio capelluto (in genere concomitante all'idrope placentare).

A carico della placenta vera e propria, che è evidenziabile subito sotto la parete uterina anteriore, sono stati documentati idrope, mola vescicolare e cisti luteiniche.

Nella *patologia cardiovascolare* l'e. si è dimostrata utile nella malattia della mitrale (possibilità di registrare l'eco della valvola in corrispondenza della parete toracica anteriore); in vizi congeniti di cuore (trasduttori montati su sonda possono essere alloggiati nell'atrio destro, registrare l'eco della parete interatriale e dimostrare le dimensioni di eventuali difetti); nei versamenti del pericardio dove

esiste un allontanamento dell'eco della parete toracica dall'eco della parete miocardica (fig. 2) (v. CARDIOGRAFIA).

Più recentemente sono stati resi noti i risultati incoraggianti nell'analisi ultrasonica dell'aorta, dove è possibile la registrazione di due echi riferibili alle pareti contrapposte del vaso attraversato dal fascio ultrasonico. Dalla distanza che intercorre fra i due echi sullo schermo catodico si può dedurre il diametro della parete aortica.

Nel *distretto epatico* possono essere eseguite scansioni di tipo tomografico dall'esterno e meglio ancora con sonde introdotte nella vena cava inferiore. In tal modo si ottengono sezioni ultrasoniche trasversali del fegato con dimostrazione di lesioni a focolaio di una certa estensione. Ma anche lesioni diffuse si traducono in immagini caratteristiche alla tomografia ultrasonica; nella cirrosi epatica si osserva superficie sinuosa del fegato eventualmente separata dalla parete addominale da una fascia priva di echi riferibile a versamento libero nel cavo addominale.

Anche la *mammella femminile* è stata sottoposta ad indagine ultrasonica con scansioni di tipo tomografico. Il parenchima normale della mammella produce echi uniformi; in presenza di cisti il contenuto liquido si traduce sotto aspetto di aree prive di echi; in presenza di tumore solido gli echi si infittiscono nell'area del tumore.

L'occhio (v. sotto: *ultrasuoni in oftalmologia* [ecografia oculare]) rappresenta un altro organo di utile applicazione dell'e.

Al termine di questa breve esposizione sulle possibilità diagnostiche dell'e. bisogna ricordare la sua introduzione relativamente recente.

Il metodo è quindi in fase di continua espansione, sia per quanto riguarda la miglior definizione dei quadri già noti, sia in relazione alla sua eventuale proficua applicazione in campi non ancora sperimentati.

Bibliografia

- Buschmann W., *Der Augenarzt*, 11, 1972, 2 ed., Thieme, Stuttgart, p. 391.
de Vlieger M., White D. N., McCready V. R. eds., *Ultrasonics in Medicine, Proc. 2nd World Congr.*, 1974, Excerpta Medica, Amsterdam-American Elsevier, New York.
Piazza G., Ongaro M., *Gli ultrasuoni nella diagnosi medica*, 1967, Tipso, Vittorio Veneto.
White D. N., *Ultrasonic Encephalography*, 1970, Schwabe, Basel; Lewis, London.

GIOVANNI PIAZZA E CARLO MACCHI

Ultrasuoni in oftalmologia (ecografia oculare)

Gli ultrasuoni sono utilizzati in oculistica a scopi diagnostici, biometrici e terapeutici.

Applicazioni diagnostiche

a) *Caratteristiche fisiche degli ultrasuoni.* - Si utilizzano ultrasuoni di frequenza da 4 a 15 Mc e d'intensità inferiore a 3-5 mW/cm²; tale intensità non produce alterazioni a carico dell'apparato oculare; infatti il limite di sicurezza è di ca. 1:1000.

b) *Metodiche d'applicazione.* - Attualmente vengono utilizzate due differenti tecniche denominate rispettivamente « A-mode » o « TAU » e « B-scan » o « SIMU ».

« A-mode » o *metodica unidirezionale* (Mundt e Hughes, 1956; Oksala-Lehtinen, 1957): si esegue applicando la sonda emettente ultrasuoni nell'occhio in esame; ad ogni superficie di discontinuità si forma un eco che si visualizza sullo schermo catodico dello strumento sotto forma di un'onda a picco. Applicando la sonda sulla cornea di un occhio normale, si osservano diverse onde provocate rispettivamente dalla superficie anteriore della cornea, dalla superficie anteriore del cristallino, dalla superficie posteriore del cristallino e dalla retina (fig. 4).

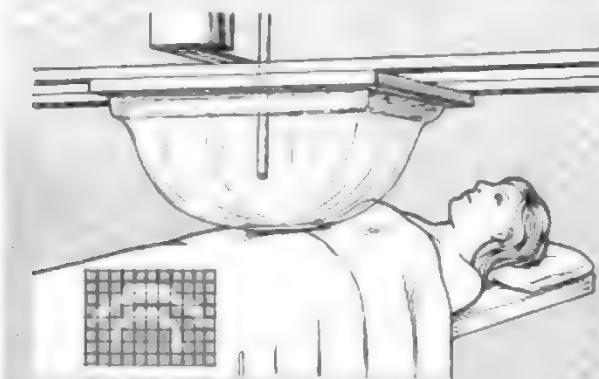


Fig. 3. Schema di una rilevazione di tomografia ultrasonica in uno stato di gravidanza. Nel rettangolo quadrettato: eco della parete addominale e iscritto in esso l'eco del cranio.

A queste onde segue una serie di onde formate dai tessuti retrobulbari. Ogni alterazione che provoca una modificazione dell'omogeneità dei mezzi diottrici si evidenzia ultrasonograficamente sotto forma di onde di riflessione a carico della porzione interessata, mentre lo spostamento di una delle fisiologiche superfici di riflessione provoca un conseguente spostamento della relativa onda di riflessione.

«B-scan» o metodica bidirezionale (Baum-Greenwood, 1958): si esegue con parte della faccia del paziente immersa in acqua tramite una maschera di gomma simile ad un occhiale da subacqueo senza il vetro protettore; la sonda, a contatto con il liquido, si muove di fronte all'occhio in esame. Ciò permette di rilevare una successione di onde di riflessione ognuna delle quali si visualizza sotto forma di un punto; l'insieme dei vari punti di riflessione disegna i contorni della sezione in esame (fig. 5). Ogni alterazione dell'omogeneità acustica dei tessuti oculari si manifesta con l'accentuazione del disegno della porzione interessata.

c) *Traccati patologici.* - Gli ultrasuoni vengono utilmente applicati nella diagnosi differenziale delle seguenti malattie oculari.

1) *Distacco di retina:* in presenza di distacco di retina idiopatico l'«A-mode» permette di rilevare un'onda di riflessione provocata dalla retina sollevata, seguita da un'onda di riflessione coroidale; fra le due anzidette onde si forma una linea acusticamente muta, legata alla presenza del liquido sottoretinico. Il «B-scan» ci indica la posizione della retina rispetto alla coroide. Gli ultrasuoni rappresentano un metodo diagnostico insostituibile in presenza di una cataratta o comunque di un'alterazione che non permette l'esplorazione oftalmoscopica della retina.

2) *Neoplasie endobulbari:* il fascio ultrasonoro allorché incontra una massa neoplastica, la quale si presenta acusticamente inhomogenea, viene riflesso irregolarmente e pertanto si visualizza con il metodo monodirezionale come una successione di onde di irregolare ampiezza e intensità. Il metodo bidirezionale disegna un'area irregolarmente tracciata non solo nei contorni ma anche nel suo ambito. Gli ultrasuoni inoltre consentono di fare una sicura diagnosi differenziale fra distacco di retina idiopatico e distacco di retina secondario a neoplasia; mentre talvolta ciò non è possibile con l'esplorazione oftalmoscopica.

3) *Opacità vitreali:* la presenza nel corpo vitreo di essudati o di emorragie è rilevabile con gli ultrasuoni. L'«A-mode» evidenzia una successione di piccole onde di riflessione nel tratto vitreale del tracciato ecografico. Tali onde sono di modesta intensità poiché l'impedenza acustica degli essudati e delle emorragie non differisce di molto dalla impedenza del corpo vitreo. Il «B-scan» rileva, sotto forma di piccoli punti, la presenza di essudati endovitreali.

4) *Localizzazione dei corpi estranei endobulbari:* è possibile localizzare i corpi estranei endobulbari sia usando l'«A-mode» che il «B-scan». Il metodo ultrasonografico presenta innegabili vantaggi rispetto alle tradizionali metodiche radiografiche in presenza di corpi estranei radiotrasparenti. Occasionalmente tuttavia possono esistere dei problemi diagnostici: ciò avviene in presenza di corpi estranei associati ad emorragie o a reazioni vitreali marcate. In tali casi la localizzazione del corpo estraneo con l'e. è possibile solo se l'impedenza acustica di questo è nettamente differente da quella dei coaguli ematici e degli essudati circostanti; in tale caso il tracciato rivela una netta onda di riflessione («A-mode») o una marcata traccia («B-scan»). Se il corpo estraneo è magnetizzabile, la diagnosi può essere confermata dall'applicazione di un magnete nell'occhio durante l'esame ecografico, poiché gli

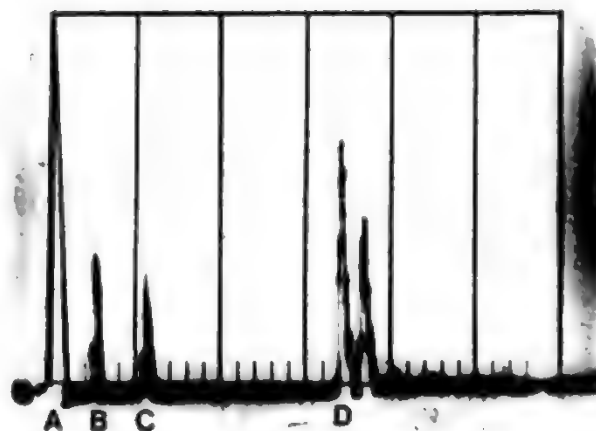


Fig. 4. Ecogramma fisiologico eseguito con la metodica unidirezionale («A-mode» o «TAU») ponendo la sonda perpendicolarmente sulla superficie anteriore della cornea. A) Onda di emissione (onda corneale); B) superficie anteriore del cristallino; C) superficie posteriore del cristallino; D) retina.

spostamenti del corpo estraneo stesso provocati dal campo magnetico inducono uno spostamento dell'onda di riflessione. Per l'estrazione dei corpi estranei non magnetizzabili Bronson ha costruito una piccola sonda ultrasonica munita di una pinza. Introdotta la sonda nel bulbo oculare, l'ecogramma guida la sonda stessa sino al corpo estraneo, in modo tale che, tramite la pinza, sia possibile afferrare ed estrarre il corpo estraneo.

5) *Malattie orbitali:* il «B-scan» è utile per esaminare lo spazio retrobulbare in presenza di neoplasie, cisti o emorragie, mentre meno convincenti sono gli ultrasonogrammi ottenuti in pazienti con esoftalmo endocrino.



Fig. 5. Ecogramma fisiologico eseguito con la metodica bidirezionale («B-scan» o «SIMU»). Si evidenziano i contorni del bulbo oculare e delle strutture endoculari.

Biometria oculare od oculometria ultrasonografica

La distanza fra l'onda corneale e l'onda retinica indica il tempo di percorrenza (t) degli ultrasuoni fra queste due strutture. Tale tempo di percorrenza è in rapporto diretto con la lunghezza del bulbo oculare (L) e in rapporto inverso con la velocità degli ultrasuoni nei tessuti attraversati; pertanto, conoscendo la velocità degli ultrasuoni, è possibile misurare la lunghezza del bulbo oculare ($L = t \times v$).

Se la sonda viene applicata all'equatore oculare è possibile misurare il meridiano orizzontale e il meridiano verticale del bulbo, e con opportune formule si può calcolare il volume del bulbo oculare.

Combinando opportunamente il valore dell'asse oculare anteroposteriore con i valori schiascopici, è possibile calcolare il potere diottrico totale e il potere diottrico del cristallino. In conclusione l'esame biometrico eseguito con gli ultrasuoni permette di valutare esattamente le alterazioni refrattive oculari e di valutare la grandezza del bulbo oculare in varie condizioni cliniche come la miopia, il microftalmo e la tisi del bulbo.

Effetti biologici e applicazioni terapeutiche

Nel 1938 Zeiss, utilizzando degli ultrasuoni ad alta intensità (10 W/cm^2) per 2-8 min, ha provocato nell'occhio di un capretto la liquefazione del corpo vitreo e la comparsa di cataratta. In seguito numerosi AA. hanno descritto la comparsa di cataratta in diversi animali dopo l'applicazione di ultrasuoni. Tsok utilizzando ultrasuoni ad alta intensità (14 W/cm^2) per 3-10 min ha provocato un edema corneale.

Esiste una correlazione lineare fra intensità degli ultrasuoni e tempo di applicazione. In pratica si può ottenere lo stesso effetto biologico aumentando l'intensità e

Effetto degli ultrasuoni nei tessuti oculari (Baum)

Danno irreversibile	2,5-3,0 $\text{W/cm}^2/5 \text{ min}$
Effetto reversibile	1,5-2,0 $\text{W/cm}^2/5 \text{ min}$
Limite di sicurezza	0,25-1 $\text{W/cm}^2/5 \text{ min}$

diminuendo proporzionalmente il tempo di applicazione e viceversa. Pumell e Sokollu hanno suggerito di applicare gli ultrasuoni nella chirurgia del distacco di retina; infatti, applicando nell'occhio di coniglio per 5-10 sec un cristallo di quarzo di 60 mm di diametro, con la frequenza di 1 Mc ed emittente onde d'intensità 1000 W/cm^2 , gli AA. sono riusciti a provocare una chiazza di corioretinite del diametro di 1-2 mm.

Nakajima ha trattato con discreti risultati un caso di retinoblastoma bilaterale per mezzo di ultrasuoni (340 W/cm^2 per 3 sec e 400 W/cm^2 per 3 sec). Kelmann utilizza gli ultrasuoni a bassa frequenza per disgregare la cataratta con processo di cavitazione in modo da semplificarne l'estrazione extracapsulare.

Bibliografia

- Goldberg R. E., Sarin L. K. eds., *Ultrasonics in Ophthalmology*, 1967, Saunders, Philadelphia, London.
Oksala A., Gernet H. eds., *Ultrasonics in Ophthalmology*, in *XXth Int. Congr. Ophthal.*, Munich 1966, 1967, Karger, Basel, New York.
Vanysek J. ed., *Ultrasonic Diagnostics in Ophthalmology*, in *II Sympos. Int. Diagnostic Ultrasonics in Ophthalmology (Siduo II)*, 1968, Purkyně, Brno.

ALFREDO RIVARA

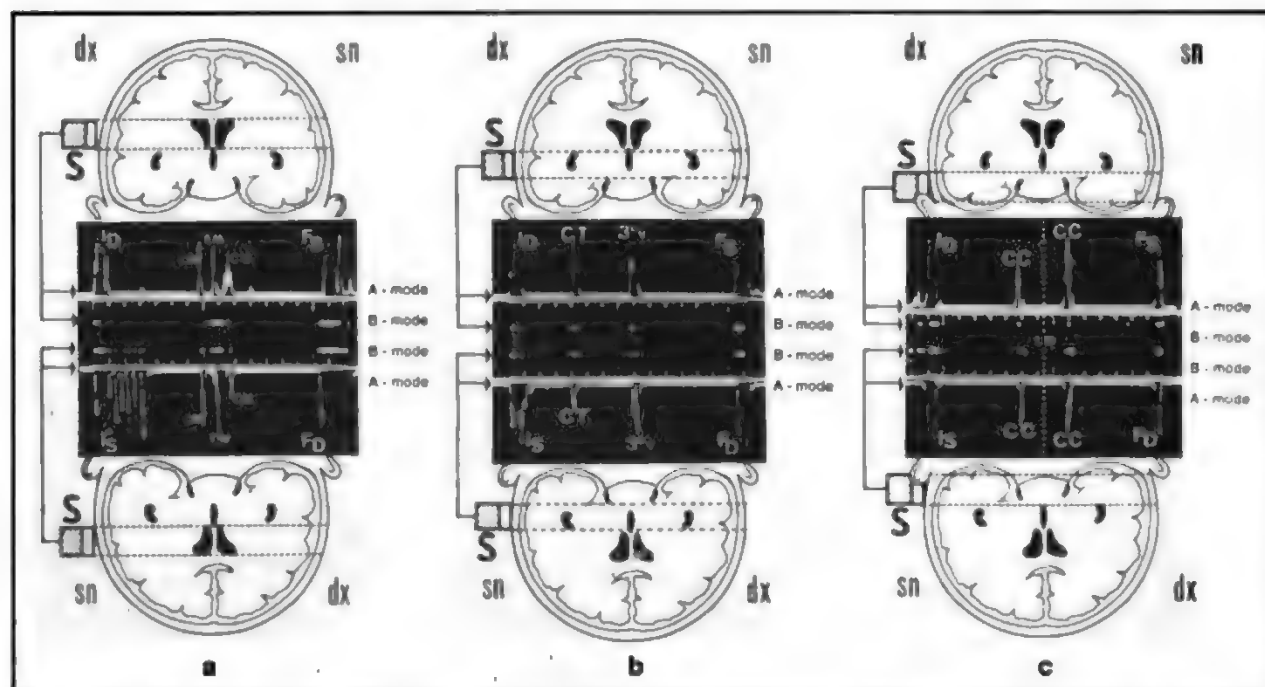


Fig. 6. Esempi di tracciati ecoencefalografici normali in « A-mode » e « B-mode » ottenuti da punti situati entro una zona localizzata superiormente e/o anteriormente al margine superiore del padiglione auricolare: posizione P_1 superiore (a), posizione P_1 media (b), posizione P_1 inferiore (c). S - Sonda rice-trasmittente; I_D = eco iniziale destra; I_S = eco iniziale sinistra; F_D = eco di fondo o finale destra; F_S = eco di fondo o finale sinistra; CM = eco delle pareti laterali della cella media; EM = eco dal setto pellucido e dal fornice (eco mediana); CT = eco dal corno temporale; 3^v = eco dal 3° ventricolo; CC = eco dalle cisterne circumpeduncolari e o dalle strutture che la delimitano; LM = linea geometrica mediana del capo. (Da Alvizi e Valentini, 1971).

Ecoencefalografia

L'ecoencefalografia (ECOE) è un metodo d'indagine che, sfruttando le proprietà fisiche della propagazione e della riflessione degli ultrasuoni, permette di determinare la posizione di strutture encefaliche, le loro modificazioni e la presenza di processi patologici intracranici. Con essa pertanto si studiano:

a) la morfologia encefalica, attraverso la determinazione della posizione del complesso ventricolare cerebrale, del setto pellucido, della ghiandola pineale e della superficie dell'insula;

b) le variazioni dell'ampiezza dei ventricoli cerebrali (idrocefalia, atrofia interna);

c) la presenza di masse e di raccolte intracraniche.

Tali informazioni si ottengono con i due metodi, «A-mode» e «B-scan» (o «B-mode»), già descritti.

Per il principio di funzionamento e le parti essenziali di un apparecchio per ultrasuono-diagnostica, v. sopra: *apparecchi generatori di ultrasuoni*.

In un ecoencefalogramma «A-mode» si possono riconoscere vari echi, che ne costituiscono gli elementi significativi dal punto di vista diagnostico. Nella fig. 6 vengono schematicamente rappresentati i percorsi dei fasci di ultrasuoni che variano a seconda della posizione della sonda sul capo; ovviamente diverse sono le strutture che, colpite dagli ultrasuoni, riflettono echi, i quali ne rendono possibile la esatta misurazione e localizzazione. Nella stessa figura, riferiti alle varie posizioni della sonda, sono riportati i tracciati, gli echi dei quali sono caratteristicamente situati.

All'inizio di ogni tracciato si vedono rispettivamente gli echi iniziali (I_1 o I_2 a seconda che il tracciato sia registrato ponendo la sonda sul lato destro o sinistro del capo): essi sono dovuti alle riflessioni dalla cute, dall'osso, dalle meningi e dalla superficie cerebrale corticale. Le stesse strutture situate sul lato opposto del capo danno l'eco finale: F_1 a destra, F_2 a sinistra. Fra questi due gruppi di echi, molto importanti per delimitare il tracciato e ottenere punti di riferimento per ogni calcolo interno, compaiono gli echi riflessi dalle strutture delimitanti la cisterna interpeduncolare (CC), dalle pareti del terzo ventricolo ($3^{\circ}v$), dalle pareti del corno temporale (CT), dal setto pellucido (EM) e dalle pareti della cella media (CM). Come appare chiaro dagli schemi presentati, per punti diversi di applicazione della sonda si hanno differenti tracciati (fig. 6).

È necessario quindi conoscere la posizione della sonda per interpretare gli ecogrammi, per poter riferire cioè i vari echi a strutture encefaliche e/o formazioni patologiche. I punti di applicazione della sonda sul capo sono stati schematicamente definiti dalla fig. 6.

I punti di applicazione della sonda dai quali si ottengono gli ecogrammi più utili nella pratica sono: P_1 e P_2 posteriore (P_{1p}) per il 3° ventricolo e la ghiandola pineale, il corno temporale e la superficie dell'insula, P_3 per la cella media, F_2 per il corno frontale e il setto pellucido e O_2 per il trigono (fig. 7). L'elemento più facilmente ottenibile e quello più utile ai fini pratici è la cosiddetta eco mediana (EM). In posizione P_1 essa deriva dalle pareti del 3° ventricolo (fig. 6). Essa appare come un'unica deflessione, solitamente ben pulsante sia in senso verticale che in senso orizzontale, oppure come due deflessioni che formano una punta bicuspidale. Tali cuspidi si allontanano in misura proporzionale alla distanza esistente fra le due pareti del 3° ventricolo (fig. 8): pertanto, misurando la distanza tra il punto d'inizio delle due deflessioni, si può ottenere la misura dell'ampiezza del 3° ventricolo. In posizione P_1 posteriore l'eco mediana deriva dalla pineale, in F_2 dal setto pellucido: in ambedue i casi l'eco mediana è formata da un solo picco.



Fig. 7. Schema indicante i punti di applicazione della sonda più utili e le strutture ventricolari che possono essere visualizzate.



Fig. 8. Ecoencefalogramma di un paziente con una dilatazione del 3° ventricolo. Id = eco iniziale destra; Is = eco iniziale sinistra; Fd = eco finale destra; Fs = eco finale sinistra; 3°v = echi dalle pareti del 3° ventricolo.

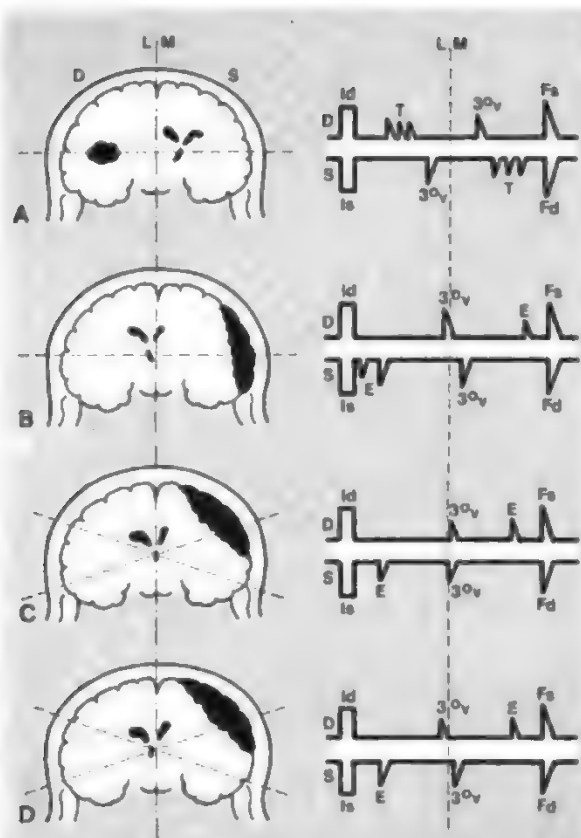


Fig. 9. Schemi che mostrano i quadri ecoencefalografici di un tumore emisferico (A), di un ematoma epidurale acuto (B), di un ematoma sottodurale cronico senza spostamento della struttura mediana (C) e con spostamento della struttura mediana (D). T = Eco da tumore; E = eco da ematoma; 3°v = eco dalle pareti del 3° ventricolo (eco mediana); LM = linea mediana. (Da Ito e coll., modificata).

Il confronto fra le due posizioni degli echi mediani, ottenuti sia da destra che da sinistra, permette di definire la posizione delle strutture mediane suddette nell'ambito della cavità intracranica e, di conseguenza, di rilevare i loro spostamenti (fig. 9). Ciò fornisce dati morfologici di enorme valore clinico, poiché è ovvio che uno spostamento delle strutture mediane sta ad indicare una condizione patologica dovuta, nella maggioranza dei casi, alla presenza di processi espansivi nell'ambito di un emisfero cerebrale. Sono questi i « segni indiretti » di tumore o di raccolta intracranici.

I « segni diretti » del processo ingombrante sono costituiti da echi riflessi dal tessuto tumorale o dalla capsula di un ematoma intra- o extraparenchimale (fig. 9). Il contemporaneo rilevamento di questi segni non sempre è possibile: però lo spostamento dell'eco mediana permette di diagnosticare la presenza di un processo espansivo intracranico con una percentuale di esattezza che oscilla fra il 90% e il 100%. Inoltre, con la sonda in posizione P₃, F₂ e O₂ è possibile misurare la distanza fra gli echi ottenuti dalle pareti dei vari settori dei ventricoli laterali, rispettivamente cella media, corno frontale e trigono collaterale, tanto più facilmente, quanto più i ventricoli sono dilatati; così, soprattutto nei bambini, si ottengono elementi utili per definire l'ampiezza dei ventricoli cerebrali e per diagnosticare un idrocefalo interno (fig. 10).

Poiché non sempre, specie a chi ha scarsa esperienza,

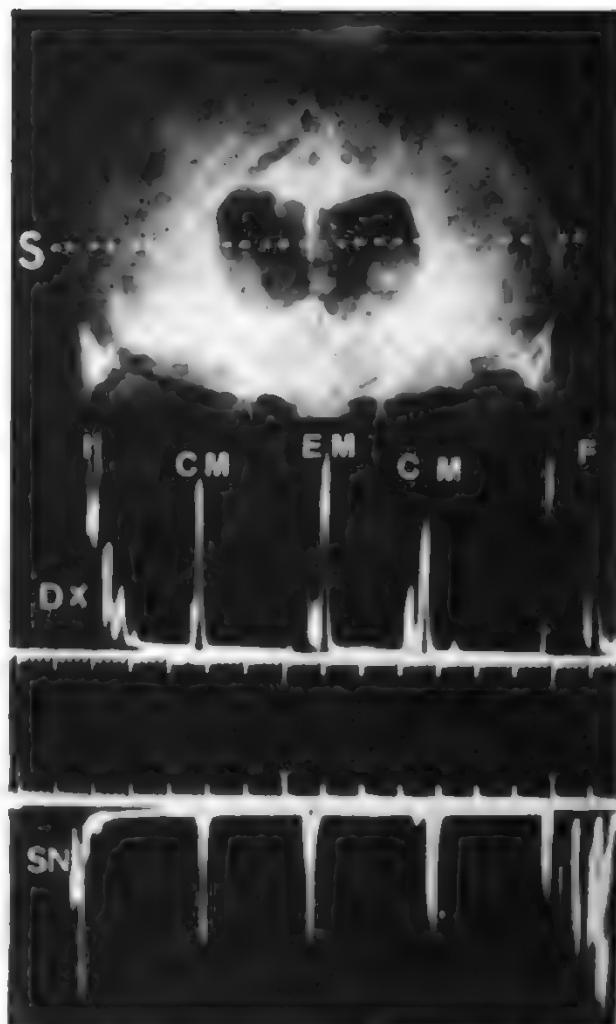


Fig. 10. Quadri ventricolografici ed ecoencefalografici di un paziente con dilatazione dei ventricoli cerebrali. EM = eco mediana; CM = echi dalle pareti laterali della cella media; S = sonda.

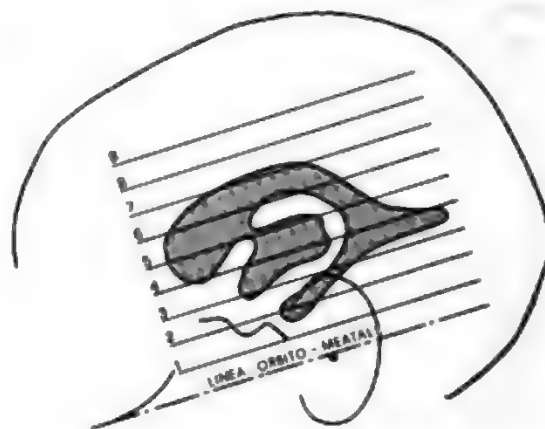


Fig. 11. Schema delle linee di scansione sovrapposte al profilo dei ventricoli cerebrali: la sonda viene spostata in direzione fronto-occipitale. I numeri indicano la distanza in cm dalla linea orbito-meatale.

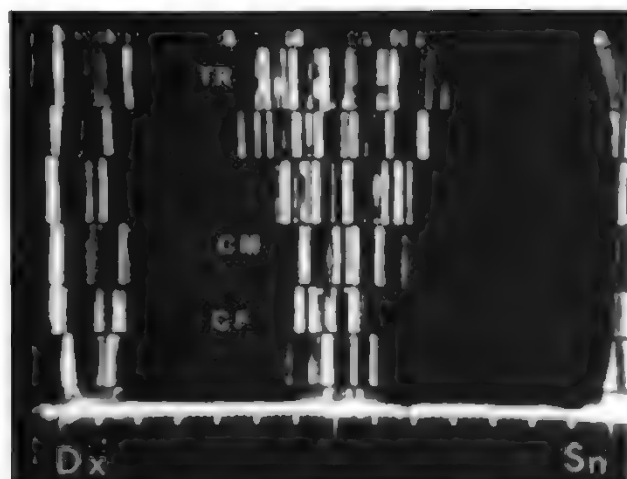


Fig. 12. Ecoencefalogramma «B-scan» ottenuto da un soggetto normale con scansione lungo una linea a 6-7 cm sopra la linea orbito-meatale. Si nota la caratteristica forma trapezoidale dell'immagine ecografica centrale la cui metà inferiore corrisponde al lume della parte posteriore dei corni frontali (CF) e delle celle medie (CM) e la metà superiore al lume dei trigoni collaterali (TR) dei due ventricoli laterali.

riesce agevole riconoscere in un ecoencefalogramma «A-mode», fra i vari echi, quelli riflessi dalle diverse strutture, normali e patologiche, si è ricorsi ad un affinamento della tecnica di registrazione che possa dare «immagini» e non soltanto «segnali».

Per mezzo di un'apparecchiatura applicata ad un rivelatore di ultrasuoni, è possibile registrare i tracciati ottenuti con una sonda spostata sul capo, lungo un dato percorso, che risulterà essere il lato dell'area dell'encefalo che viene esplorata con il fascio di ultrasuoni emessi dalla sonda (fig. 11). Da tutti i punti che formano la linea percorsa dalla sonda verranno registrati tanti tracciati, non più formati da deflessioni verticali («picchi»), ma da punti o linee più o meno brillanti a seconda del flusso di ultrasuoni riflessi. La somma di tali tracciati, che vengono a situarsi sullo schermo del tubo a raggi catodici in punti corrispondenti alle porzioni delle superfici riflettenti incontrate dall'asse della sonda, crea un'immagine tomografica dell'encefalo, che sarà di più facile interpretazione rispetto ai tracciati «A-mode» formati di picchi. Tale tecnica di registrazione e di rappresentazione, chiamata «B-scan», permette una migliore definizione della posizione delle strutture mediane, dell'ampiezza del 3° ventricolo e dei ventricoli laterali (fig. 12) e della presenza di un tumore o di una raccolta ematica intra o extraparenchimale (fig. 13).

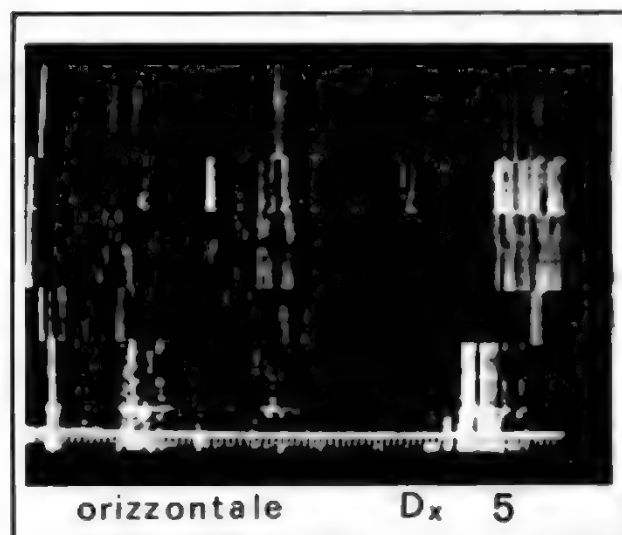
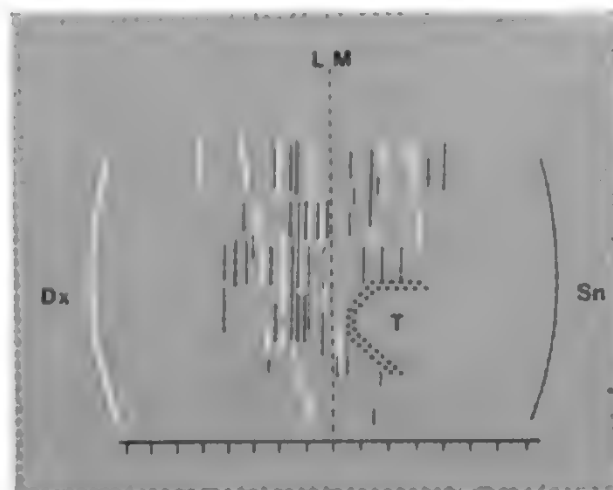
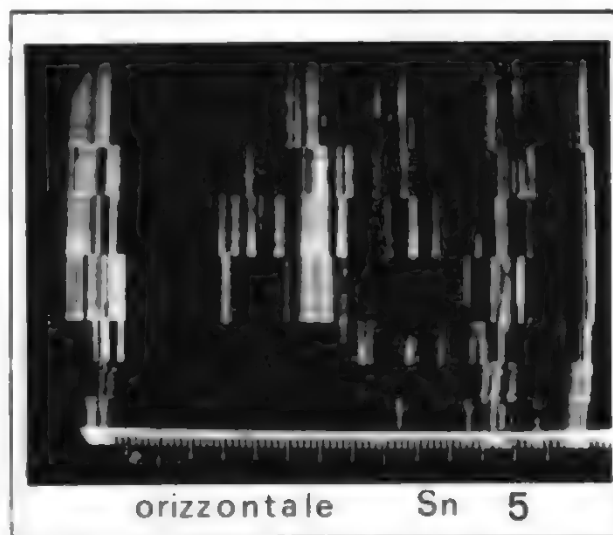


Fig. 13. In alto: ecoencefalogrammi registrati con scansione bilaterale su di un paziente portatore di un tumore cerebrale parietofrontale sinistro. A destra: con la sommazione grafica degli echi (ottenuta col metodo della sovrapposizione) si rivelano uno spostamento dei ventricoli laterali e un'area muta (T) indicante la presenza di un tumore.



ECOGRAFIA

Bibliografia

- Alvisi C., Daidone R. *et al.*, *L'ecoencefalografia*, 1967, Gaggi-Bologna.
Alvisi C., Valentini G., *Gazz. Sanitaria*, 1971, XX, 2, 62.
Ito K., Sugawara K. *et al.*, *Jap. Med. Ultrasonics*, 1966, 4, 1-2, 39.
Schiefer W., Kazner E., Kunze St., *Clinical Echoencephalography*, 1968, Springer, Berlin, Heidelberg, New York.

CARLO ALVISI

ECOGRAFIA OCULARE: v. ECOGRAFIA.

ECOLALIA

[lat. scient. *echolalia*, Romberg, 1853, comp. del gr. *êchô* 'eco' ■ *lalia* 'cicaleccio']. - F. *écholalie*. - I. *echolalia*. - T. *Echolalie*. - S. *ecolalia*.

Col termine ecolalia si definisce la ripetizione automatica di parole o frasi al di fuori di un contesto logico-significativo. La sollecitazione ad un siffatto comportamento avviene quindi su base imitativa, il più delle volte a corto circuito, in una condizione che non implica il coinvolgimento delle attività psichiche superiori e delle facoltà decisionali, anzi chiaramente in maniera autoctona e indipendente rispetto a queste. È notorio come l'automatismo imitativo ecolalico costituisca la modalità espressiva più tipica di alcune specie ornitologiche, in particolare del pappagallo. Da qui viene enucleata semiologicamente una modalità di risposta in alcune varietà cliniche della demenza presenile, in cui è stereotipatamente ripetuta la domanda, che prende appunto il nome di *sintomo del pappagallo*. In genere il comportamento ecolalico costituisce nell'evoluzione ontogenetica dell'uomo una tappa obbligata nello sviluppo del linguaggio. Dopo il periodo della lallazione, nella fase in cui il bambino comincia a pronunciare i primi fonemi sotto sollecitazione di comportamenti linguistici indotti dai genitori, l'e. rappresenta una precipua modalità di apprendimento del linguaggio che si svolge nell'ambito di moduli comportamentali imitativi altamente efficienti in senso pragmatico ed utili sul piano dell'economia psicologica; nel contempo l'e. si pone come un processo di apprendimento estremamente impregnante le strutture basali del comportamento umano in quanto strettamente correlato a quegli aspetti ludici che costituiscono le prime e più significative modalità espressive del bambino. Il periodo ecolalico dell'evoluzione del linguaggio è limitato nel tempo ■ non lascia tracce nel prosieguo dello sviluppo, salvo a permanere o a riapparire in condizioni somatopatologiche e psicopatologiche ben precise. Una permanenza del comportamento ecolalico al di là di questa particolare fase dell'evoluzione linguistica, fase che, grosso modo, si delinea nel tempo tra i 7-8 mesi e i 2-3 anni di età, può essere indice di un ritardo nello sviluppo psicolinguistico del bambino, ritardo che può riconoscere fondamenti esclusivamente psicologici (estrema dipendenza dalla madre, gravi frustrazioni ambientali o persistenti situazioni di carenza affettiva) oppure cause organiche che nel corso dello sviluppo embriofetale ovvero nei momenti pre- neo- o postnatali hanno colpito determinate strutture encefaliche deputate elettivamente alle funzioni dell'apprendimento del linguaggio. Talora, come nella sindrome di Heller, che è costituita da una *regressio mentis* instaurantesi nella prima infanzia (in genere tra i 5 e i 10 anni di età) con il significato di una vera e propria forma di demenza degenerativa idiopatica, si assiste ad un progressivo depauperamento di comportamenti linguistici già compiutamente evoluti fino al permanere di frammentari moduli espressivi verbali che si estrinsecano con le modalità iterative ed imitativamente scarnificate dell'e. Anche in altre forme demenziali idiopatiche dell'età adulta, soprattutto nelle demenze presenili tipo Pick, l'e. si pone come

uno dei sintomi cardinali di un linguaggio che va progressivamente acquisendo le qualità degli automatismi monotipici paleocinetici: a questo punto frequentemente l'automatismo monotipico investe anche altri ambiti comportamentali quali quello espressivo mimico e gestuale. Al di fuori di queste condizioni somatopatologiche, abbastanza rare, dell'età infantile e di quella adulta, il comportamento ecolalico può rinvenirsi in particolari situazioni di vita che implicano la messa in attività di meccanismi psicologici primordiali ovvero la emergenza di segmenti comportamentali a chiara significazione psicopatologica. Nella prima eventualità si tratta in parte di meccanismi isteriformi come nell'ecoprassia e nell'e. dei primitivi (l'automatismo gestuale e linguistico è detto dai malesi *latah* e da certe popolazioni della Siberia *miryachit*; v. ETNOPSI-CHIATRIA), e in parte di un'incapacità a liberarsi di una rappresentazione altamente dominante nel campo coscienziale e insieme radicalmente escludente ogni altra possibilità esperienziale, così che in luogo di una risposta è ripetuta la domanda e in luogo di un'altra azione viene imitato quanto già avvenuto, come accade appunto in certi stati crepuscolari psicogeni orientati e finalizzati al perseguimento di determinati obiettivi più o meno inconsci. La seconda eventualità abbraccia la vasta gamma della psicopatologia delle condotte schizofreniche; i fenomeni di automatismo imitativo della schizofrenia sono stati intesi dalla psichiatria classica, funzionalistica e organicistica, quali manifestazioni, sul piano fisicalistico, del processo di isolamento e di autonomizzazione di una pulsione generale imitativa e quale espressione, sul piano funzionalistico, della perdita del senso soggettivo dell'Io e della convinzione della magica dipendenza dalla volontà altrui. L'impostazione latamente antropologica nel campo delle manifestazioni psicopatologiche riconduce invece i comportamenti imitativi linguistici e gestuali dello schizofrenico a modalità espressive particolari della sua condizione autistica. Qui si assiste prima ad un ritiro dal mondo e quindi ad un rifiuto delle relazioni intersoggettive, rifiuto che inevitabilmente comporta l'assunzione da parte del paziente di moduli comportamentali che bloccano e congelano la comunicazione interumana come tentativo insieme di difesa da un mondo che non è più il suo mondo e come inane sforzo di ristrutturazione di una nuova modalità di esistere che prescinde dalla relazionalità.

ANTONIO CASTELLANI

ECOLOGIA

F. *écologie*. - I. *ecology*. - T. *Oekologie*. - S. *ecologia*.

SOMMARIO

Definizione e classificazione (col. 760). - Distribuzione delle specie (col. 761). - Condizioni di esistenza (col. 762). - Sinecologia (col. 763). - Catene di nutrizione nei sistemi ecologici (col. 765). - Uomo e ambiente. Ecologia applicata (col. 767).

Definizione e classificazione

L'ecologia è quella branca della biologia che studia i rapporti tra gli organismi ■ il loro ambiente (gr. *oikos* 'abitazione'; v. anche: AMBIENTE BIOLOGICO), concepito, quest'ultimo, sia come il complesso dei fattori fisici esterni che agiscono sui viventi, sia come l'insieme dei viventi stessi.

Il termine e. (nella forma lat. scient. *oecologia*) fu coniato nel 1866 da E. Haeckel, ma la scienza ecologica, come disciplina organica, ha origini più recenti, essendo stata posta su basi moderne intorno al 1900.

L'e. è scienza di sintesi, essendo numerosi e spesso assai stretti i suoi rapporti con altre discipline, sia fondamen-

tali che applicate. Essa si avvale, oltre che dei classici metodi basati su osservazioni in natura, anche delle più raffinate tecniche d'indagine sperimentale. Viene distinta in *autoecologia* e *sinecologia*. L'autoecologia studia i rapporti di ciascuna specie con l'ambiente fisico e biotico circostante. Nell'approccio autoecologico, che in pratica si applica a livello dei singoli individui, particolare attenzione viene rivolta alla conoscenza dei cicli biologici delle varie specie, o del comportamento individuale quale mezzo di adattamento all'ambiente. La sinecologia studia invece raggruppamenti di organismi associati a formare unità di livello più o meno complesso, come le popolazioni e le comunità, e le modalità della loro partecipazione alla vita della più elevata e comprensiva unità ecologica: l'*ecosistema* (cioè quella fondamentale unità dinamica che include sia gli organismi, inseriti nelle rispettive comunità, sia l'ambiente non vivente; le proprietà della componente biologica e di quella fisica di un ecosistema interagiscono spesso in maniera assai complessa).

Altre suddivisioni si basano sul tipo di ambiente o *habitat*. Un'utile divisione è, ad es., quella in *e. marina*, *e. delle acque dolci* ed *e. terrestre*.

Distribuzione delle specie

Accanto a specie largamente diffuse sul nostro pianeta, ne esistono altre la cui *area di distribuzione* è, per vari motivi, piuttosto limitata. Una specie, originatasi in un determinato *centro di dispersione*, potrà diffondersi in maggiore o minor misura in dipendenza sia del tipo di ostacoli fisici o biologici che incontrerà durante la sua espansione, sia delle capacità intrinseche di cui è dotata per superare tali ostacoli, e quindi colonizzare ambienti diversi.

Nell'ambito della sua area di distribuzione, una specie vive in un determinato *habitat*, ad es. il mare se si tratta di una specie marina. La specie potrà inoltre far parte di una *comunità* o *biocenosi* (cioè un raggruppamento di popolazioni di specie animali e vegetali diverse, con rapporti di interdipendenza, occupanti assieme una data area o *biotopo*) e, insieme con la propria comunità, essere inserita in un particolare ecosistema.

Un importante concetto, introdotto dall'ecologo inglese Charles Elton, è infine quello di *nicchia ecologica*; con questo termine viene definita la posizione funzionale di un organismo nella sua comunità o nel suo ecosistema, cioè le attività che esso esplica, con particolare riferimento al tipo di alimentazione, alle sue fonti energetiche, al suo tasso metabolico e di accrescimento. Per una più completa definizione della nicchia ecologica di un organismo sarà anche opportuno conoscere gli effetti che esso esercita sugli altri organismi con cui viene in contatto, e la portata complessiva della sua influenza sull'ecosistema del quale fa parte. In altri termini, la nicchia ecologica di un organismo è data dall'insieme delle sue relazioni con l'ambiente fisico e biotico che lo circonda.

Ciascuna specie occupa una sua particolare nicchia. Quanto minore è l'affinità sistematica tra le diverse specie, tanto più dissimili saranno le loro nicchie ecologiche. Ne deriva che tra specie appartenenti a gruppi sistematici diversi, e pertanto aventi differenti esigenze alimentari, differenti rapporti con il substrato, etc., non vi sarà competizione, ma si stabiliranno piuttosto rapporti reciproci vantaggiosi che assicureranno all'ecosistema di cui le specie stesse fanno parte condizioni di armonico equilibrio. Tra specie filogeneticamente affini e che, a causa della somiglianza dei loro adattamenti morfologici e fisiologici all'ambiente, avranno nicchie ecologiche affini, si stabiliranno invece rapporti competitivi spesso di una tale intensità che la loro coesistenza potrà risultarne compromessa. In defi-

nitiva, nella maggior parte dei casi, specie affini non possono condividere, nello stesso *habitat*, la stessa nicchia. Tale principio (*principio dell'esclusione competitiva*, o di Gause) ha una vasta base sperimentale e di osservazione.

Si possono distinguere una nicchia ecologica *potenziale* e una *reale*. La prima corrisponde all'espansione massima che la specie può raggiungere quando siano assicurate le condizioni ambientali necessarie e in assenza di qualsiasi pressione da parte di altre specie. La seconda corrisponde alla porzione della nicchia potenziale che è effettivamente occupata nel biotopo.

Spesso, alla corretta descrizione della nicchia ecologica di una specie si oppongono complicazioni di vario tipo. Può accadere, ad es., che una medesima specie occupi, in differenti regioni, nicchie dissimili. Oppure, quando si tratti di una specie il cui ciclo biologico è composto di più stadi, può darsi il caso che l'organismo occupi, in tempi successivi, nicchie diverse. Si consideri la grande differenza che esiste tra la nicchia ecologica di una zanzara allo stadio di larva e quella di una zanzara adulta, o di certe tenie che nei primi stadi di sviluppo conducono vita libera e successivamente vita parassitaria, spesso passando attraverso più ospiti intermedi prima di raggiungere l'ospite definitivo.

Condizioni di esistenza

La vita e la diffusione di una specie sono consentite solo se sussistono particolari condizioni ambientali (*condizioni di esistenza*). Sul nostro pianeta è estremamente raro il caso dell'assenza totale di condizioni che permettano una qualsiasi, sia pure specializzatissima, forma di vita; si trovano tuttavia aree dove, ad es., manca ogni traccia di vita animale (*spazi azoici*). Le acque soprasalate del Mar Morto, certe vette di alta montagna dove l'aria è estremamente rarefatta, il fondo privo di ossigeno di certi laghi e mari offrono esempi di spazi azoici.

Le esigenze delle varie specie rispetto alle condizioni ambientali possono essere sensibilmente diverse. Alcune specie, in maggior misura di altre, sono in grado di svolgere le loro attività essenziali in condizioni che si discostano da quelle ottimali: più o meno grande sarà di conseguenza la loro *valenza ecologica* (Hesse). Gli organismi hanno a disposizione vari mezzi di difesa rispetto al sopraggiungere di condizioni ambientali sfavorevoli. Tra questi ricorderemo: la sospensione temporanea delle attività vitali (*vita latente*, mediante disidratazione e incistamento, osservata ad es. in alcuni Protozoi e Rotiferi); la formazione di stadi resistenti, come le *gemmule* di certe spugne d'acqua dolce; la sospensione dello sviluppo dell'uovo (*diapausa*) che permette a molti Insetti di svernare; il *letargo* dei Mammiferi ibernanti (orso, marmotta), con passaggio dall'omeotermia all'eterotermia. Altri organismi sfuggono alle condizioni avverse stagionali migrando alla ricerca di aree che offrano nutrimento o condizioni adeguate per la riproduzione.

Un organismo, per accrescersi e riprodursi, dovrà innanzitutto disporre delle sostanze necessarie per il suo metabolismo energetico e costruttivo. Nel caso dei vegetali autotrofi tali sostanze sono inorganiche, mentre per gli animali il nutrimento è essenzialmente organico. Un organismo inoltre deve vivere entro determinati *limiti di tolleranza*, cioè tra un massimo e un minimo per ciascun fattore dell'ambiente (*legge della tolleranza*, Shelford, 1913). Qualsiasi condizione che, avvicinandosi ai limiti di tolleranza o superandoli, eserciti un'azione di controllo sulla presenza e sul successo di un organismo, o di un gruppo di organismi, in un determinato *habitat*, prende il nome di *fattore limitante*. Oltre che dalla legge della

tolleranza, il concetto di fattore limitante deriva anche dalla *legge del minimo*, in origine enunciata da J. Liebig (1840) per le piante, nei seguenti termini: « La crescita di una pianta dipende dalla sostanza nutritizia che ad essa viene somministrata nella quantità minima ». Vari AA. hanno tentato di riformulare tale principio in modo da includere altri fattori oltre quelli nutritizi. Sembra tuttavia preferibile limitare il concetto del *minimo* ai fattori chimici necessari per l'organismo, e includere altri fattori (ad es. quelli fisici) nella legge della tolleranza.

La conoscenza dei limiti di tolleranza di numerose specie di animali e vegetali ha permesso di capire molte delle cause che regolano la distribuzione e l'abbondanza degli organismi in natura. È chiaro tuttavia che per comprendere a pieno l'e. di una specie è necessario conoscere tutti i fattori del suo ambiente biologico, da quelli fisiologici (temperatura, luce, presenza d'acqua, gas atmosferici, sostanze inorganiche, etc.) a quelli biologici (relazioni fra animali e animali, animali e piante, piante e piante) a quelli strettamente umani che sempre più incidono sugli equilibri ecologici. Per una trattazione completa delle caratteristiche degli ambienti biologici v. AMBIENTE BIOLOGICO.

Sinecologia

Gli aspetti più caratteristici dell'e. come disciplina autonoma sono quelli che prendono in considerazione l'organizzazione di gruppi di organismi a vari livelli. Un primo fondamentale raggruppamento è la *popolazione*, cioè un complesso di individui della stessa specie, definito e limitato nel tempo e nello spazio. La popolazione è un'entità reale essendo dotata di proprietà addizionali rispetto a quelle dei singoli individui che la compongono. La popolazione ha caratteristiche simili a quelle di un organismo, in quanto si accresce, si differenzia e per un tempo più o meno lungo può conservare inalterata una sua ben definita organizzazione e struttura. Deve essere descritta in termini di alcuni suoi attributi essenziali, quali per es. la densità, la natalità, la mortalità e la composizione in classi di età.

La *densità* viene generalmente espressa dal numero di individui per unità di superficie o volume, ma in molti casi, quando per es. a causa di cambiamenti nelle dimensioni della popolazione la densità per unità di spazio diviene difficilmente misurabile, è preferibile fare uso di indici di abbondanza relativa.

La conoscenza di parametri come la natalità e la mortalità permette di valutare le proprietà dinamiche di una popolazione, cioè i suoi cambiamenti nel tempo. La *natalità* (ΔN_n) è la produzione di nuovi individui nella popolazione; la sua misura contribuisce a caratterizzare la capacità intrinseca di una popolazione di accrescersi numericamente. Generalmente viene riferita al tempo $\left(\frac{\Delta N_n}{\Delta t} \right)$.

La *mortalità* si riferisce alle perdite che si verificano in una popolazione e, come la natalità, viene espressa dal numero degli individui che muoiono entro un determinato periodo di tempo.

La natalità e la mortalità sono influenzate dalla *distribuzione delle classi di età*. Infatti la mortalità fa risentire i suoi effetti particolarmente nelle classi di età più avanzate, e il periodo riproduttivo è di norma limitato alle classi di età intermedie. In generale, una popolazione in condizioni stazionarie presenterà una distribuzione delle classi di età piuttosto regolare, mentre popolazioni in via di espansione oppure in declino conterranno, rispettivamente, maggiori proporzioni di individui giovani o di individui di età avanzata. Nel considerare gli effetti eser-

citati sulla natalità e sulla mortalità di una popolazione dalla sua composizione in classi di età, occorre tenere conto della durata relativa delle tre *età ecologiche*: *pre-riproduttiva*, *riproduttiva* e *postriproduttiva*, che possono variare sensibilmente nelle diverse specie animali e vegetali (v. anche: DEMOGRAFIA).

La conoscenza dei tre parametri sopra illustrati e dei loro effetti combinati permette di definire le proprietà e la capacità di accrescersi di una popolazione (v. ACCRESCIMENTO; ASSOCIAZIONI BIOLOGICHE). In un ambiente ideale che non ponga alcuna limitazione, la popolazione tenderà ad accrescersi con modalità che saranno determinate esclusivamente dal *potenziale riproduttivo* (o *potenziale biotico*) dei suoi componenti, cioè dalla loro capacità intrinseca di riprodursi, sopravvivere ed aumentare di numero. In pratica il potenziale biotico non si attua mai perché contrastato dai fattori limitanti dell'ambiente, il cui insieme viene perciò definito come *resistenza ambientale*.

Un'altra importante proprietà delle popolazioni è la loro tendenza a subire fluttuazioni numeriche nel tempo. Le fluttuazioni possono dipendere sia da cambiamenti periodici dell'ambiente fisico (per lo più cambiamenti stagionali), sia da fattori inerenti alle proprietà dinamiche della popolazione: spesso hanno una funzione importante le interazioni di tipo competitivo, parassitario o di predazione. Il caso delle oscillazioni che si verificano in un sistema costituito da una singola specie di predatore e da una singola specie predata è stato trattato matematicamente da Volterra, Lotka e Gause. I risultati di un esperimento dimostrativo sono riportati nella fig. 1. Le oscillazioni possono avere luogo anche se l'ambiente fisico rimane costante. Il significato di altre fluttuazioni cicliche non correlabili con variazioni dell'ambiente esterno (per es. nei suoi fattori fisici o nella sua disponibilità di alimento) rimane oscuro.

I fattori che, come per es. quelli climatici, agiscono sulla popolazione indipendentemente dall'entità numerica della popolazione stessa, si dicono *indipendenti dalla densità*. I fattori biotici, quali per es. quelli di competizione tra organismi della stessa specie o di specie diverse, sono per lo più *dipendenti dalla densità*.

Un importante fattore biotico consiste nell'*effetto di gruppo*: con questo termine vengono indicate le modificazioni che intervengono quando animali della stessa specie sono riuniti in gruppi di due o più individui. Tale effetto, su cui si basa il « principio della popolazione minima », si manifesta in numerose specie che possono riprodursi normalmente solo quando sono rappresentate da popolazioni sufficientemente grandi. Se però l'ambiente è sovrappopolato, si determina il cosiddetto *effetto di massa*, che per lo più ha conseguenze negative.

Nell'e. delle popolazioni una parte fondamentale è sostenuta dai fenomeni di interazione tra organismi appartenenti a specie diverse. I tipi più significativi di interazione tra due specie e i loro effetti sulla sopravvivenza e l'accrescimento delle rispettive popolazioni, A e B, sono riportati nella tab. I, nella quale il segno 0 indica l'assenza di effetti, il segno + un effetto favorevole e il segno - un effetto sfavorevole. Di particolare importanza per l'equilibrio del sistema sono la competizione e le interazioni negative come la predazione e il parassitismo. Due specie possono competere per l'alimento, per lo spazio, per la luce e per altri fattori dell'ambiente. La teoria della competizione si basa largamente sulle equazioni che Volterra e Lotka, nel 1925, hanno proposto come modelli. I primi esperimenti miranti a chiarire il problema dei rapporti di competizione tra più specie occupanti la stessa nicchia sono stati eseguiti da Gause, al cui principio si è già accennato sopra.

TAB. 1. ALCUNI TIPI D'INTERAZIONE TRA DUE SPECIE E LORO EFFETTI SULLA SOPRAVVIVENZA E L'ACCRESIMENTO DELLE RISPETTIVE POPOLAZIONI (da Odum, 1963, modificata)

Tipo d'interazione	Specie separate		Specie riunite		Effetto dell'interazione
	A	B	A	B	
1. Neutralismo (A e B indipendenti)	0	0	0	0	Nessun effetto
2. Competizione (A e B sono specie competitive)	0	0	—	—	La popolazione meno favorita è eliminata dalla nicchia
3. Mutualismo (A e B vivono in simbiosi)	—	—	+	+	L'interazione è obbligatoria
4. Cooperazione (o facilitazione)	0	0	+	+	L'associazione è favorevole ma non obbligatoria
5. Commensalismo (A commensale di B)	—	0	+	0	L'associazione è obbligatoria per A; B non risente alcun effetto
6. Parassitismo (A parassita, B ospite)	—	0	+	—	L'interazione è obbligatoria per A; B è inibita
7. Predazione (A predatore, B preda)	—	0	+	—	L'interazione è obbligatoria per A; B è inibita

Il parassitismo e la predazione, decisamente nocivi a livello individuale, possono tuttavia avere una funzione positiva a livello della popolazione; in certi casi, infatti, cooperano al mantenimento dell'equilibrio nel sistema in cui si manifestano (*equilibrio biologico*): talora l'uomo se ne avvale come di mezzi per ristabilire un equilibrio turbato, per es., dall'invasione di un parassita dannoso all'agricoltura.

La sinecologia può avere come oggetto di studio anche livelli di integrazione superiori a quello della popolazione. Alcuni tra i più importanti concetti relativi alla struttura e alle vicende delle comunità e precisamente i concetti di *dominanza*, *successione*, *climax*, *stratificazione* e *periodicità*, sono stati illustrati nella voce ASSOCIAZIONI BIOLOGICHE.

Catene di nutrizione nei sistemi ecologici

L'ecosistema, con le sue componenti fisiche e biotiche, rappresenta l'unità funzionale fondamentale in ecologia. È caratterizzato dal fatto che tra la parte vivente e la parte non vivente da cui è costituito avvengono scambi di materiali e trasferimenti di energia. In un ecosistema si distinguono quattro costituenti essenziali: 1) i materiali inorganici e organici non viventi; 2) gli organismi produttori, per lo più piante verdi, capaci di fissare l'energia solare e di utilizzarla per la sintesi di sostanze organiche a partire da sostanze inorganiche semplici; 3) gli organismi consumatori, per la maggior parte animali che richiedono nutrimento organico già sintetizzato dagli organismi produttori; 4) gli organismi decompositori, principalmente batteri e funghi eterotrofi, i quali utilizzano per il loro metabolismo alcuni prodotti della decomposizione di organismi

morti, da essi stessi effettuata, e rimettono a disposizione degli organismi produttori le sostanze semplici necessarie a questi ultimi. Un buon esempio di ecosistema è rappresentato da un lago (fig. 2).

È propria degli ecosistemi la tendenza verso una condizione di stabilità in cui, come si è detto, la materia organica prodotta dagli organismi autotrofi viene decomposta da quelli eterotrofi e per opera di altri processi ossidativi. È conseguenza implicita di tale tendenza il fatto che in una situazione ambientale alla quale è difficile adattarsi si troveranno poche specie che, per essere dotate di più elevate capacità adattative, saranno rappresentate da popolazioni le più numerose possibili e tenderanno a massimizzare il flusso energetico attraverso il sistema. Esempi di tali difficili *habitat* sono dati dalle regioni artiche o da lagune salmastre. D'altra parte, un ambiente relativamente favorevole potrà ospitare una grande varietà di specie, ciascuna specializzata nell'utilizzazione di una nicchia ecologica particolarmente ristretta, dalla quale verranno esclusi eventuali competitori. Questa situazione è esemplificata dalla foresta pluviale tropicale o dalle barriere coralline, ambienti nei quali il flusso di energia viene ripartito tra numerose specie, e il numero medio di individui per specie è pertanto relativamente piccolo.

I processi di circolazione degli elementi chimici secondo vie particolari attraverso l'ambiente abiotico e gli organismi prendono il nome di *cicli biogeochimici* (ciclo dell'azoto [v.], del fosforo, etc.).

I fenomeni della vita in generale, e della vita che si svolge in un ecosistema in particolare, sono accompagnati da trasformazioni di energia, la cui principale sorgente è costituita dalla radiazione solare. L'alimento che deriva dall'attività fotosintetica delle piante verdi contiene energia potenziale, che si trasforma in altri tipi di energia nel corso dell'utilizzazione dell'alimento stesso da parte degli organismi. I trasferimenti di energia attraverso vari orga-

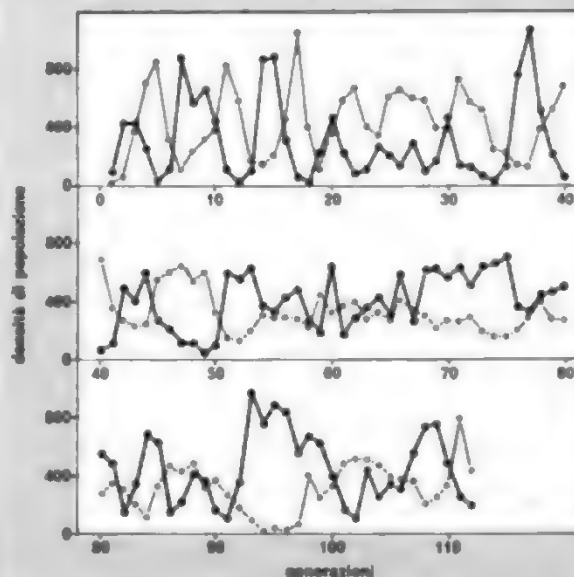


Fig. 1. Fluttuazioni della densità, osservate nel corso di 110 generazioni successive, in popolazioni costituite da un ospite (linea grigia) e un parassita (linea nera) in condizioni ambientali costanti. L'ospite è il curculionide *Callosobruchus chinensis*, il parassita la vespa *Heterospilus prosopidis*, le cui larve parasitano le larve della prima specie. (Da Odum, ridisegnata).

nismi costituiscono le cosiddette *catene di nutrizione*, che consistono di 4 o 5 passaggi principali. Durante ciascun passaggio una quantità relativamente grande di energia potenziale è perduta come calore.

Ogni comunità possiede una *struttura trofica* sua propria, che può essere descritta sia come *biomassa* (numero totale o peso secco degli organismi presenti per unità di spazio e di tempo), sia come quantità di energia fissata in corrispondenza dei diversi livelli trofici. La struttura trofica viene rappresentata graficamente mediante le cosiddette *piramidi ecologiche*, la cui base corrisponde al livello degli organismi produttori a cui si sovrappongono, sino al vertice, gli altri livelli. Le piramidi ecologiche più frequentemente usate sono la *piramide dei numeri*, la *piramide della biomassa* e la *piramide di energia*. I primi due tipi di piramide illustrano alcune proprietà statiche del sistema, ma sono assai poco rappresentativi delle sue proprietà dinamiche. Sotto questo aspetto sono molto più efficaci le piramidi di energia, che forniscono una rappresentazione adeguata della natura funzionale della comunità in seno al suo ecosistema.

La quantità di energia accumulata, ad opera degli organismi produttori autotrofi, sotto forma di sostanze organiche viene indicata come *produzione primaria*. Trattandosi del primo anello della catena alimentare, il suo studio riveste grande importanza. I valori di tale produzione vengono generalmente espressi in quantità di sostanza organica prodotta per unità di spazio e di tempo (per es., g/m²/giorno, fig. 3).

L'accumulo di energia ai livelli trofici degli organismi consumatori e decompositori, con progressiva diminuzione nei successivi livelli, viene detto *produzione secondaria*.

La produzione potenziale, cioè quella ottenibile in condizioni ottimali e anch'essa relativa ai vari livelli di un ecosistema, prende il nome di *produttività*.

I metodi per la misura della produzione e della produttività sono diversi a seconda del livello considerato: per stimare l'intensità con la quale si effettua la produzione primaria, i metodi oggi più usati consistono nella valutazione dell'attività fotosintetica, misurando il contenuto di clorofilla, oppure la quantità di ossigeno prodotto o di anidride carbonica incorporata. Per tali stime si ricorre frequentemente all'impiego di isotopi radioattivi.

Uomo e ambiente. Ecologia applicata

Oltre agli aspetti puramente teorici sin qui illustrati, l'e. ha numerose applicazioni che contribuiscono al benessere della società umana.

Tra i problemi di e. applicata il più attuale è quello del mantenimento degli equilibri naturali, gravemente minacciati dall'incremento della popolazione e dal progresso tecnologico. Sino a tempi relativamente recenti la popolazione del mondo era tenuta sotto controllo da un'elevata mortalità che tendeva a controbilanciare l'alta fertilità. Oggi il tasso di mortalità è diminuito in misura notevole, mentre la fertilità si è ridotta solo in misura minima. Ne deriva che se si vuole limitare l'accrescimento della popolazione mondiale tenendo basso il tasso di mortalità è indispensabile ridurre il tasso di fertilità. È questo uno dei più importanti problemi di e. umana, che non ha ancora trovato un'adeguata soluzione.

L'atmosfera, l'idrosfera, la biosfera e gli strati superficiali della litosfera terrestre costituiscono una *ecosfera* entro la quale il cambiamento di una componente può indurre alterazioni in tutte le altre. La sopravvivenza della specie umana potrà, in ultima analisi, dipendere dal nostro grado di conoscenza delle leggi che regolano il funzionamento dell'ecosfera. L'inadeguata preparazione ecologica da un

lato e l'inosservanza di principi già noti e di provata validità dall'altro fanno sì che l'uomo stia danneggiando il proprio pianeta in diversi modi. Particolarmente gravi sono, a questo proposito, gli effetti dell'inquinamento ambientale. I prodotti dell'erosione, di scarichi urbani e industriali, l'uso di pesticidi, etc., inquinano l'ambiente da lungo tempo, ma le conseguenze stanno diventando più gravi al giorno d'oggi per la concomitanza di un eccezionale incremento della popolazione umana. Alcuni pesticidi, come ad es. il DDT, sono diventati quasi un normale costituente del nostro ambiente, al punto tale che essi possono rinvenirsi persino nel grasso dei pinguini antartici.

L'inquinamento da radioisotopi è un altro preoccupante problema attuale, che vale anche a dare un'idea di come l'uomo d'oggi abbia modificato il suo *habitat* senza tenere conto dei possibili effetti che certi suoi interventi possono esercitare sugli ecosistemi. Negli ultimi 20 anni enormi quantità di materiale radioattivo sono cadute sulla Terra. Il reperto di alte concentrazioni del radioisotopo ⁶⁰Co in molluschi bivalvi, 2 anni dopo la contaminazione dell'acqua per *fall out*, può essere istruttivo per i seguenti motivi. Innanzitutto questo isotopo non è un prodotto della fissione nucleare, per cui diviene necessario prendere in considerazione tutte le possibili interazioni dei materiali radioattivi con altre componenti dell'ambiente. In secondo luogo, viene così messa in evidenza la capacità che ha un organismo di assumere una sostanza chimica non naturale da un mezzo dove essa è estremamente diluita e di concentrarla sino a livelli di elevata pericolosità. Si è stabilito che la concentrazione biologica di nuovi materiali può essere tra i fattori responsabili del danno che i pesticidi provocano nelle specie animali e vegetali, per cui s'impone una chiara e completa conoscenza delle catene alimentari di un ecosistema prima di esporlo a contaminazioni di qualsiasi tipo.

Un recente interessante sviluppo della scienza che studia i rapporti tra l'uomo e l'ambiente è dato dall'applicazione dei principi ecologici all'epidemiologia. L'uomo, come altre specie animali, deve adattarsi anche agli altri organismi che con esso convivono. Lo stabilirsi di questi rapporti può essere sensibilmente influenzato dall'ambiente fisico e quindi, spesso, dalla posizione geografica della comunità umana considerata. Tra l'ospite uomo e il parassita virulento (protozoo, batterio, virus) si stabilisce quasi sempre, dopo un certo tempo di coesistenza, una condizione di equilibrio biologico. I fattori ereditari e un'attiva selezione naturale non sono elementi estranei al processo che conduce al raggiungimento di tale equilibrio. Lo stesso concetto di virulenza va quindi ridefinito in termini di *rapporti ospite-parassita*. Il *Plasmodium falciparum*, ad es., possiede caratteristiche che lo rendono estremamente virulento per la maggior parte della popolazione umana. Tuttavia esso provoca una forma di malaria attenuata nei negri che abitano le foreste della Nuova Guinea. Oltre il 90% di questi negri contraggono la malattia, ma la mortalità infantile per la malaria è praticamente nulla, e nella grande maggioranza degli adulti il parassita è presente nel sangue senza che vi sia splenomegalia. Questa situazione si spiega ammettendo che i negri della Nuova Guinea hanno subito la loro evoluzione biologica rimanendo in contatto costante con il plasmodio. L'infezione diffusa costituisce una forza selettiva la quale, favorendo l'insorgere di una resistenza genetica, rende possibile la coesistenza tra l'ospite e il parassita senza che quest'ultimo abbia perso la sua virulenza. In altre situazioni epidemiologiche, tuttavia, la condizione di equilibrio tra l'ospite e il parassita è raggiunta attraverso un'attenuazione gene-

Fig. 2. Rappresentazione schematica di un ecosistema lacustre. Sono illustrati alcuni tra i più importanti livelli dell'ecosistema. I materiali non viventi, costituiti dalle sostanze organiche ed inorganiche presenti nel fondo o in soluzione nell'acqua (1), vengono utilizzati principalmente dalla vegetazione costiera (2) e dalle alghe costituenti il fitoplancton (2A), organismi che svolgono attività fotosintetica (produttori). Delle piante si nutrono gli organismi erbivori, qui rappresentati da insetti fitofagi (3) e dagli animali che fanno parte dello zooplancton (3A) (consumatori). Alcuni pesci (3B) si nutrono di plancton. Sono poi illustrati altri consumatori, come certi insetti e pesci carnivori (4), e infine i microrganismi decomponenti (5) i quali mineralizzano i materiali organici, provvedendo così a rimmetterli sotto forma di sostanza inorganica, a disposizione della vita vegetale. (Da Odum, Platt e altre fonti, modificata).



tica della virulenza. È noto inoltre che alcuni fattori fisici dell'ambiente possono influenzare questi rapporti. Ad es., una differenza di temperatura dell'ordine di appena 2 °C può provocare la selezione di mutanti virulenti o avirulenti nel virus della poliomielite.

Per i suddetti motivi, quando una comunità umana viene per la prima volta in contatto con un agente patogeno, è assai probabile che i normali meccanismi di resistenza siano di scarso vantaggio, per cui l'infezione ben presto si manifesta in forma grave ed epidemica.

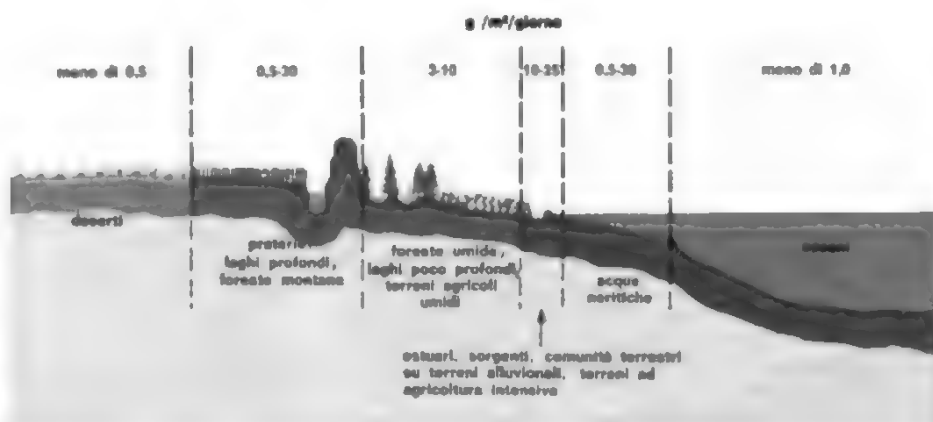
In definitiva, il tipo di rapporto esistente, in un deter-

minato momento, tra gli ospiti e i loro parassiti è il risultato di fattori diversi tra i quali vanno ricordati l'esperienza razziale trascorsa, l'adattamento genetico conseguito durante le vicende evolutive, i processi immunologici e le alterazioni, sia pure transitorie, che l'ambiente esterno e quello interno possono avere subite.

Altre applicazioni dell'e. hanno come fine più o meno immediato la conservazione delle risorse naturali. Ne ricordiamo alcune tra le più significative.

Se, ad es., una certa coltura agricola è minacciata dall'invasione di un insetto nocivo, l'ecologo deve poter for-

Fig. 3. Distribuzione della produzione primaria sulla Terra. (Da Odum, ridisegnata).



ECOLOGIA

nire i suggerimenti necessari per un razionale impiego di insetticidi il cui uso indiscriminato provocherebbe gravi e spesso irrimediabili turbamenti dell'equilibrio biologico. Un altro tipo di intervento è dato dalla cosiddetta *lotta biologica*, che consiste nell'introduzione di competitori naturali della specie che s'intende combattere. Spesso tale controllo deve essere accompagnato dal ricorso ad altre misure, quali la rotazione delle colture, la conservazione del suolo, etc.

Importanti applicazioni sono quelle che concernono il razionale sfruttamento delle risorse agrarie e forestali, o delle risorse ittiche nel mare e nelle acque interne tramite una razionale condotta dell'attività di pesca.

È infine compito dell'e. applicata la scelta delle misure miranti ad ottenere da un ecosistema la massima produzione possibile con la minima alterazione delle sue condizioni di equilibrio.

Bibliografia

- Allee W. C., Emerson A. E. et al., *Principles of Animal Ecology*, 1949, Saunders, Philadelphia.
Dajoz R., *Manuale di ecologia*, 1972, ISEDI, Milano.
D'Ancona U., *Trattato di zoologia*, 1966, UTET, Torino.
Naumov N. P., *The Ecology of Animals*, 1972, Univ. of Illinois Press, Urbana.
Odum E. P., *Fundamentals of Ecology*, 1963, Saunders, Philadelphia.

BRUNO BATTAGLIA

ECTASIA

F. ectasie. - I. ectasia. - T. Ektasie; Erweiterung. - S. ectasia.

Per ectasia s'intende la dilatazione diffusa (o l'espansione o la distensione), naturale o artificiale, di un dotto, un canale, un vaso o un organo cavo; non va confusa con l'aneurisma vascolare, dilatazione localizzata dei vasi, a etiologia e patogenesi ben differenti (v. sotto).

L'e. può verificarsi in tutti gli organi. Dei processi patologici per i quali più comunemente viene usato questo termine si citano i seguenti.

1) *E. senile dell'aorta*: dilatazione e allungamento, con lieve tortuosità, dovuti alla degenerazione del tessuto elastico; lo spessore della parete vasale appare diminuito, ma solo relativamente all'aumentato diametro; si nota anche una diminuzione dell'elasticità.

All'esame istologico si osserva un aumento delle fibre collagene rispetto alle fibre elastiche nella tunica media, con scomparsa quasi completa delle fibrocellule muscolari lisce. Le colorazioni istochimiche mostrano una deposizione progressiva di sali minerali, specialmente di calcio, senza che si arrivi però ai depositi grossolani dell'aterosclerosi, e l'accumulo di un materiale estraneo, detto sostanza cromotropa, espressione di aumentata polimerizzazione di mucopolisaccaridi, in prevalenza di quelli acidi e solforati.

L'aorta, pertanto, è ingrandita in maniera diffusa e in questo aspetto sta la differenza con l'aneurisma (v.), che è una dilatazione localizzata, per lo più eccentrica, di un tratto più o meno circoscritto di un vaso sanguigno e particolarmente di un'arteria.

2) *E. senile*: riconosce gli stessi fattori patogenetici ora menzionati e consiste in chiazze cutanee colorate, dovute a gomitolì di capillari o venule dilatati, in sede sottoepidermica.

3) *E. ipostatica*, che interessa un vaso, specie una vena (vena varicosa) nelle parti distali del corpo, per aumento della pressione idrostatica.

4) *E. aracniformi o teleangectasie a stella*, consistenti in gruppi di vasi sanguigni dilatati e raccolti in gomitolì o ramificati a stella. Si tratta principalmente di alterazioni congenite, quali ad es. l'angioma piano detto *naevus flam-*

meus e la malattia di Rendu-Weber-Osler (v. ANGIOMI; DISPLASIE VASCOLARI). Possono però svilupparsi anche nell'adulto per il concorso di fattori non congeniti, quali la cirrosi epatica, la gravidanza, l'ipertiroidismo.

5) *E. diffusa arteriosa*, termine con cui si indica anche l'aneurisma cirsoide (v. ANGIOBLASTICI TUMORI).

6) *E. ventriculi paradoxa*: consiste nella permanenza di liquido nello stomaco dopo svuotamento, apparentemente completo, mediante sonda gastrica (sintomo di stomaco a clessidra).

7) *E. dei dotti mammari* (sin.: mastite plasmacellulare, comedo-mastite, mastite periduttale): consiste in una dilatazione, generalmente bilaterale, dei dotti collettori terminali al di sotto del capezzolo e dell'areola, che insorge all'epoca della menopausa, come espressione di atrofia involutiva.

Macroscopicamente si palpa una massa dura, non delimitata. Microscopicamente i dotti, dilatati, appaiono con il lume ripieno di detriti cellulari, macrofagi schiumosi (aspetto comedonico) e corpi cristallini (grassi neutri). L'epitelio è atrofico, il connettivo circostante sclerotico e infiltrato da linfociti; in seguito la parete si erode e s'instaura una flogosi periduttale, caratterizzata dalla presenza di eosinofili, neutrofili, istiociti, linfociti, numerose plasmacellule e cellule giganti da corpo estraneo, mentre la sclerosi interstiziale aumenta.

Ricordiamo ancora l'e. alveolare (ad es. nell'enfisema polmonare), la bronchiectasia, l'e. corneale (o stafiloma della cornea; v. CORNEA) e l'e. dell'iride.

Bibliografia

- Anderson W. A. D., *Pathology*, 1971, 6 ed., Mosby, St. Louis.
Ascenzi A., Mottura G., *Trattato di anatomia patologica per il medico pratico*, 1971, UTET, Torino.
Boyd's *Pathology for the Surgeon*, 1967, 8 ed., Saunders, Philadelphia.
Dorland's *Illustrated Medical Dictionary*, 1965, 24 ed., Saunders, Philadelphia.
MacNalty Salusbury A., *The British Medical Dictionary*, 1963, Caxton, London.

CARMELA TORRE

ECTILUREA

F. ectylurée. - I. ectylurea. - T. Ectylurea. - S. ectilurea.

L'ectilurea (N.R.: Distesol), chimicamente 2-etil-crotonil-urea, appartiene al gruppo degli ipnotici sedativi non barbiturici. È stata introdotta in clinica nel 1956. La dose terapeutica è di 300 mg 1-4 volte al dì *per os*. L'e. viene rapidamente assorbita a livello intestinale e la sua azione dura 3-4 h. Gran parte della sostanza viene metabolizzata ad urea, che è escreta con le urine entro la 12ª ora. La sua azione viene sfruttata in clinica per ridurre gli stati di ansia e di iperemotività, soprattutto nei bambini.

Solo raramente si possono avere, per trattamenti protratti, alterazioni della funzionalità epatica e reazioni cutanee di natura allergica, che regrediscono spontaneamente e prontamente dopo sospensione del trattamento.

MARINO MASSOTTI

ECTIMA

F. ecthyma. - I. ecthyma. - T. Ekthym. - S. ectima.

Definizione

Il termine ectima (gr. *ekthyma* 'pustola'), già adoperato per designare processi ulcerativi circoscritti di diversa natura, viene oggi riservato ad una *epidermodermite pustolo-ulcerativa piococcica* (e. piogenico, e. simplex).

Etiologia

L'infezione ha luogo dall'esterno. Streptococchi, frequentemente del tipo emolitico, ne sono ritenuti la causa effi-

ciente, in quanto più volte ottenuti in coltura pura dalle lesioni, che sono state riprodotte sperimentalmente. Il numero dei casi di e. (concernenti soprattutto bambini) dai quali sono stati isolati soltanto stafilococchi è troppo scarso per ammettere con certezza un e. stafilococcico primitivo (Jessner) o primitivamente misto strepto-stafilococcico. Ancora più raro l'isolamento di *Escherichia coli* e di *Pseudomonas aeruginosa*.

Patogenesi

Non sufficientemente documentati l'importanza dei ceppi, virulenza, attitudini patologiche necrosanti (Sabouraud), sinergismo dei germi, è invece valorizzato, anche in base all'esperimento (Lewandowsky, Bizzozero e Leone), il loro innesto negli strati profondi dell'epidermide e nel derma papillare, ad es. per grattamento di elementi di impetigine volgare, scabbia, strofalo, o per pruriti da causa interna (diabete, tumori maligni, etc.). A differenza dell'impetigine volgare, l'e. è più frequente negli adulti. Per quanto non raro anche in soggetti in ottime condizioni, l'e. si osserva più spesso in individui denutriti o debilitati da gravi malattie, specialmente infettive, in atto o pregresse (e. *cachectico*), in alcolisti, etc. La localizzazione preferenziale agli arti inferiori ha suggerito in qualche caso l'importanza dei fenomeni di stasi circolatoria.

Sintomatologia

La lesione iniziale è una pustola (più raramente una vescicola o bolla sierosa) di solito piuttosto grande, piatta, floscia, a contenuto scarso e poco denso, circondata da un alone eritematoso sempre più o meno ampio, edematoso e infiltrato. Gli elementi, in numero assai variabile (da pochi ad oltre un centinaio), possono sorgere in qualsiasi regione, con preferenza agli arti inferiori, specie ai segmenti distali. Precocemente al centro di questi elementi si forma una crosta giallo-sporca o bruna che, per rapida estensione periferica, si sostituisce gradatamente alla pustola e può stratificarsi. Essa ricopre o meglio viene a colmare un'erosione o ulcerazione variamente profonda, nella quale trovasi come incassata. Le ulcerazioni, rotondegianti od ovalari, talora confluenti con aspetto policiclico, sono tagliate a stampo, con margini regolari lievemente sopraelevati e fondo sovente in po' concavo, di colore dal rosso al cianotico, talora emorragico (specie agli arti inferiori), umettato di scarso pus non denso oppure coperto da detriti di tessuto necrotico. La riparazione delle lesioni, la cui singola durata è di 15-20 giorni, porta più comunemente alla formazione di cicatrici circondate da un alone iperpigmentato. Sono descritti come varietà un e. *emorragico* e un e. *vacciniiforme*. Linfangiti, linfadeniti, flebiti e ascessi possono complicare l'e. La durata complessiva della dermatosi dipende dalla sua estensione, dalle sedi colpite e dalle condizioni generali del soggetto.

Nel cosiddetto e. *gangraenosum* o *terebrens infantum* è stata data importanza etiologica a *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, streptococchi, stafilococchi (possibilità di localizzazioni viscerali mortali), anaerobi. Si manifesta in specie nella prima infanzia dopo malattie (morillo, etc.) o per altre condizioni debilitanti, in casi gravi con gettate subenteranti, febbre, spleno- ed epatomegalia. Gli elementi iniziali possono essere di vario tipo (eritematosi, papulonodulari, foruncoloidi, penfigoidi), localizzati preferenzialmente alla metà inferiore del tronco, alle natiche, alle cosce. Evolvono rapidamente, attraverso una fase flitenu-lare, sierosa o pustolosa, talora di tipo varicelloide con ombelica (e. *vacciniiforme*), in ulcerazioni rotondegianti od ovalari, abbastanza profonde, del diametro di 1,5-2 cm o più, confluenti, circondate da alone rosso-violaceo e ricoperte di crosta nerastra con margini ora netti e tagliati a picco, ora irregolari, sfrangiati e sottominati, a fondo grigiastro, diffe-

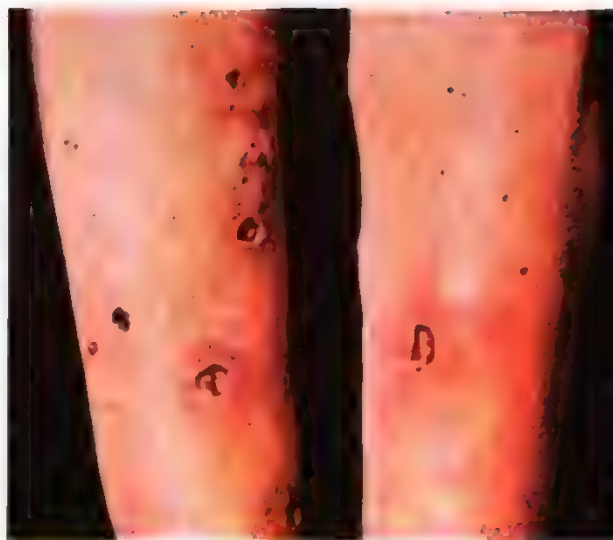


Fig. 1. Tipica localizzazione dell'e.: ulcere rotondegianti od ovalari, tagliate a stampo con margini regolari lievemente sopraelevati, di colore dal rosso al cianotico. (Da Burckhardt).

roide, talvolta emorragico. Una parte dei casi, meglio definiti come di *dermatitis gangraenosa infantum*, nei quali le lesioni risultano sterili, si avvicina al *pyoderma gangraenosum*.

Anatomia patologica

La necrosi del connettivo dermico è il fatto dominante; la zona centrale dell'elemento ectimatoso appare ridotta a tessuto amorfo mal colorabile, contenente resti di fibre elastiche. Più perifericamente si riscontrano alterazioni vasali con trombosi ed endovasculite obliterante. Sovrasta la massa necrotica una stratificazione di granulociti neutrofili, che verso la superficie appaiono sempre più gravemente alterati, misti a fibrina e a residui epidermici; più superficialmente ancora giacciono strati cornei impigliati da filamenti di fibrina. In corrispondenza dell'orlo pustoloso, come nella pustola iniziale, lo strato corneo, ove si rinvengono abbondanti forme cocciche in corte catenelle e appaiate, è sollevato da una raccolta di leucociti che invade anche lo strato spinoso, già gravemente alterato. All'orlo eritematoso corrispondono vasi dilatati e congesti, infiltrazione granulocitaria ed edema del connettivo.

Diagnosi

Nei confronti dell'impetigine bollosa, l'elemento iniziale dell'e. è una pustola piuttosto che una bolla sierosa; l'alone eritematoso è più sviluppato e più infiltrato, la crosta è incassata nel derma in quanto essa colma un'ulcerazione.

Il *pyoderma gangraenosum* si distingue dall'e. per la maggiore ampiezza delle ulcerazioni, che hanno bordi rilevati, irregolari e scollati, fondo ricoperto da pus giallo-verdastro. Concomita, inoltre, una malattia viscerale (colite ulcerosa, colecistite, pielonefrite, empiema, etc.).

Nei confronti dell'e. *superficiale sifilitico* l'e. piogenico presenta base meno infiltrata e meno delimitata, di colore non tendente al rameico, ulcerazione più profonda, talora coesistenza di elementi pustolosi di impetigine volgare, di fronte al facile rilievo, nel caso dell'e. sifilitico, di elementi papulosi e di altri sintomi dell'infezione luetica. Altrettanto dicasi per l'e. *sifilitico profondo* che, in genere, ha elementi più scarsi, più voluminosi e più profondamente ulcerati (v. SIFILIDE).

La *tuberculide papulonecrotica* (v. TUBERCOLOSI CUTANEA) ha maggiore freddezza, localizzazione e distribuzione diversa in relazione alla produzione per via ematica; si

ECTIMA

manifesta a gettate recidivanti e ha decorso cronico. Ulteriori problemi diagnostici possono sorgere nei riguardi dell'eritema nodoso (v.) ulcerato, dell'eritema indurato di Bazin (v.), della difterite cutanea ectimatoso, della pustola maligna (v. CARBONCHIO) e delle forme necrotiche di herpes zoster (v.).

Terapia

Locale: asportazione delicata delle croste, previamente ammorbidite con impacchi di soluzioni disinfettanti deboli (ipoclorito) e medicazioni con creme antibiotiche; in secondo tempo topici a base di enzimi proteolitici e infine stimolanti i processi di granulazione e di riepitelizzazione. **Generale** (solo in casi gravi): a) terapia antinfettiva (antibiotici attivi contro germi grampositivi; sulfamidici; carbenicillina e gentamicina se si sospettano *Ps. aeruginosa*, *E. coli*); b) eventualmente diretta a correggere, caso per caso, le condizioni generali.

Bibliografia

- Callomon F. T., *Die Pyocyaneuserkrankungen der Haut*, in *Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten*, IV/1, 1965, Springer, Berlin.
Ratzer M. A., *Brit. J. Derm.*, 1963, 75, 206.
Röckl H., *Pyodermien*, IV/1; *Streptoderma ecthymatoso*, II, in *Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten*, 1965, Springer, Berlin.
Scolari E. G. et al., *Dermatosi piogeniche*, in *Atti XXXVII Congr. SIDES 1950*, Firenze, Minerva Medica, Torino.

ALDO BACCAREDDA-BOY

ECTODERMA

F. ectoderme. - I. ectoderm. - T. Ektoderm. - S. ectoderma.

Con il nome di ectoderma s'indica quel foglietto embrionale che costituisce la superficie esterna dell'embrione, la quale non sempre coincide con quella del germe (ad es., nei Mammiferi).

Il suo modo di formarsi è diverso nelle differenti specie, onde occorre studiarlo partitamente. In generale si può dire che esso si differenzia contemporaneamente all'entoderma, costituendo lo stadio didermico dell'embrione. Infatti i due foglietti suddetti precedono l'apparizione del foglietto intermedio, o mesoderma (mesoderma intraembrionale, da non confondere con il mesoderma extraembrionale).

Nell'anfiosso e negli Anfibi l'e. e l'entoderma si formano per gastrulazione. Negli amnioti un processo di gastrulazione in senso stretto non esiste e pertanto i due foglietti si formano per dilaminazione. In particolare nei Mammiferi (che appartengono pure agli amnioti) l'e. si forma in corrispondenza del nodo embrionale e costituisce il rivestimento esterno dell'embrione (e non del germe, il cui rivestimento esterno è rappresentato dal trofoblasto).

L'e. ha una struttura epiteliale, essendo in generale costituito di elementi cilindrici posti a diretto contatto gli uni degli altri.

Dall'e. derivano l'epidermide e i suoi annessi, il tubo neurale con i suoi derivati (compresa la midollare del surrene, il nervo ottico e la retina), il cristallino, l'epitelio della congiuntiva e i suoi annessi, quello della cornea, l'epitelio delle cavità nasali, lo smalto dei denti, l'epitelio delle porzioni iniziale e terminale del tubo digerente (stomodeo e proctodeo), l'epitelio dell'orecchio interno, l'epitelio del condotto uditivo esterno e della superficie esterna della membrana del timpano, il lobo anteriore dell'ipofisi (dalla tasca di Rathke).

Anche l'epitelio dell'amnios si può considerare, sotto un certo aspetto, un derivato ectodermico.

V. anche: EMBRIOLOGIA.

RED.

ECTOPARASSITI

F. ectoparasites. - I. ectoparasites. - T. Ektoparasiten. - S. ectoparasitos.

Si dicono *ectoparassiti* quei parassiti che vivono alla superficie del corpo dei loro ospiti, o nella cute, o in cavità di facile accesso, sia naturali (bocca, naso, orecchio) che patologiche (piaghe). Rientrano pertanto tra gli e. anche quelle forme, come, ad es., *Tunga penetrans*, *Sarcoptes scabiei*, molte larve di ditteri agenti di miasi cutanee e cavitare, che per la loro sede appaiono piuttosto come forme di passaggio verso l'endoparassitismo.

Gli e. possono essere sia parassiti obbligati che facoltativi e accidentali. La maggior parte di essi sono parassiti temporanei, restano cioè sul corpo dell'ospite solo quel tanto che è loro necessario per nutrirsi, abbandonandolo subito dopo; un certo numero sono invece parassiti permanenti risiedendo sul corpo dell'ospite per tutta la vita (ad es.: *S. scabiei*, *Phthirus pubis*), o almeno per un periodo abbastanza lungo di essa (ad es.: *T. penetrans*).

Gli e. presentano costantemente fenomeni di adattamento parassitario a carico delle loro strutture e funzioni. Tali modificazioni sono certamente assai meno accentuate di quelle che si verificano negli endoparassiti, come è del resto logico data la minore intimità dei loro rapporti con l'ospite; esse sono, in compenso, meglio riferibili alla condizione parassitaria in quanto è più facile negli e. la possibilità di confronto con forme non parassite appartenenti allo stesso gruppo zoologico. Ad adattamento parassitario si debbono, ad es., le modificazioni che si verificano a carico dell'apparato boccale e spesso anche del tubo digerente degli ematofagi, il primo divenendo atto ad aprire lesioni di continuità nei tessuti dell'ospite e alla suzione del sangue, il secondo presentando variazioni dei rapporti tra le singole parti e sovente la trasformazione di un qualche suo segmento in una sacca enormemente dilatabile in modo da consentire (ad es.: zecche, cimici) l'ingestione di una notevole quantità di sangue; condizione quest'ultima di grande favore per il parassita in quanto gli consentirà, grazie alla riserva alimentare accumulata in un solo pasto, di nutrirsi sull'ospite solo ad intervalli abbastanza lunghi, esimendolo quindi dalla continua ricerca di esso. Pure ad adattamento parassitario, per citare un altro tipico esempio, vanno riferite la scomparsa di certi organi di locomozione e la riduzione di altri, come la perdita delle ali in alcuni gruppi di insetti (Anopluri, Afanitteri) e la riduzione delle zampe, questa spesso accompagnata dall'ipertrofia degli articoli terminali che si trasformano così in robusti organi di fissazione (*Phthirus*).

La specificità parassitaria degli e. si presenta in pratica, per lo più, abbastanza ridotta. Se anche esistono infatti casi di e. strettamente specifici, come ad es. per l'uomo *Pediculus humanus* e *Phthirus pubis*, la maggior parte di essi è tuttavia comune a diversi ospiti.

Il potere patogeno degli e., quale risulta dalla loro propria azione parassitaria, è quasi sempre piuttosto scarso; le azioni meccaniche, pressoché limitate alle traumatiche, e quelle spogliatrici da essi svolte sono infatti praticamente di poco conto; e pure, in genere, di lieve entità sono le azioni tossiche, in quanto determinanti, per lo più, solo fenomeni reattivi locali. Alcune eccezioni sono, tuttavia, presenti in cui gli e. divengono agenti di malattie di diversa entità, come si verifica ad es., sempre restando in campo umano, con la scabbia (*S. scabiei*), con molte miasi (larve di ditteri), con la paralisi ascendente da zecche (issodini).

Di enorme interesse per la patologia umana è invece l'azione svolta da molti e. quali trasmettitori di numero-

sissime malattie da virus, da rickettsie, da batteri, da protozoi e da elminti. Basti in proposito ricordare come appunto da e. siano trasmesse molte virosi, rickettsiosi e spirochetosi da zecche (varie specie dei generi: *Amblyomma*, *Dermacentor*, *Ixodes*, *Rhipicephalus*, *Ornithodoros*), il tifo esantematico (*P. humanus*), la febbre gialla (*Aedes*), la peste (*Xenopsylla cheopis*), le leishmaniosi viscerali e cutanee (*Phlebotomus*), la malattia del sonno (*Glossina*), il morbo di Chagas (*Triatoma*, *Rhodnius*), la malaria (*Anopheles*), l'oncocercosi (*Simulium*), le filariasi (*Culex*, *Tabanus*, *Chrysops*), etc. Gli e. possono funzionare nei confronti di queste malattie come semplici agenti vettori, o essere dei veri ospiti intermedi in cui si svolge una parte del ciclo biologico dell'agente patogeno. La trasmissione della malattia all'uomo può essere operata dagli e. in modo attivo o passivo; nel primo caso l'e. inocula l'agente patogeno durante la puntura, come fa, ad es., l'*Anopheles* con i plasmodi malarici o la *Glossina* con i tripanosomi, etc.; nel secondo l'e. si limita a depositare, con meccanismi vari, sulla cute l'agente patogeno, che poi penetrerà attivamente, o attraverso il tessuto integro di mucose (*Trypanosoma cruzi*) o per lesioni di continuità della cute (*T. cruzi*, *Wuchereria bancrofti*).

Il numero degli e. segnalati sul corpo dell'uomo come parassiti abituali od occasionali è assai elevato. Essi appartengono sistematicamente ai tipi zoologici Anellidi (classe: Irudinei) e Artropodi (classe: Aracnidi, ordine: Acari; classe: Insetti, ordini: Anopluri, Emitteri, Afanitteri e Ditteri). Rinviamo per i dettagli alle singole voci, riportiamo un elenco dei più importanti generi di e. che interessano l'uomo.

Anellidi. - Irudinei: *Hirudo*, *Haemadipsa*, *Haementeria*, *Placobdella*.

Artropodi. - Aracnidi. Acari: *Demodex*, *Sarcoptes*, *Tyroglyphus*, *Pediculoides*, *Dermanyssus*, *Trombicula*, *Ixodes*, *Rhipicephalus*, *Margaropus*, *Hyalomma*, *Amblyomma*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Argas*, *Ornithodoros*. - Insetti. Anopluri: *Pediculus*, *Phthirus*. Emitteri: *Cimex*, *Leptocimex*, *Reduvius*, *Triatoma*, *Panstrongylus*, *Eutritoma*, *Rhodnius*. Afanitteri: *Pulex*, *Xenopsylla*, *Ctenocephalus*, *Tunga*. Ditteri: *Sarcophaga* (larve), *Wohlfahrtia* (larve), *Calliphora* (larve), *Cochliomyia* (larve), *Lucilia* (larve), *Cordylobia* (larve), *Auchmeromyia* (larve), *Dermatobia* (larve), *Stomoxys*, *Lyperosia*, *Haematobia*, *Glossina*, *Hippobosca*, *Melophagus*, *Tabanus*, *Chrysosona*, *Chrysops*, *Simulium*, *Phlebotomus*, *Culicoides*, *Culex*, *Thaeniorhynchus*, *Aedes*, *Anopheles*.

MARCELLO RICCI

ECTOPIA

Sin.: distopia [v.], eterotopia [v.], eteroplasia. - **F.** ectopie. - **I.** ectopia. - **T.** Ektopie. - **S.** ectopia.

In senso lato il termine ectopia sta a designare la condizione abnorme per cui un organo, o parte di esso, ovvero un tessuto, vengono a trovarsi dislocati al di fuori della loro sede normale (gr. *ektòpios* 'fuori luogo'). L'e. può essere congenita (ed è questa la condizione comunemente designata con il termine e.) oppure acquisita, provocata da trazioni, stiramenti, pulsioni, in conseguenza di processi patologici limitrofi, oppure dal venir meno di adeguati mezzi di contenzione; in quest'ultimo caso si parla più propriamente di ptosi (v.) o di prollasso (v.).

Si è stabilita la consuetudine, nella letteratura e nella pratica medica, di parlare di e. per gli organi interi e di eterotopia (o eteroplasia) per i tessuti topograficamente aberranti: talvolta questi casi sono anche definiti come e. parziali di un organo o e. di tessuto.

Le e. congenite sono dovute a perturbamenti dell'embriogenesi o dell'organogenesi, che si presentano sotto vari aspetti: a) situazione dell'abbozzo dell'organo primitivamente invertita ovvero lontana dalla sede naturale; ad es., *situs viscerum inversus* parziale o totale, rene sacrale; b) arresto della migrazione o migrazione abnorme dell'organo rispetto alla sede definitiva; ad es., ritenzione del testicolo; c) focolai multipli di organizzazione in un campo organo-formativo più esteso del normale, con formazione di organi soprannumerari o accessori; ad es., milze e surreni accessori che, pur essendo aberranti, sono più o meno vicini all'organo principale; d) trasferimento di un organo accessorio per migrazione di strutture vicine; ad es., una milza o un surrene accessori possono essere trascinati fin nello scroto dalla discesa di una gonade; e) fuoruscita del viscere o di parti di esso da una cavità normalmente chiusa, per presenza di soluzioni di continuo abnormi delle pareti; ad es., ernie cerebrali, e. del cuore ventrale, sul torace, ovvero addominale per ampia discontinuità del diaframma; f) dislocamento di organi o di parti di un organo attraverso canali abnormemente persistenti (ad es., ernie inguinali congenite); g) errore di sviluppo o mancato sviluppo degli organi vicini; h) dislocazione di una porzione di un organo rudimentario, cosicché tale porzione isolata viene a formare una massa cistica o solida in un viscere o tessuto vicino; ad es., cisti da ritenzione della pelle, cisti gastrointestinali o respiratorie nel torace, cisti intestinali nel mesentere o nel retroperitoneo, inclusioni di tessuto surrenale nel rene o nei testicoli; i) eteroplasia o differenziazione anomala di un organo in sviluppo (ad es., differenziazione gastrica di porzione della mucosa esofagea, o viceversa, o della mucosa di un diverticolo di Meckel, differenziazione cartilaginea in un rene displasico, occasionale differenziazione di fibre muscolari striate in sedi dove normalmente non si sviluppano).

Le e. degli organi vengono usualmente distinte in e. diretta, se l'organo è spostato dallo stesso lato, e in e. crociata se lo spostamento è dal lato opposto; il viscere ha un peduncolo corto con derivazione anomala cosicché il suo dislocamento risulta stabile e definitivo.

Anche lo sviluppo del prodotto di concepimento al di fuori della cavità uterina viene indicato come gravidanza ectopica (v. GRAVIDANZA EXTRAUTERINA).

Per la trattazione particolareggiata dell'e. dei singoli visceri si rimanda alle voci relative.

Bibliografia

- Anderson W. A. D., *Pathology*, 1971, 6 ed., Mosby, St. Louis.
 Ceccarelli G., *Trattato italiano di patologia chirurgica*, 1964, Piccin, Padova.
 Kissane J. M., Smith M. G., *Pathology of Infancy and Childhood*, 1967, Mosby, St. Louis.
 Willis R. A., *The Borderland of Embryology and Pathology*, 1962, 2 ed., Butterworths, London.

CARMELA TORRE

ECTROPION

[assunto modernam. dal gr. dei medici gr. *ektròpion* 'rovesciamento' (della palpebra)]. - **F.** ectropion. - **I.** ectropion. - **T.** Ektropion. - **S.** ectropión.

In oculistica l'ectropion consiste nel rovesciamento all'esterno del bordo libero palpebrale superiore o inferiore (la condizione inversa, rovesciamento interno, è detta entropion). A parte la menomazione estetica, restando esposta la congiuntiva palpebrale in grado maggiore o minore, l'e. è causa di lacrimazione e di una congiuntivite da essiccamento. Nell'e. della palpebra inferiore, inoltre, il puntino lacrimale non pesca più nel lago lacrimale con conseguente epifora. Come per l'entropion se ne distinguono

diverse varietà a seconda della causa: *e. spastico e paralitico* per alterazione del muscolo orbicolare palpebrale; *e. senile e cicatriziale*. La terapia è essenzialmente chirurgica. V. PALPEBRA.

In ginecologia l'e. è la protrusione all'esterno della mucosa del canale cervicale dell'utero. L'e. è riscontrabile in ogni età ma con maggiore frequenza in età seconda.

Si distinguono 3 meccanismi patogenetici responsabili dell'e.: infiammatorio, ormonico, traumatico. Quest'ultimo è il più frequente ed è conseguenza di trauma da parto o d'interventi sul collo dell'utero.

I sintomi sono rappresentati da leucorrea e da stillicidio ematico.

L'e. deve essere distinto, mediante esame colposcopico, istologico e biotico, dall'erosione vera e dagli stadi iniziali del carcinoma. V. UTERO.

RED.

ECZEMA

f. *eczéma*. - l. *eczema*. - T. *Ekzem*; *Juckflechte*. - s. *eczema*.

SOMMARIO

Definizione (col. 779). - **Cenni storici** (col. 779). - **Quadro clinico** (col. 780). - **Anatomia patologica** (col. 783). - **Etiopatogenesi** (col. 785). - **Diagnosi** (col. 786). - **Decorso** (col. 787). - **Terapia** (col. 787). - **Eczema dei bambini** (col. 790): **Definizione**. - **Eczema diatesico**. - **Dermatite seborroica**.

Definizione

L'eczema deve essere oggi considerato l'espressione di uno stato infiammatorio cutaneo a sede primitivamente e prevalentemente epidermica, ma con partecipazione, sia pur minore e secondaria, del derma, onde può essere obiettivamente definito nel termine *epidermodermite*. Le manifestazioni cliniche dell'e. sono estremamente polimorfe e ciò, tanto in rapporto all'estrinsecazione obiettiva delle varie lesioni elementari, quanto in rapporto all'estensione, alla sede e al decorso delle lesioni stesse. Si è tuttavia d'accordo nello stimare quale lesione primitiva elementare, se non unica, dell'e., la vescicola. Un ben maggiore monomorfismo siamo invece soliti vedere nel quadro anatomoistologico dell'e., la cui espressione fondamentale è costituita dalla condizione di spongiosi, o stato spongioide, con il corollario di altre lesioni a sede epidermica o dermica, differenti, più in senso quantitativo che non in senso qualitativo. Estremamente numerosi sono i fattori causali che possono intervenire nel suo determinismo, come varie possono anche essere le concatenazioni patogenetiche che legano la noxa efficiente all'estrinsecazione sintomatologica. È comunque certo che tra causa determinante e individuo che ne subisce l'azione acquista valore precipuo il terreno fornito da quest'ultimo. E da ciò deriva (Cerutti) che indifferentemente la causa efficiente può essere interna o esterna all'organismo che ne subisce il danno.

Cenni storici

Già presso i Greci, col termine *ekzema* s'indicavano molte manifestazioni morbose del tegumento, che avevano in comune solo la proprietà di insorgere violentemente. Ma solo all'inizio del sec. XIX venne messo un certo ordine nel gruppo di alterazioni della cute che possono rientrare nel quadro caratteristico, quando, per opera degli inglesi Willan e Bateman, si forniva dell'e. una definizione che sotto vari aspetti può essere accettata ancor oggi. Molti ricercatori si sono successivamente interessati alla questione, ricorrendo in un primo tempo di addi-venire a precisazioni, più che altro di ordine clinico, di volta in volta allargando inverosimilmente o restringendo il campo delle dermatosi da catalogare sotto il nome di e. Così, ad es.,

Hebra e la scuola viennese credettero, nel 1872, di poter facilmente provocare il quadro clinico dell'e. applicando sulla cute olio di croton, mentre per essi persino l'*impetigo contagiosa* rientrava in questa forma; concetto naturalmente subito sconfessato ad opera di moltissimi altri studiosi. Per venire agli anni a noi più vicini, diremo che a cavallo tra il sec. XIX e il sec. XX soprattutto due concezioni si sono combattute a proposito dell'e.: per la scuola tedesca, con a capo Unna, esso sarebbe una dermatosi di natura microbica e l'Unna stesso ci descrive un germe particolare di forma coccica, il morococco, al quale dovrebbe venire attribuita l'insorgenza di quella particolare alterazione microscopica che egli per primo descrisse e definì col nome di spongiosi. Inoltre la scuola tedesca separò dall'e. vero il cosiddetto *e. seborroico* o *eczematide seborroica*, forma certamente meno essudativa e comunque correlata a disfunzione sebipara. Per la scuola francese, con a capo Besnier, Vidal, Brocq e altri, l'e. non sarebbe altro che un modo particolare di reagire della cute, in determinati individui predisposti, di fronte a cause varie di origine interna ed esterna. In definitiva, si tratta di una particolare *reazione cutanea* (Brocq), mentre invece più difficilmente può essere attribuito valore ad una causa infettiva, in quanto è dimostrato che la vescicola, al suo primo insorgere, è quasi sempre sterile. Possiamo ben dire che questa vecchia teoria della scuola francese gode ancor oggi il favore della massima parte dei dermatologi: infatti il concetto che possono ammalare di e., per cause diverse, individui che presentano un particolare terreno, è solo aggiornato in omaggio alle più esatte conoscenze che si hanno sull'anafilassi (Richet) e sull'allergia (von Pirquet), fenomeni particolarmente complessi che sono stati adottati nell'etiopatogenesi della dermatosi in questione per merito soprattutto di Jadassohn, Bloch, Ravaut, Darier e altri. Diremo ancora che la dermatologia italiana non è stata seconda a nessuno in ricerche del genere. E del resto, che l'e. poggi su una base tossialergica è concetto definitivamente ribadito fin dal 1930, epoca del Congresso internazionale di Copenhagen, che della questione si è a lungo ed esaurientemente occupato.

Quadro clinico

Come abbiamo già accennato esso è, di solito, dei più polimorfi, tuttavia vi sono sintomi fondamentali che, normalmente, non mancano mai, ma che possono assai diversamente combinarsi tra loro e decorrere con varia intensità e rapidità, onde il quadro, non solo ne risulta diverso, ma pure può avere andamento acuto, subacuto e cronico. Daremo anzitutto una descrizione schematica del quadro clinico e ne indicheremo successivamente le varietà più frequenti. Si suole dire che la lesione elementare caratteristica dello e. è la vescicola. Tuttavia l'attacco eczematoso ha di solito inizio con un eritema attivo piuttosto intenso, che può aver sede su qualunque parte della superficie cutanea, e che, iniziandosi su un territorio limitato, può però estendersi su una superficie più o meno ampia, presentando alla periferia margini di progressione irregolari e sfumati. L'inizio dell'eritema è molte volte pluricentrico, così che una superficie molto vasta del tegumento può esserne coinvolta.

L'eritema può accompagnarsi a edema più o meno intenso, e allora, anziché apparire piano, assume aspetto puffy e si fa più o meno rilevato sulla superficie circostante. È questo lo *stadio eritematoso*.

Succede lo *stadio vescicoloso* che dovrebbe essere veramente tipico dell'e. La superficie cutanea arrossata presenta qua e là piccole rilevatezze, solitamente molto numerose, qual più qual meno accentuate, di norma molto piccole, con dimensioni che vanno da quelle di una punta a quelle di una capocchia di spillo; rilevatezze il cui tetto si rompe molto facilmente: allora ci si accorge che esse costituiscono raccolte sierose che si vuotano del loro contenuto. La dimostrazione e la rottura della vescicola possono anche ottenersi con il cosiddetto *grattamento metodico* degli AA. francesi.

Comunque è carattere tipico della vescicola eczematosa (che per questo si differenzia dalla vescicola erpetica) di rompersi con estrema facilità e di avere pertanto una persistenza effimera, onde assai difficilmente ci è dato osservarla nella sua vera entità sintomatologica, a meno che non sia localizzata in determinate zone cutanee, là dove lo strato corneo è particolarmente spesso e pertanto resistente, come al palmo delle mani o alla pianta dei piedi, condizioni queste che permettono alla vescicola non solo di persistere a lungo, ma anche di assumere proporzioni ben più vistose, fino a raggiungere talora la grandezza di una bolla (disidrosi). La rottura delle vescicole dà luogo a piccole abrasioni cutanee attraverso le quali essuda un abbondante liquido sieroso color giallo-citrino. Talvolta l'essudazione sierosa si effettua attraverso piccole soluzioni di continuo rotondeggianti, non precedute da uno stadio vescicoloso, ma che si aprono liberamente alla superficie tegumentale con un processo istopatogenetico che descriveremo più avanti. Sono i cosiddetti *pori eczematici di Devergie*. Tanto nell'una maniera quanto nell'altra, la superficie cutanea eritematosa si copre, specie nelle fasi più acute della malattia, di tante piccole gocce di siero, che danno l'impressione come di una rugiada. È questo lo *stadio dell'essudazione*.

Talora può seguire lo *stadio crostoso*. Ciò si verifica di solito quando l'essudazione è molto scarsa, così che le vescicole si seccano e il loro tetto epidermico si rapprende insieme con lo scarso contenuto sieroso, formando delle piccole crosticine ambrate, o brune se commiste a sangue, in genere di forma rotondeggianti. Se invece le vescicole si rompono e l'essudazione è più abbondante, si possono costituire formazioni crostose più ampie. Le croste stesse tendono un po' alla volta a cadere e, persistendo l'eritema, si ha la costituzione di una superficie cutanea rossa, liscia e lucente, molto sottile e interrotta qua e là da superficialissimi spacchi ragadiformi interessanti quasi esclusivamente il corneo.

Frattanto l'eritema diminuisce e si ha la tendenza alla guarigione con una notevole proliferazione epidermica, che dà luogo al costituirsi di piccole squame di aspetto lamellare o pitiriasico, tendenti a rinnovarsi e a cadere, ma che comunque diminuiscono di numero con l'andare del tempo. Si giunge così allo *stadio della desquamazione*, che preconizza di solito la guarigione della forma morbosa, ma che qualche volta è interrotto da una ripresa di fenomeni più acuti eritemato-congestizi. Durante il processo di desquamazione, la cute può farsi più spessa che di norma per una condizione istopatologica di acantosi, condizione che può essere tanto accentuata da portare ad un vero e proprio *stadio di lichenificazione*.

In tal caso il tegumento si fa, oltre che enormemente spesso, anche anelastico e rugoso in superficie, ove si ha una notevole accentuazione dei solchi cutanei e il costituirsi di una quadrettatura molto marcata. Il colore diventa bruno-intenso e talvolta pure bruno-ardesia.

Le diverse fasi dell'e., schematicamente descritte, possono variamente alternarsi fra loro in zone disperate della superficie cutanea, così che il quadro risultante è sovente dei più polimorfi. Se la dermatosi insorge rapidamente con rossore ed edema intensi e con essudazione notevole parliamo di *e. acuto*.

Questo di solito è piuttosto rapido nella sua evoluzione e può anche giungere presto o abbastanza presto a guarigione, passando attraverso lo stadio della desquamazione. Bisogna sempre temere una ricaduta o una riacutizzazione di tutta la dermatosi o di singole chiazze di essa. Altre volte invece la malattia insorge con andamento torpido e con sintomatologia non molto conclamata, oppure un

e. acuto sembra quasi acquetarsi, pur senza scomparire completamente: in tali casi parliamo di *e. cronico*.

La durata dell'e. può essere delle più varie: poche settimane o qualche mese o addirittura degli anni. Naturalmente, in simile evenienza, la dermatosi non ha un andamento continuo ma procede per *poussées*: a periodi di calma pressoché completa, confondendosi con la guarigione, si alternano periodi di esacerbazione del male ad andamento acuto o cronico.

L'e. si accompagna ad una sintomatologia subiettiva abbastanza imponente, caratterizzata dal prurito. Questo può essere d'intensità variabile indipendentemente dall'intensità o dallo stadio del processo morboso. Esso sta in rapporto con la costituzione neuropsichica del soggetto e presenta molte volte esacerbazioni cicliche che raggiungono più frequentemente il loro acme durante il riposo notturno, o nelle ore immediatamente successive ai pasti. Talvolta il prurito può essere così intenso da spingere il malato a traumatizzarsi violentemente, provocandosi le caratteristiche lesioni da grattamento. Insieme al prurito, il malato può accusare un senso di bruciore, di cocciore e avvertire le più varie parestesie. Di solito l'e. non si accompagna a rialzi termici e a compromissione dello stato generale, a meno che non si tratti di forme gravi e a lungo decorso con sintomatologia subiettiva molto accentuata, nel qual caso si può avere uno scadimento anche notevole delle forze e delle condizioni generali, fenomeni accompagnati da inappetenza e da eretismo nervoso.

Qualunque tratto della superficie cutanea può essere colpito dall'e.: quando abbiamo a che fare con una o poche chiazze limitate, parliamo di *e. localizzato*; quando abbiamo a che fare con chiazze numerose che interessano tratti molto estesi della superficie cutanea o quasi tutta la superficie cutanea, allora parliamo di *e. generalizzato*.

Se tutta la superficie cutanea risulta comparsa del processo morboso con arrossamento e desquamazione abbondanti e qua e là con essudazione, allora si parla di *eritrodermia secondaria a e.*, nel qual caso la prognosi deve essere molto più riservata, anche *quoad vitam*.

Le chiazze eczematose presentano di solito una disposizione simmetrica rispetto alle due metà del corpo e mostrano di prediligere la localizzazione alle grandi pieghe e in genere alle superfici flessorie.

A seconda del prevalere di un sintomo sull'altro, a seconda della localizzazione, a seconda del tipo del soggetto colpito, si distinguono forme diverse di e. Ne ricorderemo, per sommi capi, le principali.



Fig. 1. Due casi di e. cheratosico della mano. (A sinistra: osservazione Nazzaro).

Si parla di *e. rubrum* in quei casi nei quali prevale l'arrossamento della cute accompagnato da tumefazione e da essudazione. Se l'acuzie è molto intensa si può avere persino uno stravasamento di globuli rossi nella trama del tessuto, onde il carattere *rubrum* si accentua ancor più. Si avvicina a questo tipo il cosiddetto *e. erisipeloides*, ove si nota un rossore lucido diffuso, non accompagnato da essudazione, in corrispondenza soprattutto delle zone a pelle sottile e cioè a localizzazione precipua alla faccia. L'*e. corneo* o *cheratosico* si ha in corrispondenza delle superfici ove lo strato cheratinico epidermico è particolarmente spesso e cioè al palmo delle mani (fig. 1) e alla pianta dei piedi. Esso è preceduto sovente da vescicole che si mantengono a lungo e che appaiono molto evidenti: è questa la forma che va sotto il nome di *disidrosi*. Si parla di *e. papulovesiculoso* quando l'elemento fondamentale non è costituito da una semplice vescicola ma da una papula, ben conformata, sormontata da una vescicola. Questo tipo di *e.* appare per lo più a chiazze ben limitate, se pur non molto numerose, onde prende sovente il tipo dell'*e. nummulari*. È frequente nei bambini e si localizza con predilezione alla faccia. Quando la chiazza eczematosa s'infetta secondariamente, soprattutto ad opera dei germi piogeni, si parla di *e. piodermizzato* o *impetiginizzato*: sulla superficie eczematosa, e più che altro alla sua periferia, compaiono allora piccole pustole e la essudazione, da sierosa, si fa sieropurulenta o nettamente purulenta. Le croste assumono un colore più giallognolo e hanno l'apparenza di croste meliceriche. Anche questa infezione secondaria dell'*e.* è più frequente nei bambini che negli adulti. Sono forme ancora abbastanza caratteristiche: l'*e. del cuoio capelluto*, più frequente nei bambini, caratterizzato da essudazione abbondante con formazione di croste diffuse, tra le quali si trovano dei capelli conglutinati fra loro (la cosiddetta crosta latte dei neonati); l'*e. orbicolare*, situato intorno alle grandi aperture naturali e che appare di solito come un *e. squamoso secco*, persistente e ribelle ai trattamenti, frequentemente legato a condizioni varie di malattia delle mucose più vicine e pertanto ad irritazione continua dovuta ai secreti da esse originatisi; l'*e. mammario e areolare* della donna, forma papulovesiculosa legata sovente a infestione scabbiosa, o comparsa in gravidanza o durante l'allattamento; infine l'*e. delle grandi pieghe*, che si nota facilmente nelle persone adipose e nei gottosi e al quale si avvicina il cosiddetto *e. dei diabetici*, a precipua localizzazione perigenitale e inguinocrurale, e dovuto, secondo i più, ad urine ricche di glicosio che, bagnando la parte, ne facilitano alla superficie lo sviluppo e l'attecchimento dei germi. Ci avviciniamo in tal caso all'*e. microbica* (fig. 2).

Una forma con caratteristiche proprie è inoltre l'*e. dei neonati* o anche *e. dei bambini*, trattata a col. 790.

Anatomia patologica

Le alterazioni istologiche dell'*e.* sono abbastanza caratteristiche e quelle a carico dell'epidermide sono d'importanza maggiore di quelle a carico del derma. Secondo i diversi stadi, esse possono assumere apparenze varie.

Nello stadio acuto congestizio si nota uno stravasamento di siero nello strato malpighiano dell'epidermide, onde gli elementi cellulari vengono in un primo tempo fra loro allontanati con stiramento dei ponti intercellulari o spine. Successivamente queste si rompono e allora le cellule ne risultano come isolate. In tal maniera si formano delle cavità microscopiche, che finiscono poi col confluire fra loro e col giungere alla costituzione di vescicole visibili macroscopicamente. Le vescicole stesse sono contornate da un alone cellulare più chiaro che di norma per l'allontanamento delle cellule e per la presenza di siero. Questo stravasamento sieroso, o *exoserosi*, si accompagna ad uno stravasamento di elementi figurati o *exocitosi*, costituito da linfociti e da istio-

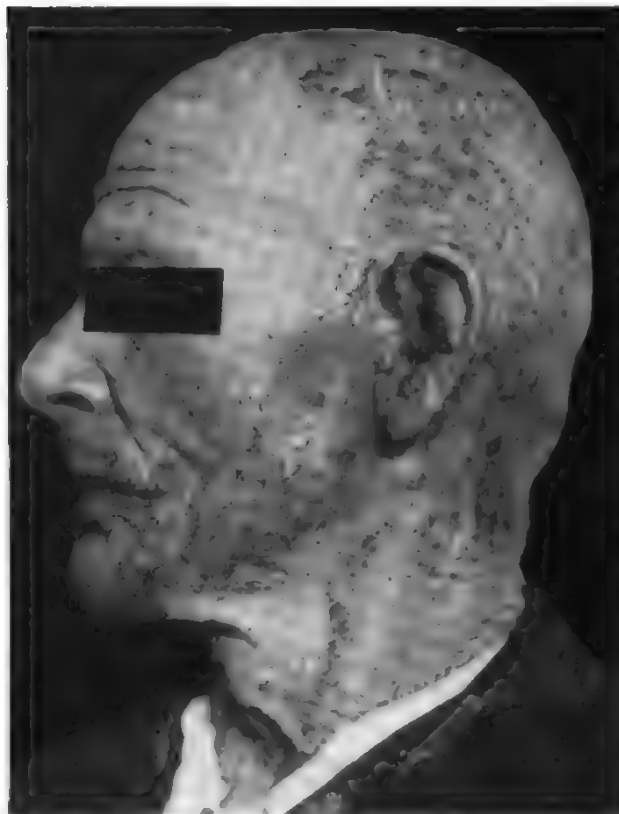


Fig. 2. *E. microbica*. (Osservazione Meineri).

citi. L'alterazione descritta prese da Unna il nome di *stato spongioide*, e da Besnier il nome di *spongiosi*. Secondo gli AA. predetti, la condizione di edema dello strato malpighiano, in stretta dipendenza con l'essudazione vasale dermica, costituirebbe il fenomeno primitivo.

Per Civatte, invece, i fatti non starebbero proprio così: l'alterazione primitiva sarebbe un'alterazione intracellulare costituita dal rigonfiamento di 3 o 4 cellule malpighiane in immediata vicinanza dello strato corneo, cellule che perdono i loro normali legami e si allontanano richiamando intorno a sé sierosità e qualche elemento rotondocellulare. Si forma in tal guisa la *vescicola primordiale*. Per l'intensificarsi successivo dell'*exoserosi* e dell'*exocitosi*, la vescicola stessa s'ingrandisce e diviene visibile a occhio nudo. Certe volte le vescicole così formatesi si aprono verso la superficie cutanea, vuotandosi del loro siero e costituendo i pori di Devergie. Altre volte, invece, quando l'*exoserosi* diminuisce e cessa, esse vanno incontro a essiccamento e in superficie si trasformano in una piccola crosta lenticolare. Se si ha infezione secondaria, allora l'*exocitosi* è costituita in prevalenza da polinucleati e l'essudazione si fa purulenta. Durante lo stadio acuto dell'*e.* lo strato corneo si fa molto sottile e, qua e là, scompare, dando macroscopicamente l'aspetto di una disepitelizzazione più o meno vasta. Quando invece l'*e.* si cronicizza o procede verso la guarigione, allora lo strato corneo va incontro al fenomeno noto della *paracheratosi*, cioè le cellule cornee si mantengono nucleate, mostrano nel loro interno scarsa quantità di cheratoalina, aderiscono più intimamente fra loro e si staccano a lembi piuttosto estesi: si ha la desquamazione. Trascorso lo stadio acuto della malattia, si può andare incontro al fenomeno dell'*acantosi*: si osserva un ispessimento *in toto* dell'epidermide, mentre gli zaffi interpapillari si affondano maggiormente e le papille, di converso, si allungano. Il limite dermoepidermico si fa estremamente sinuoso, si costituisce l'*e. lichenoides*.

Le lesioni a carico del derma non sono per nulla specifiche e assomigliano a quelle che si possono trovare in un grande numero di altre malattie cutanee. I vasi si mostrano dilatati, si

ha fuoriuscita di siero con la costituzione di un edema connettivale più o meno marcato e si nota un'infiltrazione perivasale formata da linfociti, istiociti e qualche eosinofilo. Tutte queste alterazioni possono presentare intensità maggiore o minore e possono variamente combinarsi fra loro. Inoltre, l'una può essere presente e l'altra mancare o viceversa. Ne risulta che, nel suo complesso, il quadro, come già abbiamo accennato, va incontro ad un certo polimorfismo. Ciò non toglie però che due fatti siano costanti e cioè l'interessamento precipuo dell'epitelio e la spongiosi.

Etiopatogenesi

Abbiamo detto che l'e. può essere considerato come un'epidermodermite a patogenesi allergica. I fattori etiologici scatenanti sono generalmente costituiti dagli allergeni. Inoltre possono intervenire fattori endogeni che genericamente danno luogo al cosiddetto terreno diatesico (diatesi allergica o diatesi essudativa) e fungono da fattori predisponenti. A seconda del prevalere dell'uno o dell'altro di questi fattori scatenanti e predisponenti distinguiamo due grandi gruppi di e.: l'e. endogeno o costituzionale o atopico e l'e. da contatto.

L'e. costituzionale o atopico si osserva in tutte le età della vita: nel bambino (fig. 3), nell'adolescente e nell'adulto. Esso ha caratteri clinici diversi a seconda dell'età. L'epidermodermite evolve con gittate subentranti, che possono mostrare differenze di aspetto e di sede, mantenendo però la caratteristica della disposizione simmetrica delle lesioni e presentando talvolta periodi di quiescenza sintomatologica che può anche essere completa e confondersi con uno stato di guarigione. Distinguiamo l'e. del lattante e l'e. costituzionale o l'e.-prurigo dell'adolescente e dell'adulto.

L'e. atopico si accompagna sovente ad altre manifestazioni allergiche come l'asma, la rinite vasomotoria, l'emicrania e l'orticaria. I pazienti mostrano una particolare sensibilità ai fattori climatici, da cui derivano le frequenti esacerbazioni primaverili e autunnali e d'altra parte il possibile miglioramento cambiando ambiente di vita e clima.

La cute nell'e. diatesico o atopico è frequentemente sensibile all'albume d'uovo: inoltre nel lattante può essere positiva l'intradermoreazione al latte materno e alle proteine alimentari, mentre nell'adolescente e nell'adulto si può riscontrare positività delle intradermoreazioni ad allergeni inalanti (pollini, polveri di casa, lana e piume, etc.) o ad allergeni alimentari o microbici.

Nell'e. endogeno hanno anche importanza altri fattori come le infezioni focali e le disfunzioni epatiche ed endocrine. Gli eczematosi diatesici sono solitamente degli psicotabili, spesso depressi e ipocondriaci. Hanno influenza sulla malattia anche i traumi psichici ed eventuali insuccessi sociali e professionali.

L'e. da contatto o e. topico o e. da causa esterna è dovuto al contatto con un agente esterno frequentemente di natura chimica (fig. 4). Se tale agente ne costituisce la causa preminente vanno però tenuti presenti altri fattori predisponenti di natura interna o generale.

Esso compare in una zona cutanea venuta a contatto con la sostanza sensibilizzante, alla quale la cute è stata precedentemente esposta e inizialmente rimane ben circoscritto alla stessa sede. Tale sede è per lo più rappresentata dalle zone di cute scoperta ed essa riproduce i contorni dei fattori allergizzanti. Nei confronti dell'e. atopico il prurito è incostante e manca nelle zone non colpite dalla dermatosi. L'andamento è pure incostante: le lesioni cutanee possono scomparire rapidamente una volta eliminato il fattore scatenante o al contrario possono rimanere fisse anche per mesi ed anni con comparsa di esacerbazioni ad ogni nuovo intervento della noxa sensibiliz-

zante. Si possono anche osservare disseminazioni a distanza delle alterazioni eczematose secondo determinati schemi, che sarebbe troppo lungo elencare. L'e. topico cronico è sovente dovuto a fatti di polisensibilizzazione.

Il meccanismo della sensibilizzazione eczematosa è problema tuttora in studio. Viene comunque ammessa una concezione immunoallergica dell'e. da contatto così che si pensa ad una reazione immunitaria a livello del tessuto epidermico. Tale reazione immunitaria è dimostrata dalla latenza della reazione, dalla specificità degli antigeni e dalla possibilità del trasferimento della sensibilizzazione mediante linfociti e non per trasporto passivo con siero. Da questi elementi si può ipotizzare che l'immunoreazione patogena responsabile del fenomeno sia di tipo cellulare (v. IMMUNITÀ). Gli agenti responsabili della sensibilizzazione possono essere medicinali, prodotti dell'industria (cemento, vernici), cosmetici, indumenti, metalli; per lo più sostanze a basso peso molecolare con caratteristiche di aptene, che soltanto coniugandosi *in situ* con proteine epidermiche acquistano potere immunogeno.

I fattori sensibilizzanti sono in continuo aumento per il progresso tecnologico e sono costituiti da composti chimici organici o inorganici. Le sostanze sensibilizzanti più importanti sono costituite dai cromati (cemento), dai sali di cobalto, nichel e manganese, dalla formaldeide e dal formolo (resine formoliche), dal gruppo dei paraminosostituti dell'ac. benzoico, donde il grande gruppo delle cosiddette sostanze « para ».

Si può avere una sensibilizzazione alle varie sostanze (polisensibilizzazione specifica) o verso allergeni di natura batterica o fungina. Talvolta il processo di sensibilizzazione a una determinata sostanza si estende ad altre sostanze chimiche che presentino un gruppo chimico comune con questa (sensibilizzazione crociata, Monacelli e Nazzaro). Vi è inoltre il fenomeno della cosiddetta fotosensibilizzazione per azione di sostanze fotosensibilizzanti (composti acridinici, fluoresceine, sulfamidici, clorotiazidi, etc.) capaci di sviluppare una reazione di tipo eczematoso con l'esposizione della pelle alle radiazioni solari.

Ricordiamo tra i fattori sensibilizzanti i diversi cosmetici, i medicinali, gli indumenti, le sostanze vegetali e i composti chimici di ordine professionale.

Diagnosi

La diagnosi di e. è di solito estremamente facile: le forme generalizzate possono confondersi con le eczematidi (v.). In definitiva però si tratta di forme molto prossime all'e., da cui si differenziano, più che altro, per la diversa intensità dei fenomeni morbosi. La miliaria è un'eruzione vescicolosa generalizzata comparente o meno su base eritematosa, dovuta a forte elevazione di temperatura e che di solito scompare in 3-4 giorni. Gli e. localizzati possono essere confusi con molte altre forme morbose cutanee, quali l'erpate semplice, la tricofizia eritematosquamosa, la sicosi della barba, l'epidermofizia inguinale, il *lichen simplex* e, tra le preepiteliomatosi, il morbo di Paget. Basterà in genere ricordare queste forme morbose, o ricorrere eventualmente alla dimostrazione del loro agente patogeno, per non incorrere in errori. Nell'e. invece può avere grande importanza la possibilità di dimostrarne l'agente provocatore. A tale scopo potrà soccorrere un'anamnesi particolarmente diligente o la prova dei test cutanei (v. CUTI-REAZIONI), onde saggiare l'eventuale sensibilità verso determinate sostanze. In tal caso bisognerà però raggiungere prima un orientamento generico di sospetto e comunque tener sempre presente che la sensibilizzazione non è, il più delle volte, monovalente, ma polivalente, onde il test stesso può dare sovente risposte erronee.



Fig. 3. E. atopico.
(Osservazione Nazzaro).

Decorso

Già abbiamo detto come l'e. evolva per lo più a *poussées* subentranti e come possa avere un decorso breve o estremamente lungo. È di solito malattia benigna, almeno per quanto riguarda lo stato generale e la condizione di vita e quando la sintomatologia subiettiva non è molto imponente. Ché se il prurito è intenso e persistente, allora esso può interferire sulle condizioni generali attraverso l'insonnia, l'inappetenza, lo stato di eretismo nervoso, etc., e sono ricordati casi di individui indotti per tali fenomeni al suicidio. Solo gli e. generalizzati, o tutt'al più l'eritrodermia secondaria ad e., possono gravissimamente interferire di per sé stessi sulle condizioni generali e a lungo andare portare a cachessia e a morte.

Terapia

Nell'e. dobbiamo distinguere una terapia locale e una generale.

1. *Terapia locale.* - È puramente sintomatica e come tale varia a seconda dello stadio in cui si trova la malattia. Così, negli stadi acuti con rossore, edema ed essudazione abbondante, si dovrà ricorrere a semplici impacchi freddi o tiepidi con acqua di fonte, con soluzione fisiologica, con soluzione borica al 2-3% o con soluzioni disinfettanti molto diluite, quali ad es. il liquido di Alibour. Gli impacchi vanno praticati apponendo sulla cute compresse di

garza imbevute del liquido, grandi quanto la superficie da trattare, e ricoperte di un sottile telo impermeabile onde evitare la rapida evaporazione del liquido e l'attaccarsi della garza alla sottostante superficie cutanea. In tale periodo, gli impacchi possono opportunamente essere sostituiti da polverizzazioni con polveri inerti, quali il talco, l'amido, l'ossido di zinco e altre. Già durante il periodo dell'essudazione, purché questa non sia molto intensa, si può ricorrere all'uso di paste acquose e cioè di polveri inerti unite ad acqua: queste non sono coibenti e, per la facile traspirazione cutanea che permettono, danno un senso di refrigerio alla cute arrossata. Successivamente possono essere adoperate paste contenenti sostanze medicamentose varie, tendenti a raggiungere gli scopi più disparati (v. sotto).

Quando lo stadio acuto dell'e. è ormai trascorso, così che i fatti essudativo-congestivi sono più o meno del tutto scomparsi, mentre prevalgono i fenomeni di desquamazione, di lichenificazione, e si nota presenza di croste con accentuazione del prurito, allora si usano le pomate vere e proprie. Queste sono costituite da una mescolanza di sostanze grasse e, poiché sono coibenti, impediscono la traspirazione cutanea ed esercitano un'azione macerante sulla cute; d'altro lato le sostanze medicamentose che incorporano finiscono con l'agire con maggiore intensità delle creme e delle paste.

Se vogliamo ottenere un'azione cheratolitica desquamante, al veicolo aggiungeremo ac. salicilico o resorcina; se vorremo invece agire sull'ispessimento cutaneo e sulla lichenificazione, ci serviremo di sostanze riducenti (Unna), e cioè di sostanze che sottraggono ossigeno ai tessuti, quali l'ittiolio, il catrame minerale, l'olio di cade, l'ac. pirogallico, la crisarobina, etc. Esse possono essere incorporate in percentuali varianti dal 2 fino al 20-30% e che, naturalmente, dovranno essere valutate di volta in volta.

Come si vede, abbiamo dato uno schema della cura topica dell'e., ma niente è più delicato che il recar giovamento a un paziente portatore di una epidermodermite in stadi diversi e magari con lesioni in diverso stadio nelle varie zone cutanee. Tutto dipende dall'abilità e dall'esperienza del medico, il quale deve tener presente che mezzi impropri possono aggravare, e non poco, la forma morbosa e che non tutti gli individui, nei vari periodi della malattia, sono sempre capaci di tollerare le applicazioni locali di mezzi considerati anche i più innocui. Si accompagnano talora all'e. condizioni allergiche d'altra natura, quali ad es. l'asma bronchiale e la rinite allergica: vi è un certo antagonismo tra l'uno e le altre, nel senso che il miglioramento o la guarigione dell'e. si contrappone ad



Fig. 4. E. da contatto. A sinistra e al centro: in stato di acuzie; a destra: e. subacuto. (Osservazione Nazzaro).

un peggioramento delle altre condizioni, e viceversa. Va infine ricordato che oggi sono largamente usate pomate contenenti sulfamidici e penicillina in quelle forme eczematose ove si ritiene che agisca, quale causa efficiente o complicanza, una componente microbica. L'esperienza insegna che da esse non dobbiamo attenderci grandi vantaggi e che inoltre i sulfamidici e la penicillina per uso locale facilmente e anche rapidamente scatenano fenomeni di sensibilizzazione che possono aggiungersi a quelli preesistenti.

Si possono usare localmente pomate e paste contenenti antibiotici del tipo delle tetraciclina, o la bacitracina, che al confronto della penicillina e del cloramfenicolo non provocano, se non raramente, reazioni allergiche.

Contro i fatti reattivi cutanei e per uso topico sono oggi anche d'uso corrente unguenti, creme e lozioni contenenti antistaminici o derivati del cortisone. Tra questi più frequentemente adoperati sono l'idrocortisone, il prednisolone, il betametazone, il triamcinolone, il fluocinolone e il fluperolone. A proposito degli antistaminici per uso topico va ricordato che anch'essi possono dare fenomeni irritativi o di sensibilizzazione.

2. Terapia generale. - Essa è più facilmente impostabile. Innanzi tutto dovranno essere tolte di mezzo tutte quelle cause scatenanti che, con un meccanismo immunologico più o meno attivo su tutti o pochi individui, sono capaci di risvegliare fenomeni di sensibilizzazione. Ugualmente dovranno essere corrette tutte le deficienze funzionali dei diversi apparati e visceri che, di volta in volta, saranno cointeressati al processo morboso, intervenendo sul ricambio, sull'alimentazione, sulle ipo- o iperfunzioni ormoniche, sui diversi equilibri del sistema neurovegetativo. Qualora esistano meiodipragie circolatorie o di altra natura, sarà su di esse che rivolgeremo l'attenzione.

Ma, come ben si sa, il più delle volte questi diversi fattori non sono facilmente individuabili: dovremo allora rivolgerci ad una terapia desensibilizzante aspecifica (si può ricorrere alla desensibilizzazione specifica quando sia ben determinata la *noxa*). In tal caso ci possiamo giovare delle iniezioni di iposolfito di sodio, di calcio e di magnesio accompagnate da larghe somministrazioni di Vit. C e di amide nicotina, dell'autoemo- o autosieroterapia, della proteinoterapia, della somministrazione del calciferolo (Vit. D) in dosi massive corrispondenti a 15 mg pro dose ripetendo per più volte le singole dosi a distanza di pochi giorni l'una dall'altra; infine, di tutti i mezzi che possono scatenare la cosiddetta crisi colloidoclasica e che culminano nei diversi interventi piretogeni. Sono, come si vede, azioni curative notevolmente intense, che però sovente sono seguite da risultati brillanti; ma devono essere applicate ai singoli soggetti con precauzione e dopo aver vagliato la loro resistenza, per prevenire eventuali dolorosi accidenti. Anche le vitamine del gruppo B possono essere usate con vantaggio da sole o associate. Buoni risultati sono ricordati anche con l'uso del fattore P, degli acidi grassi insaturi e del fattore F, specie nell'e. infantile. Infine, non vanno dimenticati nella cura dell'e. i preparati antistaminici, da somministrare per via sistemica. Va ricordato che essi sono dei sintomatici, e che come tali vanno usati per combattere una determinata imponente reazione momentanea, senza volere con essi insistere troppo a lungo, e tenendo presente che se la loro azione non è immediata, è quasi sempre inutile.

Sono anche molto attivi nella terapia dell'e. i cortisonici somministrati per via generale; in genere sono sufficienti dosi modeste. Tutti i diversi derivati steroidei possono trovare un'utile indicazione. Va però ricordato che la loro azione è solo *morbostatica* e non curativa, onde

è limitata nel tempo al solo periodo della loro somministrazione. Dopo la sospensione della cura si possono osservare intense riprese della dermatosi: è pertanto preferibile limitarsi nel loro uso alle forme più intense o più estese di e. (eritrodermia posteczematosa) o quando è ben nota la *noxa* efficiente; in modo che, tolta questa, assai più difficilmente si possano osservare delle ricadute.

Bibliografia

- Degos R., *Dermatologie*, 1953, Flammarion, Paris, p. 330.
 Halter H., Schäfer P., *Vulgäres Ekzem*, in *Dermatologie und Venerologie*, III/1, 1959, Thieme, Stuttgart, p. 504.
 Kortling G. W., *Das endogene Ekzem*, in *Dermatologie und Venerologie*, III/1, 1959, Thieme, Stuttgart, p. 549.
 Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venerologia*, 1967, Vallardi, Milano, p. 389.
 Schneider W., Wagner H., *Kontaktdermatitis*, in *Dermatologie und Venerologie*, III/1, 1959, Thieme, Stuttgart, p. 443.

PIETRO CERUTTI

Eczema dei bambini

Definizione

Sotto questo termine vengono abitualmente riuniti due quadri dermatologici fondamentali: il cosiddetto e. infantile o costituzionale o diatesico o endogeno (o dermatite atopica degli americani: *atopic dermatitis* di Coca) o la dermatite seborroica o seborroide o *seborrheic dermatitis* della letteratura anglosassone. Sotto questa seconda forma noi comprendiamo anche l'eritrodermia desquamativa (o sindrome di Leiner), che ne rappresenta la forma generalizzata.

Molti AA. non accettano questa suddivisione e insistono sulla stretta affinità esistente tra i due quadri, che talora può rendere non agevole una netta distinzione clinica. D'altro canto alcune caratteristiche differenziali della dermatite seborroica, quali la localizzazione delle manifestazioni, una più netta delimitazione delle chiazze, un aspetto più grassoso delle squame, una minore vescicolazione ed essudazione, il sintomo del prurito scarso o addirittura assente, consigliano di mantenere questa distinzione.

Eczema diatesico

Il quadro istologico dell'e. diatesico si discosta scarsamente da quello dell'e. in genere, per cui sarà sufficiente ricordarne le lesioni più tipiche.

A carico dell'epidermide si notano le cosiddette vescicole del Willan, risiedenti nel corpo mucoso, irregolarmente sferiche, ripiene di sierosità, con presenza di cellule mononucleari, di linfociti e di istiociti, affluiti dal derma per un fenomeno di esocitosi. Sempre a carico dell'epidermide si nota anche un edema intercellulare (stato spongioso di Unna o spongiosi di Besnier), caratterizzato dall'aumento del liquido intercellulare, con distensione e successiva rottura dei filamenti di unione delle cellule malpighiane.

Nel derma si rilevano soltanto una dilatazione vasale (congestione) con edema e la presenza di focolai d'infiltrazione perivasale; in casi ad evoluzione cronica si notano lievi fatti di fibrosi dermica.

Se l'e. si prolunga si possono osservare, a carico dell'epidermide, una paracheratosi (scomparsa della cheratoialina nello strato granuloso e persistenza di nuclei nello strato corneo) con formazione di squame ed un ispessimento dell'epidermide, con allungamento degli zaffi interpapillari (*acantosi*), che porta all'instaurarsi di una lichenificazione. A questo schema istologico classico Civatte aggiunge la nozione dell'esistenza di una vescicoletta primordiale, molto superficiale, che rappresenterebbe l'alterazione primitiva di tutto il processo istologico dell'e.

L'e. diatesico ha inizio già nel primo anno di vita: secondo i pediatri dopo il terzo mese, quando la pelle ha perduto ogni carattere fetale; secondo molti dermatologi

già nelle prime settimane. La sua topografia è caratteristica; l'e. diatesico esordisce infatti generalmente sulla faccia (fig. 5) e particolarmente sulle gote, rispettando la zona centrale (naso, occhi, bocca e mento); da qui si estende alle orecchie, al capillizio e in casi di maggior rilievo clinico al collo, agli arti, specie alle pieghe del gomito e del ginocchio e al tronco. Le zone colpite presentano chiazze eritematose infiltrate, disseminate di vescicole, che danno luogo ad una fase umida e crostosa. Si notano pure lesioni da grattamento, data la presenza di un prurito intenso che rende il piccolo paziente molto agitato, specie quando non è fasciato e durante la notte.

Il decorso è a *poussées* successive, con esacerbazione del prurito e della fase umida. Queste *poussées* possono talvolta accompagnarsi ad un lieve rialzo febbrile e a variazioni di peso, benché l'e. diatesico non comporti alterazioni dello stato generale, che di regola è molto buono. Trattasi per lo più di soggetti d'aspetto florido, di peso e taglia superiori alla norma. Perciò le complicanze gravi sono piuttosto rare: ricorderemo però la possibilità di una morte rapida, raramente improvvisa, senza cause apparenti, nel giro di una giornata dopo un repentino rialzo termico a 40 °C, accompagnato da una *facies* cianotica, da dispnea, da impallidimento dell'eruzione, da vomito, talvolta da convulsioni; questa sindrome maligna sarebbe più frequente nei soggetti ospedalizzati. Eccezionali la cachessia eczematosa, caratterizzata da notevoli disturbi digestivi, insonnia, diminuzione di peso; la nefrite; la vaccinosi generalizzata, per la particolare sensibilità del bambino eczematoso al virus vaccinico. Da qui la necessità di non vaccinare questi soggetti, in periodo di malattia, non soltanto verso il vaiolo ma neanche verso altre affezioni, per il pericolo di gravi complicazioni. Soltanto la vaccinazione con B.C.G. sarebbe inoffensiva o addirittura utile (v. sotto).

La durata dell'e. diatesico è variabile benché la malattia tenda generalmente verso la guarigione nel secondo anno di vita (dal 18° al 24° mese). Tuttavia sono state notate ricadute verso il 6° anno, alla pubertà e all'inizio della

vita adulta. Qualche volta la dermatosi può persistere fino alla pubertà e oltre. In questo progressivo evolversi la manifestazione eczematosa tende a modificare lentamente la sua obiettività assumendo una morfologia clinica a tipo di *prurigo* (*prurigo* di Besnier).

L'e. diatesico può associarsi ad altre manifestazioni cutanee, quali l'ittiosi, la prurigine di Hebra, lo strofalo, o extracutanee, quali la cataratta giovanile e l'asma. Molto importante quest'ultima associazione (asma-e. di Jadassohn), poiché spiega l'inserimento dell'e. diatesico nel grande quadro delle manifestazioni diatesiche, in cui l'asma, la rinite vasomotoria, la congiuntivite allergica, l'enterocolite mucomembranosa, l'emigrania rappresenterebbero gli equivalenti morbosi di una stessa diatesi. L'esistenza di questa diatesi verrebbe avvalorata dallo spiccato carattere di familiarità presentato dall'e. diatesico, da uno stato cioè di predisposizione o disposizione genotipica, per lo più familiare, che gli americani hanno definito « atopia » (Coca). Questa predisposizione si manifesta sia con una tendenza ad una ipersensibilità allergica di tipo umorale immediato, dimostrabile con il comportamento dei test cutanei, ed anche con un particolare quadro immunobiologico. Tale quadro presenta caratteristiche costanti quali l'*eosinofilia*, spesso collegata ad una leucocitosi e ad una neutrofilia più o meno intensa, e l'*ipoproteinemia*, presente anche in eczematosi con lesioni cutanee non essudanti e perciò dovuta non ad una semplice perdita di proteine attraverso la cute, ma ad un'alterazione primaria del ricambio proteico da probabile meiotropia epatica. Ricerche elettroforetiche hanno dimostrato nell'e. diatesico una diminuzione delle albumine con aumento delle globuline, specie delle gammaglobuline. Recenti ricerche immunologiche hanno sottolineato un forte aumento (da 2 a 10 volte) delle immunoglobuline E (IgE) specie negli atopici asmatici, mentre negli atopici cutanei questo aumento non è un reperto costante.

È stato dimostrato pure un predominio del dermografismo bianco, espressione di una ipertonìa dei vasi papillari, come pure una diffusa ipoidrosi, con iperattività regionale delle ghiandole sudoripare, limitata alle zone delle pieghe, modalità funzionale, questa, di stretta origine neurovegetativa. La prevalenza del parasimpatico infatti, dimostrabile con varie prove biologiche (acetilcolina, adrenalina, etc.), spiegherebbe l'indubbia influenza sull'e. diatesico dei fattori climatici, quali l'altitudine, l'umidità, etc. (Marchionini e coll.). Questa alterata regolazione neurovegetativa potrebbe essere di origine diencefalica, per cui l'e. diatesico, assieme ai suoi equivalenti morbosi, sarebbe da aggiungere al gruppo ancora vago e indeterminato delle diencefalosi. Dal punto di vista endocrino sono stati messi in evidenza segni di ipotiroidismo e di iposurrenalismo, tanto che alcuni A.A. hanno ricercato nell'e. diatesico le caratteristiche di una malattia dell'adattamento. Anche il comportamento dei test cutanei è molto caratteristico: mentre la pratica dei test epicutanee porta generalmente a risultati negativi, sottolineando la resistenza della cute degli atopici alle dermati da contatto e a quelle medicamentose, le intradermoreazioni all'ovalbumina (anche in soggetti che non hanno avuto alcun contatto precedente col bianco d'uovo) come pure ad altri allergeni alimentari (latte, pesce, farina, legumi), ai pollini, etc., sono positive molto frequentemente e dimostrano il particolare stato di ipersensibilità degli atopici. Tale ipersensibilità può essere trasmessa passivamente col siero di sangue secondo il metodo di Prausnitz-Küstner, provando così la presenza di anticorpi o reagenti atopici e permettendo di affiancare la dermatite atopica alle classiche manifestazioni di tipo immunitario.



Fig. 5. E. diatesico. (Fototeca I.D.I.).

Questa ipersensibilità diatesica familiare sarebbe alla base del grosso problema etiopatogenetico dell'e. diatesico, che tuttavia rimane praticamente insoluto. Oggi infatti è stata scartata la teoria di un'origine digestiva o alimentare, come pure quella di una sensibilizzazione o allergia puramente epidermica.

Ricorderemo ancora la teoria della carenza di acidi grassi insaturi, il cui tasso nel sangue sarebbe abbassato fino all'82% nei bambini eczematosi al disotto dei 2 anni.

La diagnosi differenziale dell'e. diatesico non pone gravi problemi tranne che con la dermatite seborroica, specie nelle sue forme più estese. Oltre alle caratteristiche differenziali che abbiamo ricordate all'inizio, è bene tenere presente la possibilità di una coesistenza delle due forme, che troverà un aiuto discriminativo soprattutto nei risultati della terapia, più rapida e risolutiva per la forma seborroica. La diagnosi differenziale dalle dermatiti eczematose allergiche da contatto è generalmente facile date la diversità delle localizzazioni (in alcuni casi però si può avere una sensibilizzazione da contatto in un soggetto atopico), l'epoca dell'insorgenza e la sua evoluzione; così pure, per gli stessi motivi, dal *lichen* cronico semplice o circoscritto, dalla dermatite erpetiforme, dalle zoonosi.

La terapia generale, non essendo chiarito il problema etiologico dell'e. diatesico, non può basarsi che su indicazioni generiche ed entro limiti variabili da caso a caso. Non esiste un regime alimentare per l'e., ma ne esiste uno per ogni eczematoso; da ricordare che molto raramente il cambiamento di latte o lo svezzamento modificano il decorso di un e. diatesico, per cui le restrizioni dietetiche, le cosiddette diete ipoallergiche, debbono essere molto controllate e non prolungate oltre i dieci giorni, quando si dimostrino inefficaci, per evitare l'insorgenza di fatti carenziali. Alcuni AA. (Burr, Hansen e altri) consigliano la somministrazione di acidi grassi insaturi (ac. linoleico, ac. arachidonico), che hanno sostituito la prescrizione paradossale e mal tollerata di lardo in ragione di 30-120 g al giorno in voga nel 1948. Come desensibilizzanti e sedativi sono consigliabili l'iposolfito di sodio e di magnesio, il bromuro di calcio e di stronzio, il calcio (sia come cloruro, sia come gliconato), l'emoterapia materna; più raramente ansiolitici o fenotiazinici. Ricorderemo anche l'uso del salicilato di sodio (Woringer) alla dose di 10-15 cg/kg *pro die*. Gli antistaminici hanno un'azione assai meno evidente che nell'orticaria, ma sono utili per calmare il prurito. I cortisonici hanno un'azione molto rapida e sorprendente, ma purtroppo fugace e non scevra di inconvenienti; per cui, riconoscendo ai cortisonici soltanto un'azione *morbostatica* (Sulzberger), si ricorrerà a questa terapia solo in quei casi in cui un'attenuazione, sia pure transitoria, della manifestazione eczematosa può avere un importante riflesso sul decorso della malattia e sull'equilibrio organico del piccolo paziente. Tra le vitamine sono state consigliate la D₂, A, B₆, B₁₂, B₁, PP e la cosiddetta Vit. F (ac. linoleico). Molte volte effetti salutari e rapidi si possono avere con cambiamenti di clima (sia marino che montano), tali da consigliare talvolta il cambiamento definitivo di residenza. Gli antibiotici sono indicati solo nelle forme intensamente impetiginizzate, specialmente se febbrili, evitando in maniera assoluta tutte le penicilline, per il loro alto potere allergizzante.

Nella terapia locale, mentre sono consigliabili i bagni amidati, specie alla sera, è da proscriversi l'uso dei saponi in genere, potendosi ricorrere eventualmente ai detergenti a base di laurosolfonati. Nei casi impetiginizzati (un'infezione secondaria è molto più frequente nell'e. diatesico che nelle altre forme, per la presenza del prurito) sono utili gli impacchi e i bagni di permanganato di potassio



Fig. 6. Dermatite seborroica. (Fototeca I.D.I.).

(soluzione 1 : 5000 fino a 1 : 10.000), seguiti dall'applicazione di polveri, paste o pomate antisettiche, non contenenti sostanze facilmente allergizzanti (sulfamidici, penicillina, streptomycina, etc.) e da buoni bendaggi. Nelle forme acute e subacute, non impetiginizzate, si può ricorrere agli impacchi di camomilla, di soluzione fisiologica, al linimento oleocalcareo, alla pasta all'acqua, alla pasta di Lassar, alle *cold-creams*, alle pomate e alle lozioni a base di cortisonici con preferenza ancora per il vecchio idrocortisone piuttosto che per gli attuali fluoro-derivati, il cui prolungato e intenso uso può dar luogo ad alterazioni cutanee. Se è presente un'impetiginizzazione si possono usare pomate e lozioni cortisoniche associate ad antibiotici. Può essere utile, nelle forme molto secernenti, l'uso di una soluzione all'1-2% di nitrato d'argento. Nella fase secca, desquamante o torpida, ci si può indirizzare ai riduttori: soluzioni o paste all'ittiole (dall'1 al 5%), catrame (dal 5 al 20% e più), etc. Scarsamente utile la fisioterapia (compresa la roentgenterapia).

Dermatite seborroica

Il quadro istologico della dermatite seborroica è molto simile a quello dell'e. endogeno, specie nello strato dermico; nell'epidermide si nota la presenza costante e prevalente di paracheratosi, con assenza delle grosse vescicole del Willan. Nelle forme più attive o essudanti si possono reperire microvescicole.

La dermatite seborroica ha inizio nei primi tre mesi di vita, spesso in coincidenza con un episodio diarroico,

soprattutto nei bambini nutriti al seno (secondo gli AA. tedeschi) o nei soggetti allattati artificialmente (secondo altri AA.: Meyer, Weil). Inizialmente la dermatite seborroica può localizzarsi alle natiche, prendendo l'aspetto d'un eritema, e quindi estendersi sia in basso verso la radice delle cosce, sia in alto verso l'ombelico. Il rossore si fa più intenso, con presenza di uno stato edematoso e talora secernente: si nota la presenza di una desquamazione piuttosto fine e talvolta lamellare. Il prurito è scarso e incostante. Più raramente la dermatite seborroica esordisce al capo con una fase primitivamente eritematosa, a chiazze localizzate sulla fronte, sulle guance, sul collo, che successivamente si ricoprono di squame piuttosto grasse e ispessite e si estendono a tutto il cuoio capelluto, realizzando la cosiddetta crosta latte. La crosta latte può essere anche la localizzazione primitiva della dermatite seborroica. Nelle forme molto estese le croste grasse, che ricoprono un fondo intensamente eritematoso e infiltrato, arrivano a ricoprire, oltre al cuoio capelluto, la fronte, le sopracciglia, le orecchie, le guance, il collo, la parte mediana del viso (fig. 6) e tutto il resto del corpo.

Le complicazioni abituali sono l'eczematizzazione, caratterizzata dall'aumento della secrezione; l'impetiginizzazione, che porta ad una modificazione dell'aspetto delle croste; la diffusione sempre a chiazze rosse, squamose, non secernenti, a partenza dalle pieghe fino a coprire tutta l'estensione corporea. Quando questa generalizzazione è rapida, si realizza il quadro dell'eritrodermia di Leiner-Moussous, caratteristica dei lattanti al seno che presentino disturbi dispeptici specie diarroici. Nella sindrome di Leiner tutta la cute è rossa, quasi scarlattinoide, ricoperta da squame secche e grasse a seconda delle regioni, con scarsità o assenza di prurito, con uno stato generale ben conservato, che talora può accompagnarsi a febbre, a disturbi digestivi, ad anemia. L'evoluzione della sindrome di Leiner, di norma favorevole, non è molto lunga e risponde abitualmente alla sola terapia esterna (bagni di permanganato di potassio e trattamento antisettico), a cui possono aggiungersi una terapia vitaminica, modificazioni dell'alimentazione, e antibiotici, se compare febbre.

L'etiopatogenesi della dermatite seborroica e della sua complicazione (eritrodermia di Leiner-Moussous) è molto discussa: secondo alcuni AA. sarebbe dovuta a disturbi della nutrizione (Moro), per altri a carenza di biotina (Vit. H) o di Vit. B₆; secondo molti AA. francesi l'origine sarebbe infettiva.

La dermatite seborroica, oltre a porre il diagnostico differenziale essenzialmente con l'e. endogeno, ne pone uno particolare nella sua forma generalizzata (sindrome di Leiner) con le altre eritrodermie della prima infanzia e soprattutto con la dermatite esfoliativa di Ritter, la quale si differenzia per la morfologia bollosa delle lesioni iniziali, per il suo decorso grave con iperpiressia, e per la sensibilità spiccata agli antibiotici.

La terapia generale si basa essenzialmente sull'uso sia orale, sia parenterale di alcune vitamine: biotina, B₁₂, B₆, B₂ e A. L'uso degli antibiotici è indicato solo nelle forme intensamente impetiginizzate, specie se febbrili.

Nella terapia locale, data l'assenza o la scarsità di prurito, sono consigliabili i topici cosiddetti antiseborroici, a base di solfo, resorcina e ac. salicilico, sotto forma sia di lozioni che di paste o unguenti. Consigliabili pure le pomate al vioformio. Così pure si possono adoperare le pomate e le lozioni cortisoniche per la loro azione anti-reattiva.

Nelle forme diffuse sono indicati i bagni di permanganato di potassio alle diluizioni sopra indicate.

Bibliografia

Fitzpatrick T. B., Arndt K. et al., *Dermatology in General Medicine*, 1971, McGraw-Hill, New York.
Monacelli M., *L'eczema*, 1958, Sansoni, Firenze.
Rajka G., *Atopic Dermatitis*, 1975, Saunders, London.
Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1972, Blackwell, Oxford.

LUCIANO MUSCARDIN

ECZEMA MARGINATO: v. EPIDERMOFIZIE.

ECZEMA SEBORROICO: v. ECZEMATIDI; per la dermatite seborroica infantile (crosta latte), v. ECZEMA, *eczema dei bambini*.

ECZEMATIDI

F. *eczématides*, - I. *eczematids*, - T. *Ekzematoide*, - S. *eczematides*.

SOMMARIO

Definizione (col. 796). - Sintomatologia (col. 796): *Eczematidi seborroidi*. - *Eczematidi psoriasiformi*. - *Eczematidi pitiriasiformi*. - Diagnosi differenziale (col. 799). - Anatomia patologica (col. 800). - Etiologia e patogenesi (col. 800). - Terapia (col. 801).

Definizione

Con la dizione eczematidi intendiamo una serie di forme morbose della cute che hanno come carattere comune clinico quello di essere eritemato-squamose e come base comune istologica quella di presentare principalmente i due fenomeni della spongiosi e della paracheratosi. Esse si avvicinano, e molto, da un lato, per la proprietà di mostrare sovente un certo grado di essudazione, all'eczema (dove il nome proposto da Darier); dall'altro, per la desquamazione abbondante su base arrossata, alla psoriasi. Potrebbero quasi essere considerate come eczemi nello stadio finale della desquamazione. Rientrano in questo gruppo di dermatosi numerose forme cutanee, che mostrano svariati punti di contatto l'una con l'altra e sfumature varie di passaggio dall'una all'altra, tanto che si potrebbe quasi parlare di un'unica grande dermatosi a gradazioni diverse. Per questo il gruppo delle e. fu definito con nomi vari, che più o meno tendevano a comprenderle tutte o in parte. Vi rientrano pertanto l'*eczema seborroico* di Unna, le *pitiriasi* di Sabouraud, differenziate in *pitiriasi secca* e *pitiriasi steatoide*, le *seborroidi*, più tardi indicate come *paracheratosi*, di Brocq (il nome di paracheratosi è improprio in quanto vale a definire una condizione anatomopatologica che, se è preminente, non è però l'unica della malattia), e infine, appunto, le e. di Darier, nome preso un po' a prestito dalle streptococcidi, tricofitidi, tuberculidi, sifilididi, e via dicendo, espressioni tutte indicanti una rassomiglianza con quadri clinici definiti e unitari dal punto di vista etiologico, il che invece non è per l'eczema. La parola e., quindi, se è quella che più si addice ai quadri che andiamo descrivendo, non è però anch'essa immune da riserve. Differenziamo le e. nei seguenti 3 gruppi: 1) e. seborroidi; 2) e. psoriasiformi; 3) e. pitiriasiformi.

Abbiamo già detto che esse presentano numerosissimi punti di contatto e sfumature di passaggio: ne tratteremo quindi separatamente i quadri clinici mentre diremo unitariamente dell'istopatologia e dell'etiopatogenesi.

Sintomatologia

Eczematidi seborroidi

Vengono anche indicate con i nomi di *dermatosi figurata mediotoracica* (Brocq), *eczema seborroico* (Unna), *piti-*



Fig. 1. Eczema seborroico. (Osservazione Meineri).

riasi steatoide mediotoracica (Sabouraud), *seborrhea corporis* (Duhring). La forma morbosa si localizza quasi esclusivamente alle regioni sternale e interscapolare del torace e al limite frontale e temporale del capillizio, donde deborda in avanti sulla cute glabra e in corrispondenza ai solchi retroauricolari. Da queste zone elettive essa può estendersi alla cute sana più vicina. S'inizia sotto forma di minime chiazze, di colore rosso-roseo o rosso-carico, ricoperte da una squametta giallastra, che si distacca con una certa facilità e che, tra le dita, dà l'impressione di qualche cosa di notevolmente untuoso. Con l'andare del tempo la chiazza tende ad allargarsi alla periferia, mentre si appiana nella sua parte centrale. Si osserva allora un bordo periferico rilevato con i caratteri sopra descritti, mentre la zona centrale è più piatta, più squamosa e meno rossa. Questa finisce col riprendere l'aspetto della cute normale, forse solamente un po' più bruna per pigmentazione e con leggera accentuazione dei solchi cutanei, donde un'apparenza più marcata di quadrettatura. Per il confluire di più chiazze o per l'estendersi irregolare di una di esse, finiscono con l'istituirsi figurazioni diverse, donde il nome di dermatosi figurata mediotoracica (fig. 1). Talora col grattamento, tal altra spontaneamente, si può provocare la comparsa di una leggera essudazione o di una picchiettatura emorragica.

La *dermatite seborroica* può anche localizzarsi al volto, specie alle guance, alle tempie, ai solchi naso-genieni e alle regioni periorbitarie. Esistono anche forme diffuse di *e. seborroiche* con interessamento, oltre che del capo e delle regioni mediotoraciche, delle pieghe, specie di quelle ascellari, inguinali, sottomammare nonché della regione ombelicale.

La dermatosi presenta un andamento estremamente cronico, durante il quale si alternano periodi di riaccensione e periodi di attenuazione e di quasi scomparsa. Essa solitamente non si accompagna ad alcun disturbo subiettivo, onde il paziente se ne accorge casualmente e magari

parecchio tempo dopo l'inizio della forma morbosa. La persistenza della malattia può oltrepassare anche i 10 anni. Di solito si manifesta nell'età media della vita con inizio dopo la pubertà. La cura, normalmente, è abbastanza lunga, ma, se condotta secondo un metodo appropriato e con persistenza, finisce con l'avere ragione della dermatosi.

Per la dermatite seborroica infantile (crosta latte), v. ECZEMA, *eczema dei bambini*.

Eczematidi psoriasiformi

Sono costituite da chiazze, di solito discretamente estese, che si localizzano al cuoio capelluto e ai suoi contorni, al collo, su qualunque zona della superficie del tronco e all'attaccatura degli arti, comprese, quasi con predilezione, le grandi pieghe ascellari e inguinocrurali.

Difficilmente si nota la localizzazione alle porzioni più distali degli arti. Si può avere un'unica chiazza o più chiazze, e allora queste possono essere disposte con o senza simmetria. Esse sono costituite da tratti di cute arrossata, di un colore rosso-vivo o rosso-roseo, a margini non netti, ma con irregolare progressione verso la cute sana circostante, appena rilevate, di grandezza varia, certe volte anche notevole, così da raggiungere o da oltrepassare la grandezza del palmo della mano. Sono coperte da squame abbastanza estese, che si tolgono con media difficoltà.

Talora la squama è piuttosto grassa, il più delle volte invece è secca, di un colore biancastro o addirittura bianco-argenteo. In tal caso la rassomiglianza con la psoriasi è veramente notevole e ci possono soccorrere nella diagnosi l'esame istologico e il raschiamento metodico. Togliendo infatti le squame, si vede che queste mostrano una stratificazione di gran lunga inferiore a quella della psoriasi e non si raggiunge mai il tipico aspetto della macchia di cera. Inoltre la base della lesione è costituita da una cute arrossata ove compaiono facilmente punteggiature purpuriche o emorragiche e piccole depressioni cupoliformi che danno luogo a sierosità. Del resto l'essudazione può anche insorgere spontaneamente e tale fatto, unitamente alla rassomiglianza con la psoriasi, giustifica in pieno il nome della dermatosi. Le *e. psoriasiformi* possono esten-



Fig. 2. E. pitiriasiforme. (Osservazione Nazzaro).

dersi tanto sulla superficie cutanea, da dar luogo infine, e secondariamente, ad una eritrodermia. Possono presentare periodi di essudazione molto marcata e allora il prurito, che normalmente, anche se scarso, non manca mai, si fa particolarmente intenso. Possono presentare secondariamente una condizione di lichenificazione e complicarsi con fenomeni piodermitici.

Eczematidi pitiriasiformi

Assomigliano molto alle forme precedenti, dalle quali si differenziano per il decorso di solito assai meno prolungato e per alcuni caratteri clinici. Sono anch'esse caratterizzate da eritema e da desquamazione, ma il primo è meno intenso e più tendente al roseo che non al rosso-vivo, la seconda è costituita da squame piccole e di aspetto furfuraceo, mentre la condizione di untuosità manca quasi del tutto. Le e. pitiriasiformi si mostrano sotto forma di chiazze assai ben delimitate, che possono risiedere un po' ovunque sulla superficie corporea, uniche e multiple, e in tal caso disposte con o senza simmetria (fig. 2). La loro grandezza è molto varia e certe volte occupano gran parte della superficie corporea, benché la loro estensione sia di solito inferiore a quella delle e. psoriasiformi. Come queste, possono andare incontro ad eczematizzazioni, ma meno frequentemente, come pure possono complicarsi secondariamente con uno stato di lichenificazione o possono piodermizzarsi. Quali forme particolari di e. pitiriasiformi, dobbiamo ricordare quelle a localizzazione al cuoio capelluto e alla faccia. Al cuoio capelluto si vedono talora insorgere chiazze squamose, più o meno estese, ricoperte da desquamazione abbondante che avvolge anche i capelli, a limiti netti, a base arrossata o no, assomiglianti profondamente alle tigne micotiche e pertanto designate col nome di *tigna amiantacea*. Alla faccia, specialmente nei bambini ed in genere negli individui a cute sottile, si osservano talora chiazze molto ben delimitate, con abbondante desquamazione pitiriasica secca, del colore della cute normale, di solito uniche, talvolta a sede periorale. Costituiscono, queste, le cosiddette *dartres volantes* degli AA. francesi, note anche col nome di *pitiriasi alba* o *pitiriasi semplice*.

Diagnosi differenziale

Quanto alle e. seborroiche la localizzazione, l'untuosità delle squame, il decorso, le faranno facilmente differenziare dalle forme sifilitiche e dal lupus eritematoso cronico. Esami sussidiari e di laboratorio potranno di volta in volta giovare per differenziarle. Già abbiamo detto della facilità con la quale si possono confondere le e. psoriasiformi con la psoriasi e già abbiamo tratteggiato il diagnostico differenziale soprattutto tenendo conto del *grattage méthodique* degli AA. francesi. Se sia il caso, si ricorrerà pure all'esame istologico. D'altro lato, la comparsa di fenomeni essudativi è evenienza abbastanza comune nelle e., mentre non lo è nella psoriasi. Le forme pitiriasiche, specie se uniche o secche e limitate alle parti scoperte, possono assomigliare estremamente alle tricofizie eritemato-squamose. Ma in tale caso il bordo delimitante è più netto, si hanno più facilmente una progressione periferica e una guarigione centrale con la comparsa, pertanto, delle caratteristiche figurazioni; infine la ricerca microscopica del parassita vale a dirimere qualsiasi dubbio. Ancora può essere confusa con le e. pitiriasiformi la pitiriasi rosea di Gibert. Vi sono, anzi, certe forme di e. che ne ricalcano quasi assolutamente il quadro clinico, tanto che si parla di e. a tipo pitiriasi rosea. In tal caso si deve ricordare che le e. vanno incontro talora ad essudazione, il che non è della pitiriasi rosea, e che quest'ultima presenta un decorso ci-

clico che di solito si estingue in 3-4 settimane anche senza cura alcuna, mentre il decorso delle e. è più lungo e si può giungere anche ad una guarigione apparente, benché siano tutt'altro che eccezionali le ricadute. Il prognostico pertanto è più favorevole nella pitiriasi rosea che non nelle e. Infine queste, se uniche o a chiazze molto limitate di numero, possono confondersi con la neurodermite o *lichen simplex*. In tale evenienza, la desquamazione è assai scarsa, il prurito è intensissimo, la quadrettatura cutanea di superficie si fa molto più evidente. Potrà sempre soccorrere l'esame istologico.

Anatomia patologica

Le alterazioni istologiche mostrano qualche piccola differenza a seconda dello stadio nel quale le esaminiamo. Se prevalgono i fenomeni di desquamazione si osserva una condizione di paracheratosi e cioè di conservazione del nucleo nelle cellule cornee per tratti molto estesi della superficie, mentre è scomparso lo strato granuloso. Talora le squame cornee paracheratosiche sono parzialmente imbibite di siero, tanto da doversi parlare più di squamo-croste che non di semplici squame. Lo strato di Malpighi è di solito ispessito con accenno quindi ad acantosi, mentre un edema lievemente marcato ne allontana i singoli elementi cellulari dando luogo ad un certo grado di spongiosi. Nell'epitelio vi è infiltrazione, costituita prevalentemente da linfociti e monociti, mentre molto rari sono i polinucleati neutrofili. È questo un carattere nettamente differenziale nei confronti della psoriasi, ove abbondano invece i granulociti neutrofili così da costituire i caratteristici microascessi. Se la e. è in stadio di essudazione, allora la spongiosi è assai più accentuata, tanto da andare incontro alla formazione di vere e proprie microvescicole, e nella parte più alta del reticolo si possono osservare fatti di degenerazione cellulare preannuncianti la formazione della vescicola primordiale di Civatte, caratteristica dell'eczema.

Come si può notare, le alterazioni descritte corrispondono in certo qual modo a quelle dell'eczema e se ne differenziano, più che altro, per la loro minore intensità. Esse possono variamente combinarsi, dando spiegazione del vario interferire dei sintomi clinici.

A prevalente paracheratosi si ha una maggiore somiglianza clinica con la psoriasi; a prevalente spongiosi si ha una maggiore somiglianza con l'eczema. E come nell'eczema, anche nelle e., le alterazioni a carico del connettivo sono nettamente minori di quelle dell'epitelio: i vasi dermici dilatati sono contornati da un lieve manicotto di elementi infiltranti, rappresentati in prevalenza da linfociti e da monociti, mentre assai scarsi sono i granulociti neutrofili. Le fibre connettivali sono leggermente rigonfie e si allontanano per uno stato di edema.

Etiologia e patogenesi

Le e. sono dermatosi molto diffuse, che si possono osservare dai primi anni di vita fino all'età matura. Le forme pitiriasiformi preferiscono l'infanzia, quelle seborroidi l'individuo adulto, quelle psoriasiformi sono proprie di tutte le età. Abbiamo parlato di preferenza, poiché in realtà esse si possono notare in tutti gli individui e in ambedue i sessi, fatta eccezione, a quest'ultimo proposito, per le forme figurate seborroidi, certo più frequenti nel maschio che non nella femmina.

Si ritiene che nella grande maggioranza dei casi, le e. siano sostenute da germi che s'impiantano in corrispondenza di una cute che reagisce ad essi in maniera anormale. Ci riportiamo, nei riguardi dell'etiopatogenesi, a quanto è stato esposto a proposito dell'eczema (v.). Le e. possono, pertanto, il più delle volte, rientrare nel grande gruppo delle cosiddette microbidi cutanee, manifestazioni dermatosiche a caratteri clinici estremamente polimorfi e dei quali le e. non sarebbero che un quadro particolare. Già per l'eczema seborroico Unna aveva sostenuto l'origine microbica, identificandola nel *micrococco* e cioè una serie di cocci raggruppati a figurazione morulare e oggi cer-

tamente identificati nello stafilococco e più verosimilmente nello stafilococco albo. Ma oltre allo stafilococco anche lo streptococco (Sabouraud) è frequentemente accusato di costituire nella fattispecie l'agente morbigeno. Si parla quindi di stafilococchie e di streptococchie. Molte volte la dimostrazione etiologica del germe in causa non riesce, e, se anche riesce, permane il sospetto che si possa trattare di un germe saprofita e non già del vero agente causale. Se le chiazze eczematiformi sono multiple, resta da stabilire se quelle comparse secondariamente siano attribuibili al germe stesso o non siano piuttosto espressione di sensibilizzazione verso germi morti, o loro tossine, o prodotti di disfacimento cellulare epiteliale per azione primitiva microbica sul focolaio primario. Antigeni tutti che possono essere portati a distanza attraverso il circolo sanguigno e linfatico oppure per via esterna in seguito a trasporto passivo facilitato dal grattamento. D'altronde noi possiamo pensare che le stesse e. possano talora essere espressione non solo di fatti microbici, ma anche di fatti tossici agenti dall'esterno o dall'interno dell'organismo su una cute predisposta o sensibilizzata, talché possiamo allora farvi rientrare le e. professionali o, ad es., e. dovute ad ingestione di particolari medicamenti. Abbiamo già parlato di una particolare disposizione della cute di certi individui ad essere colpita da queste forme. Tale disposizione, o meglio predisposizione, può tra l'altro identificarsi nei due stati definiti *stato seborroico* e *stato cherosico*, definizione quest'ultima attribuita a Darier. Dobbiamo ammettere che in certi soggetti si abbia un'alterazione dell'induito lipidico del mantello epicutaneo, induito che è originato non solo dalle ghiandole sebipare, ma anche da quelle sudoripare e dallo sfaldamento epiteliale. L'induito lipidico può essere alterato quantitativamente, ma pure qualitativamente, mentre esso compenetra normalmente lo strato corneo. Può darsi che anche quest'ultimo intervenga nel non assorbirlo o meglio nel non lasciarsi normalmente compenetrare, e allora ecco che l'alterata funzione cornea unitamente alla già nota alterazione anatomica della paracheratosi possono spiegare la condizione di cherosi su ricordata o, in termine più estensivo, la condizione di epiteliosi. Non sarà inutile aggiungere qui che in questi complessi addentellati, ove certo ha grande importanza il ricambio lipidico, può interferire con la sua alterata funzione il fegato. Onde nelle e. in genere noi abbiamo una condizione di epiteliosi, che in certi casi, e soprattutto nelle seborreidi, può non essere disgiunta da una condizione di epatosi. È da ricordare in ultimo che le e. possono anche rappresentare manifestazioni focali stafilo- o meglio streptococciche, originantisi da foci interni dentali, tonsillari, appendicolari, genitali, etc.

Terapia

Gli schemi generali terapeutici si può dire che seguano quelli indicati per l'eczema (v.).

Naturalmente, se una causa diretta può essere stabilita, questa dovrà essere tolta; e poiché molte volte dobbiamo riguardare le e. come dovute ad un'infezione piogenica, una terapia antinfettiva mediante sulfamidici o con i più indicati antibiotici avrà buone probabilità di raggiungere confortevoli risultati. Terapia sulfamidica e antibiotica che dovrà di preferenza essere praticata per via generale, poiché sulfamidici e antibiotici applicati topicamente hanno di solito scarso effetto e possono complicare il quadro morboso con fenomeni reattivi locali. Localmente ci regoleremo a seconda dello stadio dell'affezione; in caso di essudazione, impacchi con liquidi detergenti o leggermente antisettici; se invece la forma è secca e desquamante, ricorreremo ai soliti cheratolitici veicolati con paste o pomate.

Nelle e. più resistenti e più diffuse si può anche ricorrere ad una blanda terapia cortisonica per via generale, come pure possono essere adoperati i più diversi cortisonici per uso topico uniti naturalmente ad antibiotici, quali la neomicina, le tetracicine, etc.

Bibliografia

- Degos R., *Dermatologie*, 1953, Flammarion, Paris, p. 330.
 Halier H., Schäfer P., *Dermatologie und Venerologie*, III/1, 1959, Thieme, Stuttgart, p. 504.
 Kortling G. W., *Dermatologie und Venerologie*, III/1, 1959, Thieme, Stuttgart, p. 549.
 Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venereologia*, 1967, Vallardi, Milano, p. 389.
 Schneider W., Wagner H., *Dermatologie und Venerologie*, III/1, 1959, Thieme, Stuttgart, p. 443.

PIETRO CERUTTI

EDEMA

[lat. postrinasim. *oedema*, ripreso dal gr. dei medici gr. *hidēma* 'gonfiore']. - f. *oedème*. - i. *edema*. - t. *Oedem*. - s. *edema*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 802). - **Patogenesi** (col. 802). - **Anatomia patologica** (col. 807). - **Classificazione** (col. 807): *Edema da stasi sanguigna*. - *Edema renale*. - *Edema discrasico non nefrogeno*. - *Edema infiammatorio e tossico*. - *Edema da calore e da altri agenti fisici*. - *Edema angioneurotico*. - *Edemi discrinici*. - *Edema da stasi linfatica (linfedema)*.

Definizione e generalità

Per edema s'intende l'aumento oltre i limiti della norma del liquido interstiziale dei tessuti, nonché di quello contenuto nelle cavità sierose; in quest'ultimo caso si parla più propriamente di idrope.

L'e. appare più precocemente e in misura più cospicua nei tessuti a struttura più lassa, quale ad es. il tessuto connettivo areolare. Ciò spiega perché la cute si edemizza facilmente, specie in certe zone (ad es. quella periorbitale).

A seconda della sede cutanea o mucosa o dell'organo interessato, si parla di e. palpebrale, glottideo, polmonare, etc. Anche l'idrope è definita diversamente in rapporto alla sede: idrotorace (raccolta di liquido nel cavo pleurico), idropericardio (nel cavo pericardico), idrocefalo (nei ventricoli cerebrali), idrarto (nelle cavità articolari), idrocele (nella vaginale del testicolo); l'idrope del cavo peritoneale è detta ascite. Quando l'e. sia diffuso all'intero organismo si parla di anasarca.

Patogenesi

Perché sia chiara la patogenesi dell'e. nei suoi meccanismi fondamentali, bisogna ricordare brevemente come si compiono gli scambi idrosalini tra sangue e tessuti, secondo l'ipotesi di Starling, e l'importanza del circolo linfatico.

La parete dei capillari è permeabile all'acqua e ai cristalloidi in essa disciolti, condizione, questa, fondamentale per gli scambi idrosalini: il che spiega perché i cristalloidi del sangue e dei tessuti non esercitano praticamente una pressione osmotica. Essa, invece, è scarsamente permeabile alle grosse molecole proteiche, che esercitano pertanto una pressione osmotica (ricordiamo che la pressione osmotica del plasma, dovuta alle proteine in esso disciolte, o pressione oncotica, è di 30-40 cm H₂O, o 20-30 mmHg).

D'altra parte il sangue, in quella parte del letto vasale dove si compiono gli scambi idrosalini con i tessuti, cioè nei capillari, ha una pressione idrostatica che spinge l'acqua e i sali in essa disciolti attraverso la parete dei capillari stessi; naturalmente tale pressione è molto più bassa di

quella arteriosa che misuriamo in corrispondenza dell'arteria omerale: in condizioni normali è di 30 mmHg nella porzione arteriosa del capillare sanguigno, e di ca. 15 mmHg nella sua porzione venosa; ad essa si contrappone, annullandola in parte, la pressione idrostatica del liquido interstiziale dei tessuti, che è di ca. 10 mmHg; onde la pressione idrostatica effettiva del sangue risulta di $30 - 10 = 20$ mmHg. La pressione osmotica del sangue è di 25 mmHg e quella del liquido interstiziale di 15 mmHg, onde la pressione osmotica effettiva del sangue capillare è di 10 mmHg. Essa notoriamente si contrappone alla pressione idrostatica del sangue, per cui la pressione effettiva che, nel tratto dei capillari prossimo all'estremo arteriolare, determina il passaggio dell'acqua e delle sostanze in essa disciolte nei tessuti circostanti, è di $20 - 10$, cioè di 10 mmHg.

Nel tratto intermedio dei capillari le pressioni del sangue e del liquido interstiziale si equilibrano e pertanto in esso non si compie alcuno scambio idrosalino. Nell'estremo prevenoso del capillare, invece, essendo la pressione idrostatica del sangue più bassa (ca. 15 mmHg) e maggiore la sua pressione osmotica, per la concentrazione subita dal plasma, passa liquido dall'interstizio dei tessuti nel sangue.

Mentre, dunque, nel tratto iniziale (arterioso) del capillare filtra liquido povero di proteine dal sangue nell'interstizio dei tessuti, nel suo tratto prevenoso acqua e cristalloidi (non le proteine) sono più o meno largamente riassorbiti dai tessuti nel sangue.

Parte del liquido interstiziale passa, invece, in un altro sistema vascolare: quello linfatico, i cui capillari hanno pareti più permeabili di quelle dei capillari sanguigni e

perciò riassorbono largamente anche le proteine in esso disciolte. I vasi linfatici rappresentano, dunque, un'importante via di deflusso del liquido interstiziale dei tessuti.

I meccanismi responsabili delle alterazioni degli scambi fra sangue e tessuti sono fondamentalmente i seguenti.

a) *Aumento della pressione idrostatica del sangue nei capillari* (fig. 1, A) per l'aumento della pressione venosa, in seguito ad un ostacolo al deflusso del sangue dalle vene. Questo può stabilirsi alla periferia, ad es. in seguito all'ostruzione, intrinseca (processo tromboflebitico) o estrinseca (compressione) di un grosso vaso venoso; l'e., in tal caso, sarà distrettuale, cioè nel territorio tributario di tale vena; oppure può stabilirsi al centro, in seguito ad insufficienza cardiaca acuta o cronica, per la quale il ventricolo destro è incapace di immettere nel piccolo circolo tutto il sangue che gli giunge dall'atrio destro (insufficienza destra, o insufficienza totale di cuore), o ad ostacolato deflusso del sangue dalle grosse vene (cava superiore e cava inferiore) nell'atrio destro (alcune affezioni del pericardio, specialmente la mediastinopericardite adesiva e in genere alcuni processi morbosi del mediastino anteriore). Il liquido tende ad accumularsi nelle parti declivi, perché ivi è maggiore l'ostacolo al deflusso venoso.

La stasi venosa provoca anche alterazioni della permeabilità capillare, di cui si dirà nel paragrafo c).

b) *Diminuzione della pressione osmotica (oncotica) del sangue (iponchia)* per la diminuzione delle proteine plasmatiche, specialmente della frazione albuminica. Viene così a prevalere la pressione idrostatica del sangue su quella oncotica anche nel tratto prevenoso del capillare sanguigno, onde, in tale tratto, il liquido interstiziale o non viene riassorbito, o lo è solo in misura esigua. Non sopprimendo

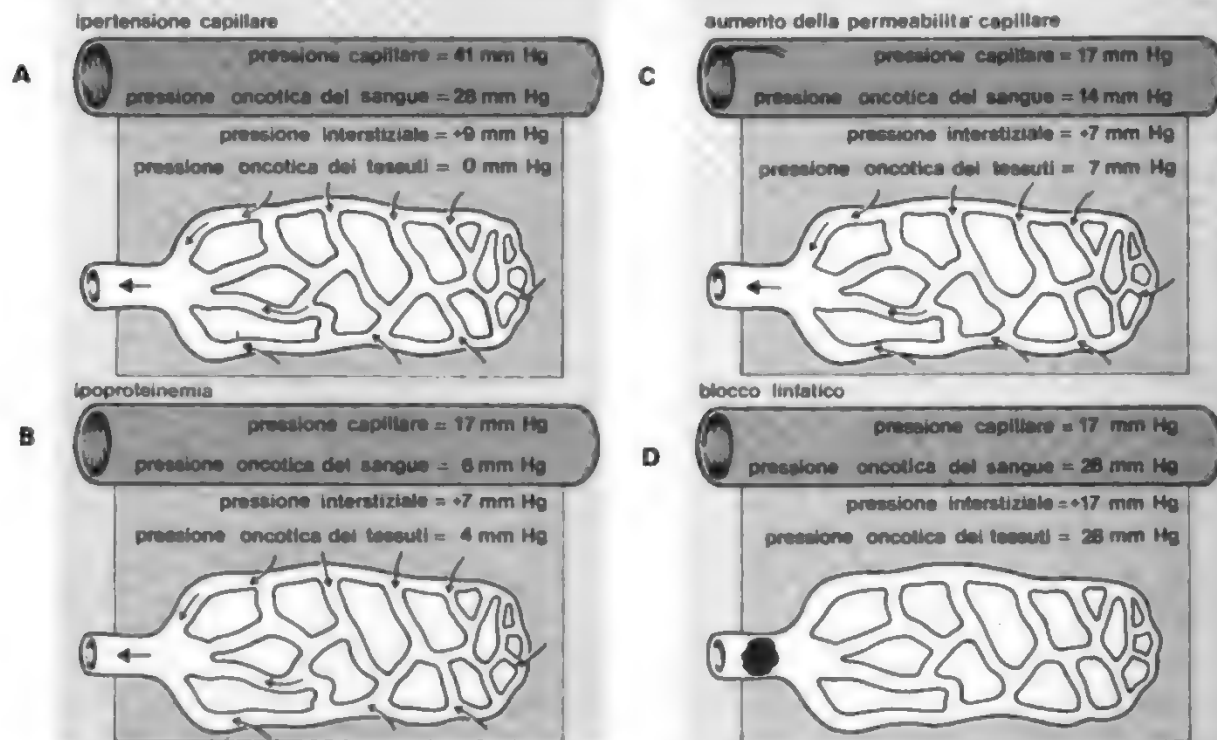


Fig. 1. Disegno schematico illustrante alcune cause di e. A) E. da ipertensione capillare; B) e. da ipoproteinemia; C) e. da aumento della permeabilità capillare; D) e. da blocco linfatico. Negli schemi sono rappresentati il capillare sanguigno (*in alto*) e la rete dei linfatici (*in basso*). (Da Guyton, modificata).

a tale disturbo il circolo linfatico, il liquido si accumula pertanto nei vari distretti cutanei e negli altri organi e tessuti e può trasudare nelle varie cavità sierose (pleurica, peritoneale, etc.), stabilendosi così un vero e proprio anasarca.

L'e. si stabilisce, di regola, quando la pressione osmotica delle proteine scende sotto i 250 mm H₂O (18 mmHg): *livello critico* che corrisponde ad una proteinemia di ca. 5 g %; ma va rilevato nuovamente che un'importanza fondamentale ha, a tale riguardo, la frazione albuminica: infatti, se questa diminuisce sotto i 2,5 g %, si ha abitualmente e. (Moore e Van Slyke) (fig. 1, B).

La diminuzione delle proteine plasmatiche, specialmente della frazione albuminica, può stabilirsi con due meccanismi fondamentali: in seguito alla loro perdita (più spesso attraverso il rene, ma talora attraverso la mucosa gastrointestinale, come accade nelle varie gastroenteropatie proteinodisperdenti: la sindrome di Ménétrier, la colite ulcerosa, l'enteropatia da glutine, la sprue tropicale, etc.), o in seguito alla compromissione della loro sintesi nei tessuti (epatopatie croniche, sindromi da malassorbimento o da malnutrizione, etc. [v. MALNUTRIZIONI]) o per uno stato di grave ipercatabolismo.

L'e. da iponchìa è caratterizzato chimicamente dal suo scarso contenuto di proteine, il più esiguo rispetto al liquido di e. stabilitosi con altri meccanismi.

c) *Variazioni della microcircolazione tessutale e aumento della permeabilità capillare* (fig. 1, C). I capillari non possiedono una contrattilità autonoma, ma il loro calibro è condizionato dall'afflusso sanguigno arteriolare e dall'efficienza del drenaggio venoso, il cui equilibrio è largamente indipendente dal tono vascolare generale e viene mantenuto con un meccanismo ancora non bene chiarito, nel quale certamente influiscono la concentrazione di O₂, di CO₂ e di alcuni mediatori chimici provenienti in gran parte dal metabolismo tessutale (Bernard *et al.*); alcuni di questi, come l'istamina, la serotonina e la bradikina, provocano vasocostrizione venulare con dilatazione e stasi capillare, mentre altri, come l'adrenalina e la noradrenalina, producono costrizione arteriolare e riduzione del flusso capillare (Cozby). Per ragioni puramente idrostatiche, nel primo caso la permeabilità aumenta, nel secondo caso diminuisce.

La permeabilità della parete capillare può subire variazioni indipendenti da fenomeni puramente idrostatici locali; essa, ad es., è aumentata dall'istamina e dalla serotonina per un'azione diretta sulle cellule endoteliali (Alkone, Majno e Palade). Analogo aumento è rilevabile per effetto della stasi venosa: infatti, il rallentamento degli scambi respiratori che ne consegue determina ipossia tessutale con accumulo di CO₂ e di altre amine biogene, come l'istamina, la serotonina e l'acetilcolina, atte ad incrementare la permeabilità della membrana capillare. D'importanza rilevante è pure l'intervento di elementi figurati del sangue, come le piastrine (che liberano serotonina e istamina) e i granulociti, che producono dai loro lisosomi un fattore proteico capace di lisare i mastociti e di provocare in tal modo la liberazione di amine vasoattive (tra cui l'istamina e sostanze simili).

Anche nei fenomeni di sensibilizzazione si verifica un aumento della permeabilità capillare per effetto di alcuni mediatori chimici di tipo serotoninico o istaminico.

Infine, le tossine microbiche e altri agenti tossici possono aumentare la permeabilità della membrana capillare.

L'e. che consegue a queste diverse evenienze è caratterizzato essenzialmente dalla sua particolare ricchezza di proteine.

d) *Ostacolo del circolo linfatico*. Quando siano ostruite

le vie linfatiche (i capillari o i vasi maggiori), si stabilisce un e., che può essere anche cospicuo, pur essendo il deflusso venoso perfettamente normale (fig. 1, D). In tale condizione il liquido di e. è ricco di proteine.

e) *Ritenzione di sodio nell'organismo*. Come è noto il sodio e il cloro sono, rispettivamente, il catione e l'anione fondamentali del liquido extracellulare dell'organismo (che comprende il plasma sanguigno, la linfa e il liquido interstiziale dei tessuti), mentre il potassio è il catione fondamentale del liquido intracellulare. Il liquido extracellulare rappresenta il 20% e quello intracellulare il 50% del peso corporeo (la metà dell'acqua dell'organismo è contenuta nei muscoli e appena 1/10 nel sangue).

Nella maggior parte delle cellule (ad eccezione dei globuli rossi) il cloruro sodico è in quantità estremamente esigua o assente, mentre è assai scarso, in condizioni normali, il contenuto di potassio del liquido interstiziale. La pressione osmotica delle cellule è dovuta in gran parte ai fosfati di potassio in esse contenuti, mentre quella del liquido extracellulare è dovuta al cloruro di sodio.

L'aumento del contenuto di sodio (in massima parte come cloruro) nel liquido interstiziale determina l'aumento della sua pressione osmotica che viene prontamente compensato dal passaggio in esso di acqua dalle cellule; nel contempo il senso della sete viene prontamente stimolato mentre l'incremento di adiuretina aumenta, con relativa riduzione della diuresi. Pertanto, la ritenzione di sodio nell'organismo determina l'aumento del liquido extracellulare che si estrinseca, principalmente, nell'interstizio dei tessuti ed è quindi un importante fattore edemigeno.

L'aumento del patrimonio sodico si verifica quando l'apporto di questo elettrolita sia superiore a quello che il rene riesce a smaltire (nefropatie con compromissione molto grave della funzione emuntoria) o per effetto di ormoni ad azione mineralattiva, somministrati in eccesso o increti in misura abnormemente elevata per malattie del surrene.

Si può avere una ritenzione idrica con formazione di e. per eccesso di apporto di acqua, quando la diuresi sia gravemente ridotta; ciò accade, ad es., per effetto di somministrazione di soluzioni glicosate in quantità eccedente la quota idrica eliminabile dall'organismo o per ipercrezione di adiuretina (ad es., nella sindrome da secrezione inappropriata di ormone antidiuretico descritta da Schwartz *et al.*); in tal caso, peraltro, per la coesistente iponatriemia l'e. è anche intracellulare.

Per una più completa comprensione degli eventi che caratterizzano l'e. generalizzato o distrettuale di una certa entità, la sua persistenza e l'eventuale aggravamento, occorre ricordare alcune nozioni sulla regolazione del volume dei liquidi extracellulari.

Il trasferimento di liquido dai vasi sanguigni negli spazi interstiziali tende a provocare un'ipovolemia, che determina alcune modificazioni della funzione renale e del sistema regolatore dell'omeostasi corporea atte a ripristinare il volume della massa circolante.

Innanzitutto, l'ipovolemia si associa a riduzione della portata renale ematica e della filtrazione glomerulare e ciò determina di per sé una diminuzione della diuresi e, in particolare, della natriuria (l'urina diviene molto concentrata e contiene piccolissime quantità di sodio); infatti, la quota di Na⁺ e di H₂O filtrata condiziona, almeno in parte, l'entità del suo riassorbimento tubulare. Inoltre la ipovolemia, attraverso meccanismi non bene conosciuti, provoca l'ipercrezione di renina e, per conseguenza, di aldosterone, che stimola il riassorbimento tubulare del sodio a livello del tubulo distale e dei collettori (dove in parte esso è scambiato con il K⁺) (v. ALDO-

EDEMA

STERONISMI). Si verifica pure un'iperincrezione di adiuretina che provoca un aumento del riassorbimento tubulare di acqua e, probabilmente, di sodio.

In conclusione, in tali circostanze da una variazione iniziale dell'equilibrio delle forze di Starling con successivo trasferimento di liquido dal distretto vasale a quello interstiziale, si giunge ad una serie di reazioni atte a trattenere sodio e acqua e a ripristinare il volume della massa circolante; questo, peraltro, sarà realizzato quando la tensione tissutale nella sede dell'e. sarà aumentata fino a ristabilire l'equilibrio delle forze di Starling impedendo l'ulteriore trasferimento di liquido dal distretto vasale a quello interstiziale.

Anatomia patologica

I tessuti edematosi sono aumentati di volume, ipo- o anelastici, pallidi, purché non siano congesti, e talora translucidi. Al taglio essi hanno un aspetto gelatinoso e lasciano defluire un liquido incolore, o giallognolo, o roseo, etc.

Istologicamente si nota un rigonfiamento delle fibre collagene e la presenza, negli spazi intercellulari, di zolle o granuli di elementi acidofili, dovuti alle proteine coagulate dal fissatore.

Il contenuto di proteine nel liquido d'e., e pertanto la densità di questo, può variare notevolmente, in rapporto soprattutto alla patogenesi dell'e.: la densità, in genere molto elevata (abituale sopra i 1018) nell'e. infiammatorio, è molto bassa nell'e. iponcotico. Ma non si può dare eccessivo valore, come si faceva un tempo, alla densità del liquido d'e. per stabilirne la natura.

Classificazione

La classificazione dell'e. non può essere soltanto etiologica, perché gli stessi fattori etiologici possono provocare l'insorgenza dell'e. con meccanismi diversi; né può essere strettamente patogenetica, perché la patogenesi dell'e. è sovente complessa e dovuta alla collaborazione di numerosi fattori. Essa deve essere pertanto etiologica e patogenetica ad un tempo, e tener conto, quando occorra, specie per le esigenze della pratica, anche dei criteri semeiologici.

I tipi clinici più importanti di e., che illustreremo brevemente, sono i seguenti: *e. da stasi sanguigna*; *e. renale*; *e. discrasico non nefrogeno* (da malnutrizione, da malassorbimento, da anemia, etc.); *e. infiammatorio e tossico*; *e. da calore e*, in genere, *da altri agenti fisici*; *e. angioneurotico*; *e. discrinici*; *e. da stasi linfatica*.

Edema da stasi sanguigna

Si stabilisce in tutte quelle condizioni morbose che ostacolano il deflusso venoso dai tessuti, o per un'insufficienza cardiaca, o per un ostacolo periferico al circolo venoso: ad es., l'*e. posturale* (specie agli arti inferiori) che può osservarsi anche in individui perfettamente sani; l'*ascite* (in seguito ad ostacolo del circolo portale), etc. L'e. si stabilisce nei tessuti a monte dell'ostacolo al circolo venoso, e, nell'insufficienza di cuore, è specialmente spiccato nelle parti declivi.

La patogenesi dell'e. nello scompenso cardiaco congestizio sarebbe riconducibile fondamentalmente ad una riduzione della portata circolatoria (insufficienza anterograda) e alla conseguente diminuzione della portata renale ematica, cui si associano una riduzione del volume ematico nel distretto arterioso ed un suo aumento nel cuore, nelle grosse vene e, eventualmente, nel circolo polmonare. Si verifica, pertanto, per le ragioni ricordate in precedenza, una ritenzione idrosodica che, a causa della compromessa efficienza miocardica, accentua la congestione cardiaca, venosa e polmonare con aumento della pressione venosa ed edema. L'e. polmonare può ostacolare i processi dell'ematosi e produrre ipossia, che rappresenta

un altro fattore di aggravamento dell'insufficienza miocardica, mentre l'eccessiva dilatazione del cuore stesso ne compromette ulteriormente la capacità contrattile. Le alterazioni della parete capillare in rapporto alla stasi rappresentano un fattore di aggravamento dell'e., e anche l'eventuale esistenza di ipoproteinemia (essenzialmente di ipoalbuminemia) ha lo stesso significato.

Quando la congestione ipertensiva polmonare supera di molto la pressione oncotica intravasale, si verifica una trasudazione endoalveolare (anche con il concorso di altri fattori). Si realizza così quel quadro clinico indicato come *e. polmonare acuto* che nella grande maggioranza dei casi è espressione di insufficienza acuta del ventricolo sinistro (v. CUORE, insufficienza o scompenso cardiaco).

Edema renale

È proprio delle nefropatie bilaterali ed è il sintomo più saliente della sindrome nefrosica, in cui assume progressivamente tutti i caratteri dell'anasarca. Preferisce le sedi dove la cute è più lassa e compare precocemente al volto, che acquista un pallore più o meno spiccato.

La sua patogenesi nella sindrome nefrosica è fondamentalmente iponcotica, essendo l'e. dovuto alla diminuzione della proteinemia, per la più o meno intensa e prolungata proteinuria (Epstein). Vi collabora, peraltro, la ritenzione di cloruro sodico che, come abbiamo visto, è uno dei fattori edemigeni fondamentali.

La proteinuria presente nella sindrome nefrosica è dovuta alle alterazioni glomerulari, fondamentalmente della membrana basale dei capillari dei glomeruli, che diventano, così, abnormemente permeabili alle proteine plasmatiche, specialmente alla frazione albuminica, costituita com'è da molecole di dimensioni minori.

L'e. della glomerulonefrite acuta è dovuto alla ritenzione idrosodica conseguente alla ridotta filtrazione glomerulare e all'aumentato riassorbimento tubulare di acqua e di sodio; esso può essere aggravato da un apporto idrosalino esagerato o dal sopravvenire di uno scompenso congestizio. Di regola l'entità della proteinuria non è tale da determinare ipoproteinemia e iponchia plasmatica; solo quando la proteinuria sia cospicua e persista per almeno 5 settimane si può avere ipoproteinemia con conseguente e. iponcotico.

La teoria della *capillaropathia universalis* di Kylin, secondo cui l'e. nefritico sarebbe dovuto fondamentalmente ad un'abnorme permeabilità dei capillari, è respinta dalla massima parte degli studiosi in mancanza di prove valide a suo favore e anche per il basso contenuto di proteine (non superiore a g 1, 5%) del liquido d'e. nella glomerulonefrite acuta (v. NEFROPATIE MEDICHE).

Edema discrasico non nefrogeno

Denominiamo così l'e. dovuto ad un'alterazione della emoprotidopoiesi, e quindi della proteinemia, con diminuzione specialmente della frazione albuminica; onde la pressione osmotica del plasma sanguigno scende sotto il cosiddetto *valore critico*; da ciò il nome di e. discrasico, che comprende quelle diverse condizioni morbose in cui, sotto l'influenza di vari fattori etiologici, è compromessa l'emoprotidopoiesi: l'iponutrizione (per un deficiente apporto di proteine all'organismo), il cosiddetto e. da fame, le sindromi da malassorbimento, il kwashiorkor, alcune malattie croniche, in cui tale fattore si associa a quelli che di esse sono fondamentali, determinando una più o meno spiccata sindrome marantica (l'e. è anche chiamato in questi casi *marantico*).

Anche la *forma atrofica umida del beri-beri* (v.), in cui prevalgono gli e. (questi s'iniziano agli arti inferiori e

possono estendersi a tutta la persona fino a costituire un vero e proprio anasarca), apparterebbe a questo gruppo, in quanto l'e. sarebbe dovuto fondamentalmente alla grave iponutrizione presente in tali soggetti (in alcuni casi, infatti, esso scompare col solo aumento dell'apporto proteico alimentare). Si è rilevato, peraltro, che l'e. può comparire anche quando la protidemia sia normale, in seguito ad insufficienza cardiaca, così frequente nelle forme più progredite. Vi è, poi, chi attribuisce l'e. ad un disturbo funzionale dei capillari sanguigni o ad altre cause ancora sconosciute.

Per quanto riguarda le *anemie*, in cui può stabilirsi una più o meno spiccata ipoproteinemia, si è rilevato che l'e., talora anche intenso, non presenta un costante, e comunque stretto, rapporto con la protidemia, e può comparire anche quando questa sia normale (Peters e Eisenman). La sua patogenesi è ancora oscura e sembra essere legata principalmente a un disturbo degli scambi idrosalini a livello dei capillari, in rapporto anche all'ipossia (Peters).

È verosimile che l'e. sia in parte di origine cardiaca in rapporto alla non rara insorgenza di scompenso congestizio per l'esistenza di un circolo iperdinamico e per le alterazioni miocardiche dovute all'anemia stessa.

Edema infiammatorio e tossico

L'e. *infiammatorio* è dovuto fondamentalmente all'azione esercitata dalle tossine microbiche sui vasi periferici, specialmente sui capillari sanguigni; onde si stabilisce una dilatazione delle arteriole e dei capillari, in cui si ha un rallentamento della circolazione e un aumento della pressione idrostatica del sangue; per le alterazioni dell'endotelio dei capillari, aumenta la permeabilità di questi ultimi. Si spiega così la particolare ricchezza di proteine del liquido d'e. in questa condizione morbosa, la localizzazione dell'e. nei tessuti lesi e il loro aspetto più o meno congesto.

Si può stabilire, inoltre, un'ostruzione dei capillari linfatici, estesa anche tutt'intorno alla sede dell'infiammazione, e un'ostruzione (in seguito a processi di tromboflebite) delle vene locali; anche questi fattori possono, pertanto, contribuire fortemente alla genesi dell'e. e alla sua estensione.

Per la gravità dei suoi esiti e la rapidità con cui evolve è denominata *e. maligno* una delle manifestazioni cutanee o mucose del carbonchio; trattasi di un e. soffice, trasparente; talora, invece, di un infiltrato pallido, o lievemente rossastro, senza papule e vescicole, che predilige il tessuto connettivo lasso delle palpebre, delle mani, del collo, etc.; raramente circoscritto, l'e. maligno si diffonde rapidamente e fa capo ad una necrosi diffusa dei tessuti colpiti.

Nei processi infettivi cronici altri fattori possono concorrere alla genesi dell'e.: la compromissione dell'emopoiesi, l'insufficienza cardiaca, etc.

I fattori chimici responsabili degli eventi che portano all'e. infiammatorio non sono stati ancora identificati; è probabile che si tratti di istamina o di sostanze istaminosimili (tossine batteriche, sostanze liberate dalle cellule lese o sensibilizzate agli allergeni batterici o ad altri allergeni); ma si ritiene che una certa importanza debba essere attribuita ad alcuni enzimi di tipo monoaminossidasi (dopadecarbossilasi, dopaminossidasi, etc.) atti ad inattivare alcune sostanze come la dopamina, la DOPA, l'epinefrina e la norepinefrina, la cui azione è diretta a ridurre la permeabilità capillare e a bloccare, per conseguenza, il processo infiammatorio.

È da ricordare la frequenza dell'e. nelle sindromi allergiche, particolarmente nella *malattia da siero*, in cui lo si osserva in 1/3 ca. dei casi, specie nei bambini.

Anche in tali fenomeni di sensibilizzazione l'e. si stabilisce, almeno in gran parte, tramite alcuni mediatori chimici di tipo istaminico o serotoninico; nel fenomeno di Arthus, ad es., è stata isolata una cosiddetta pseudoglobulina di permeabilità (Bernard *et al.*), mentre nell'ipersensibilità di tipo tubercolinico è stato isolato dai linfonodi il fattore LPF (*lymph permeability factor*) atto ad aumentare la permeabilità capillare (Willoughby *et al.*).

Con lo stesso meccanismo si stabilisce l'e. in seguito a somministrazione di sostanze tossiche diverse (animali o vegetali, organiche o inorganiche), penetrate nei tessuti in seguito a punture d'insetti, al morso di serpenti, etc. Perciò sono stati considerati insieme l'e. infiammatorio e quello tossico, sebbene in quest'ultimo dominino le alterazioni della permeabilità dei capillari sanguigni più o meno gravemente danneggiati dai vari veleni.

Edema da calore e da altri agenti fisici

L'e. *da calore* è dovuto all'azione del calore sull'intero organismo, come può accadere specialmente ai tropici e in ambienti chiusi surriscaldati, e su zone circoscritte di esso. Nel primo caso si hanno un aumento del volume del sangue, una dilatazione dei capillari sanguigni, con aumento in essi della pressione idrostatica, e un aumento della loro permeabilità: tutti fattori che determinano l'e.; questo si osserva specialmente all'estremità degli arti, particolarmente degli arti inferiori.

Per l'azione locale del calore si hanno gli stessi fenomeni; ma, se la temperatura esterna è molto elevata, i disturbi funzionali menzionati trapassano nelle alterazioni anatomiche irreversibili dei capillari e di tutti i tessuti (ustione). In questi casi la permeabilità capillare è aumentata in misura più cospicua e l'e., che ha i caratteri di quello infiammatorio per la sua ricchezza di proteine, si raccoglie, quando si tratti di un'ustione cutanea, nell'epidermide, determinando la formazione di una fittina.

L'e. si può stabilire nella cute per l'azione esercitata su di essa dalla luce solare, o dai raggi röntgen, dal radio, etc.

L'*ematoporfirina* può determinare la formazione di un e. in quanto sensibilizza i tessuti alla luce: l'e., infatti, compare solo se l'animale, cui sia stata somministrata tale sostanza, viene esposto alla luce.

Anche la *diminuzione della pressione atmosferica* può determinare e. (per l'aumento della filtrazione di liquido attraverso le pareti dei capillari), sia che essa si eserciti sull'intero organismo (ad es. negli aviatori che raggiungono grandi altezze), sia che si eserciti su zone circoscritte di cute: questa, ad es., diventa rapidamente edematosa nelle zone in cui venga applicata una coppetta.

Edema angioneurotico

È così denominato un e. circoscritto o transitorio della cute e delle mucose (eccezionalmente dei visceri), asintomatico soggettivamente, o accompagnantesi a prurito o bruciore. Può essere *congenito* o *acquisito*: quest'ultimo (descritto da Quincke nel 1882) sembra essere di natura allergica e si associa spesso all'orticaria (Milton lo descrisse nel 1876 sotto il nome di *orticaria gigante*; è noto, infatti, anche come *e. gigante*).

L'e. angioneurotico non è raro; colpisce con uguale frequenza i due sessi e si può osservare in tutte le età, iniziandosi, peraltro, più spesso nel periodo puberale. La *forma congenita* può essere trasmessa per parecchie generazioni, attraverso individui malati o sani di entrambi i sessi (è una malattia ereditaria che ha inizio dopo l'adolescenza e che generalmente regredisce dopo i 45 anni; è dovuta all'azione di una α_2 -globulina sierica che inibisce

la C_1 -esterasi); la *forma acquisita*, legata spesso ad un'allergia alimentare (è raro, peraltro, scoprire con le cuti-reazioni l'allergene responsabile), è in molti casi associata all'orticaria; in qualche caso l'etiologia dell'e. sarebbe riportabile ad un'infezione focale o ad una discrinia.

L'e. angioneurotico (congenito o acquisito) si stabilirebbe, secondo la maggior parte degli studiosi, in seguito ad una vasodilatazione con trasudazione di liquido (per l'aumentata permeabilità dei capillari sanguigni), provocata dall'istamina e da una sostanza istaminosimile.

L'e. può comparire senza che il paziente accusi alcuna sensazione molesta, o può essere preceduto, e talora anche seguito, da un senso di prurito, di tensione o di bruciore della parte; sulla cute la sua estensione può essere quanto mai varia, ad es.: da pochi millimetri a tutta la superficie della schiena; la cute può conservare il suo colorito normale, o diventare rossastra. Più spesso sono colpite le regioni periorbitali, le guance, le labbra, le mani, i piedi e la lingua; ma l'e. può interessare anche la mucosa glottidea (e. della glottide) e provocare la morte per asfissia (nel 21% dei casi di e. congenito raccolti da Bulloch), nonché la mucosa gastrica e intestinale e vari visceri, compreso il cervello (Kennedy), determinando sindromi morbose quanto mai varie e complesse (crisi gastrointestinali, coliche epatiche, renali, etc.). Il liquido di e. ha un contenuto relativamente elevato di proteine (Govaerts). Nel periodo acuto dell'e. è stata osservata una spiccata diminuzione dell'istaminemia.

L'e. può avere una durata variabile: abitualmente di 24-36 h, ma può persistere anche parecchi giorni; si può presentare a lunghi intervalli di tempo e anche quotidianamente per anni, talora con una notevole periodicità. La forma acquisita può cessare definitivamente dopo mesi o anni e ha una prognosi notevolmente migliore della forma congenita.

Per quanto riguarda la cura dell'e. angioneurotico acquisito ci limitiamo a ricordare che essa è di solito sintomatica; nella forma allergica occorre individuare l'allergene sospetto, talora mediante opportune restrizioni alimentari, ed evitarne l'assunzione; i farmaci più efficaci sono rappresentati dai corticosteroidi e dall'ACTH, ma possono essere utili anche gli antistaminici. In caso di angioedema acuto laringeo, il trattamento richiede l'inoculazione di 0,5 ml di una soluzione 1 : 1000 di adrenalina. (V. anche: QUINCKE, EDEMA ANGIONEUROTICO DI).

Nell'e. angioneurotico ereditario, la terapia di scelta in caso di attacco è costituita dalla somministrazione per via endovenosa dell'inibitore della C_1 -esterasi (però di assai difficile disponibilità) oppure di plasma fresco. Come trattamento profilattico è stato impiegato, anche se non sempre con successo, il metiltestosterone; più efficaci sono l'ac. ϵ -aminocaproico (Caprolisin®) o soprattutto l'ac. tranexamico (Ugurol®).

Edemi discrinici

Denominiamo così le sindromi edematose che possono accompagnare alcune discrinie e sono riferibili a un disordine del ricambio idrosalino di genesi ormonica. La patogenesi dell'e. è verosimilmente diversa nelle varie discrinie e in gran parte oscura.

L'e. è frequente, ma con caratteri peculiari (*mixedema*), nell'insufficienza tiroidea; lo si osserva talora in *sindromi da insufficienza diencefalo-ipofisaria*, in cui, di regola, è presente una insufficienza secondaria della tiroide.

E. localizzato (al volto, alle mani o ai piedi) e perfino generalizzato si può osservare nella *tetania* (da insufficienza delle paratiroidi). L'e. è stato osservato anche in sindromi morbose da *ipercorticosurrenalismo* sia da ipercreazione

di glicocorticoidi che di mineralcorticoidi. Analogamente, un'abnorme ritenzione idrosalina suole verificarsi per eccessiva somministrazione di cortisone o derivati, nonché di acetato di desossicorticosterone (DOCA). È da rilevare, peraltro, che non raramente in casi di provato iperaldo-steronismo primario si può avere la mancanza di e. clinicamente evidente, e che per effetto della somministrazione di mineralcorticoidi particolarmente attivi, come il DOCA o il 9- α -fluoroidrocortisone, la ritenzione idrosodica non supera un certo limite; ciò è attribuito al fatto che in tali circostanze si verifica un aumento della filtrazione glomerulare e un aumento dell'escrezione di sodio indipendentemente dalla quantità che viene filtrata (Welt). È noto, del resto, che l'azione sodioritensiva dei corticosteroidi è particolarmente pronunciata quando la funzione renale sia compromessa in misura marcata.

Un'aumentata ritenzione idrica, fino alla comparsa di e. che è anche intracellulare, si verifica nella sindrome da inappropriata secrezione di adiuretina, descritta da Schwartz *et al.* nel 1957 in due pazienti con carcinoma bronchiogeno (si trattava di una classica sindrome paraneoplastica). Oltre che in tale evenienza, la sindrome suddetta può verificarsi per stimoli locali sulla neuroipofisi (malformazioni cerebrali, infezioni o tumori cerebrali, porfiria acuta), nel corso di mixedema e per altre cause non ancora identificate (Bartter e Schwartz).

Inoltre, sono stati segnalati casi in cui l'e. si stabiliva regolarmente durante il *periodo mestruale* (Atkinson *et al.*). Esso è attribuito ad alcune non ben chiarite influenze ormonali sulla permeabilità capillare, che determinano l'accumulo di plasma negli spazi interstiziali.

Raramente si può avere la comparsa di e. sia pure transitorio, per effetto della somministrazione di insulina; ciò si verifica soprattutto in casi di diabete grave, con poliuria intensa, nei quali la terapia insulinica riduce rapidamente la glicemia e la glicosuria, producendo pertanto una rapida contrazione della diuresi. Tale evento può essere accentuato dalla contemporanea somministrazione di bicarbonato di sodio, per combattere una coesistente chetoacidosi.

Edema da stasi linfatica (linfedema)

È dovuto all'ostruzione dei vasi linfatici periferici (generalmente agli arti), o più raramente dei dotti maggiori (ad es.: del dotto toracico): il liquido d'e. si accumula nel territorio a valle dei dotti ostruiti; nel primo caso generalmente agli arti; nel secondo caso, oltre che in vasti distretti cutanei, nel cavo peritoneale, e nella pleura, e in entrambi.

Il *linfedema* è molto ricco di proteine: intorno a 4 g%, che è la concentrazione massima che le proteine possano raggiungere negli spazi interstiziali (Iversen *et al.*); quando sia ostruito il dotto toracico, esso è anche ricco di lipidi, dato che la linfa proveniente dall'intestino contiene tali sostanze.

Il *linfedema* può essere *primitivo* o *secondario* e quest'ultimo *infiammatorio* e *non infiammatorio*: esso è generalmente un e. cronico mono- o bilaterale delle estremità.

Del *linfedema primitivo*, che è più frequente nel sesso femminile e dovuto probabilmente ad una iperplasia congenita dei vasi linfatici, si conoscono 3 forme: una *forma congenita*, presente al momento della nascita e che compare poco dopo; una *forma precoce*, che compare alla pubertà e in prossimità di essa, e la *malattia di Milroy* (o *trofoedema ereditario*, e *linfedema di tipo familiare*).

Il *linfedema secondario non infiammatorio* può essere dovuto ad *ostruzione estrinseca* dei vasi linfatici maggiori (processi neoplastici, sclerotici, etc.), o *intrinseca* (invasione dei vasi linfatici da parte di cellule neoplastiche).

Il linfedema secondario infiammatorio è dovuto a ripetute linfangiti di lieve entità, o all'ostruzione dei vasi linfatici da parte di parassiti (filarie), che possono determinare, in seguito anche a complicanze locali, tumefazioni enormi degli arti (*elefantiasi*).

V. inoltre: ANASARCA; ASCITE; EDEMA CEREBRALE; ESSUDATO; INFIAMMAZIONE; TRASUDATO; TROFOEDEMA DI MEIGE. Per l'e. polmonare acuto, v. CUORE; per l'e. da fame, v. MALNUTRIZIONI.

Bibliografia

- Atkinson A. J., Ivy A. C., *J.A.M.A.*, 1936, 106, 515.
 Bartter F. C., Schwartz W. B., *Amer. J. Med.*, 1967, 42, 790.
 Bernard J. G., Migne J. et al., *Le capillaire et sa pathologie*, 1968, Léprie, Paris.
 Best S. H., Taylor N. B., *The Physiological Basis of Medical Practice*, 1969, 8 ed., Baillière, Tindall & Cox, London.
 Epstein A. A., *Amer. J. Med. Sci.*, 1933, 186, 808.
 Iversen P., Johansen E. H., *Klin. Wschr.*, 1929, 8, 1311.
 Majno G., Palade G. E., *J. Biophysic. Biochem. Cytol.*, 1961, 11, 571.
 Moore N. S., Van Slyke D. D., *J. Clin. Invest.*, 1930, 8, 337.
 Peters J. P., Eisenman A. J., *Amer. J. Med. Sci.*, 1933, 186, 808.
 Schwartz W. B., Bennett W. et al., *Amer. J. Med.*, 1957, 23, 529.
 Welt L. G., *Edema*, in Harrison T. R. et al., *Principles of Internal Medicine*, 1970, 6 ed., MacGraw-Hill, New York.
 Willoughby D. A., Boughton B., Schild H., *Immunology*, 1963, 6, 484.

GABRIELE MONASTERIO E GIUSEPPE CORSINI

EDEMA CEREBRALE

F. *oedème cérébral*. - I. *cerebral edema*; *brain edema*. - T. *Gehirnödeme*; *Zerebralödem*. - S. *edema cerebral*.

L'edema cerebrale è una complicazione che sopravviene frequentemente in numerose condizioni patologiche del S.N.C., sia esogene che endogene, come in corso di interventi chirurgici, traumi cranici, tumori cerebrali, lesioni

cerebrovascolari a focolaio, stati infiammatori e tossici. L'importanza clinica dell'e. c. deriva dal fatto che, data l'inesistibilità della cavità cranica, esso determina facilmente uno stato di ipertensione endocranica. Per definizione l'edema è infatti un aumento del contenuto di acqua del tessuto con conseguente aumento di volume.

L'e. c. ha caratteristiche peculiari rispetto all'accumulo di liquidi in vari altri tessuti, poiché le relazioni metaboliche e strutturali tra gli spazi intravascolari, extracellulari e intracellulari sono diverse nel cervello rispetto agli altri organi. Mentre la formazione di edema nei tessuti non neuronali dipende essenzialmente dai gradienti osmotici tra i vari compartimenti, gli scambi tra sangue e tessuto cerebrale sono altamente selettivi per l'esistenza della cosiddetta barriera ematoencefalica (v. NERVOSO SISTEMA). Le particolarità della diffusione ematotessutale nel S.N.C. rendono difficile stabilire con esattezza l'entità degli spazi intracellulari. Resta pertanto incerta la localizzazione intracellulare (essenzialmente intragiale) o extracellulare del liquido che si accumula nel tessuto in corso di edema. Gli studi sperimentali più recenti in questo campo hanno stabilito l'esistenza di diversi tipi di e. c. con distinta patogenesi. Non esiste tuttavia una classificazione generalmente accettata né si conoscono con certezza i meccanismi patogenetici nelle diverse condizioni. Unico criterio distintivo valido è ritenuto tuttora quello basato sulla descrizione delle variazioni di alcuni parametri caratterizzanti.

Almeno quattro diversi tipi di e. c. sono stati individuati sulla base del contenuto di acqua, Na e K rispettivamente della sostanza bianca e grigia, della permeabilità della barriera ematoencefalica a vari indicatori e del quadro istologico (tab. I).

1) *Edema da trauma*. - La lesione da raffreddamento del tessuto cerebrale attraverso la dura integra è il modello sperimentale più frequentemente usato. L'analisi chimica del tessuto leso dimostra, inizialmente, un accumulo di

TAB. I. ALTERAZIONI CARATTERISTICHE DEI VARI TIPI DI EDEMA CEREBRALE SPERIMENTALE

Edema da	Permeabilità a				Sostanza bianca				Corteccia				Quadro istologico	
	Tripan- blu	RISA FLP	³⁵ SO ₄	²⁴ Na	H ₂ O	Na	K	Na/K	H ₂ O	Na	K	Na/K	Sostanza bianca	Corteccia
Trauma raffreddamento lobotomia occipitale impianto tumorale palloncino extradurale	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↑	↑	↓	↑	Rigonfiamento astrocitario, aumento spazi extracellulari	Rigonfiamento astrocitario
Intossicazione da triethyltin	—	—	—	↓	↑	↑	↓	↑	—	↑	—	↑	Vacuoli nelle guaine mieliniche	Modesto rigonfiamento astrocitario
Gradiente osmotico infusione di soluzioni ipotoniche	—	—	—	—	↑	—	—	—	↑	—	—	—	Rigonfiamento astrocitario, aumento spazi extracellulari	Rigonfiamento astrocitario
Iposmia con ipercapnia	—	—	—	↑	—	—	—	—	—	—	—	—	Demiellinizzazione perivascolare	Rarefazione neurone
Iachemia da legatura della carotide con ipossiemia	↑	—	—	—	(cervello intero)	↑	↑	↓	↑	—	—	—	—	Rigonfiamento degenerativo di endotelio vasale, glia, neuroni
Iachemia da legatura della cervellare media	↑	—	—	—	↑	↑	↓	↑	↑	↑	↓	↑	(necrosi massive)	—

Legenda: RISA — Sieroalbumina ¹²⁵I; FLP — Proteine sieriche marcate con fluorescina; ↑ aumentato; ↓ diminuito; — invariato

EDEMA CEREBRALE

liquido, prevalentemente nella sostanza bianca immediatamente circostante alla zona raffreddata e che, successivamente, si diffonde alle regioni adiacenti. L'aumento del contenuto di acqua del tessuto può giungere al 45% del peso normale ed è accompagnato da un aumento della concentrazione del Na e da diminuzione del K. Variazioni nello stesso senso, ma di minore entità, si osservano nella sostanza grigia. Tali alterazioni si osservano 60 min dopo la lesione e persistono per 3-4 giorni prima del lento ritorno alla norma. In questo modello sperimentale è stata dimostrata un'alterata permeabilità vasale, limitata all'area della lesione, con tutti gli indicatori convenzionali della barriera ematoencefalica. Il liquido fuoriesce dai vasi della regione lesa, ma tende poi ad accumularsi nella sostanza bianca. Il contenuto di proteine in questo liquido è molto simile a quello del siero. La velocità di diffusione e l'entità dell'edema sono aumentate dall'ipertensione arteriosa e diminuite dall'ipotensione.

Alterazioni comparabili sono state osservate dopo lobectomia occipitale, impianto di tumori o palloncini espandibili e possono essere considerate caratteristiche sia dell'e. c. da trauma che dell'edema da lesione espansiva cerebrale.

2. *Edema da tossici.* - L'intossicazione sperimentale acuta o cronica da metalli (tra cui la più studiata è quella da triethyltin o cloruro di stagno trietile) induce un edema istotossico che è essenzialmente limitato alla sostanza bianca, dove aumentano il contenuto di acqua e la concentrazione di Na, mentre diminuisce il K. Nella sostanza grigia si ha solo un modesto aumento di Na. La permeabilità della barriera ematoencefalica è inalterata.

Il liquido accumulato è un ultrafiltrato di plasma senza proteine sieriche. Al microscopio elettronico si ha il reperto caratteristico del liquido quasi esclusivamente accumulato in grossi vacuoli nelle guaine mieliniche.

3. *Edema osmotico.* - La diminuzione dell'osmolarità ematica con l'infusione di soluzioni ipotoniche induce e. c. Il contenuto di acqua del tessuto nervoso aumenta ugualmente nella sostanza bianca e nella grigia, mentre il contenuto di Na e K e il loro rapporto rimangono nei limiti normali.

L'edema è dovuto apparentemente al passaggio nel tessuto di acqua priva di elettroliti e proteine, come compenso allo squilibrio osmotico tra sangue e tessuto. La barriera ematoencefalica sembra inalterata.

4. *Edema da ipossia ischemica.* - L'ipossia da sola non appare in grado di determinare e. c. in animali da esperimento, e anche i dati sperimentali sull'ipossia associata ad ipercapnia sono contrastanti. Tuttavia l'esperienza clinicoradiologica e anatomopatologica ci dimostra quotidianamente che negli infarti cerebrali in fase acuta è spesso presente un certo grado di e. c., che in alcuni casi può essere veramente cospicuo, tanto da provocare coni di pressione ed ernie di tessuto cerebrale. Il fattore patogenetico dell'edema nei casi di apoplezia non è tuttavia l'ipossia di per sé, ma più specificamente l'ipossia ischemica (Katzman e Pappius, 1968).

In condizioni sperimentali si è visto infatti che l'edema compare entro poche ore dalla legatura di un'arteria cerebrale o anche di una carotide quando questa sia associata ad ipossiemia.

Si tratta di un edema sempre associato ad alterazioni necrotiche del parenchima nervoso e a lesioni dell'endotelio dei capillari: di conseguenza, ovviamente, la barriera ematoencefalica è alterata, con aumento della permeabilità alle proteine e ai coloranti vitali (il che spiega la positività della scintigrafia cerebrale nei rammollimenti), mentre l'aumento del contenuto di acqua nel tessuto è accom-

pagnato da aumento del sodio e notevole diminuzione del potassio.

Trattamento

Il trattamento sintomatico dell'e. c. è basato sull'uso di soluzioni ipertoniche e cortisonici. Le sostanze ipertoniche più usate sono l'urea e il mannitolo, che non passano o passano molto lentamente dal sangue al tessuto. Stabilendo un gradiente osmotico tra i due compartimenti esse determinano una deidratazione del cervello. Nei casi in cui la barriera ematoencefalica è alterata, dopo una temporanea diminuzione dell'ipertensione endocranica (dovuta essenzialmente alla disidratazione del tessuto sano) si può avere però un successivo aumento a valori anche superiori a quelli di partenza (rimbalzo) per l'accumulo della sostanza ad alta osmolarità nella sede della lesione. Questo avviene rapidamente nei casi di lesione strutturale dei vasi, come ad es. nell'edema ischemico-ipossico, dove l'efficacia delle soluzioni ipertoniche è transitoria e incostante.

Un'altra modalità di trattamento dell'e. c. largamente impiegata in clinica è rappresentata dall'uso dei corticosteroidi, specie il desametasone, associati o no a diuretici. La loro azione sembra particolarmente favorevole nel trattamento dell'edema peritumorale. Il meccanismo d'azione di tali farmaci è tuttavia ancora discusso.

V. anche: ENDOCRANICI TUMORI; IPERTENSIONE ENDOCRANICA.

Bibliografia

- Bakai L., Lee J. C., *Cerebral Edema*, 1965, Thomas, Springfield.
Katzman R., Pappius H. M., *Brain Electrolytes and Fluid Metabolism*, 1973, Williams & Wilkins, Baltimore.
Klatzo P., Seitelberger F., *Brain Edema*, 1967, Springer, New York.

CESARE FIESCHI E NOÈ BATTISTINI

EDEMA DA FAME: v. MALNUTRIZIONI; v. anche: EDEMA.

EDEMA POLMONARE ACUTO: v. CUORE, *insufficienza* ■ *scompenso cardiaco* (IV, 1856); *terapia dell'insufficienza o scompenso cardiaco* (IV, 1897).

EDROFONIO: v. ANTICOLINESTERASICI FARMACI (II, 228).

EDTA

Sin.: ac. etilendiaminotetracetico; ac. edetico; edatamile; ac. etilenbisiminoacetico; ac. etilendinitriltetracetico; versene; sequestrene. - *F.* *acide éthylenediaminotétracétique*. - *I.* *ethylenediaminetetracetic acid*. - *T.* *Äthylendiaminotetraessigsäure*. - *S.* *ácido etilendiaminotetracético*.

L'ac. etilendiaminotetracetico (EDTA) appartiene al gruppo degli agenti chelanti (v. CHELANTI SOSTANZE). Queste sostanze sono capaci di combinarsi nell'organismo con alcuni metalli bivalenti e trivalenti formando complessi atossici idrosolubili e non ionizzabili che vengono escreti attraverso l'emuntorio renale.

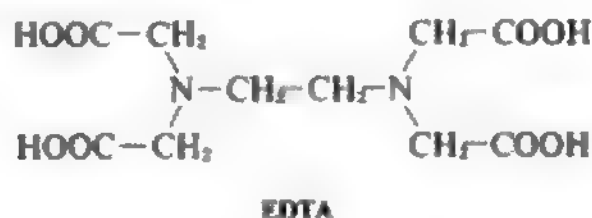
L'EDTA è usato in clinica nel trattamento delle intossicazioni da metalli quali piombo, rame, ferro, magnesio, cromo (ulcere) e nickel (eczemi).

Per la sua capacità di combinarsi con il Ca^{2+} (v. sotto) l'EDTA, in forma di sale sodico o potassico, viene largamente impiegato come anticoagulante *in vitro* nei prelievi di sangue da sottoporre ad analisi di laboratorio (v. PRELIEVI).

Caratteristiche chimiche

L'EDTA si presenta sotto forma di cristalli bianchi scarsamente idrosolubili. P. m. 292,24. Può formare sali mono-, bi-,

tri- e tetrasodici idrosolubili e alcalini. In forma salina è maggiormente stabile agli agenti fisici.



La stabilità del complesso fra agente chelante e metallo viene indicata mediante la *costante di stabilità*. Questa esprime la capacità di un metallo di spostare un altro metallo sostituendosi ad esso nel complesso. Un metallo con costante di stabilità maggiore è in grado di spostarne uno con una costante minore.

Costante di stabilità degli edetati

Ione metallico	Log della costante di stabilità del complesso
Na ⁺	1,7
Li ⁺	2,8
Ba ²⁺	7,8
Si ²⁺	8,6
Mg ²⁺	8,7
Ca ²⁺	10,6
Mn ²⁺	13,4
Fe ²⁺	14,4
Co ²⁺	16,1
Zn ²⁺	16,1
Cu ²⁺	18,3
Ni ²⁺	18,4
Cd ²⁺	16,4
Pb ²⁺	18,2

I composti salini più noti sono:
edetato sodico, polvere bianca assai idrosolubile avente p. m. 380,20, è il sale tetrasodico dell'EDTA;
edetato disodico, p. m. 336,21; può essere aggiunto al sangue trasfusionale come anticoagulante e talvolta viene usato in terapia per ridurre la calcemia (v. sotto); la dose somministrata è di 50 mg/kg peso in 500 ml di soluzione di glicoso endovena per 3-4 h;

edetato disodicocalcico (N.R.: Chelante Ipit; Piomburene), utilizzato nella terapia del saturnismo e della maggior parte delle intossicazioni da metalli perché non determina ipocalcemia (v. sotto); la dose terapeutica nell'uomo è di 1,0 g/h somministrato endovena lentamente in 250-500 ml di soluzione isotonica salina II con glicoso 5%, non superando mai la dose di 50 mg/kg al dì.

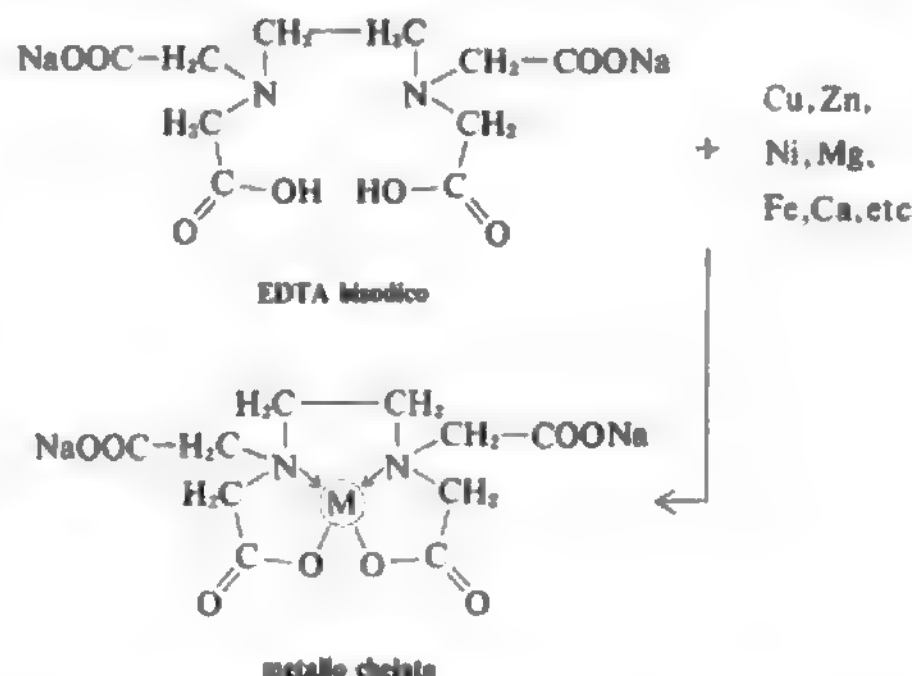
Altri composti analoghi sono:
penteratocalciotrisodico; ac. idrossietiltilendiaminoacetico (HE-DTA); 2,2 bis (dicarbossimetilamino) dietiltere (BAETA); ac. etilendiaminodiottoiidrossifenilacetico (EDDAA).

Azione farmacologica

L'azione farmacologica dell'EDTA è basata sulla sua capacità di chelare i metalli presenti nei fluidi organici in sede extracellulare: si forma, come già detto, un complesso idrosolubile che viene escreto per via renale. Questo meccanismo provoca una riduzione della concentrazione del metallo in sede extracellulare con conseguente fuoriuscita di questo dall'interno della cellula. La riduzione di concentrazione del metallo in sede intracellulare produce una diminuzione, ovvero il blocco delle attività legate alla presenza del metallo.

Fra gli ioni presenti nell'organismo viene più facilmente chelato il Ca²⁺, provocando una ipocalcemia che in corso di infusione endovenosa, se non viene prontamente cor-

retta, può provocare gravi complicazioni. Per questo l'uso dell'EDTA sotto forma di acido e di sale bisodico viene limitato alle condizioni in cui occorra ridurre la calcemia.



Al contrario, in caso di intossicazione da metalli, si preferisce somministrare il CaNa₂EDTA. La presenza in questo complesso dello ione Ca, che presenta una costante di stabilità inferiore rispetto ad altri metalli, impedisce l'istaurarsi di ipocalcemia. L'infusione endovenosa lenta di EDTA (15 mg/min) in individui normocalcemici non provoca ipocalcemia per la pronta reintegrazione del calcio sierico da parte dei depositi. Ripetendo l'infusione nei giorni seguenti si provoca una decalcificazione ossea. Somministrando, invece, CaNa₂EDTA non si arriva mai a produrre la decalcificazione ossea, anche dopo ripetute somministrazioni.

L'intossicazione da Hg risponde scarsamente al trattamento con edetato disodicocalcico forse perché questo complesso non raggiunge i depositi del metallo nell'organismo o forse perché i legami cellulari (gruppi -SH) trattengono il mercurio più fortemente del chelante.

L'assorbimento di CaNa₂EDTA è scarso a livello del tubo digerente: l'80-95% della quantità introdotta per os appare nelle feci entro le prime 24 h successive alla somministrazione, né si rileva in questo periodo un aumento dell'escrezione urinaria di Ca sotto forma di chelato.

Anche l'assorbimento percutaneo è assai scarso. La via di somministrazione maggiormente usata è pertanto quella endovenosa, cui segue un'escrezione urinaria del 50% della dose entro la 1^a h, per arrivare, nelle successive 24 h, ad oltre il 95%.

L'escrezione dell'EDTA avviene con un meccanismo di filtrazione glomerulare. La velocità di escrezione non viene influenzata né dalla variazione del flusso ematico né da quella del pH urinario. Studi con l'EDTA marcato con C¹⁴ indicano che l'emivita media nell'uomo è di ca. 60 min, mentre alla 24^a h si ritrova solamente l'1-2% e alla 48^a h si ritrova ancora lo 0,5% forse legato nei depositi di Fe. Questo residuo viene poi lentamente escreto nel tempo. Meno dello 0,1% della radioattività appare nel CO₂ respiratorio, e ciò sta ad indicare che il composto non viene ossidato se non in quantità insignificante (Goodman e Gilman, 1970). Una piccola quantità compare nel liquor cefalorachidiano ma non influenza il livello dello ione Ca nel liquor stesso (Soffler e Toribone, 1961).

A livello intestinale favorisce l'assorbimento di sostanze che non si legano agli ioni metallici provocando un'alterazione della permeabilità intestinale. Favorisce inoltre il passaggio dal sangue al lume intestinale della inulina introdotta per via endovenosa.

EDTA

Aumenta la concentrazione di adrenalina sierica ostacolando la fissazione alle proteine plasmatiche (recettori aspecifici), a quelle degli eritrociti, leucociti e piastrine ed anche alle proteine tissutali. Presenta azione antagonista della dopamino- β -idrossilasi che catalizza la trasformazione della dopamina in noradrenalina. Infine agisce come anticoagulante poiché blocca gli ioni Ca^{2+} presenti nel sangue.

Usi terapeutici

Nell'intossicazione da piombo, dopo somministrazione di edetato disodico (3-5 g/die al 3%) si osserva un aumento della eliminazione renale di Pb da 20 a 50 volte. Questa terapia allevia i sintomi d'intossicazione entro un periodo assai breve; le coliche scompaiono entro 2 h e l'astenia muscolare dopo 4-5 giorni. L'escrezione del metallo è massiva dopo la prima infusione. È utile associare il trattamento dialitico. La somministrazione del sale disodico di EDTA nelle intossicazioni da piombo dei bambini può prevenire la grave encefalopatia che a volte complica il decorso dell'intossicazione. Nei casi non trattati si ha una mortalità superiore al 65%. Rispetto al dimercapolo, il CaNa_2EDTA riduce l'incidenza degli esiti neurologici centrali quali: atassia, cecità, disturbi dell'attenzione, idiozia ed emiplegia.

Nell'iperparatiroidismo, somministrando Na_2EDTA (70 mg/kg endovena in 2 h), si osserva la caduta del livello calcemico da 9,5 a 7,3 mg/100 ml.

Nelle aritmie cardiache, soprattutto da intossicazione digitalica (extrasistoli ventricolari, ritmo bigemino, tachicardia ventricolare, fibrillazione atriale, blocco atrioventricolare, etc.) la somministrazione di Na_2EDTA trova la sua giustificazione nel fatto che, abbassando la calcemia, riduce l'azione della digitale ad essa legata. Goldstein (1968) afferma però che in questi casi è assai difficile realizzare un'ipocalcemia bilanciata senza raggiungere i livelli della tetania. Altri AA. affermano che l'azione dell'EDTA potrebbe esercitarsi direttamente a livello dei fasci di conduzione specifici del cuore.

Nell'iperdosaggio di Vit. D si somministra il sale disodico di EDTA accompagnato ad acidificanti urinari e ad abbondanti liquidi.

Nelle intossicazioni acute da cianuro è consigliata la somministrazione del complesso cobalto-istidina e EDTA in quanto si libera lo ione cobalto che, legandosi al cianuro, forma il $\text{Co}(\text{CN})_5$.

Nelle carenze da metalli si è fatto ricorso alla somministrazione del complesso EDTA-metallo per reintegrare il metallo carente: ad es., nell'anemia sideropenica si è somministrato il complesso EDTA-Fe.

Nell'aterosclerosi il trattamento con EDTA e Na_2EDTA è giustificato in quanto si pensa che possa prevenire o ridurre la calcificazione delle placche ateromatose.

In caso di intossicazione da metalli occorre anzitutto allontanare il soggetto dalla sorgente d'intossicazione. In caso d'intossicazione acuta per via digerente bisogna indurre vomito o effettuare una lavanda gastrica. La somministrazione di EDTA o di un suo sale va preceduta da una prova per saggiare la sensibilità del soggetto. Questa si esegue somministrando il farmaco a dosi scalari inferiori a quelle terapeutiche studiando parallelamente l'escrezione urinaria del Ca. La dose di CaNa_2EDTA deve essere di 15-25 mg/kg endovena ogni 12 h per 2-3 giorni, da ripetere eventualmente dopo 4-5 giorni. La somministrazione viene effettuata mediante infusione endovenosa lenta in 250-500 ml di soluzione isotonica o glicosata al 5%. La dose giornaliera nei bambini deve essere al massimo di 5 mg/kg, divisa nelle 24 h. Se tale dose è tollerata, nei giorni successivi si può salire fino a 15 mg/kg, sempre a dosi separate, per 4 giorni. Ripetere, in caso di necessità, non prima di 7

giorni. La somministrazione sottocutanea o intramuscolare, spesso dolorosa, determina risultati meno apprezzabili. Occorre sempre fare attenzione a non superare le dosi di 0,5 g/h e 7,5 g per un ciclo di trattamento (Traihaut *et al.*, 1957).

Somministrare inoltre Ca gliconato, atropina, papaverina oppure altri antispastici in caso di colica; morfina in caso di dolore acuto persistente.

Tossicologia

L'EDTA non viene metabolizzato all'interno dell'organismo e quindi presenta una buona tollerabilità e un ampio margine fra la dose terapeutica e quella tossica. Effetti dannosi sull'organismo sono:

1) *ipocalcemia*: si determina in corso di perfusione rapida di EDTA e di Na_2EDTA . Si accompagna a decalcificazione ossea e deposito di Ca soprattutto a livello renale;

2) *tubulopatia prossimale*: reversibile nelle prime fasi se si sospende il trattamento, può arrivare fino alla distruzione pressoché completa del tubulo. La patogenesi va riferita sia all'azione del chelante a livello delle cellule tubulari, sia alla massiva quantità di metallo che arriva improvvisamente a sovraccaricare la funzione renale. Clinicamente si osservano albuminuria, cilinduria e presenza di eritrociti e leucociti nelle urine. Nei ratti si è visto che, aumentando il pH urinario mediante somministrazione di bicarbonati, non varia la tossicità renale del CaNa_2EDTA ;

3) *tromboflebite*: può verificarsi per iniezione endovenosa di soluzione concentrata del sale disodico di EDTA. Si cerca di ovviare eseguendo l'infusione a concentrazione 0,5% in soluzione isotonica e glicosata al 5%;

4) *ipertermia*: dopo 4-8 h dall'infusione si possono presentare malessere improvviso, astenia, sete intensa, cui segue ipertermia. Successivamente sorgono cefalea, mialgia, anoressia, nausea, vomito e talora pollachiuria.

Bibliografia

- Aiazzi-Mancini M., Donatelli L., *Trattato di farmacologia*, 1969, 2 ed., Vallardi, Milano.
Goldstein A., Aronow L., Kolman S. M., *Principles of Drug Action. The Basis of Pharmacology*, 1968, Hoeber Harper & Row, New York.
Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1970, 4 ed., McMillan, New York.
Loomis Ted A., *Essentials of Toxicology*, 1968, Lea & Febiger, Philadelphia.

MARINO MASSOTTI

EDUCAZIONE SANITARIA

fr. éducation sanitaire. - it. health education. - T. Gesundheitserziehung. - s. educación sanitaria.

L'educazione sanitaria è quella disciplina che, attraverso la diffusione delle norme e delle cognizioni atte a mantenere e promuovere lo stato di buona salute dell'individuo e della collettività, mira a creare nella popolazione una coscienza sanitaria.

La finalità fondamentale dell'e. s. è quella di aiutare il singolo o i gruppi a promuovere lo stato di buona salute attraverso il loro comportamento e le loro scelte, e quindi l'intervento educativo tende a trasformare le conoscenze relative alla salute in norme razionali di comportamento individuale e collettivo.

L'e. s. non è soltanto informazione, o propaganda sanitaria, come si usava dire in passato: è un processo formativo, che presuppone la partecipazione attiva dell'interessato, « un intervento sociale che tende a modificare consapevolmente e durevolmente il comportamento nei confronti dei problemi della salute » (Seppilli).

In particolare l'e. s. ha tre scopi fondamentali: mobilitare e sensibilizzare l'opinione pubblica sì da far riconoscere da tutti che la salute rappresenta il patrimonio fonamen-

tale e più prezioso dell'individuo e della collettività; modificare il comportamento del singolo ■ dei gruppi in senso favorevole per l'adozione di quelle norme atte a promuovere e potenziare lo stato di buona salute; stimolare lo sviluppo e la razionale utilizzazione dei servizi sanitari. In altre parole, l'e. s. tende a sviluppare il senso di responsabilità per la salvaguardia della propria salute; aiuta l'individuo a risolvere i problemi che sono alla sua portata ■ assiste la collettività per renderla consapevole dei problemi sanitari e per stimolare il desiderio di risolverli.

In campo *internazionale*, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), istituita con la Conferenza di New York del 1946 quale organismo specializzato dell'O.N.U. e quale centro di direzione e coordinamento delle attività sanitarie internazionali, ha sostenuto nel suo atto costitutivo la necessità dell'e. s. affermando che « un'opinione pubblica illuminata e una collaborazione attiva da parte del pubblico sono d'importanza fondamentale per il miglioramento della salute delle popolazioni ».

In base a questo principio l'OMS ha dato un impulso notevole ai programmi d'e. s., integrandoli nelle attività svolte nei differenti paesi per il miglioramento delle condizioni sanitarie, igieniche e ambientali.

In collaborazione con l'UNESCO, l'insegnamento dell'e. s. è stato inserito nei programmi educativi di base in molte nazioni in via di sviluppo; esperti qualificati sono stati inviati in svariati paesi per aiutare e consigliare a stabilire piani per l'organizzazione di servizi di e. s. su base nazionale e locale.

Si deve indubbiamente a quest'azione tenace e capillare svolta dall'OMS la valorizzazione dell'e. s. quale strumento fondamentale per il successo dei programmi intesi alla protezione medicosociale delle popolazioni. L'e. s. ha avuto così un notevole sviluppo in molti paesi; nei paesi anglosassoni e soprattutto negli U.S.A., dove essa assurge a disciplina specializzata, inserita nei corsi di formazione del personale sanitario e dove viene creata la figura dell'« educatore sanitario » specializzato; nell'U.R.S.S. e nei paesi dell'Europa orientale, con basi operative articolate dal centro alla periferia e con la sua integrazione in tutti i settori dei servizi sanitari; ed anche nei paesi in via di sviluppo, dove essa ha una particolare importanza poiché la deficienza di personale medico rende necessario l'impiego, specie nelle zone rurali, di personale ausiliario, col compito di provvedere ad un'assistenza sanitaria elementare e all'applicazione delle più semplici misure preventive e d'igiene ambientale.

In campo *europeo* il riconoscimento dell'importanza dell'e. s. appare in un documento di notevole rilievo, elaborato dal Consiglio d'Europa: la Carta Sociale Europea, firmata a Torino nel 1961 da 13 stati, fra i quali l'Italia e che prevede all'art. 11 la creazione di « servizi di consultazione e di educazione per il miglioramento della salute e per lo sviluppo del senso di responsabilità individuale in materia di salute ».

Sul piano *volontaristico* è stata creata nel 1952, a Parigi, l'Unione Internazionale per l'Educazione Sanitaria, con lo scopo di assicurare i legami e gli scambi di idee e di esperienze tra le organizzazioni volontarie nazionali operanti in campo educativo-sanitario; di costituire un centro per il coordinamento delle attività, per lo studio della dottrina, delle tecniche e delle metodologie dell'e. s.; di promuovere la ricerca e la formazione di personale.

Gli atti delle otto Conferenze internazionali tenute dall'Unione rappresentano una documentazione preziosa delle attività, delle problematiche, della metodologia, delle realizzazioni dell'e. s. sul piano mondiale.

Anche in campo *nazionale* l'e. s. non è un problema

nuovo. Basti ricordare l'opera ammirevole svolta da alcuni dei nostri grandi maestri d'igiene, che accomunarono sempre alla ricerca e all'insegnamento cattedratico il lavoro pratico di divulgazione ■ di propaganda igienica. Soprattutto Achille Sclavo e Alfonso di Vestea furono gli antesignani e i precursori della e. s. della popolazione e si adoperarono, con opera appassionata ed entusiasta, a diffondere i principi dell'igiene e a promuovere sane abitudini di vita specie nelle giovani generazioni. A tali maestri si devono indubbiamente le prime pratiche applicazioni di e. s. che hanno contribuito alla formazione di una coscienza igienica e al miglioramento delle condizioni sanitarie del nostro paese nei primi decenni di questo secolo. Non si può dire che le premesse stabilite da questi pionieri abbiano avuto uno sviluppo soddisfacente negli anni che seguirono, e le attività educative sanitarie rimasero confinate agli sforzi di pochi appassionati e di qualche organizzazione volontaria, senza riuscire a suscitare un valido interesse dell'opinione pubblica verso le applicazioni pratiche dell'igiene.

Solo in questi ultimi anni si è assistito ad un movimento di promozione e coordinazione nel campo dell'e. s. L'Alto Commissariato per l'Igiene e la Sanità Pubblica (trasformato poi nel Ministero della Sanità) cominciò, sin dal 1950, ad istituire nel proprio bilancio un capitolo, sia pure modesto, per le spese relative all'e. s. ed ha creato un ufficio apposito con lo scopo di promuovere la produzione di documentari e altri mezzi audiovisivi, di organizzare mostre ed esposizioni sanitarie e di suscitare e contribuire alla costituzione di comitati provinciali di e. s. raggruppanti personalità, enti ed istituti che potessero realizzare validi interventi educativi in relazione ai principali problemi sanitari locali.

Alcuni di questi comitati o centri di e. s. dimostrano oggi ancora un'attività e una vitalità veramente notevoli, dando vita, sul piano locale, a iniziative ■ programmi assai promettenti. Nel campo delle iniziative volontaristiche è da ricordare la costituzione a Roma, nel 1955, del Comitato italiano per l'e. s., con lo scopo di raggruppare ■ coordinare, sul piano nazionale, l'attività di tutti quegli svariati enti ed organizzazioni che s'interessano alle attività educative in campo medicosociale (Associazione italiana per l'igiene e la sanità, Federazione per la lotta contro la tbc, Lega italiana contro il cancro, Lega italiana per l'igiene mentale, le Società italiane di cardiologia, reumatologia, gerontologia, etc., istituti a finalità assistenziali e istituti previdenziali assicurativi) e di rappresentare l'Italia in seno all'Unione internazionale di e. s.

Il decentramento di gran parte dei servizi sanitari alle regioni e la riforma sanitaria da realizzare potranno avviare un promettente impulso, a livello regionale e locale, delle attività ■ dei programmi di e. s.

Poiché la finalità dell'e. s. è quella di promuovere e mantenere lo stato di buona salute con la consapevole partecipazione del singolo e della collettività, il suo principale campo d'azione è rappresentato dall'igiene e dalla medicina preventiva, di cui l'e. s. costituisce l'indispensabile complemento.

Nei due campi tradizionali dell'igiene (lotta contro le malattie infettive e risanamento ambientale, che sono regolati da disposizioni legislative e che richiedono interventi da parte delle pubbliche autorità) nessun successo duraturo è possibile senza la partecipazione delle popolazioni interessate. L'imposizione di misure profilattiche non è creatrice di abitudini sane, non possiede un valore educativo ■ rischia sovente di creare, in ambienti poco recettivi, riflessi di difesa contrari allo scopo che si vuole perseguire. Al contrario, la persuasione, ottenuta attraverso l'informazione e l'educazione, è in grado di assicurare la

razionale applicazione delle misure di profilassi, il successo delle campagne di vaccinazione e della lotta contro cause di insalubrità, suscitando la partecipazione della popolazione al miglioramento e al risanamento dell'ambiente fisico.

Oggi la patologia infettiva, in netta diminuzione, è stata rimpiazzata dalle malattie degenerative: la patologia cardiovascolare, tumorale, del ricambio, del sistema nervoso costituisce la più operante causa di morbosità e di mortalità nei paesi più sviluppati. Queste malattie a etiologia multifattoriale, ■ sulla cui patogenesi agisce un complesso di fattori ambientali, comportamentali ■ sociali, mettono in evidenza l'importanza ■ la responsabilità del comportamento individuale. Alimentazione, lavoro, attività fisica o sedentarietà, abitudini fumatorie, impiego del tempo libero, relazioni interpersonali, ed emozioni che le accompagnano, influiscono senza sosta sul nostro stato di salute e sulla evoluzione dei processi morbosi. Gli interventi preventivi diventano più difficili per la complessa epidemiologia delle malattie sociali, ■ il successo della lotta contro di essa è basato sulla responsabilità individuale e sulla coscienza sanitaria.

Inoltre queste malattie hanno un inizio subdolo, inavvertito soggettivamente, ■ i sintomi appaiono tardivamente spesso quando le alterazioni patologiche sono diventate gravi e per lo più irreversibili.

L'organizzazione di lotta si basa quindi su una rete di centri efficacemente attrezzati, in grado di arrivare ad una diagnosi precoce, presintomatica, possibile in molti casi per il moltiplicarsi ■ perfezionarsi di metodi e di tecniche che consentono di esplorare e svelare i primi segni di alterata funzionalità. Questa diagnosi precoce presuppone una visita precoce, la quale non può essere evidentemente imposta ma si può solo ottenere attraverso un'opera profonda e capillare di e. s.

Un altro fattore che mette in rilievo l'importanza dell'e. s. è la moderna concezione dell'intervento preventivo medicosociale: cioè la concezione positiva dello stato di salute, inteso non solo come assenza di malattia o infermità (concezione negativa) ma anche come stato di completo benessere fisico, mentale e sociale. Non più quindi soltanto lotta contro la malattia, ma battaglia per la salute; non solo più difesa passiva contro le insidie del male, ma opera attiva per promuovere una vita più sana e più armoniosa. In questa concezione il medico non rappresenta più e soltanto il dispensatore di presidi terapeutici, ma il vigilante custode dello stato di buona salute del singolo e della collettività. In questo quadro entrano i provvedimenti di assistenza alla madre e al bambino, basati su concetti preventivi ed educativi; l'educazione alimentare, per correggere errori, pregiudizi, consuetudini radicate che rendono l'alimentazione di larghi strati della popolazione incongrua ■ irrazionale, con deficienze quantitative ■ più spesso qualitative, e per diffondere tra le masse le conoscenze atte ad operare un'oculata scelta degli alimenti, sotto il duplice aspetto del valore nutritivo ■ di un costo più accessibile; la diffusione dei principi d'igiene mentale, per modificare la concezione attuale delle malattie mentali, per prevenire disturbi del carattere, dell'adattamento sociale, delle interrelazioni umane nell'ambiente familiare, scolastico, lavorativo ■ per promuovere un equilibrato sviluppo della personalità in armonia con un ambiente in piena trasformazione.

Un altro settore in cui l'e. s. riveste un'importanza fondamentale è quello della prevenzione degli infortuni: sia di quelli del lavoro industriale e agricolo, sia di quelli domestici e da incidenti del traffico.

Infine uno dei maggiori problemi medicosociali — l'assi-

stenza degli anziani e la prevenzione e il trattamento delle sempre crescenti forme di invalidità da affezioni croniche dell'età senile — può essere più facilmente impostato e risolto con la consapevole collaborazione del pubblico.

La prevenzione di molte malattie proprie dell'età senile è basata sulla diagnosi precoce e sulle possibilità di prevenzione di aggravamento e cronicizzazione fatta in età presenile: quindi necessità di sviluppare iniziative educative tendenti a indurre ad una periodica frequenza degli appositi centri diagnostici durante gli anni che precedono la vecchiaia.

Altri problemi di carattere medicosociale che interessano gli anziani sono quelli dell'allentamento dei vincoli familiari ■ dell'enucleazione degli anziani, della crisi del pensionamento, dell'organizzazione delle case di riposo e degli istituti di ricovero; essi richiedono la sensibilizzazione dell'opinione pubblica ■ l'educazione delle famiglie.

Se il campo d'azione preminente dell'e. s. è nella medicina preventiva, anche in quella curativa e di ricupero essa può fornire un valido contributo. Per quanto riguarda la medicina curativa, pur convenendo che la prescrizione terapeutica rientra nella diretta competenza e responsabilità del medico, è utile far partecipare il malato al proprio trattamento, fornirgli le necessarie notizie sulle sue condizioni e sui risultati che la terapia si propone di conseguire, fare appello al suo senso di responsabilità perché collabori consapevolmente alla cura che dovrà seguire ■ perché possa influenzarla favorevolmente.

Specialmente nell'ambito ospedaliero l'e. s. esercita un'azione in profondità, capillare e persuasiva, sia per le condizioni psicologiche dell'ammalato, che lo rendono particolarmente recettivo, sia per il rapporto di fiducia e per i contatti diretti che il personale sanitario intrattiene con il malato e i suoi familiari. Tutti i problemi d'igiene e prevenzione possono essere oggetto di questi interventi di e. s.: dall'igiene personale all'igiene alimentare, dalla puericoltura per le madri alle vaccinazioni, all'apporto personale nella lotta contro le malattie croniche, all'igiene mentale.

All'atto della dimissione è necessario che il paziente sia chiaramente istruito circa il tenore di vita da seguire, l'alimentazione, l'attività professionale e sociale che può intraprendere in rapporto alle sue capacità e senza rischi sanitari, le cure che eventualmente dovrà proseguire per consolidare la guarigione ed evitare le ricadute.

Nel campo della rieducazione e del recupero, l'e. s. ha compiti importantissimi da assolvere verso il paziente, verso la famiglia ■ verso la collettività: nei riguardi del paziente, per ottenere la sua partecipazione attiva alle misure di riadattamento e prepararlo psicologicamente e fisicamente a riprendere nella società un posto adatto per la sua reintegrazione; far sì che il minorato, una volta conosciuti i limiti delle sue possibilità, possa vivere con la sua minorazione in un'attitudine sana, spoglia sia di un esagerato pietismo verso sé stesso sia di aggressività; nei riguardi della famiglia, perché essa comprenda la necessità della terapia rieducativa ■ vi porti la sua collaborazione, onde fare acquistare al minorato, per quanto è possibile, la sua indipendenza ■ la sua autosufficienza, evitando un atteggiamento eccessivamente protettivo; nei riguardi della collettività, per illuminare l'opinione pubblica sulle possibilità di recupero dei minorati, sul loro diritto morale e sociale di ottenere tutto l'aiuto di cui hanno bisogno per la loro reintegrazione sociale.

In qualunque campo si debba operare, l'intervento di e. s. deve riposare su solide tecniche, ■ tener conto della mentalità, delle concezioni, delle tradizioni e delle reazioni del singolo e delle collettività alle quali si dirige. Esso deve

essere orientato verso le finalità ritenute importanti dagli interessati, senza oltrepassare i limiti delle loro risorse e delle loro possibilità, e basarsi sulle motivazioni comportamentali, che condizionano l'atteggiamento della popolazione di fronte ai problemi della salute.

Non esiste quindi una formula unica, valevole in ogni caso e in ogni luogo: ogni intervento deve essere adattato al problema e al programma da realizzare e basarsi sull'esatta conoscenza preliminare delle condizioni sanitarie, sociali, psicologiche esistenti e del comportamento, dei centri d'interesse, delle credenze, delle concezioni morali, delle aspirazioni, dei bisogni e delle risorse della popolazione.

È necessaria in ogni caso una valutazione dell'azione educativa, sia durante l'intervento, per potervi eventualmente apportare le opportune modificazioni, sia successivamente per poter valutare l'efficacia dell'intervento stesso, sia a distanza per poter giudicare della persistenza degli effetti.

I metodi dell'e. s. possono essere diretti, quando vi è un intervento personale dell'educatore e del singolo o del gruppo da educare, e indiretti, quando l'intervento si effettua attraverso i mezzi di comunicazione di massa.

Il rapporto diretto tra educatore e popolazione si può realizzare con diverse tecniche, quali colloqui individuali, conversazioni, lezioni, conferenze, discussioni di gruppo. Tutti questi metodi possono essere resi più efficaci con l'ausilio di mezzi visivi.

I mezzi di comunicazione di massa sono rappresentati da film, radiotelevisione, stampa d'informazione e specializzata, pieghevoli e opuscoli, cartelloni e manifesti. Sono mezzi un poco impersonali, indiretti, assai costosi, che però hanno il vantaggio di raggiungere vasti gruppi di popolazione e la loro efficacia educativa dipende dalla loro realizzazione, dalla chiarezza del messaggio, dalla loro razionale utilizzazione.

Famiglia, scuola, collettività rappresentano i tre ambienti naturali nei quali l'e. s. può maggiormente incidere sulla formazione dell'individuo.

La famiglia rappresenta l'ambiente tradizionale per l'educazione del fanciullo e questa funzione sarà tanto più valida quanto maggiore sarà la coscienza sanitaria dei genitori, i quali, purtroppo, non sempre sono preparati al loro ruolo educativo.

La scuola ha un ruolo fondamentale nell'e. s., che deve costituire parte integrante della formazione generale del fanciullo. Nella scuola è l'insegnante che svolge il ruolo principale nell'e. s., a lui spetta d'inserire opportunamente la nozione igienica nell'insegnamento globale. L'e. s. deve essere integrata nell'insieme dei programmi scolastici, deve avere un carattere vivo, attuale, aderente alla realtà e agli interessi del fanciullo, consentendogli di partecipare in forma attiva. Essa deve adempiere a tre scopi fondamentali: fornire informazioni esatte e chiare sui vari problemi igienicosanitari, presentandoli in forma interessante e concreta, aderente alla realtà del fanciullo e al suo stadio di evoluzione fisica e psichica; promuovere sane abitudini comportamentali, non conseguite come puri meccanismi automatici, ma coscienti e volontarie, frutto di riflessione e di convincimento; far sentire il valore della salute, come dovere etico e sociale verso di sé e verso gli altri. Il servizio sanitario scolastico (medico e personale ausiliario) dovrà collaborare con l'insegnante, fornendogli i contenuti per il suo insegnamento e la documentazione necessaria, assistendolo nel suo lavoro, completando sul piano tecnico-professionale la sua opera nei contatti con gli alunni e con le loro famiglie.

L'azione educativa rappresenta una funzione essenziale

dei servizi sanitari modernamente intesi. È nel contatto diretto con la popolazione, insito in ogni intervento medico-sociale, basato su una relazione personale e umana, adattato alle diverse circostanze, che sta la vera portata di un'azione in profondità, tanto più preziosa quanto più semplice e persuasiva. Tutto il personale sanitario può e deve partecipare a questa azione: i medici in generale, gli igienisti, i medici scolastici, gli specialisti operanti nei diversi centri sanitari, i farmacisti, gli assistenti sanitari, gli infermieri, gli assistenti sociali e in genere tutti gli operatori sanitari. I loro contatti frequenti con il singolo, la famiglia, i gruppi di popolazione; la conoscenza delle condizioni sociali, economiche, culturali e dei problemi individuali e familiari pongono il personale sanitario nelle migliori condizioni per assicurare un efficace intervento educativo.

Al di là del semplice atto professionale di ogni operatore sanitario deve intervenire la nozione educativa, che lo integra e lo valorizza, e gli conferisce una maggiore efficienza, una portata umana e sociale. Per adempiere a questo compito occorrono evidentemente un'adeguata preparazione professionale nel campo specifico e la conoscenza di particolari metodologie e tecniche che rappresentano i mezzi strumentali validi per l'e. s.

In taluni paesi, specie quelli anglosassoni, è stato creato un nuovo professionista: l'*educatore sanitario specializzato*, che è entrato a far parte dell'*équipe* sanitaria, col compito di organizzare e sviluppare gli aspetti educativi dei programmi sanitari, di collaborare alle campagne di e. s., di preparare il materiale adatto, di valutarne i risultati.

Anche in Italia alcuni primi tentativi sono in atto per la formazione di educatori sanitari.

V. anche: MEDICINA PREVENTIVA; FARMACODIPENDENZA; IATROPATOLOGIA. L'educazione sessuale è svolta sotto la VOCE SESSUALE EDUCAZIONE.

Bibliografia

- Anderson C. L., *School Health Practice*, 1972, Mosby, St. Louis.
 Bibby C., *Health Education*, 1955, Heinemann, London.
 Pirrie D., Dalzell Ward A. Y., *A Textbook of Health Education*, 1962, Tavistock, London.
 Turner C. E., *School Health Education*, 1962, Mosby, St. Louis.
 Turner C. E., *Check Community Health Educator's Compendium of Knowledge*, 1967, Ries, Geneve.
 Vetere C., *Educazione sanitaria. Teoria e pratica per operatori sanitari*, 1975, Armando, Roma.
 Viborel L., *L'éducation sanitaire*, 1953, Arrault, Tours.

RIVISTE PERIODICHE

- L'Educazione sanitaria*, Centro Sperimentale Educazione Sanitaria, Ist. Igiene, Univ. Perugia.
Revue Internationale d'Education pour la Santé, Ries, Geneve.
OMS, Ser. Rap. Techn., 1954, 89; 1958, 156; 1960, 193; 1969, 432; 1971, 483, Geneve.
The Health Education, Central Council for Education, Tavistock, London.

GIOVANNI CANAPERIA

EFEDRINA

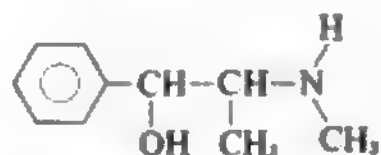
F. *éphédrine*. - I. *ephedrine*. - T. *Ephedrin*. - S. *efedrina*.

È un alcaloide contenuto in diverse piante del genere *Ephedra* (*E. sinica*, *E. equisetina*), spontanee nelle zone temperate e subtropicali dell'Europa, dell'Asia e dell'America, ma diffuse soprattutto nelle regioni settentrionali della Cina e dell'India.

L'efedrina fu isolata da Nagai nel 1887 dalla *Ephedra equisetina* Bunge, impiegata nell'antichissima medicina cinese con il nome di *ma huang*. Nel 1923 Chen la ottenne allo stato cristallino e ne studiò le caratteristiche farmacologiche. Chimicamente corrisponde all' α -idrossi- β -metilamino-propilbenzene

EFEDRINA

(p. m. 165,23) ed ha la seguente formula di struttura:



Possiede due atomi di carbonio asimmetrici e pertanto sono possibili sei composti: 4 isomeri otticamente attivi (L-efedrina, D-efedrina; L-pseudoefedrina, D-pseudoefedrina) e 2 racemici (D, L-efedrina; D, L-pseudoefedrina). L'impiego clinico è riservato solo alla forma levogira e a quella racemica (efetona) dell'e.

Farmacologia

Negli animali da esperimento gli effetti dell'e. sono sostanzialmente simili a quelli dei mediatori adrenergici. Se ne differenziano per la minore potenza, per l'efficacia per via orale, per la durata d'azione prolungata, per gli effetti centrali più marcati. La struttura chimica rende ragione di queste caratteristiche. Infatti:

1) l'assenza dei due ossidrilili legati all'anello fenolico la rende meno facilmente ossidabile; per questo motivo è attiva anche se somministrata *per os* ed ha un'azione più prolungata;

2) l'anello fenolico non sostituito e il radicale metilico legato all'atomo di C le conferiscono l'azione stimolante centrale.

Possiede molteplici azioni a livello dei principali sistemi.

a) *Sistema cardiovascolare.* - L'iniezione endovenosa di e. provoca nell'animale un innalzamento della pressione arteriosa (sistolica, diastolica e pulsatoria) con modesto rallentamento cardiaco di origine riflessa; infatti negli animali in cui sia stato ottenuto il blocco del vago la risposta cardiovascolare è ipertensione con tachicardia. Effetti pressori identici si ottengono con dosi di adrenalina e di e. nel rapporto di 1 a 100 ca.; la risposta pressoria all'e. compare più lentamente ma ha una durata 10 volte maggiore. Il pretrattamento con una sostanza α -bloccante (ergotamina, fentolamina) riduce ma non abolisce l'effetto vasopressorio. Questo dato porta, evidentemente, alla conclusione che l'effetto pressorio dipende in parte da un'azione periferica vasocostrittrice e in parte da un'azione stimolante cardiaca. L'azione sui β -recettori cardiaci non ha avuto finora controprove farmacologiche (ad es. abolizione della tachicardia da β -bloccanti) ma la si può presumere anche sulla base di esperienze condotte sulla circolazione periferica. Nell'uomo la vasocostrizione dell'avambraccio prodotta dall'e. viene trasformata in vasodilatazione dal pretrattamento con fentolamina: il blocco dei recettori α fa apparire la risposta β . In ogni caso sono ben documentati gli effetti cardiaci del farmaco i quali, peraltro, non sono né univoci, né definiti, né completamente prevedibili. Infatti, accanto all'azione sui recettori cardiaci, vanno considerate un'azione dell'e. attraverso il S.N.C. e una risposta nervosa riflessa alle variazioni emodinamiche. Schematicamente si può affermare che l'e. a piccole dosi esercita effetti inotropi positivi, che diventano negativi a più alti dosaggi. Più complesso è il quadro quando si consideri il cronotropismo. L'effetto cronotropo positivo dipende infatti in parte da un'azione diretta sul cuore e in parte da un'azione centrale (nel cane l'iniezione intracisternale di e. produce tachicardia). A questo effetto cronotropo positivo si contrappone, come abbiamo già visto, una risposta bradicardizzante da stimolazione dei barorecettori senocarotidei. L'effetto finale dipende quindi dalla dose impiegata, dalla situazione emodinamica preesistente, dal tono generale del sistema nervoso autonomo. Anche per

quanto riguarda il batmotropismo va considerato un effetto diretto che porta a un aumento dell'eccitabilità fino alla comparsa di ritmo idioventricolare, di tachicardia ventricolare e di fibrillazione, e un effetto mediato attraverso il vago con rallentamento del ritmo di scarica del nodo senoatriale fino ad un blocco atrioventricolare completo (che, tra l'altro, favorisce l'instaurarsi del ritmo idioventricolare).

A livello periferico gli effetti variano a seconda dei distretti circolatori: il flusso aumenta nel circolo coronarico, cerebrale e muscolare e diminuisce in quello renale e splancnico; anche a livello degli arti prevale l'effetto costrittore. *In sintesi si può affermare che gli effetti vascolari e cardiaci dell'e. sono dovuti alla stimolazione dei recettori adrenergici di tipo α e β .* Questa azione sui recettori è in parte diretta e in parte mediata dalla liberazione di noradrenalina. Si è giunti a questa conclusione sulla base di una valutazione complessiva di molti lavori sperimentali. I dati di maggiore interesse possono essere così riassunti:

1) il pretrattamento con reserpina riduce gli effetti cardiovascolari dell'e., mentre una successiva infusione di noradrenalina li restaura completamente;

2) l'iniezione intrarenale di e. è seguita da liberazione di catecolamine dal rene e da riduzione del flusso renale;

3) nel cuore di coniglio perfuso, iniezioni di e. ripetute provocano liberazione di catecolamine e tachifilassi;

4) la cocaina riduce l'effetto pressorio dell'e.

Le esperienze che caratterizzano in maniera più definita il meccanismo d'azione dell'e. sono senz'altro quelle su base fisiarmacologica. È noto che la principale azione farmacologica della reserpina è rappresentata dalla capacità di deplezione dei depositi di catecolamine. Pertanto il fatto che il pretrattamento con reserpina riduce l'effetto pressorio dell'e. e che la restaurazione di adeguati livelli di noradrenalina fa comparire nuovamente la risposta, può essere interpretato, allo stato delle attuali conoscenze, come prova attendibile della liberazione di catecolamine ad opera dell'e. Del resto lo stesso fenomeno della tachifilassi (dosi ripetute a brevi intervalli sono progressivamente meno attive) può essere considerato come effetto del venir meno di noradrenalina da liberare (si vedrà in seguito che esistono altre ipotesi di spiegazione). Infine l'antagonismo cocaina-e. è simile a quello cocaina-tiramina, per cui è legittimo attribuire all'e. lo stesso meccanismo d'azione della tiramina, che è quello appunto di spostare la noradrenalina dai suoi depositi.

b) *Sistema respiratorio.* - L'azione di gran lunga più importante dell'e. è quella di rilasciare la muscolatura bronchiale. L'effetto compare più tardivamente rispetto a quello osservato dopo adrenalina (raggiunge il massimo dopo ca. 1 h) ma è più duraturo. L'impiego clinico è quindi consigliabile nei casi cronici di asma bronchiale per i quali è indicato un trattamento farmacologico prolungato. Utile è anche l'azione decongestionante a livello delle cavità nasali.

c) *Muscolatura liscia.* - L'e. si comporta sostanzialmente come l'adrenalina, dalla quale differisce per l'azione sulla muscolatura uterina, dove esercita generalmente un effetto inibitore. È questo il motivo del suo passato impiego nella dismenorrea.

d) *Occhio.* - Produce midriasi senza paralisi dell'accomodazione sia dopo applicazione locale sia dopo assorbimento per via sistemica.

e) *Sistema nervoso centrale.* - Come tutte le sostanze ad azione adrenergica che possiedono l'anello fenolico non sostituito, l'e. esercita azione stimolante centrale. Nell'uomo, in stretta dipendenza con la dose impiegata, pro-

voca irrequietezza, tremore, insonnia. Negli animali da esperimento piccole dosi producono aumento dell'attività motoria e iperventilazione; ad alte dosi si possono ottenere addirittura convulsioni. Come conseguenza di questa stimolazione centrale, l'e. aumenta il consumo di ossigeno.

Assorbimento e metabolismo

L'e. è facilmente e completamente assorbita per via orale e per via parenterale; entrambe le vie di somministrazione sono pertanto usate in clinica. L'inattivazione del farmaco dipende da due fattori: 1) l'escrezione renale (circa il 40% di una dose può essere eliminato inalterato per via renale), 2) la biotrasformazione attraverso un meccanismo di coniugazione e di deaminazione ad opera del fegato per mezzo del sistema ac. ascorbico-deidroascorbico (è noto, infatti, che l'e. è resistente alle aminossidasi).

Tossicità

Nell'uomo non sono segnalati casi mortali da effetti tossici acuti. Sulla base di risultati ottenuti negli animali la dose mortale di e. è da 40 a 200 volte più alta dell'adrenalina; la morte si manifesta con insufficienza cardiorespiratoria spesso preceduta e/o accompagnata da convulsioni.

Nell'uomo i principali effetti collaterali sono legati all'azione centrale (irritabilità, nausea, vomito, tremori, insonnia) e all'azione periferica adrenergica (palpitazioni, ritenzione urinaria). I disturbi che appaiono con le usuali dosi terapeutiche non sono pericolosi ma sconsigliano l'uso del farmaco.

Non vi sono in letteratura dati relativi alla tossicità cronica; ne esistono invece per quanto riguarda i fenomeni di dipendenza. Sono descritti i casi di due pazienti asmatici cronici, che assumevano e. alla dose giornaliera di 0,75 e di 0,50 g rispettivamente, i quali svilupparono una preoccupante sindrome da astinenza.

L'uso prolungato di e. si accompagna in genere ad una ridotta efficacia del farmaco (tolleranza). È probabile che questo fenomeno sia solo l'aspetto a livello clinico della tachifilassi. È stato già detto che quest'ultima può essere causata dal progressivo esaurirsi dei depositi di catecolamine; esistono però anche altre possibili spiegazioni. Secondo alcuni AA. essa rappresenta, infatti, l'effetto di un blocco dinamico dei recettori adrenergici. L'e. esercita la sua azione attraverso l'attivazione dei recettori che persiste fino a completa eliminazione del farmaco. Quando si proceda a una somministrazione prima del completo esaurimento degli effetti dovuti ad una dose precedente, la nuova dose troverà i recettori in parte ancora attivati cosicché il suo effetto farmacologico sarà minore di quello prevedibile. Tenendo conto del duplice meccanismo d'azione dell'e. (diretto e indiretto) è lecito supporre che i due meccanismi (deplezione dei depositi di catecolamine e blocco dinamico dei recettori) coesistano.

Indicazioni terapeutiche

In passato l'uso clinico dell'e. era legato ai suoi effetti cardiovascolari, ma la sua importanza, e di conseguenza l'impiego clinico, sono notevolmente scemati da quando, a partire dal 1930, sono state sintetizzate e introdotte in terapia sia le amine biogene che quelle sintetiche, le quali possiedono un'azione cardiovascolare più definita e controllabile. Attualmente viene usata quasi esclusivamente nei soggetti asmatici, prevalentemente cronici, per le sue proprietà broncodilatatrici, mentre gli effetti cardiovascolari sono considerati collaterali e indesiderati. Viene utilizzata sotto forma di solfato e di cloridrato alla dose di 15-50 mg per os ripetuta 3-4 volte nell'arco della giornata.

Altri impieghi di secondaria importanza sono:

manifestazioni allergiche: applicata localmente esercita benefici effetti nelle congestioni della mucosa nasale. Tale azione, legata alla capacità vasocostrittiva, è utile nella corizza, nelle riniti vasomotorie, nella febbre da fieno, nelle sinusiti. Viene usata in soluzione acquosa od oleosa alla concentrazione dell'1-3%. La tachifilassi, la congestione iperemica secondaria, la comparsa di effetti collaterali da assorbimento per via sistemica limitano fortemente anche questa indicazione;

blocco cardiaco: nel blocco cardiaco con sindrome di Adams-Stokes ha effetti non dissimili da quelli dell'adrenalina. La dose iniziale è di 8-10 mg per os, che può raggiungere i 25 mg 3-4 volte al giorno;

occhio: va impiegata come midriatico in concentrazione acquosa al 3%. L'effetto dilatatore è incompleto e viene preferita la fenilefrina.

L'e. è assolutamente controindicata in tutte quelle situazioni morbose in cui qualsiasi rialzo pressorio e stimolazione cardiaca sono dannosi. Non deve pertanto essere usata in soggetti ipertiroidei, ipertesi, con malattie organiche del cuore o, comunque, con insufficienza coronarica.

Bibliografia

- Aviado D. M., *Sympathomimetic Drugs*, 1970, Thomas, Springfield.
Di Palma J. R. ed., *Drill's Pharmacology in Medicine*, 1965, McGraw-Hill, New York.
Goodman L. S., Gilman S., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1970, 4 ed., McMillan, New York.

VALERIO GIARDINI

EFELIDI

F. *éphélides*; *taches de rousseur*. - I. *freckles*; *ephelides*. - T. *Sommersprossen*. - S. *efélides*.

Le efelidi sono piccole macchie di colore bruno-giallastro più o meno intenso, rotonde o ovalari, a bordi irregolari non ben delimitati, piane, non desquamanti, che appaiono o si accentuano nel periodo primaverile ed estivo, e che invadono di norma le zone scoperte (viso, collo, mani, avambracci). Nel periodo invernale si attenuano e talvolta scompaiono temporaneamente. Se sono molto numerose possono confluire in chiazze più vaste. Sono familiari e probabilmente trasmesse per mezzo di un gene dominante: appaiono verso il 5° anno di età, su soggetti a pelo biondo o rosso e a cute poco pigmentata. Si nota un periodo di aumento fino al 25° anno di età, a cui succede un periodo di fissazione; dopo il 40° anno di età tendono a impallidire e a scomparire definitivamente. Istologicamente si osserva un aumento della quantità di pigmento, non per aumento del numero dei melanociti ma per la maggior rapidità a formare melanina dei melanosomi, che sono lunghi e a forma di bacchetta come quelli presenti nei soggetti con pelle più scura.

Vanno differenziate dalle efelidi permanenti dello xeroderma pigmentoso e dalle forme di lentigo per la loro distribuzione e permanenza.

Come terapia generale si eviterà di usare l'arsenico, che, di norma, accentua la pigmentazione, e si cercherà di correggere eventuali disendocrinie esistenti. Come terapia esterna preventiva, si eviterà l'esposizione al sole e si consiglierà l'uso di creme antisolari (ad es., al bromidrato di chinina).

Localmente si potrà ricorrere alle soluzioni decoloranti (acqua ossigenata, frizioni con succo di limone, soluzioni alcoliche di sublimato all'1%), alle pomate decoloranti (creme ossigenate con sublimato), alle pomate esfolianti con zolfo, resorcina, calomelano, etc.

Discreti risultati si possono ottenere con la crioterapia

(lieve pressione, per pochissimi secondi), sempre, s'intende, da consigliare dopo il periodo evolutivo.

Bibliografia

Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F.J.G., *Textbook of Dermatology*, 1972, Blackwell, Oxford.

LUCIANO MUSCARDIN

EFFETTORI

F. *effecteurs*. - I. *effectors*. - T. *Effektoren*. - S. *efectores*.

SOMMARIO

Definizione (col. 831). - **Attivazione e inibizione** (col. 831): **Attivatori**. - **Inibitori**. - **Trasformazione dei proenzimi in enzimi** (col. 835). - **Inattivazione degli enzimi** (col. 836). - **Importanza fisiologica degli effettori e delle reazioni che trasformano i proenzimi in enzimi** (col. 837). - **Effettori allosterici** (col. 838).

Definizione

Senza dubbio, gli enzimi non esercitano mai il loro massimo potere catalitico negli organismi che li sintetizzano. Essi sono accompagnati nelle cellule da una serie di sostanze che ne modificano l'attività e possono, in questo modo, partecipare alla sua regolazione; queste sostanze sono state designate col nome di *effettori*. Lo studio di questi, iniziato dapprima su delle preparazioni enzimatiche grezze, è rimasto a lungo assai limitato; ha acquistato un'importanza molto più grande dal momento in cui è stato possibile proseguirlo su degli enzimi puri.

Lo studio delle proteine mediante le tecniche di diffrazione (raggi X) ha permesso la risoluzione della struttura tridimensionale di alcune decine di enzimi. Queste conoscenze hanno permesso di localizzare, per gli enzimi di cui si conosce la struttura, il sito in cui viene catalizzata la reazione chimica. Poiché esiste una stretta relazione tra la conformazione del sito attivo e la sua attività, i meccanismi di regolazione a cui sono interessati gli e, si esprimono tutti attraverso i cambiamenti che essi inducono o direttamente su questa porzione di enzima o indirettamente sull'intero enzima. Non è importante che i cambiamenti siano dovuti a piccoli ioni o ad una macromolecola; quello che conta è che la velocità di catalisi sia variata. L'interpretazione di meccanismi apparentemente discordanti si semplifica molto e inoltre è più facile una classificazione degli e, che tenga conto del tipo di attivazione e d'inibizione che essi producono. Infatti non soltanto la sensibilità di un e, non può essere esattamente conosciuta che in un insieme di composizioni rigorosamente definite, ma l'azione di un e, su un enzima non può essere interpretata che partendo dalla sua combinazione con certi elementi strutturali di questo o dalle modificazioni della sua costituzione. Certi e, caratterizzano talvolta l'enzima sul quale svolgono la loro azione.

I lavori svolti su questo argomento, per ca. un secolo, hanno avuto valore esclusivamente descrittivo. A questa tendenza ora si sostituiscono ricerche sul meccanismo d'azione che si basano sulla conoscenza di reazioni tra gli enzimi e i loro e.

Attivazione e inibizione

L'attivazione e l'inibizione degli enzimi possono essere irreversibili o reversibili secondo che comportino o meno modificazioni di struttura permanenti delle molecole. In condizioni fisiologiche i processi irreversibili sono generalmente regolati da e, di natura enzimatica e avvengono tramite la proteolisi parziale o totale dell'enzima regolato. Esempi di attivazioni irreversibili sono le trasformazioni dei proenzimi in enzimi trattate sotto.

I processi reversibili si hanno quando in determinate condizioni chimicofisiche l'attivazione o l'inibizione compare o scompare con la presenza o meno dell'e.

Essi abbracciano uno spettro di reazioni molto vasto e sono quelli più studiati in quanto si possono seguire *in vitro* con strumenti relativamente semplici.

È impossibile delimitare nettamente il confine di distinzione tra attivazione e inibizione, poiché non si dispone di un'attività enzimatica di riferimento. Nei processi reversibili si considerano attivatori gli e, la cui presenza è indispensabile all'attività enzimatica e inibitori quelli la cui presenza diminuisce l'attività.

Attivatori

Molti enzimi hanno bisogno per la loro attività della presenza di ioni inorganici: degli 840 enzimi conosciuti fino ad oggi, ca. un 30% hanno ioni metallici che o fanno parte del sito attivo o sono necessari per far assumere la conformazione attiva. Variazioni nelle specie e nelle concentrazioni di ioni specifici sono perciò fattori di grande importanza per l'attività enzimatica.

Tra gli ioni monovalenti hanno soprattutto importanza il Na^+ e il K^+ . Il primo è indispensabile alla saccarasi, anche se la natura dell'effetto varia da specie a specie: ad es. nelle scimmie ■ nel ratto aumenta l'affinità dell'enzima per il substrato, mentre nell'uomo aumenta la velocità con cui viene scisso il saccarosio ■ l'affinità non varia. Il K^+ invece è l'attivatore specifico dell'adenosindeaminasi presente nel muscolo. In questi casi la specificità è provata in quanto se si scambia il Na^+ con il K^+ e viceversa si ottiene, rispettivamente, un'inibizione.

Più numerosi sono gli enzimi che richiedono ioni bivalenti, specialmente quelli che riguardano le reazioni di nucleotidi purinici ■ pirimidinici. In alcuni casi non è molto importante che sia presente il Ca^{2+} , il Mg^{2+} o lo Zn^{2+} , in altri invece esiste un alto grado di specificità.

Un esempio molto elegante di enzima richiedente ioni bivalenti è la glutamiasintetasi isolata da *Escherichia coli*. In assenza del catione bivalente l'enzima assume una conformazione detta «rilassata» che è del tutto inattiva mentre la presenza di Mn^{2+} o Mg^{2+} fa assumere all'enzima una conformazione «eretta». A questa prima attivazione si aggiunge un secondo livello di controllo molto più specifico: infatti sulla forma eretta agisce un altro enzima che adenilando una tirosina rende il legame con lo ione bivalente specifico esclusivamente per il Mn^{2+} . Questo cambiamento è importante perché adesso l'attività della glutamiasintetasi è rigorosamente dipendente dal rapporto delle concentrazioni di $\text{ATP}/\text{Mn}^{2+}$, fenomeno che non si verifica nel primo stadio non specifico d'attivazione.

Tra gli attivatori si potrebbero impropriamente considerare i coenzimi. Questi però hanno spesso un'attività catalitica di per sé ■ quindi non è chiaro se sia l'apoenzima (parte proteica) a svolgere il ruolo dell'attivatore.

Inibitori

Sono inibitori quelle sostanze che si legano all'enzima in modo reversibile ■ ne diminuiscono l'attività. Si chiamerà *inibitore totale* quello che, a concentrazione infinita, riduce a zero la velocità con cui l'enzima trasforma il substrato nei prodotti. Si chiamerà *inibitore parziale* quello che, a concentrazione infinita, riduce, ma non annulla, la velocità di reazione.

Le sostanze che provocano la disattivazione dell'enzima attraverso una modifica permanente della struttura proteica, come alcuni detergenti, sono classificabili come denaturanti o disattivatori. Gli inibitori hanno rivestito e rive-

stono tuttora un ruolo fondamentale nello studio dei meccanismi enzimatici. Da un punto di vista fisiologico hanno importanza perché regolano molte vie metaboliche senza richiedere un dispendio di energia significativo per l'organismo; funzionano cioè come scambi ferroviari privilegiando una via rispetto ad un'altra. L'inibizione dell'enzima dai prodotti di reazione è uno dei più diffusi modi con cui la concentrazione dei metaboliti viene mantenuta stazionaria; essi infatti quando raggiungono una concentrazione troppo elevata impediscono che se ne producano ancora.

Gli inibitori hanno inoltre permesso di caratterizzare meglio il ruolo delle varie catene laterali degli aminoacidi presenti nel sito attivo. Il caso dell'inibitore proteico della tripsina presente nella soia ha inoltre aiutato a chiarire il perché della specificità delle peptidasi che hanno nel sito attivo un residuo della serina. Gli studi sulla cinetica enzimatica sono stati fondamentali per caratterizzare i meccanismi con i quali agiscono gli inibitori: questi infatti, pur essendo vari e numerosi, si possono considerare come combinazioni di 3 modelli principali: *competitivo, non competitivo, acompetitivo*.

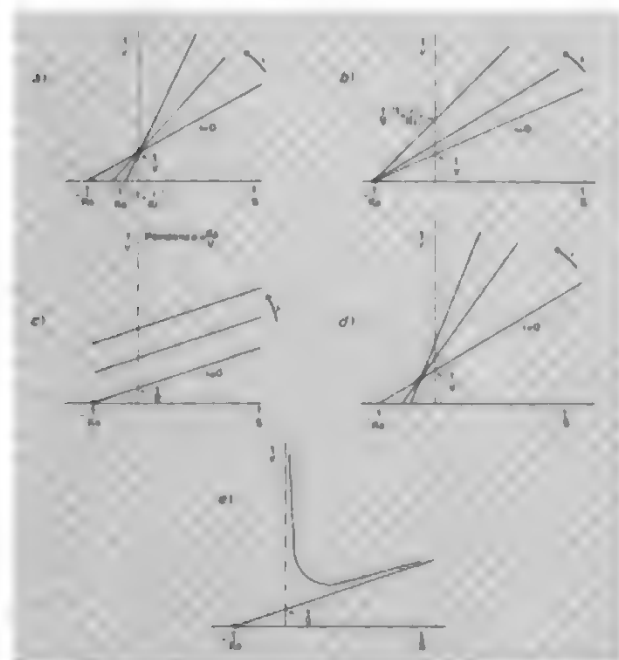


Fig. 1. Grafi di Lineweaver e Burk che descrivono alcuni modelli di cinetica enzimatica in presenza di inibitori. In ordinata, l'inverso della velocità; in ascisse, l'inverso della concentrazione del substrato. a) Inibizione competitiva; b) inibizione non competitiva; c) inibizione acompetitiva; d) inibizione mista; e) inibizione da substrato.

Lineweaver e Burk hanno proposto, nel 1934, un metodo grafico per descrivere le cinetiche enzimatiche usando i reciproci delle concentrazioni del substrato e i reciproci delle velocità iniziali. La formula da cui si parte è $v_0 = \frac{V}{1 + K_s/S_0}$ (v. CINETICA CHIMICA) che facendo gli inversi diventa:

$$\frac{1}{v_0} = \frac{1}{V} + \frac{K_s}{V} \cdot \frac{1}{S_0} \quad (1)$$

in cui v_0 rappresenta la velocità iniziale; V rappresenta la velocità massima; K_s è la costante di Michaelis-Menten;

e S_0 è la concentrazione iniziale del substrato. Come si vede dal grafico rappresentato in fig. 1, quando la concentrazione del substrato è infinita, cioè per $1/S_0 = 0$, si ha dalla (1) $1/v_0 = 1/V$ e cioè $v_0 = V$; per $1/v_0 = 0$ si ottiene invece $1/S_0 = -1/K_s$ e quindi si può facilmente ricavare la costante di Michaelis dell'enzima.

Grafi del tipo Lineweaver-Burk sono molto utili nelle descrizioni dei 3 modelli d'inibizione.

Inibizione competitiva. - Il grafico della fig. 1 mostra che quando il substrato è a concentrazione infinita la velocità massima della reazione enzimatica non varia mentre cambia la K_s nel senso di una diminuzione dell'affinità dell'enzima nei confronti del substrato. Questo andamento si può spiegare con due meccanismi, il primo dei quali (fig. 2, a), il più diffuso, indica una competizione diretta nel sito attivo, mentre il secondo indica una competizione indiretta in quanto agisce tramite un cambio conformazionale dell'enzima indotto sia dal substrato che dall'inibitore (fig. 2, b).

Inibizione non competitiva. - In questo caso, quando è presente l'inibitore, la velocità massima diminuisce anche a concentrazione infinita di substrato, mentre l'affinità per

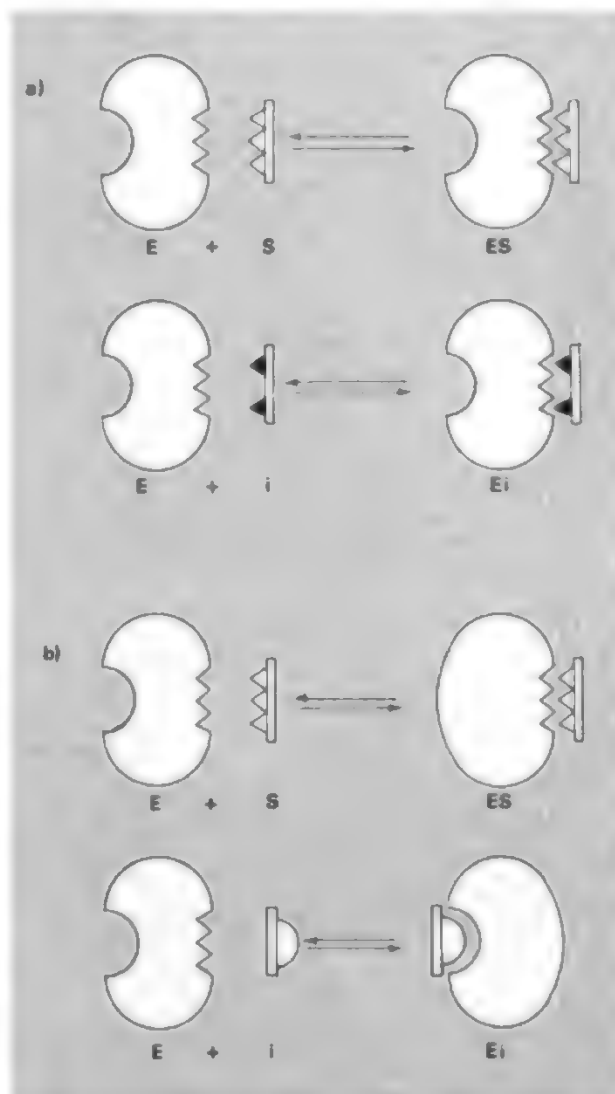


Fig. 2. Schema dei possibili meccanismi molecolari dell'inibizione competitiva (v. testo).

EFFETTORI

il substrato non varia ($-1/K_s$ invariato). Ciò equivale al fatto che la presenza dell'inibitore produce un effetto analogo a quello che si avrebbe con una diminuzione della concentrazione dell'enzima. Questo meccanismo è analogo a quello schematizzato nella fig. 2, b, con la differenza che quando l'enzima si lega con il substrato non si ha alcun cambiamento conformazionale e quindi non si ottiene uno spostamento della inibizione.

Inibizione incompetitiva. — Questo tipo d'inibizione è molto raro soprattutto nella sua forma limite del tipo illustrato nella fig. 1, c. In questo caso le rette in cui $i \neq 0$ sono parallele a quella dell'enzima con un conseguente proporzionale cambiamento sia della velocità massima sia della costante di Michaelis.

Diverse sono le interpretazioni per questo genere di inibizione: la più comune è quella di ipotizzare che l'enzima, una volta legato con il substrato, si leghi anche all'inibitore e che a causa della forma complessata, non si ha più la formazione di prodotto.

Come abbiamo accennato sopra, i 3 modelli sono in realtà casi limite. Infatti molto spesso si hanno combinazioni dei 3 modelli in cui può prevalere il tipo competitivo (fig. 1, d) o quello non competitivo. In altri casi, quando ad es. si ha inibizione dovuta al substrato, si ottengono andamenti non più rettilinei, e il problema diventa più complesso (fig. 1, e).

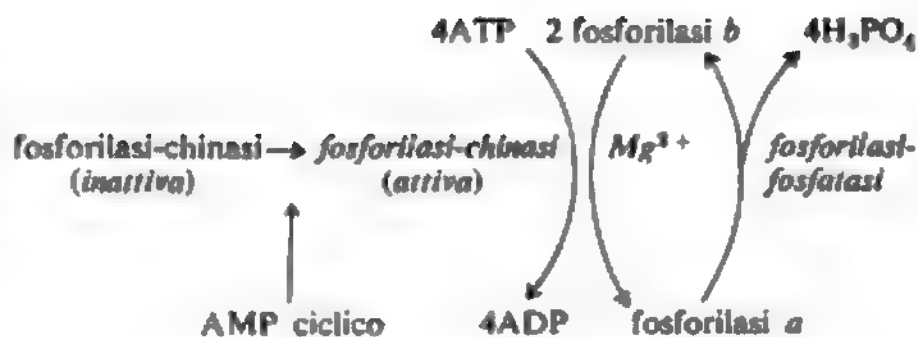
La sola cinetica enzimatica non è comunque affatto sufficiente ad interpretare i processi fisicochimici legati all'inibizione. La cinetica fornisce buone informazioni solo quando è importante sapere come cambia l'affinità col substrato e la velocità massima dell'enzima inibito: conoscenze queste molto utili per comprendere determinati aspetti fisiologici e quindi indirettamente terapeutici.

Negli anni recenti sono state introdotte nuove tecniche che permettono raffinati studi spettroscopici ad alta risoluzione (NMR, risonanza magnetica nucleare; ESR, electron spin resonance; CD, dicroismo circolare; ORD, optical rotatory dispersion). Queste tecniche, assieme a modificazioni chimiche del substrato e dell'enzima, hanno permesso in qualche caso di distinguere se alla base dell'inibizione c'è un cambiamento conformazionale localizzato nel sito attivo o in tutta la molecola dell'enzima, e se l'inibitore provoca soltanto un impedimento fisico alla formazione del complesso enzima-substrato.

Trasformazione dei proenzimi in enzimi

Un certo numero di enzimi non sono direttamente sintetizzati nelle cellule allo stato attivo, ma a quello di precursore inattivo: *proenzima* o *zimogeno*. L'attività catalitica è loro conferita da una trasformazione molecolare che è stata collegata in numerosi casi a un'azione enzimatica dovuta a delle chinasi.

La prima sostanza formata nel corso dell'utilizzazione del glicogeno nelle cellule è il glicoso-1-fosfato (estere di Cori [v. GLICIDI]). La reazione che dà origine a questa sostanza è l'apertura del legame glicosidico 1-4 e il trasferimento di un radicale fosforico sul radicale glicosidico. Questa reazione è catalizzata da una fosforilasi molto abbondante nei muscoli striati, nei quali rappresenta il 2% delle proteine. Essa si trova sotto due forme, l'una attiva, fosforilasi *a* (p. m. = 495.000), l'altra inattiva, fosforilasi *b* (p. m. = 250.000). L'enzima *a* è reso inattivo dalla *fosforilasi-fosfatasi*, enzima che scinde la molecola in due metà e libera 4 molecole di ac. fosforico. Inversamente, una *fosforilasi-chinasi*, trasforma la fosforilasi *b* in fosforilasi *a*, consumando 4 molecole di ATP. Come indica lo schema di col. 836, la fosforilasi-chinasi deve anch'essa essere attivata: l'interconversione della fosforilasi-chinasi è regolata dall'AMP ciclico (v. ADENILICO CICLICO ACIDO).



Diverse fosfatasi digestive sono secrete allo stato di proenzima (ad es. propepsina o pepsinogeno, protripsina o tripsinogeno). Il succo pancreatico raccolto per cateterismo dal canale di Wirsung, non idrolizza le proteine, ma basta aggiungervi una piccolissima quantità di succo intestinale, di succo pancreatico attivato da questo o di estratto pancreatico greggio, per provocare l'idrolisi dei substrati proteici. La trasformazione dei proenzimi pancreatici in proteasi è una proteolisi che realizzano bene sia la tripsina, la chimotripsina o la carbossipeptidasi pancreatiche, che l'enterochinasi. Lo studio cinetico della reazione prova che si tratta di un'autocatalisi: basta che una minima quantità dell'enzima chinasi intestinale attivi tracce di proteasi pancreatiche, perché la totalità degli zimogeni sia subito trasformata in enzimi. Gli ioni Ca²⁺ sono dei coattuatori, ma non sono indispensabili.

L'insieme dei fatti accertati in questo campo da Northrop e Kunitz, ai quali si deve, in particolare, l'isolamento allo stato cristallino dei proenzimi pancreatici e degli enzimi che ne derivano, ha segnato una tappa decisiva nei progressi dell'enzimologia. Le attivazioni delle proteasi sotto l'azione di chinasi sono necessariamente delle idrolisi molto limitate che liberano dei gruppi funzionali partecipanti al funzionamento del sito attivo o che scoprono questo e lo rendono accessibile al substrato, che può allora combinarsi.

Fra i casi più studiati di trasformazione da proenzima in enzima, uno è quello che avviene nel caso della coagulazione del sangue. Questa è dovuta alla formazione di trombina attiva, a partire dalla protrombina che circola nel plasma, reazione che esige la presenza di ioni Ca²⁺ ed è perciò inibita dagli ioni che formano con questi dei sali insolubili o dei complessi (fluoruri, ossalati, citrati). Tali sostanze sono impiegate come anticoagulanti. Altri casi di trasformazione di proenzima in enzima pongono dei problemi particolari. Così il pepsinogeno e la prochimomina danno origine rispettivamente alla *pepsina* e alla *chimosina* (v. RENNINA), per mezzo di una proteolisi assai limitata; questa sembra svolgersi come se avesse luogo la liberazione di un peptide col ruolo di inibitore naturale fino a che non viene separato dal proenzima.

Inattivazione degli enzimi

Come è stato più volte detto, l'*inattivazione degli enzimi* risultante da modificazioni irreversibili della loro struttura, deve essere distinta dall'azione reversibile dei loro inibitori. L'inattivazione può essere causata da fattori multipli non specifici che alterano, secondo modalità diverse, la struttura della molecola enzimatica. È talvolta difficile segnare un limite preciso tra l'azione inibitrice e quella inattivatrice di un agente, poiché la prima può aversi come effetto della presenza dell'agente a basse concentrazioni o per brevi tempi, la seconda ad alte concentrazioni o per tempi lunghi. Così l'*ureasi* si lega in maniera quasi istantanea allo ione Ag⁺ coi suoi gruppi —SH e se ne trova subito inibita, poi inattivata irreversibilmente quando il metallo non è rapidamente allontanato per mezzo di H₂S. Allo stesso

modo, l'inibizione della pepsina, dovuta ad alcalinizzazione, è reversibile se si procede a rapida neutralizzazione, diventa irreversibile dopo un certo tempo di permanenza in un mezzo a $\text{pH} = 9 \div 10$.

Diverse radiazioni (infrarossi, visibili, ultravioletti) provocano a diversi gradi l'inattivazione degli enzimi. Anche l'effetto termico provoca inattivazione, come dimostra la ben nota termolabilità degli enzimi: infatti esiste un *optimum* di temperatura oltre cui si ha sempre più rapidamente l'inattivazione. L'inattivazione è legata, in ogni caso, a una modificazione della conformazione delle proteine enzimatiche la cui struttura tridimensionale risultante non permette più né il fissaggio dei substrati né quella dei coenzimi dissociabili. È certo che in questo campo è difficile precisare il limite tra la reversibilità e l'irreversibilità delle modificazioni che subisce la molecola proteica, poiché le prime tappe della denaturazione da parte di diversi agenti sono reversibili, in certe condizioni, come ci sono anche inattivazioni moderate, consistenti in rotture reversibili di legami intramolecolari covalenti ($-\text{S}-\text{S}-$), di legami ionici o di ponti d'idrogeno. Così l'acetilazione della pepsina provoca una inibizione dell'attività enzimatica del 50%, reversibile fino a che l'acetilazione è limitata alla metà dei gruppi $-\text{OH}$ della molecola. Questa inibizione diventa totale e rimane reversibile quando interessa la totalità degli idrossili fenolici ($22-\text{OH}$) e un certo numero di gruppi $-\text{NH}_2$; essa diventa irreversibile se l'azione dei reattivi è protratta a lungo, poiché introduce modificazioni di altro ordine, non specifico, nella struttura delle molecole.

Importanza fisiologica degli effettori e delle reazioni che trasformano i proenzimi in enzimi

L'importanza patologica e fisiologica delle reazioni che trasformano i proenzimi in enzimi è indubbiamente assai grande a causa delle loro conseguenze e del ruolo sempre maggiore che si è portati ad attribuire loro. Come è già stato segnalato, l'attività di un enzima nelle cellule non è mai identica a quella che presenta lo stesso enzima isolato allo stato puro, senza modificazioni della sua struttura. Esso è infatti sempre accompagnato nel mezzo biologico da e. e gli stessi prodotti della sua azione sono capaci di modificarne la velocità. Così si può concepire l'attività degli enzimi nelle cellule oggetto di una regolazione tanto complessa quanto delicata, alla quale partecipano, al di fuori della biosintesi degli enzimi, l'azione diretta di e., la cui concentrazione è capace di variare sia la trasformazione di proenzimi in enzimi, sia le modificazioni strutturali delle proteine attive. L'inibizione di un enzima ha come risultato la diminuzione della sua concentrazione effettiva, ed inoltre l'accumulo di uno dei prodotti della sua attività può provocare una repressione della sua biosintesi; così la formazione della *fosfatasi alcalina* e quella della *D-glutamyltransferasi* è repressa rispettivamente dai fosfati e dalla glutamina. L'esistenza di cicli metabolici rende più complessa ancora la regolazione delle attività enzimatiche a causa delle retroinibizioni dovute a prodotti che hanno origine in una catena di reazioni; tali retroinibizioni possono aversi a livello di uno stadio anche assai lontano da quello che ha per catalizzatore l'enzima sensibile all'inibitore, formato al di fuori del diretto campo d'azione dell'enzima stesso. Quanto alla trasformazione di proenzimi, o di combinazioni inattive di inibitori naturali proteici o polipeptidici e di enzimi, in catalizzatori attivi, essa deve avvenire allorché i lisozimi, presso i quali questi sono, per così dire, a riposo, li liberano sotto quest'ultima forma.

Non si può negare che lo studio degli e. abbia raggiunto, da quando si è potuto disporre di enzimi puri, uno sviluppo considerevole; lo stato attuale, tuttavia, non rappresenta che una tappa del progresso futuro. Infatti, al di là dei processi isolati artificialmente, soprattutto fin qui studiati, la vita cellulare comporta la coordinazione

di un insieme assai complesso di reazioni catalitiche, la cui regolazione orienta il metabolismo e la produzione di energia necessaria alle sue reazioni. Così, il fatto che un grandissimo numero di enzimi contengano uno stesso coenzima facilmente dissociabile come la nicotinamide-nindinucleotide (NAD) permette di pensare che tale sostanza possa ripartirsi fra questi enzimi con delle variazioni, intervenendo in tal modo alla regolazione della loro attività. Bisogna dire che il ruolo fisiologico degli e., ancora oggi troppo poco conosciuto e talvolta poco considerato, presenta un interesse considerevole e che è essenziale studiare l'azione degli e. nel loro contesto biologico.

V. anche: COENZIMI (IV, 304); ENZIMI; INDUZIONE ENZIMATICA; REPRESSIONE ENZIMATICA.

Bibliografia

- Florkin M., Schoffeniels E., *Biochimie et biologie moléculaire*, I, 1967, Dessier, Liège.
 Gutfreund H., *An Introduction to the Study of Enzymes*, I, 1965, Blackwell, Oxford.
 Gutfreund H., Knowles J. R., *The Foundation of Enzyme Action*, in *Essays in Biochemistry*, I, 1967, Academic Press, London, New York.
 Neilands J. B., Stumpf P. K., *Outlines of Enzyme Chemistry*, I, 1958, Wiley, New York.

JEAN ROCHE

Effettori allosterici

Si chiamano *e. allosterici* alcuni composti a basso peso molecolare capaci di inibire (*inibitori*) o attivare (*attivatori*) specificamente l'attività di alcuni enzimi (*allosterici*) con i quali interagiscono reversibilmente provocando in essi cambiamenti conformazionali che ne influenzano profondamente l'attività catalitica.

Per *effetto allosterico* s'intende il cambiamento della struttura di alcuni enzimi (allosterici) per interazione reversibile con una piccola molecola (e. allosterico) legata a un sito topologicamente distinto da quello in cui la reazione sta avvenendo e che altera la possibilità di interazione di tali enzimi con una terza molecola.

Sito allosterico è il sito che non possiede attività catalitica ma esercita controllo regolatore sul sito attivo dal quale è topologicamente separato.

Enzima allosterico è il termine usato per designare un enzima che: a) contiene un sito topologicamente distinto dal sito attivo; b) mostra una cinetica di tipo sigmoide (fig. 3); c) si trova in un punto di ramificazione di una via metabolica.

L'uso di tale termine può talvolta risultare impreciso in quanto non sempre le proprietà elencate si trovano tutte insieme in un enzima.

Transizione o trasformazione allosterica è il cambiamento conformazionale di proteine allosteriche dovuto all'effetto allosterico.

L'ipotesi che la combinazione di una piccola molecola con una proteina potesse alterare le proprietà di quest'ultima attraverso cambiamenti conformazionali fu proposta per la prima volta da Wyman nel 1948 per spiegare il comportamento dell'emoglobina. Si era visto infatti che, in assenza di O_2 , le quattro subunità di cui questa proteina è composta (v. EMOGLOBINE) interagiscono fortemente l'una con l'altra e debolmente con l' O_2 ; tuttavia l'attacco di O_2 a una delle subunità facilita l'assunzione di O_2 da parte di un'altra subunità, indebolendo i legami tra queste e provocando un ulteriore rilassamento del tetramero e un'aumentata velocità di assunzione di O_2 . Il risultato di ciò è che l' O_2 viene legato e rilasciato efficientemente solo entro un piccolo ambito di valori di pressione parziale, producendo la tipica curva sigmoide di dissociazione dell' O_2 da parte dell'emoglobina. In questo caso si parla di effetto cooperativo e non allosterico in quanto l'emoglobina non è un enzima; tuttavia molte delle idee correnti sull'allosterismo e sull'azione

enzimatica sono scaturite proprio dallo studio delle proprietà e del comportamento dell'emoglobina.

Per quanto riguarda gli effetti allosterici veri e propri i migliori risultati derivano da studi condotti su enzimi coinvolti nel metabolismo microbico; in questo caso gli e. sono degli intermedi nelle vie metaboliche in cui il particolare enzima è coinvolto; ad es., in alcune delle vie biosintetiche che portano alla formazione di metaboliti essenziali (aminoacidi, basi puriniche, basi pirimidiniche), il prodotto finale della catena inibisce allostericamente l'attività del primo enzima della sequenza o, nel caso che le vie siano ramificate, dell'enzima che sta al punto di ramificazione, col risultato che la catena metabolica cessa di funzionare. Questa inibizione allosterica estremamente specifica è chiamata *inibizione da prodotto terminale* (*feedback effect*), poiché l'accumulo di un prodotto ne impedisce la formazione ulteriore; è questo il principale meccanismo di cui la cellula si serve per controllare la velocità delle attività enzimatiche una volta che gli enzimi siano formati e va sotto il nome di *regolazione allosterica* o *controllo allosterico*. La cellula possiede anche altri meccanismi di controllo che però sono coinvolti nel determinare le quantità di enzimi formati; in questo caso essi agiscono a livello del DNA o di traduzione del messaggio genetico. Questi due tipi distinti di meccanismi di controllo dell'attività enzimatica possono funzionare indipendentemente, ma spesso compaiono nella regolazione della stessa via metabolica, come ad es. nelle biosintesi di metaboliti essenziali in cui agiscono sinergicamente per evitare dispendio di energia e materia da parte della cellula. L'esistenza di tali meccanismi rappresenta una delle proprietà più straordinarie della cellula, di potere cioè effettuare rapidamente il controllo del suo metabolismo coordinando le sue diverse attività biochimiche.

Uno dei primi esempi di e. allosterici è stato scoperto da Umbarger e Brown nel 1958: la L-isoleucina è un inibitore e la L-valina un attivatore dell'enzima L-treoninadeaminasi, che è il primo enzima coinvolto specificamente nella biosintesi di isoleucina. Un altro esempio è quello dell'inibizione da parte della L-istidina dell'enzima PR-ATP-pirofosforilasi, che è il primo enzima della catena biosintetica portante a questo aminoacido.

I migliori risultati sono stati ottenuti sull'enzima aspartato-transcarbamilasi, che è il primo enzima nella sequenza biosintetica delle pirimidine; nel batterio *Escherichia coli* questo enzima è inibito dal citidintrifosfato e attivato da adenosintrifosfato. L'enzima ha avuto un ruolo centrale nella comprensione della struttura di una proteina allosterica; Gerhart e Pardee sono riusciti ad isolarlo e a dimostrare che esso contiene sia un sito catalitico con specifici subsiti per l'ac. aspartico e il carbamilsolfato, sia un sito regolatore, separato dal primo, e che lega il citidintrifosfato. Gerhart e Schachman hanno separato le subunità e dimostrato che ci sono due tipi di catene polipeptidiche: uno contiene il sito catalitico, ha p. m. 1×10^4 e può da solo dar luogo a una proteina cataliticamente attiva ma priva di controllo regolatore; l'altro ha p. m. $2,7 \times 10^4$, porta il sito allosterico capace di legare il citidintrifosfato ma è privo di attività catalitica. L'effetto inibitorio dell'attacco del citidintrifosfato è interpretato come dovuto al rafforzamento della coesione delle subunità, che pertanto riduce l'affinità dell'enzima all'aspartato distorcendo i siti di attacco dell'aspartato.

Oggi si ritiene che un altro esempio di controllo allosterico sia dato dall'attivazione dell'enzima fosforilasi muscolare da parte dell'AMP; in assenza di AMP l'enzima è totalmente inattivo. Un altro esempio riguarda l'enzima acetil-CoA-carbossilasi che catalizza la carbossilazione di acetil-CoA da CO_2 per formare malonil-CoA, che è il primo passo nella sintesi degli acidi grassi; era noto da tempo che il citrato aumentava la sintesi degli acidi grassi, ma solo recentemente si è trovato che l'enzima

acetil-CoA-carbossilasi ha il sito di questa attivazione da parte del citrato.

Per quanto riguarda le forze chimiche che legano specifici e. alle proteine, esistono ancora scarsi dati; tuttavia si ritiene verosimile che l'unione dipenda da forze secondarie deboli (legami idrogeno, legami salini, forze di van der Waals) e che non intervengano legami covalenti, data la reversibilità delle trasformazioni allosteriche.

Lo studio di molti enzimi soggetti a controllo allosterico ha rilevato alcune caratteristiche comuni, strutturali o cinetiche, che in genere non si trovano in altri enzimi.

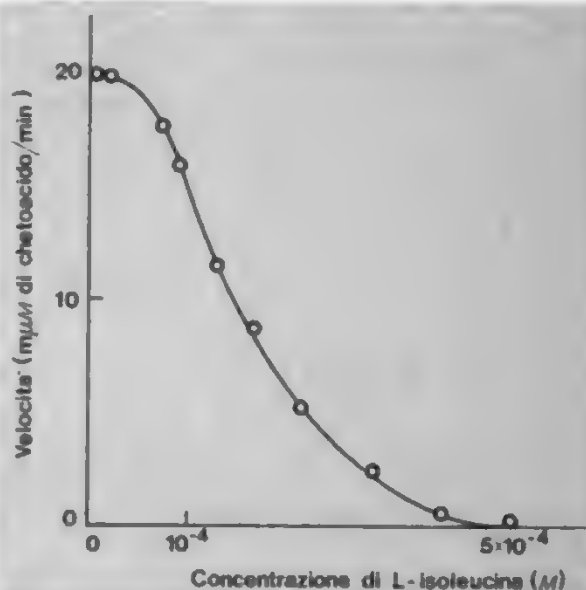


Fig. 3. Relazione sigmoide tra la concentrazione di L-isoleucina (inibitore allosterico) e l'attività dell'enzima biosintetico treoninadeaminasi di *Escherichia coli*.

Una delle caratteristiche principali, sebbene non universale, degli enzimi allosterici, è la relazione atipica tra l'attività e la concentrazione del substrato o dell'e.; tale relazione per gli enzimi non allosterici è descritta da una iperbole rettangolare, rappresentante graficamente l'equazione di Michaelis-Menten (v. CINETICA CHIMICA). Nel caso invece di molti enzimi allosterici, la relazione è rappresentata da una curva sigmoide (fig. 3); tale curva indica che almeno due molecole di substrato o di e. reagiscono con l'enzima e che l'attacco di una molecola facilita in qualche modo l'attacco della seconda. In altre parole c'è un effetto cooperativo nell'attacco di più di una molecola di substrato all'enzima. Qualunque sia il meccanismo, una risposta sigmoide dell'attività enzimatica all'aumento di concentrazione di substrato o di e. è in pratica un «effetto soglia». A concentrazioni più basse della soglia l'attività enzimatica non viene effettivamente alterata da cambiamenti nella concentrazione di substrato o di e. mentre all'interno di tale soglia bastano piccoli cambiamenti di concentrazione per ottenere importanti cambiamenti di attività. Tali effetti soglia rendono l'aggiustamento dell'attività enzimatica molto sensibile a minime variazioni di concentrazione in un ambito molto ristretto. La curva sigmoide che si ottiene con gli enzimi allosterici ricorda quella che si ottiene nell'attacco di O_2 all'emoglobina.

Si è visto anche che alcuni e. allosterici agiscono causando cambiamenti conformazionali che aumentano l'affi-

nità per il substrato. In tal caso l'aggiunta di questi e. (attivatori) cambia la relazione sigmoide in quella iperbolica.

Gli enzimi allosterici possono essere resi insensibili in vari modi, ad es. con trattamento con mercurio, freddo, calore, dialisi, urea, agenti proteolitici, alte forze ioniche, variazioni di pH; inoltre tale sensibilità può essere modificata o perduta per mutazione genica. Di solito la perdita di sensibilità è accompagnata da una normalizzazione della cinetica a un tipo unimolecolare. La perdita di sensibilità, sia per cause ambientali che genetiche, è un argomento a favore dell'esistenza indipendente dei due tipi di sito, catalitico e allosterico. Alcuni e. allosterici sono capaci di proteggere i loro enzimi contro l'inattivazione termica. Tali effetti sono attribuiti ad una aumentata stabilità del sito catalitico dovuta a cambiamenti conformazionali che accompagnano l'attacco reversibile di e. allosterici ai loro siti specifici.

La caratteristica più interessante osservata nelle proteine allosteriche sinora studiate è che esse sono risultate tutte composte di subunità. È probabile che la natura polimerica di tali proteine sia conseguenza della loro storia evolutiva e che quelle attuali siano il risultato di una selezione evolutiva; è stato suggerito che il primo stadio nell'evoluzione della regolazione enzimatica sia stato la formazione di proteine separate, una con funzione catalitica e l'altra agente come un inibitore specifico. La cooperatività provocata da interazioni di subunità potrebbe essere stato un passo ulteriore nell'evoluzione di queste proteine.

La natura polimerica delle proteine allosteriche è stata sicuramente un elemento decisivo nella formazione di idee sul meccanismo di regolazione allosterica. Per spiegare tale meccanismo sono stati proposti diversi modelli, i più noti dei quali sono quelli formulati da Monod, Wyman e Changeux nel 1965 e da Koshland, Némethy e Filmer nel 1966 per gli enzimi allosterici.

Il primo modello propone che quando il substrato si lega ad una delle subunità, produce un cambiamento conformazionale in tutte le altre subunità, aumentando così la reattività di tutti i siti dell'enzima. Il contrario avviene quando è l'inibitore

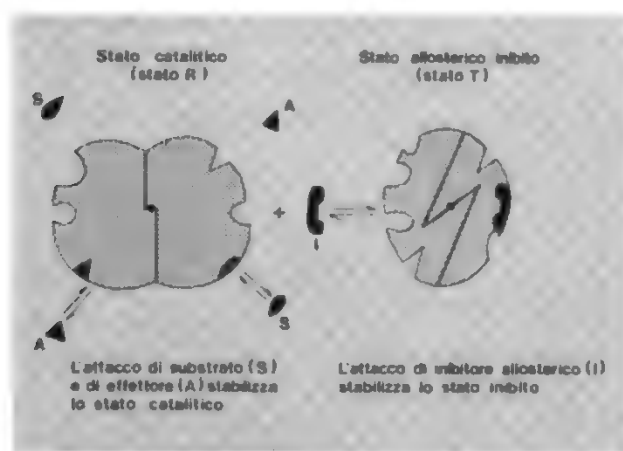


Fig. 4. Questo modello assume che c'è un principio simmetrico che regola l'interazione tra subunità e richiede che la conformazione di tutte le subunità cambi simultaneamente. In questo caso l'enzima è composto di due protomeri; quando l'inibitore allosterico si lega ad un protomero, esso produce un cambiamento conformazionale che aumenta l'attacco di una seconda molecola di inibitore, mentre allo stesso tempo produce un cambiamento nel sito attivo per il substrato per impedire attività catalitica (stato T). Questo effetto può essere invertito dall'attacco dell'attivatore allosterico e del substrato (stato R). Questo modello esclude uno stato misto T-R.

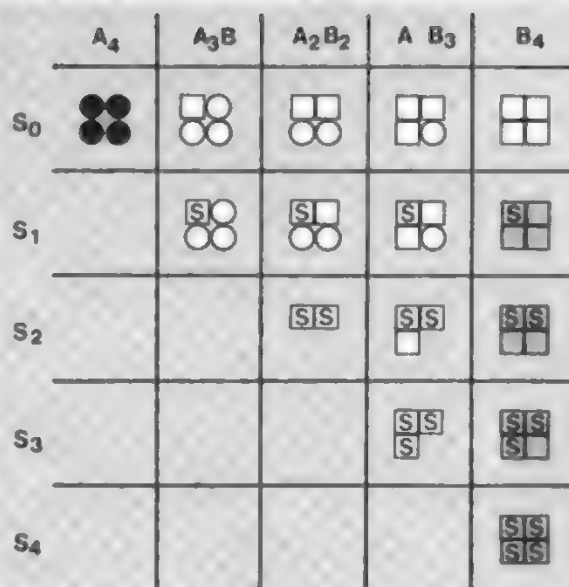


Fig. 5. Modello generale di un enzima allosterico avente quattro subunità, attacco esclusivo di substrato e due possibili conformazioni per subunità, mostrante il numero di diversi stati in cui un enzima allosterico può trovarsi. Le subunità possono essere in due forme alternative: cerchi (A) e quadrati (B). L'attacco del substrato (S) sposta l'equilibrio dalla forma A alla forma B. Si può immaginare una varietà di vie che vanno da A₄S₀ a B₄S₄ e tutte agiscono cooperativamente e generano curve sigmoide. Resta da vedere se la maggior parte o solo alcune di queste vie sono usate dai sistemi viventi. I cinque stati (A₄S₀, B₄S₄, A₃B, A₂B₂, A B₃) sono i soli previsti dal modello di Monod.

a legarsi ad un sito, perché allora anche tutti gli altri siti invertano la loro conformazione e diventano non reattivi col substrato. Tale modello (fig. 4), spesso chiamato «simmetrico», suggerisce che tutte le subunità di un enzima allosterico siano in uno stato o nell'altro e che non vi sia uno stato misto.

Koshland e coll. hanno proposto invece un modello generale di regolazione allosterica dell'attività enzimatica, in cui un adatto cambiamento conformazionale indotto può avvenire in ciascuna subunità. L'effetto che questo cambiamento ha su una subunità adiacente varierà da proteina a proteina. Quando l'effetto accoppiante è piccolo o inesistente, si avrà una cinetica di tipo Michaelis-Menten; quando invece l'attacco del substrato in una subunità aiuta a produrre un cambiamento conformazionale nella subunità adiacente per aumentarne la reattività, sarà prodotto un effetto cooperativo positivo. Il contrario, cioè un effetto cooperativo negativo, sarà prodotto se l'attacco del substrato produce un cambiamento conformazionale in una subunità vicina per rallentare la reazione. Tale modello ha il vantaggio di essere universale perché include ogni tipo concepibile di interazione tra subunità di molecole proteiche (fig. 5). Questo modello differisce da quello di Monod e coll. in un solo ma importante punto: la natura e il numero di siti di attacco per il substrato. Il modello di Monod e coll. predice l'esistenza di un singolo sito per protomero, mentre il secondo modello ne predice due, dei quali uno è quello cataliticamente attivo e l'altro è puramente regolatore. Una scelta sicura fra i due modelli non si può fare sulla sola base di misure cinetiche e in ogni caso sarebbe necessario avere una determinazione diretta del numero e della natura dei siti di attacco stereospecifico. Nel caso dell'enzima aspartatotranscarbamilasi, che è il sistema meglio conosciuto, i dati sembrano soddisfare bene il modello simmetrico. D'altra parte ora sembra probabile che l'emoglobina e qualche enzima non si adattino bene a tale modello. È ancora presto per dire se la natura usi esclusivamente il modello simmetrico o, in modo più complesso, usi la maggiore versatilità offerta dal modello di Koshland e coll.

Il ruolo di piccole molecole nel provocare cambiamenti conformazionali in proteine diventerà senza dubbio una delle aree di ricerca più fruttuose nel futuro immediato. Le interazioni allosteriche servono alla cellula per regolare il funzionamento di vie metaboliche. È probabile che anche altri fenomeni fisiologici importanti coinvolgano cambiamenti conformazionali in proteine, provocati dalle loro interazioni con piccole molecole; a tale proposito esistono già molte teorie, ma purtroppo l'evidenza sperimentale è ancora troppo frammentaria.

Bibliografia

- Gerhart J. C., Pardee A. B., *Cold Spring Harbour Sympos. Quant. Biol.*, 1963, 28, 491.
 Gerhart J. C., Schachman H. K., *Biochemistry*, 1965, 4, 1054.
 Koshland D. E., Némethy G., Filmer D., *Biochemistry*, 1966, 5, 365.
 Monod J., Wyman J., Changeux J. P., *J. Molec. Biol.*, 1965, 12, 88.
 Umbarger H. E., Brown B., *J. Bacteriol.*, 1957, 73, 105.
 Wyman J., *Cold Spring Harbour Sympos. Quant. Biol.*, 1963, 28, 483.

ANGELO CARERE

EGAGROPILO: v. BEZOAR (II, 2220).

EGOCENTRISMO

fr. *égocentrisme*. - *it.* *egocentrism*. - *ted.* *Ichbezogenheit*. - *s.* *egocentrismo*.

Il termine *egocentrismo* è stato usato nel 1923 dal ginevrino Jean Piaget, uno dei più noti cultori di psicologia infantile, per indicare « un assorbimento dell'io nelle cose e nelle persone, con indifferenziazione del proprio e degli altri punti di vista », che sarebbe caratteristico del pensiero del bambino nei primi anni di vita, fino circa all'età scolastica. Il Piaget, spinto dall'esigenza di chiarire il suo pensiero, che aveva suscitato studi e polemiche sull'argomento, è tornato a diverse riprese su questo concetto, fino ad arrivare alla formulazione del 1962: « Ho usato il termine egocentrismo per indicare l'incapacità iniziale a decentrare, a cambiare la prospettiva cognitiva data. Avrei potuto semplicemente dire centrismo, ma poiché l'iniziale centrazione di prospettiva è sempre relativa alla propria posizione e azione, ho usato « egocentrismo » senza riferimento al significato comune del termine, ipertrofia della coscienza dell'io. L'egocentrismo cognitivo deriva da una mancanza di differenziazione tra il proprio punto di vista e gli altri possibili e non da un individualismo che preceda i rapporti con gli altri ». Si tratta quindi di un fenomeno epistemico che è in un certo senso agli antipodi di ciò che nel linguaggio corrente s'intende per e., in quanto manca la costante e cosciente preoccupazione di sé; il bambino, piuttosto, ignora sé stesso e nel contempo è incapace di uscire da sé, mescolando di continuo il suo « io » con gli oggetti dell'universo fisico e con quelli dell'universo sociale. Ne consegue, quindi, che l'e. si collega ad una seconda tendenza infantile, di carattere ancora più generale, che va sotto il nome di *realismo*, e che consiste in una presa di possesso immediata dell'oggetto e in un predominio dell'attività percettiva su quella rappresentativa. Così per il bambino è il risultato materiale che conta « non l'intenzionalità delle azioni (è più grave rompere cinque piatti involontariamente che uno volontariamente) e tutte le forme di realtà hanno gli stessi caratteri di materialità.

L'e. cognitivo assume nell'infanzia una molteplicità di manifestazioni, quali il *realismo nominale*, che consiste nel considerare i nomi indissolubilmente legati alle cose di cui costituiscono una parte integrante, l'*animismo*, mediante il quale il bambino attribuisce agli oggetti inanimati la sensibilità e la consapevolezza proprie degli esseri viventi,

il *finalismo*, per cui gli avvenimenti del mondo fisico acquistano la medesima intenzionalità che si riscontra nelle azioni compiute dal bambino stesso e dagli uomini in generale.

Le manifestazioni più vistose di questo fenomeno generale si riscontrano sul piano verbale, al quale il Piaget ha dedicato particolare attenzione nel suo libro « Il linguaggio e il pensiero del fanciullo ». L'autore distingue due forme fondamentali di linguaggio, quello *egocentrico*, in cui il bambino parla per sé stesso, senza cercare in alcun modo di porsi dal punto di vista degli altri, e quello *socializzato*, in cui il bambino sente il bisogno di agire sull'interlocutore e di comunicargli qualcosa. Il primo si articola in tre categorie: la *ripetizione* o *ecolalia* (v.), in cui il bambino ripete sillabe e parole per il piacere di parlare; il *monologo*, in cui parla per sé, accompagnando l'azione con frasi pronunziate ad alta voce; il *monologo collettivo*, in cui parla ad alta voce per sé davanti agli altri. Il coefficiente di e., costituito dal rapporto tra il linguaggio egocentrico e il complessivo linguaggio del bambino, subisce un'evoluzione indicativa nel corso degli anni, passando da uno stadio iniziale, in cui il linguaggio egocentrico supera i tre quarti del linguaggio complessivo, ad uno stadio intermedio, dai 3 ai 6 anni, in cui diminuisce gradualmente oscillando fra la metà e un terzo, per scendere dopo i 7 anni al di sotto del quarto del linguaggio totale. Man mano, quindi, che intervengono le operazioni dell'intelligenza e del pensiero operativo, l'e. cognitivo cede il posto ad un pensiero socializzato che mira allo scambio e alla comunicazione, e di cui il linguaggio è strumento fondamentale.

Le tesi di Piaget sono state sottoposte a critica da parte di molti studiosi, che ripetendo le esperienze dello psicologo ginevrino e introducendovi modifiche e adattamenti, sono giunti a risultati diversi, per quanto riguarda sia l'estensione e l'evoluzione dell'e. nell'infanzia, sia la funzione dell'e. e del linguaggio egocentrico in particolare, nell'età evolutiva.

Fondamentale al riguardo la posizione dello psicologo russo Vygotsky che ritiene infondata l'ipotesi secondo la quale il linguaggio egocentrico non sarebbe altro che il ponte di passaggio tra il pensiero autistico e quello diretto, destinato pertanto a sparire quando all'incomunicabilità si sostituisce il linguaggio socializzato. Il Vygotsky, partendo da un punto di vista marxista, sostiene che il primissimo linguaggio del bambino, globale e plurifunzionale, è essenzialmente sociale; in seguito tale linguaggio si divide in linguaggio egocentrico e linguaggio comunicativo, che si distinguono per la diversità della funzione (il parlare con sé e il parlare con gli altri), ma che sono simili in quanto unica è la matrice sociale comune ad entrambi. All'inizio approssimativamente dell'età scolastica, il linguaggio egocentrico, anziché scomparire come per il Piaget, si trasforma in linguaggio interiore, in quel linguaggio cioè senza voce che l'individuo rivolge a sé stesso e che ha essenzialmente una funzione pianificatoria dell'azione, consistente nel cercare e prospettare soluzioni adeguate. Le tesi dei due AA. fanno capo a due diverse concezioni dell'esistenza, che trascendono il limitato campo del linguaggio: per il Piaget lo sviluppo dell'individuo si attua dall'individuale al sociale; per il Vygotsky, al contrario, dal sociale all'individuale, non costituendo l'e. altro che il ponte di passaggio per un approfondimento sempre maggiore nella direzione dell'individualità.

La polemica sull'argomento è stata ripresa in Italia da Ada Fonzi, che ha condotto una serie di ricerche sul comportamento linguistico del bambino normale e ritardato, da solo e con un coetaneo. Secondo questa A., il linguaggio egocentrico, anziché sparire per dar posto al linguaggio socializzato, come vorrebbe Piaget, si evolve con l'evolversi della visione che del mondo via via il bambino acquista, conservando anche nell'età adulta, in speciali condizioni,

quali quelle dell'artista e dell'uomo fortemente commosso, un valore comunicativo di eccezione.

Bibliografia

- Massucco Costa A., Fonzi A., *Psicologia del linguaggio*, 1967, Boringhieri, Torino.
 Petter G., *Lo sviluppo mentale nelle ricerche di Jean Piaget*, 1966, Universitaria, Firenze.
 Piaget J., *Il linguaggio e il pensiero del fanciullo*, 1955, Universitaria, Firenze.
 Vygotsky L. S., *Pensiero e linguaggio*, 1967, Universitaria, Firenze.

ADA FONZI

EHLERS-DANLOS, SINDROME DI

Trattasi di un'affezione congenita del tessuto connettivo le cui tipiche alterazioni si estrinsecano a livello cutaneo, osteoarticolare, oculare e viscerale.

Etiopatogenesi

Recentemente la malattia è stata riferita ad una alterazione cromosomica che inciderebbe sulla regolazione del metabolismo mesenchimale (Vissian *et al.*, 1965).

Il difetto si eredita probabilmente in maniera autosomica dominante con vari gradi di penetranza.

Anatomia patologica

Secondo alcuni AA. il substrato anatomopatologico risiederebbe in un aumento delle fibre elastiche; per altri invece costituirebbe reperto costante un'anomalia morfologica della fibra elastica, senza variazioni di numero.

Recenti studi sull'argomento hanno dimostrato invece la normalità sia quantitativa che qualitativa delle fibre elastiche, ponendo l'accento su un'alterazione delle fibre collagene, le quali non formerebbero fasci ben intrecciati come di norma, ma sarebbero disposte disordinatamente, perdendo così la loro forza di tensione (Jansen).

Alcuni AA. hanno messo in evidenza un aumento dei mucopolisaccaridi nel derma dei soggetti affetti.

Nel siero è stato riscontrato un aumento dell'enzima inibitore dell'elastasi.

Sintomatologia

La pelle appare sottile e vellutata nelle zone fuori carico, atrofica, lucida e iperpigmentata nelle zone sottoposte a traumi ripetuti (ginocchia, gomito, etc.). La cute è molto distensibile e iperelastica; inoltre è molto fragile sicché piccoli traumi possono provocare ferite che esitano in cicatrici irregolari e poco resistenti. Su queste sedi possono formarsi noduli più o meno consistenti che, a seconda della loro consistenza, prendono l'aspetto di « tumori pseudomolluscoidi » o di « pseudotumori cutanei ».

Frequenti sono le ecchimosi e gli ematomi sottocutanei da aumentata fragilità vasale.

Non sono infrequenti disturbi circolatori periferici Raynaud-simili.

A carico dell'apparato locomotore ritroviamo un'iperlassità capsulolegamentosa che permette ai pazienti di eseguire dei movimenti abnormi (contorsionisti, uomini di gomma). L'iperestensibilità articolare è particolarmente evidente a carico delle articolazioni metacarpofalangee, interfalangee e ai polsi.

A tale iperlassità conseguono spesso un ginocchio valgo recurvato, un piede piatto valgo, una cifoscoliosi, una tendenza alle lussazioni, etc.

L'associazione di un piede piatto grave con un ginocchio recurvato porta spesso ad un'andatura incerta, simile a quella che si osserva nella tabe dorsale.

Frequente è l'osservazione di idratri e di ematridi spe-

cialmente a livello delle ginocchia; ciò è dovuto alle abnormi sollecitazioni cui sono sottoposte queste articolazioni.

A carico dell'occhio sono state descritte anomalie degli annessi oculari, della cornea, della sclera, del cristallino o del fondo; sempre presente è un'abnorme distensibilità della cute circostante l'occhio.

Le alterazioni viscerali possono essere costituite da ernie diaframmatiche, da megaesofago, da megacolon, etc.

A volte sono stati riscontrati aneurismi dei grossi vasi e frequentemente si osserva un vizio cardiaco congenito.

Tra gli accertamenti di laboratorio è da segnalare un aumento della fragilità vasale e del titolo antielastico sierico di Hall.

Terapia

Verte sul trattamento delle singole alterazioni e per tale scopo vengono adottati i metodi usuali per la correzione delle varie deformità, come se si trattasse di forme isolate, tenendo presente la predisposizione alle recidive per il substrato anatomopatologico che è alla base dell'affezione generale.

Bibliografia

- Elhers E., *Derm. Wschr.*, 1901, 8, 173.
 Danlos M., *Bull. Soc. Franc. Derm. Syph.*, 1908, 19, 70.
 Samuels M. L., Schwartz M. L., Meister M. M., *U. S. Armed Forces Med. J.*, 1953, 4, 737.
 Monticelli G., Maiotti A., *OTAM*, 1954, 22, 213.
 Jansen L. H., *Die Ziekte van Ehlers en Danlos*, 1954, Excelsio's Gravenhage, Uitgeverij.
 Vissian L., Manassero J. *et al.*, *Presse Med.*, 1965, 73, 2991.
 Bonaccorsi S., Ascani E., *OTAM*, 1967, 35, 623.

LAMBERTO PERUGIA

EIACULATORI CONDOTTI: v. SPERMATICHE VIE.

EIACULAZIONE

fr. *éjaculation*. - it. *ejaculation*. - t. *Ejakulation*; *Samenerguss*. - s. *ejaculación*.

L'eiaculazione è un atto fisiologico riflesso che ha la funzione di espellere il liquido seminale contenuto nelle vie spermatiche per immerterlo nella via urinaria inferiore (uretra) e far sì che esso giunga all'esterno e sia proiettato, durante il coito normale, nella vagina. L'e. si manifesta, normalmente, con l'orgasmo e segna, di regola, la fine dell'erezione (v.) e l'inizio della deplezione somatica e psichica (s'intende per deplezione somatica la scomparsa graduale della rigidità dell'organo genitale maschile; per deplezione psichica la scomparsa, per opera della raggiunta soddisfazione sessuale, degli elementi componenti l'orgasmo psichico). L'e. non appare, però, essere di necessità legata all'orgasmo; nei preadolescenti, infatti, in cui non è ancora comparsa la funzione spermiogenetica, e nelle lesioni organiche delle vie spermatiche, con esito in stenosi o distruzione, si ha orgasmo senza e.

L'e. può anche manifestarsi indipendentemente dall'erezione potendosi avere e. senza erezione come, ad es., durante le polluzioni notturne o del sonno (v. POLLUZIONE). Inoltre l'e. può anche, se pur raramente, non segnare la fine dell'erezione (per eccitazioni sessuali intense, per la persistenza di stimoli esogeni o in alcune particolari condizioni patologiche come l'ipertiroidismo e i tumori ipofisari).

Al fenomeno dell'e. partecipano in toto le vie spermatiche e, oltre a queste, l'uretra, i muscoli cremastere, ischiocavernoso, bulbocavernoso in particolar modo, e altri muscoli del perineo. Il fenomeno dell'e. si compone di 3 momenti fondamentali: 1) iperfunzione testicolare, vescicolare, prostatica e uretrale (ghiandole di Cowper in particolar modo);

2) passaggio dello sperma dal sistema canalicolare dell'epididimo, al quale viene oggi riconosciuta la funzione di serbatoio dello sperma stesso tra una e. e l'altra, attraverso il deferente, nelle dilatazioni ampolliformi del deferente medesimo; 3) e. propriamente detta, consistente nella contrazione delle ampolle deferenziali, delle vescichette seminali, dell'uretra prostatica a cui partecipano le fibre muscolari della ghiandola prostatica e, infine, nella contrazione dell'uretra bulbare, ove viene a raccogliersi il liquido seminale fuoriuscito dai condotti eiaculatori, che determina l'espulsione del liquido seminale dal meato uretrale. Assume particolare importanza, durante l'ultima fase, l'aumento volumetrico del collicolo seminale, che si dispone in modo che il liquido seminale non refluisca in vescica. Nell'uomo la quantità di liquido seminale espulsa con l'e. varia notevolmente, oltre che da individuo ad individuo, anche a seconda del tempo intercorso dalla e. precedente. La quantità media di liquido seminale eiaculato varia da 2 a 8 g con oscillazioni massime da meno di 1 g a oltre 10 g.

I centri nervosi midollari che regolano il meccanismo dell'e. non sono ancor oggi conosciuti con sufficiente esattezza. Alcuni AA. sostengono che si tratti di un centro unico comune per l'erezione e l'e., identificabile con il *centrum erectionis lumbare*, considerando i due fenomeni come risultanti di meccanismi riflessi differenti solo per l'intensità degli stimoli capaci di determinarli. I medesimi stimoli capaci di determinare e mantenere l'erezione, sarebbero, da questo punto di vista, capaci, dopo un certo tempo, di scatenare il meccanismo dell'e. (teoria dell'identità dei centri nervosi erettori ed eiaculatori). Secondo altri AA., invece, esisterebbero due centri distinti, entrambi midollari, posti, rispettivamente: il primo, subito al disotto del *centrum erectionis lumbare*; il secondo, più in basso, nella parte superiore del midollo sacrale. Il centro superiore innerverebbe fibre effetttrici alla muscolatura liscia delle vie spermatiche attraverso il plesso ipogastrico; il centro inferiore innerverebbe i muscoli perineali che partecipano all'e.

In questo caso l'e. vera e propria, caratterizzata, cioè, da getti successivi, più o meno ritmici, di intensità degradante, sarebbe regolata dal centro inferiore mentre l'innervazione del centro superiore indurrebbe una e. continua a goccia. Secondo altri AA., nella e. dovrebbero distinguersi due riflessi separati: il primo sostenuto da stimoli specifici (sfregamenti del glande) provocherebbe l'ipersecrezione testicolare, i movimenti peristaltici dei canali deferenti, la contrazione della muscolatura liscia delle vescichette seminali, delle ampolle e dei canali eiaculatori. Gli impulsi suscitati da questi stimoli giungerebbero al *centrum erectionis lumbare* attraverso il nervo dorsale del pene, il nervo pudendo e le radici posteriori lombari; dal centro, attraverso il ramo comunicante bianco, il plesso ipogastrico ed il plesso genitale gli impulsi giungerebbero ai corrispondenti effettori motori e secretori. Il secondo riflesso capace di determinare le contrazioni della muscolatura responsabile dell'ultima fase dell'e. sarebbe, invece, un riflesso midollare comune scatenato dall'afflusso del liquido seminale nell'uretra.

Per i disturbi dell'e., v. GENITALE MASCHILE APPARATO; IMPOTENZA; POLLUZIONE; SPERMA; SPERMATORREA.

Bibliografia

V. EREZIONE; GENITALE MASCHILE APPARATO.

RED.

EIDETISMO

E. *eidétisme*. - I. *eidetic imagery*. - T. *Eidetik*. - S. *eidetismo*.

Nella storia della filosofia il termine *eidetico* (dal greco *eidetikòs*, derivato di *eidos* 'forma', 'che concerne la

conoscenza formale, specifica') è tipico della fenomenologia di E. Husserl dove l'espressione « intuizione eidetica » vuole indicare l'intuizione intellettuale, e l'espressione « riduzione eidetica » l'atto di ricondurre i fenomeni della coscienza alle loro essenze obiettive.

In psicologia sperimentale si parla, invece, di *eidetismo* per indicare la capacità di avere immagini mnestiche — dette appunto eidetiche — così nitide e ricche di particolari da assumere i caratteri della percezione senza l'effettiva presenza degli oggetti cui l'immagine si riferisce. Il materiale precedentemente percepito (un disegno, una figura, la pagina di un libro, un brano musicale, etc.) si ripresenta cioè a livello rappresentativo come una copia fedele, quanto a dettagli e a vivacità, delle immagini percettive. Il fenomeno è avvicinabile a quello delle immagini *consecutive*, che insorgono dopo aver fissato uno stimolo cromatico ben illuminato, per spontanea attivazione delle cellule nervose interessate; ma, a differenza di queste, le immagini eidetiche non si presentano mai in forma negativa e di complementarità cromatica, sono meno legate a uno schema di riferimento e possono essere evocate anche a distanza di tempo dall'effettiva esperienza percettiva.

Per concorde parere degli studiosi, la disposizione eidetica è facilmente riscontrabile nell'età evolutiva, specie intorno ai sei anni, e tenderebbe a ridursi nell'adolescenza e a scomparire nell'età adulta. Se è ad un medico otoiatra, V. Urbantschitsch (1907), che si deve la scoperta dell'e., è allo psicologo tedesco E. R. Jaensch e alla scuola di Marburg che si devono, a partire dal 1919, i contributi più significativi. Involontario precursore di ricerche intese a studiare fenomeni assimilabili a questo fu Francis Galton che nel suo *Inquiries into Human Faculty and its Development* (1883) riferisce sulle risposte ottenute da cento soggetti sottoposti ad un questionario nel quale si chiedeva con quale vivezza e precisione essi fossero in grado di riprodurre, a livello d'immagine, ciò che avevano visto, udito, toccato, gustato od odorato, avendo a riferimento il tavolo della loro colazione mattutina.

Dal 1920 al 1940 (anno di morte di E. R. Jaensch) le ricerche sull'e. interessarono studiosi di varia nazionalità e furono estese a tematiche diverse: così G. W. Allport (1924), che fu anche autore di una rassegna bibliografica sull'argomento, come lo furono successivamente lo stesso Jaensch (1930) e H. Klüver (1932), avanzò l'ipotesi che l'implicazione dell'io (*Ego-involvement*) e altri fattori di personalità avessero un ruolo determinante nell'orientare le motivazioni percettive. La produzione di immagini eidetiche da parte del fanciullo dipenderebbe pertanto dal grado d'interesse suscitato dalla figura e, in genere, dall'oggetto della percezione. Jaensch cerca infatti di dimostrare come la vita immaginativa del bambino sia in misura considerevole di tipo eidetico, cioè caratterizzata dalla presenza di elementi allucinatori, che è come dire che le immagini eidetiche dei bambini possiedono, in maniera ancora indifferenziata, sia le proprietà delle percezioni sia quelle delle immagini mentali degli adulti. Più in generale gli psicologi si mostrarono interessati allo studio delle immagini eidetiche per verificare una loro possibile relazione con quelle consecutive e con la percezione in genere. È il caso di W. Hansen (1929), H. Klüver (1926, 1930, 1932), Th. Bonte (1934), M. Meenes, M. A. Morton, D. M. Purdy (1936) e, in Italia, A. Gatti (1925), F. Kiesow (1925, 1927), A. Marzi (1933, 1943) e G. Kanizsa (1937).

Varie circostanze, fra cui la giustificazione scientifica dell'antisemitismo che E. R. Jaensch intese sostenere nel clima dell'ideologia nazista, segnarono la fine della scuola, diminuirono l'interesse degli studiosi e ridussero notevol-

mente la quantità delle ricerche sull'argomento. Ma la notorietà di Jaensch, più che ai contributi scientifici rivolti alla spiegazione del fenomeno eidetico in sé e per sé, è legata alla fondazione di una tipologia della personalità su basi percettive. La persistenza di immagini eidetiche nell'adulto e la loro qualità portarono infatti Jaensch e il fratello, medico, Walter (1927), a formulare l'ipotesi di due tipi fondamentali di funzionalità strutturale dell'attività psichica: il tipo *integrato* e quello *disintegrato*. Nel primo le immagini eidetiche sarebbero evocate e cancellate a piacimento e costituirebbero parte integrante dello psichismo; nel secondo, invece, le stesse immagini si presenterebbero e scomparirebbero senza il controllo e la volontaria partecipazione del soggetto, risultando così non integrate all'unità strutturale della personalità. Entrambi i tipi furono poi messi in rapporto a due alterazioni endocrinologiche: il tipo integrato fu chiamato *Tipo B* o *basedowide* (per ipersecrezione tiroidea o malattia di Basedow); il tipo disintegrato fu detto *Tipo T* o *tetanio* (per iposecrezione paratiroidea o tetania). Fu appunto a quest'ultimo che vennero attribuiti caratteri degenerativi. Più particolarmente Jaensch distinse quattro forme d'integrazione mettendo in evidenza alcune caratteristiche (maggiore capacità discriminativa per la visione cromatica, minore variabilità di soglia, prevalente reazione al colore piuttosto che alla forma, maggiore tolleranza dell'ambiguità, interessi prevalentemente rivolti all'esterno e orientati in senso estetico, etc.).

Tornando all'età evolutiva e all'interpretazione che sulla vita affettiva originaria del bambino è stata data dalla prospettiva psicodinamica, si può dire che i fenomeni eidetici « per quanto non si abbiano dati attendibili circa il loro inizio, la loro distribuzione e le loro funzioni nel primo anno di vita, dimostrano una tendenza arcaica dell'apparato psichico consistente nel riprodurre in modo autoplastico i dati dell'esperienza percettiva. In quanto tale tendenza viene progressivamente inibita o persa con il procedere dello sviluppo, e in quanto il prodursi in genere dei fenomeni eidetici sembra più collegato a momenti istintivo-affettivi che non al fatto percettivo preso come fenomeno a sé stante (Kanizsa), si può presumere che la tendenza a vivere l'esperienza percettiva in modo autoplastico sia particolarmente attiva nelle prime fasi dello sviluppo, nelle quali l'esperienza psichica è dominata dall'istinto » (Fornari, 1961).

Un tipo di fenomeni eidetici non descritto dalla letteratura specifica viene osservato in psicoterapia allorché certi *insight* si presentano sotto forma di rappresentazioni eidetiche: il paziente, in situazioni per lui decisive, percepisce allora voci, volti umani, avvertimenti che, pur non equivalendo a delle allucinazioni, hanno un contenuto sensoriale particolarmente vivido e di gran lunga superiore a quello delle comuni rappresentazioni mentali (G. Benedetti, 1969).

Se il contributo di Jaensch conserva oggi un significato puramente storico sia nell'interpretazione dell'e., sia nell'ipotesi tipologica ad esso collegata, e se ancora non conosciamo l'esatto meccanismo d'insorgenza dei processi che danno origine alle immagini eidetiche, tutto lascia supporre che una loro interpretazione divenga possibile alla luce delle più promettenti acquisizioni intorno ai problemi della percezione, dell'ideazione e del pensiero. Per quanto estremamente ridotte nel numero, alcune ricerche come quella di M. D. Levak e N. Y. Milton sulle immagini eidetiche dei Bororos del Brasile (1969) o quella di D. A. Pollen e M. C. Trachtenberg sui ritmi e i movimenti oculari nell'immagine eidetica (1972), dimostrano che l'argomento s'impone ancora all'attenzione degli studiosi.

Bibliografia

- Allport G. W., *Brit. J. Psychol.*, 1924, 15, 99, *bibl.*
 Fornari F., *La vita affettiva originaria del bambino*, 1961, Feltrinelli, Milano.
 Jaensch E. R., *Ueber den Aufbau der Wahrnehmungswelt und die Grundlagen der menschlichen Erkenntnis*, I, 1927; II, 1931, Leipzig.
 Jaensch W., *Die Eidetikertypen und ihre klinischen Beziehungen*, in *Biologie der Person*, 1931, Berlin.
 Kanizsa G., *Contributo allo studio della distribuzione quantitativa dei fenomeni eidetici*, 1937, Atti Reale Ist. Veneto Scienze, Lettere e Arti, Venezia.
 Kiesow F., Gatti A., *Arch. Ital. Psicol.*, 1925, 4.
 Kiesow F., *Arch. Ges. Psychol.*, 1927, 59.
 Klüver H., *Psychol. Bull.*, 1932, 29, 181, *bibl.*
 Kroh O., *Psychol. Rundschau*, 1950, 1, *bibl.*
 Marzi A., *Arch. Ital. Psicol.*, 1933, 1.
 Metelli F., *Introduzione alla caratterologia moderna*, 1950, Libreria Siciliana, Padova, cap. II.
 Woodworth R. S., Schlosberg H., *Experimental Psychology*, 1954, Holt, New York.

SILVANO CHIARI

EINSTENIO: v. ELEMENTI CHIMICI.

EISENMENGER, COMPLESSO DI: v. CUORE (IV, 1744).

ELAIOMA

Sin.: oleoma; vaselinoma; paraffinoma; granuloma lipo-fagico. - *F.* *éléidome*. - *I.* *eleoma*. - *T.* *Elaiom*. - *S.* *eleidoma*.

Si indicano con il termine di elaiomi i granulomi determinati dall'inoculazione di sostanze oleose (gr. *elaion* 'olio', 'grasso') irritanti e difficilmente o affatto assorbibili. Si può avere formazione di e., sia in seguito a trattamenti terapeutici o profilattici (iniezioni di olio canforato preparato con olio di vaselina, etc.), sia in seguito a pratiche autolesionistiche a scopo patomimetico (simulazione di artriti, adenopatie, etc.; v. AUTOLESIONISMO).

Nel primo caso la sede più frequente è la regione glutea, nel secondo caso le sedi più frequenti sono le zone articolari, le regioni inguino-scrotali, il dorso delle mani e dei piedi, etc.

Per una trattazione dettagliata dell'argomento, v. GRANULOMA DA CORPI ESTRANEI.

RED.

ELASTICITÀ

F. *élasticité*. - *I.* *elasticity*. - *T.* *Elastizität*. - *S.* *elasticidad*.

Un corpo solido sollecitato da forze opportunamente applicate ad esso subisce modificazioni di forma e, quindi, di dimensioni, che dipendono dall'intensità delle forze agenti e che, in certi casi, scompaiono completamente all'annullarsi di queste. La proprietà dei solidi di riacquistare la forma primitiva quando cessino le cause deformanti si chiama *elasticità*.

Nella pratica si trova che non tutti i solidi hanno le medesime proprietà elastiche; si pensi, ad es., al diverso comportamento, sotto tale aspetto, dell'acciaio temperato, del ferro dolce o del rame ricotto, del piombo o della gomma.

I primi studi sull'e. sono dovuti a Hooke (1676). Secondo la legge che porta il suo nome, in ogni corpo sottoposto ad una forza deformante σ si produce una deformazione elastica la cui entità è data dalla

$$\xi = k \cdot \sigma \quad (1)$$

dove k è un coefficiente di proporzionalità che dipende dalle dimensioni iniziali del corpo e dalle sue caratteristiche elastiche. Concezioni più moderne portano a ritenere che un corpo possa essere perfettamente elastico anche se k non è costante, sempre che fra deformazione e forza sussista una relazione univoca: questa implica che la linea

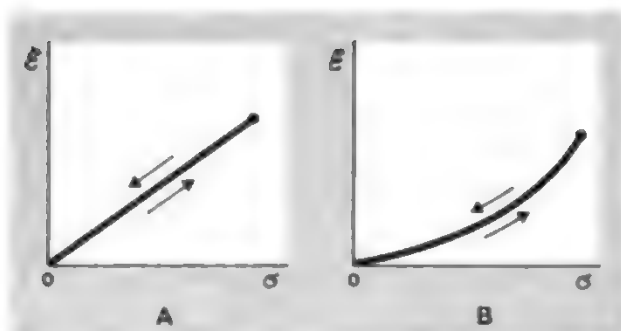


Fig. 1. Relazione fra entità di deformazione (ϵ) e forza (σ) per deformazioni perfettamente elastiche (v. testo).

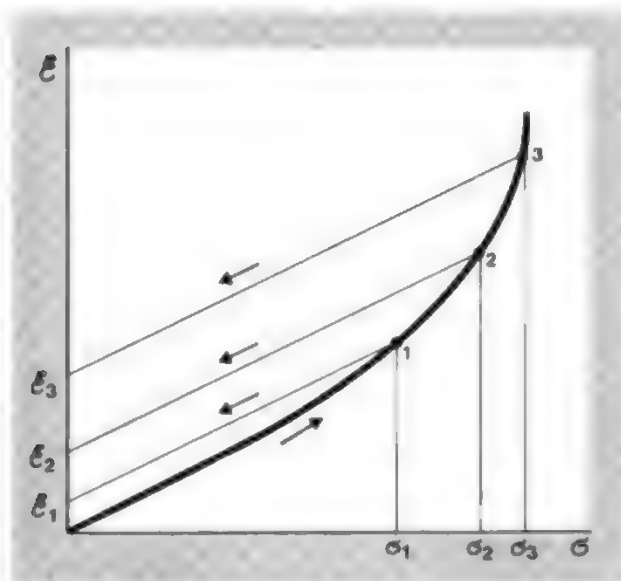


Fig. 2. Diagramma che illustra il comportamento alle sollecitazioni deformanti di corpi non perfettamente elastici (per spiegazioni v. testo).

dei diagrammi *A* e *B* della fig. 1 rappresenti indifferentemente le deformazioni ottenute al crescere della forza come quelle corrispondenti alla decrescenza di questa.

I solidi reali sono invece caratterizzati da diagrammi come quello della fig. 2, osservabili in particolare quando la deformazione supera un certo valore limite. Ad un medesimo valore della forza σ corrispondono allora due deformazioni diverse, e una deformazione (residua) rimane anche dopo annullata la forza. Si parla allora di *isteresi elastica*; questa trae origine quasi sempre dal fatto che le deformazioni operate dalle forze applicate al solido dipendono anche dal tempo, come conseguenza di fenomeni di scorrimento, di viscosità, etc., che possono verificarsi anche nei solidi, come nei liquidi; le deformazioni plastiche ne sono la conseguenza più vistosa. In casi intermedi si hanno fenomeni *plastoelastici*.

Come si può dedurre dai diagrammi, per ogni valore della deformazione si stabilisce uno stato di equilibrio fra la forza deformante esterna e la reazione elastica del corpo deformato. Con la forza usata nella deformazione si compie un lavoro che, nel caso più generale (fig. 2), è speso in parte per alterare la struttura atomico-molecolare o cristallina del solido, e in parte per conferire ad esso

un'energia potenziale elastica: solo quest'ultima può essere recuperata (restituita) quando cessa la forza deformante. Nei sistemi perfettamente elastici tutto il lavoro di deformazione si accumula sotto forma di energia elastica; in quelli perfettamente plastici esso viene invece speso tutto nella modificazione permanente delle strutture, e anche in calore. In casi intermedi, come quello della fig. 2, il lavoro di deformazione, speso come conseguenza dell'isteresi, risulta proporzionale all'area compresa fra la curva di andata e quella di ritorno.

La (1) acquista forme particolari in rapporto alle dimensioni del corpo da deformare, e per ogni tipo di deformazione elastica, e queste dipendono dal modo in cui vengono applicate le forze deformanti.

Ad es., nel caso di un corpo omogeneo, prismatico o cilindrico, lungo l e di sezione S , sottoposto a forze longitudinali

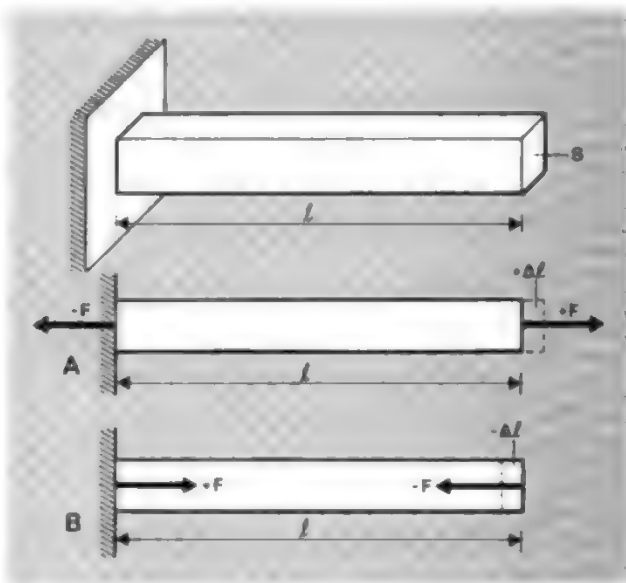


Fig. 3. Deformazioni elastiche in un corpo omogeneo sottoposto a sollecitazioni longitudinali (compressione o trazione lineare).

uguali e contrarie applicate alle due basi (fig. 3), si può avere una trazione o compressione lineare, che implica una variazione della l di una quantità

$$|\Delta l| = k' \cdot \frac{F}{S} \cdot l = \frac{1}{E} \cdot \frac{F}{S} \cdot l \quad (2)$$

Δl sarà rispettivamente positiva (allungamento) o negativa (accorciamento) in rapporto al senso delle forze applicate; k' costituisce il coefficiente di allungamento, ed $E = \frac{1}{k'}$ è il modulo di e. o di Young. Esso rappresenta la forza per unità di superficie che si dovrebbe applicare per rendere $\Delta l = l$, sempre nell'ipotesi che le proprietà elastiche iniziali rimangano invariate anche ai fortissimi carichi. E si esprime in N/m^2 o in dyn/cm^2 o anche in kgf/cm^2 .

Un solido che subisce la deformazione Δl prevista dalla (2) subisce contemporaneamente variazioni di ogni sua dimensione trasversale: tali variazioni, se si vogliono esprimere in funzione della medesima F/S , possono calcolarsi con una relazione analoga alla (2) dove i coefficienti k' ed E siano sostituiti da altri, come k'' e B . Si ha cioè:

$$|\Delta r| = k'' \cdot \frac{F}{S} \cdot r = \frac{1}{B} \cdot \frac{F}{S} \cdot r \quad (3)$$

Δr e Δl sono in generale di segno contrario, dato che ad un al-

lungamento longitudinale corrisponde una contrazione nelle direzioni perpendicolari alla forza applicata, e ad un accorciamento corrisponde una dilatazione trasversale.

Quanto ad E , esso per la maggior parte dei metalli risulta compreso fra $8 \text{ e } 22 \cdot 10^{10} \text{ N/m}^2$, pari a ca. $8 \div 22 \cdot 10^5 \text{ kgf/cm}^2$.

Altro tipo di deformazione elastica è quella per flessione: viene realizzata con l'applicazione di un momento flettente M che, nella fig. 4, è ottenuto con una sola forza esterna, dato che

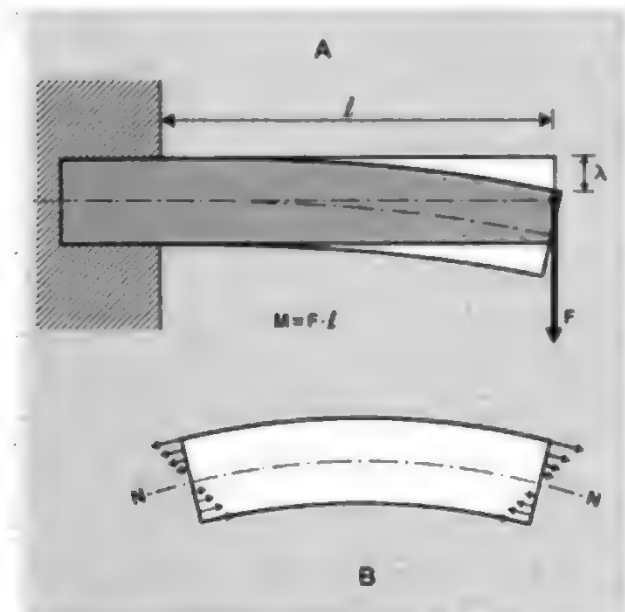


Fig. 4. Deformazione elastica per flessione (v. testo).

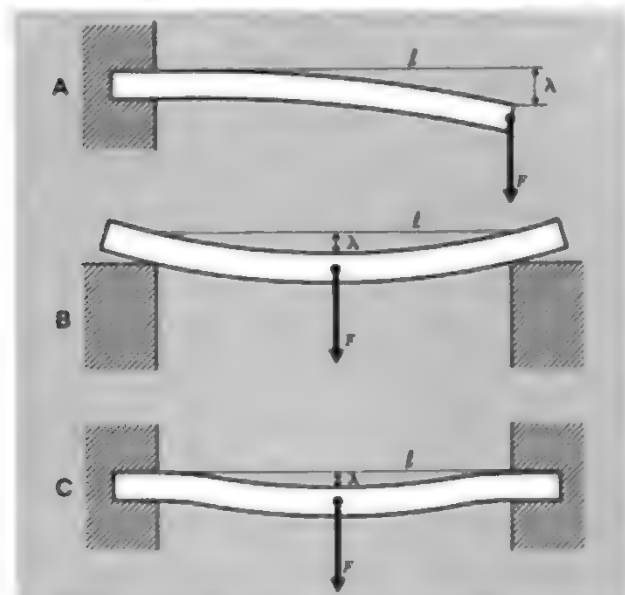


Fig. 5. Vari casi di flessione di una sbarra di lunghezza l e di sezione rettangolare di lati a (parallelo a F) e b (normale alla figura):

$$\text{A) } \lambda = \frac{1}{E} \cdot \frac{4F \cdot l^3}{a \cdot b^3} \quad \text{B) } \lambda = \frac{1}{E} \cdot \frac{F \cdot l^3}{4 \cdot a \cdot b^3}$$

$$\text{C) } \lambda = \frac{1}{E} \cdot \frac{F \cdot l^3}{16 \cdot a \cdot b^3}$$

il solido è incastrato all'altra estremità. Se la lunghezza è rilevante in confronto alle dimensioni trasversali, questa sollecitazione desta nel corpo un sistema di deformazioni per trazione e per compressione che coesistono nello stesso corpo e la cui entità è distribuita con valori gradualmente crescenti a partire da uno strato intermedio dove si trovano le cosiddette *fibbre neutre* (NN di fig. 4, B).

Anche in altri casi di flessione (fig. 5) si verificano analoghe distribuzioni, che dipendono però dal modo in cui il corpo è vincolato (da appoggi o da incastri). In tutti i casi la deformazione flessionale è misurata dalla freccia di flessione massima, λ ; per i casi della fig. 5 questa freccia può essere calcolata, in funzione della forza F , delle dimensioni del corpo e del modulo di Young, con le relazioni scritte in calce ai casi illustrati.

L'e. non è caratteristica dei soli solidi: comportamento elastico hanno infatti anche la gomma, e molti tipi di tessuto biologico, compreso quello muscolare, che appaiono tutt'altro che solidi. Elastici sono anche i fluidi: non avendo essi una forma propria (v. MECCANICA DEI FLUIDI), la loro e. si manifesta nelle modificazioni di volume, cioè solo quando siano sottoposti a compressione uniforme. Si ha genericamente:

$$\Delta v = - \frac{1}{C} \cdot p \cdot \Delta p \quad (4)$$

dove C costituisce il *modulo di compressione uniforme*. Esso corrisponde alla pressione (forza per unità di superficie) necessaria a produrre una variazione di volume eguale al volume iniziale, ammesso che questo fosse possibile. Il segno negativo indica che le Δv sono di segno contrario alle Δp .

La (4) rappresenta anche il comportamento dei solidi, qualora vengano sottoposti a compressione uniforme anziché lineare.

Per molti solidi C è dell'ordine di 10^{11} N/m^2 ; per i liquidi è dell'ordine di 10^9 N/m^2 ; mentre per i gas risulta crescente con la pressione alla quale si trovano.

La conoscenza delle proprietà elastiche dei corpi e della eventuale loro anelasticità è d'importanza fondamentale sotto molti punti di vista. Da esse dipendono, ad es., le modalità di propagazione delle onde elastiche (suoni e ultrasuoni) nei vari mezzi; l'attitudine di molti sistemi ad entrare in vibrazione e a mantenere questa con determinate ampiezze e frequenze; le modalità che caratterizzano gli urti fra i corpi; la resistenza agli sforzi dei materiali impiegati nelle costruzioni.

La matematica e la teoria dell'e. forniscono gli elementi per realizzare strutture che, a parità di materiale impiegato, siano in grado di offrire la massima resistenza ad una data forza deformante. È interessante constatare come in natura questi criteri siano praticamente confermati in tutto quello che concerne le strutture biologiche fondamentali per la vita degli animali e delle piante.

L'architettura delle ossa degli animali superiori è tutta di grandissimo interesse qualora la si esamini sotto il duplice punto di vista della e. e della resistenza.

Una volta ammessa, per varie esigenze di meccanica delle articolazioni, la necessità che esistano le epifisi ossee, e tenuto presente che le ossa lunghe sono assimilabili a leve meccaniche, è chiaro che queste ossa debbano resistere agli sforzi, spesso assai intensi, dei muscoli dai quali sono comandati, e anche a quelli conseguenti all'applicazione di notevoli forze esterne.

Uno studio delle forze che si esercitano fra porzioni contigue di un corpo elastico quando in un punto di questo siano applicate forze esterne (fig. 6) mostra che non si hanno, in generale, solo forze normali alle superfici di queste porzioni, tendenti quindi a premere queste parti le une contro le altre, ma anche forze tangenziali che tendono a produrre invece scorrimenti di alcune sulle altre. Perché un solido conservi la sua forma in presenza di tali forze è necessario che la sua superficie limite sia conformata in modo da rendere nulle queste forze tangenziali.

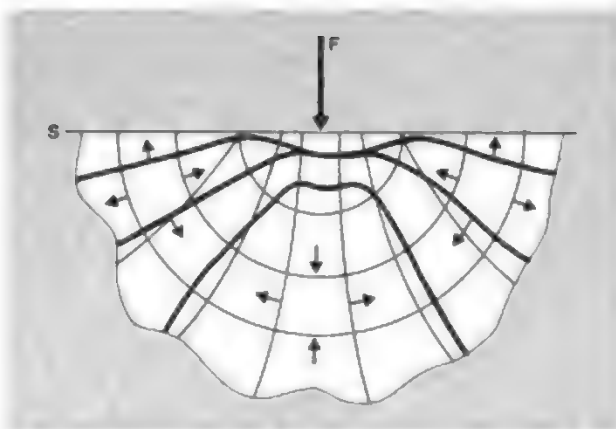


Fig. 6. Forze che si esercitano fra porzioni contigue di un corpo elastico quando in un punto di questo sia applicata una forza F (v. testo).

La fig. 6 mostra che la forza F applicata in una zona limitata di S dà origine a serie di superfici che si intersecano fra loro ortogonalmente delimitando nel materiale cellette prismatiche, le facce delle quali sono sollecitate da forze sempre normali alle facce stesse, mentre quelle tangenziali si elidono reciprocamente. Questo principio, trasferito al caso della testa del femore o di altre ossa lunghe (fig. 7), mostra che assieme a forze longitudinali (ad es. il peso del corpo) agiscono altre forze di origine muscolare, che sollecitano tutto l'osso a notevoli sforzi di flessione e anche di torsione. Per questi ultimi è ben adatta la struttura a tubo della parte principale dell'osso,

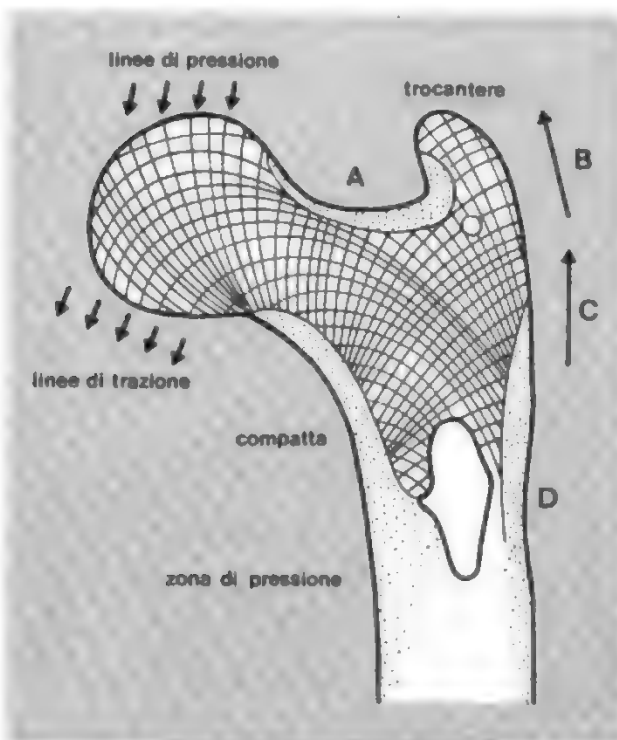


Fig. 7. Linee di forza nella testa e nel collo del femore. A) Fossa trocanterica; B) gluteo medio; C) gluteo superiore; D) zona di trazione.

mentre un esame della struttura ossea in corrispondenza delle epifisi mostra che l'osso compatto centrale si trasforma in una struttura a lamelle che s'intersecano fra loro costituendo un complesso di cellette che, ripiene di un particolare liquido, consentono alle lamelle di resistere alle forti pressioni da cui sono sollecitate. Queste lamelle hanno un andamento che non si discosta molto dalle superfici principali corrispondenti alle sollecitazioni cui l'osso deve resistere in quei punti.

A riprova di quanto sopra va ricordato che nel caso di fratture mal ridotte, cioè con parti dell'osso fuori dalla posizione dovuta, si ottiene in poche settimane un'alterazione della struttura trabecolare preesistente in modo da seguire con essa le nuove direzioni delle forze agenti.

Misure di modulo elastico alla compressione e alla trazione sono state fatte ripetutamente sulle ossa, *in vivo* e asportate. Si è trovato che questi corpi non danno luogo in generale a curve di allungamento lineari, come per i metalli entro i limiti di e : il loro andamento è piuttosto caratteristico di corpi con elevata plasticità, che l' e può tuttavia completamente compensare entro certi limiti delle deformazioni. Diversi sono anche i moduli relativi alla compressione e alla trazione, e inoltre sussistono notevoli differenze fra la resistenza delle ossa a sforzi statici (applicati cioè con lentezza e mantenuti nel tempo) e quella a sforzi dinamici (applicati improvvisamente, o ripetuti o variabili nel tempo). Tutto ciò rende conto della facilità con la quale in certi casi si provoca una frattura, e viene d'altra parte spesso utilizzato a scopi chirurgici.

Secondo Elftman il modulo d' e dell'osso di aggira intorno a $2 \cdot 10^6$ kg/cm^2 . Secondo Bonfield e Li una deformazione plastica che, peraltro, si annulla completamente, anche se con lentezza dopo lo scarico, ha inizio già a 30 kg/cm^2 .

L' e è di notevole importanza anche per molti organi degli esseri viventi, e per vari tipi di tessuto molle. La si trova, ad es., nei tessuti che separano superfici ossee a contatto, dove ha la funzione di attenuare o smorzare sforzi troppo bruschi o intensi. È inoltre una caratteristica delle fibre muscolari: sforzi elastici e muscolari servono a tenere in tensione parti del corpo o interi organi. È questo, in particolare, il caso dei muscoli viscerali: le tensioni create da questi sono tangenziali (fibre circolari o anulari) ed hanno l'effetto di esercitare all'interno dell'organo una pressione che è direttamente proporzionale allo sforzo tangenziale e inversamente proporzionale al raggio della cavità. Per questo può accadere che un aumento anormale di pressione in uno di tali organi non possa essere equilibrato dalle naturali tensioni tangenziali all'organo: il primitivo aumento del normale diametro di essi rende d'altronde più deboli le tensioni tangenziali, concorrendo ad accelerare il processo di cedimento delle pareti.

L' e è di fondamentale importanza anche nel sistema arterioso, perché l' e delle arterie contribuisce a rendere meno discontinuo il moto del sangue, fra una pulsazione e l'altra, alleggerendo anche il lavoro del cuore.

Bibliografia

- Bonfield W., Li C.H., *J. Appl. Physiol.*, 1966, 36, 3181; 37, 869.
 Elftman H., *Medical Physics*, I, 1944, Year Book, Chicago, p. 1420.
 Houwink R., *Elasticity, Plasticity and Structure of Matter*, 1953, Herren, Washington.
 Jurist J. M., *Phys. Med. Biol.*, 1970, 15, 417; 427.
 King L., Lawton W.R., *Medical Physics*, II, 1950, Year Book, Chicago, p. 303.
 Persoz B., *Introduction à l'étude de la rhéologie*, 1966, Dunod, Paris.
 Sorenson S.A., Cameron J.R., *J. Bone Joint Surg.*, 1967, 49A, 481.

ANGELO DRIGO

ELASTICO TESSUTO

F. tissu élastique. - I. elastic tissue. - T. elastisches Gewebe. - S. tejido elástico.

S'intende per tessuto elastico una varietà di connettivo in cui prevalgono le fibre elastiche rispetto alle collagene e alle reticolari. Tali fibre, a differenza di quelle collagene (v.), non presentano una manifesta struttura fibrillare interna e sono caratterizzate dalla proprietà di lasciarsi agevolmente distendere per riprendere poi, rapidamente, la primitiva forma e lunghezza. Di spessore variabile da frazioni di μ a vari μ , possono formare fasci, reti, strati membranosi, e conferiscono al tessuto un naturale colore giallastro.

Esempi di tipico t. e. sono i *legamenti gialli delle vertebre* e altri analoghi (ad es. il legamento nucale dei bovini) nei quali fibre elastiche grossolane decorrono parallelamente scambiandosi rami obliqui.

Fibre elastiche fitte e parallele caratterizzano pure il connettivo delle *corde vocali*, continuandosi, all'estremo anteriore di queste, in un intreccio nodulare riconoscibile come *macchia gialla* nell'immagine laringoscopica.

Tipiche delle pareti delle arterie sono le *membrane elastiche* disposte concentricamente al lume, ondulate e fenestrate.

Una *membrana limitante interna* (fig. 1) si trova nell'intima delle arterie in genere. Le arterie di medio calibro, dette di tipo muscolare, presentano una seconda *membrana limitante esterna*, al confine tra media e avventizia. Nelle *grosse arterie*, dette di tipo elastico, l'intera *tunica media* è ricchissima di membrane elastiche (fig. 2) intercalate, in strati alterni, da cellule muscolari.

La microscopia elettronica ha dimostrato che queste cellule non sono semplicemente interposte tra lamine elastiche contigue, ma s'inseriscono ad esse mediante pedicelli. Pertanto, col loro tono, esse mantengono ondulate le mem-

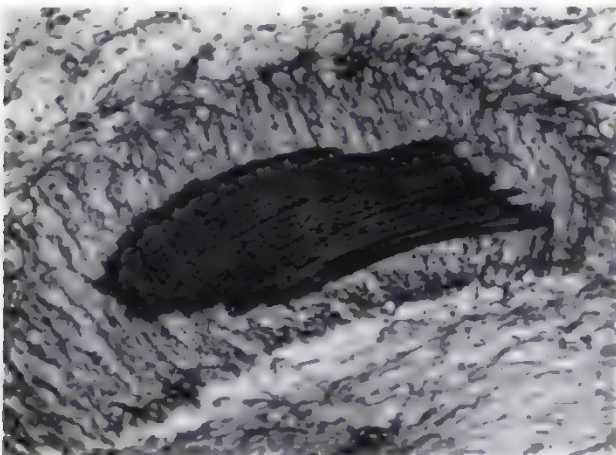


Fig. 1. Membrane e fibre elastiche nella parete di una piccola arteria (arteria dell'ilo ovarico: sezione tangenziale alla membrana elastica interna). Colorazione con orceina secondo Unna-Tänzer-Livini; ca. 750 \times .

brane stesse, realizzando un sistema misto di resistenza muscolare ed elastica atto ad ammortizzare sbalzi pressori di varia entità. A questo scopo provvederebbero, per pressioni meno elevate, le cellule col loro diverso grado di contrazione, mentre per pressioni più elevate entrerebbe in gioco la reazione elastica delle membrane distese.

Sempre nella parete delle arterie, cellule contrattili e

Fig. 2. Fibre elastiche della parete di un'arteria di tipo elastico (carotide umana). Colorazione con orceina; ca. 100 \times .

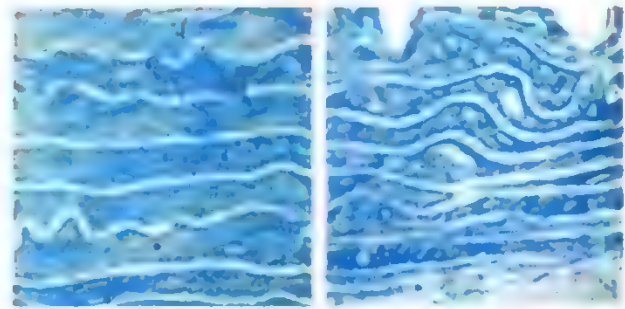
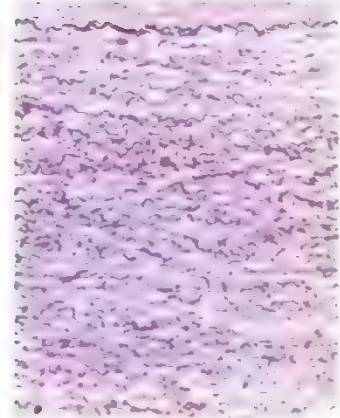


Fig. 3. Colorazione con Alcian blu dei mucopolisaccaridi acidi della parete dell'aorta. A sinistra: ratio normale; a destra: ratio laticrico. Negative le lamine elastiche. 375 \times . (Originale dell'A.).

lamine elastiche sono comprese in una massa amorfa mucopolisaccaridica acida, dimostrabile coi metodi istochimici adatti (fig. 3) e risolta in varie frazioni mediante enzimi e prove elettroforetiche (Kirk, 1959).

Ricca di fibre elastiche, immerse in un tipico, abbondante, condromucoide, è la *cartilagine elastica*, che nell'uomo forma lo scheletro del padiglione dell'orecchio e della tuba uditiva, l'epiglottide, i processi vocali delle cartilagini aritenoidi, le cartilagini laringee minori, etc.

Fibre elastiche in varia quantità, senza costituire un vero e proprio t. e., si trovano nel connettivo della maggior parte degli organi, specie di quelli, come la cute e i polmoni, nella cui funzione l'elasticità ha parte importante.

Le *fibre elastiche* appaiono rifrangenti a luce ordinaria, debolmente fluorescenti a luce U. V., birifrangenti a luce polarizzata se osservate in stato di tensione.

Questa birifrangenza — uniasse positiva — che si smorza nelle fibre rilasciate, ha suggerito l'esistenza, nel materiale elastico, di microstrutture filamentose orientabili in modo parallelo per effetto della tensione.

Al microscopio elettronico furono riconosciuti, nelle fibre elastiche, filamenti elementari di 100-200 Å, privi di struttura periodica (Lansing, 1952; Hall e coll., 1955).

Dal punto di vista chimico, da lungo tempo è nota la scarsa reattività del materiale elastico che, infatti, mal si colora coi comuni metodi istologici, ma in modo elettivo con alcune colorazioni di difficile interpretazione (orceina di Unna, fucsinresorcina di Weigert, ematossilina di Verhoeff). È molto resistente ai solventi, all'ebollizione, agli acidi e alcali. Di ciò si approfitta in clinica per l'accentramento di processi distruttivi del polmone, in seguito ai

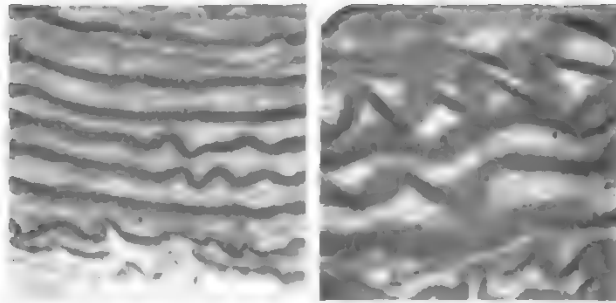


Fig. 4. Colorazione con aldeide-fucsina delle lamine elastiche dell'aorta. A sinistra: ratto normale; a destra: ratto latirico. 375 x. (Originale dell'A.).

quali compaiono nell'espettorato frammenti elastici, che neppure il trattamento in alcali a caldo può dissolvere.

Il t. e. resiste a enzimi proteolitici come la tripsina purificata e la collagenasi, ma l'isolamento dal pancreas di un'elastasi (Balo e Banga, 1950) ha consentito a Lansing e coll. (1954) di studiare la composizione in aminoacidi della elastina (v.), proteina caratteristica delle fibre elastiche. Tali aminoacidi sono risultati ben diversi da quelli del collagene.

Lansing e coll. (1952) hanno separato una notevole componente lipidica durante la digestione elastasica di vari t. e., componente indicata anche da metodi istochimici: in modo brillante da fluorocoloranti lipofili (Preto Parvis e coll., 1964) (fig. 5).

Il metabolismo del t. e. è oggetto di vivo interesse in relazione con le sue alterazioni tipiche dell'età avanzata e di varie condizioni patologiche e sperimentali (v. ELASTINA).

Prove autoradiografiche con aminoacidi marcati ne hanno dimostrato l'estrema lentezza, confermando lo scarso potere di rinnovamento e di riparazione delle formazioni elastiche (v. ad es. l'assenza di fibre elastiche nel tessuto di cicatrice).

Nel ricambio degradativo del t. e. è stata attribuita parte importante all'elastasi, che circolerebbe nel sangue e si troverebbe in quantità inferiore alla norma nel pancreas di soggetti arteriosclerotici (Balo e Banga, 1953).

Osservazioni istochimiche (Preto Parvis e coll., 1964) nel latirismo sperimentale (sindrome indotta da *Lathyrus odoratus* e suoi derivati, nella quale si ha perdita di coesione fino a rottura della parete arteriosa), dimostrando alterazioni della massa mucoide (fig. 3, a destra) e smembramento delle lamine elastiche (fig. 4, a destra) associato a modifiche del loro componente lipidico, hanno suggerito disturbi del metabolismo della componente amorfa glicolipidica inter- e intrafibrosa. Successive

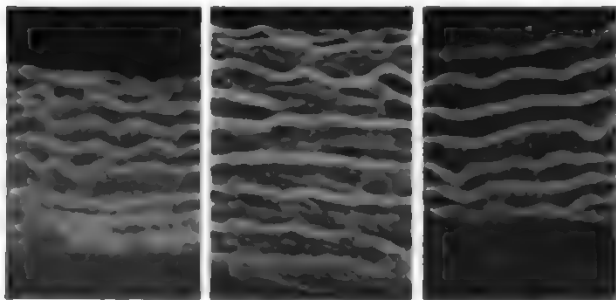


Fig. 5. Colorazione con fluorocoloranti lipofili della parete dell'aorta del ratto. A sinistra: 3-4,benzopirene; al centro: primulina; a destra: rodamina. Ca. 300 x. (Originale dell'A.).

indagini chiamano in causa nel latirismo un disguido nella sintesi dell'elastina, riproducibile in animali in carenza di Cu^{+} (Sandberg e coll., 1964).

La costituzione submicroscopica e chimica del t. e. è stata di nuovo approfondita con ricerche istogenetiche associanti la microscopia elettronica ai metodi della biochimica.

Quanto alla struttura submicroscopica, secondo Greenlee, Ross e Hartman (1966), microfibrille del diametro di 110 Å si formano nell'embrione alla superficie di cellule mesenchimali e qui si aggregano in fascetti entro i quali compare una massa amorfa indicata col nome di elastina. Risposte differenti di queste due componenti e del collagene alle colorazioni con piombo, acetato di uranile, ac. fosfotungstico, furono dimostrate al microscopio elettronico.

Quanto alla composizione chimica, essa fu studiata sul materiale estratto dal legamento nucale di feti di bovino, materiale che, al microscopio elettronico, dimostrava pure una parte microfibrillare e una amorfa.

Il componente microfibrillare venne quindi rimosso mediante enzimi proteolitici e riduzione dei legami disolfuri e risultò ricco di aminoacidi idrofili acidi (ac. aspartico e glutammico), pur contenendo anche aminoacidi idrofili basici e neutri e cistina.

Il componente amorfo risultò invece ricco di aminoacidi non polari, idrofobi (alanina, valina, etc.) responsabili della sua scarsa solubilità, ma anche di aminoacidi polari basici (lisina, etc.). In questa frazione si trovarono pure desmosina e isodesmosina, aminoacidi scoperti da Partridge (1962), ai quali si attribuisce il compito di legare con ponti trasversali le molecole allungate dell'elastina. Nella formazione di tali ponti avrebbero parte determinante gruppi aldeidici, segnalati infatti nelle fibre elastiche dai relativi metodi istochimici (uso diretto del reattivo di Schiff; aldeide-fucsina [fig. 4]).

Per quanto riguarda la natura delle cellule atte a sintetizzare l'elastina, nuove conoscenze sono state raggiunte col metodo autoradiografico. Somministrando glicina marcata a ratti in accrescimento è stata infatti dimostrata la sua utilizzazione nella produzione del t. e., da parte non solo di elementi mesenchimali, ma anche delle cellule muscolari lisce delle pareti delle arterie.

Questo dato confermerebbe, sul piano istogenetico, l'intimo nesso già rilevato sul piano morfologico e funzionale tra componente contrattile ed elastica in seno alle pareti arteriose.

Per maggiori dettagli sul metabolismo e ruolo fisiologico del t. e. si rimanda alla voce ELASTINA.

Bibliografia

- Balo J., Banga I., *Biochem. J.*, 1950, **46**, 384.
 Balo J., Banga I., *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.*, 1953, **4**, 187.
 Greenlee K. T., Ross R., Hartman L. J., *J. Cell Biol.*, 1966, **30**, 1.
 Hall D., *International Reviews of Connective Tissue Research*, 1963, Academic Press, New York.
 Hall D. A., Reed R., Turnbridge R. E., *Exp. Cell Res.*, 1955, **8**, 35.
 Kirk J. E., in Lansing A. I., *The Arterial Wall*, 1959, Williams & Wilkins, Baltimore.
 Lansing A. I. et al., *Anat. Rec.*, 1952, **114**, 555.
 Lansing A. I., *The Arterial Wall*, 1959, Williams & Wilkins, Baltimore.
 Partridge S. M., *Advances Protein Chem.*, 1962, **17**, 227.
 Preto Parvis V., Martinesi L., Gori A., *Chir. Pat. Sper.*, 1964, **12**, 337.
 Ross R., Bornstein P., *J. Cell Biol.*, 1969, **40**, 366.
 Sandberg L. B., Weissman N., Smith D. W., *Biochemistry*, 1964, **8**, 7.

VITTORIA PRETO PARVIS

ELASTINA

F. *élastine*. - I. *elastin*. - T. *Elastin*. - S. *elastina*.

Struttura e composizione chimica

La sostanza elastica appare organizzata in fibre di spessore variabile fra i 4 e i 6 µ (ad es. legamento nucale dei bovini)

o in lamine fenestrate originatesi da un accollamento delle fibre (arterie). È di aspetto leggermente giallognolo, fluorescente alla luce ultravioletta, isotropa in condizioni di riposo ma birfrangente sotto stiro. Presenta un'affinità relativamente specifica per i coloranti fenolici (orceina-resorcina-fucsina) che peraltro, quando possono formare ponti idrogeno con il substrato, colorano anche altre proteine, come ad es. il collagene (v.) denaturato e in special modo quello termicamente contratto. V. ELASTICO TESSUTO.

La sostanza elastica risulta composta di una *glicoproteina* (3-4%) autoclave-resistente e alcali-labile, e di una proteina, l'*elastina* (96-97%), resistente all'autoclave e al trattamento alcalino a caldo (NaOH 0,1 N, a 98 °C per oltre 2 h).

Quest'ultima, nei preparati ombreggiati, appare sotto forma di filamenti, 30-40 Å di spessore, intrecciati e at-

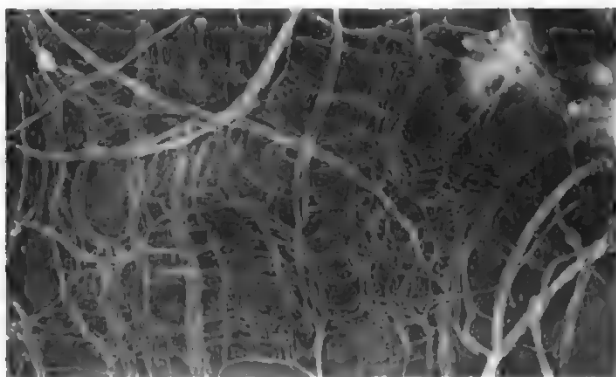


Fig. 1. E. estratta con alcali a caldo dal legamento nucale. Ultrasonicazione e ombreggio con cromo-palladio. Complesso reticolato di filamenti, privi di periodicità assiale, di ca. 30-40 Å, con un'orientamento che ricalca quello delle fibre microscopiche. (Gotte e Serafini-Fracassini).

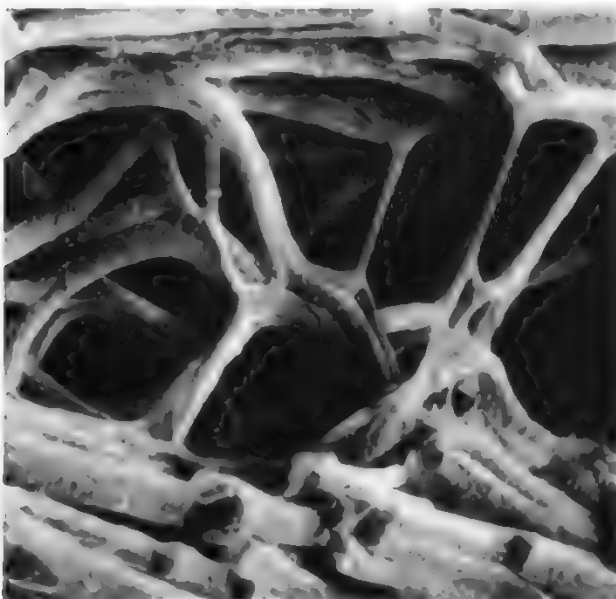


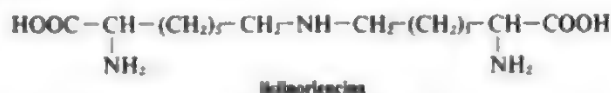
Fig. 2. Microscopia elettronica a scansione di sezione longitudinale di legamento nucale trattato in autoclave. Le fibre elastiche sono a decorso prevalentemente longitudinale. Alcune più sottili, perché tese durante l'allestimento del campione, assumono un decorso più o meno trasversale. (Gotte, Mammi e Pezzin, 1972).

torcigliati in una rete tridimensionale nella quale è tuttavia riconoscibile, almeno nei campioni di e. del legamento nucale, una loro orientazione preferenziale coincidente con quella delle fibre più grosse, come si osserva nei preparati allestiti per l'indagine al microscopio elettronico a scansione (figg. 1 e 2).

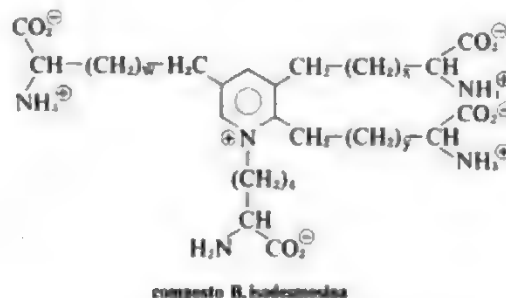
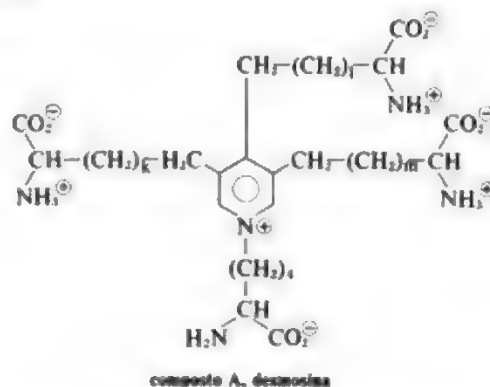
La glicoproteina, verosimilmente posta fra i filamenti e anche tutt'attorno alle fibre, per la sua alta idrofilia, favorisce la penetrazione del solvente fra le catene polipeptidiche della macromolecola, condizione necessaria perché quest'ultima espliciti correttamente la propria funzione elastica. È composta da zuccheri neutri, aminati e acidi (sialico ma non uronici) e da aminoacidi polari (specie ac. aspartico e ac. glutammico) che rappresentano ca. il 40% del totale.

L'e., costituita per ca. il 90% da aminoacidi neutri (glicina 27%, alanina 23%, valina 18%, prolina 15,2%), contiene pure una quantità piccola ma costante di idrossiprolina (1,5%).

Dall'e. sono stati recentemente isolati tre nuovi composti che fungono da legami covalenti intercatenari: la lisilnorleucina



la desmosina e la isodesmosina, isomeri con al centro un anello piridinico (massimo di assorbimento a 275 mμ) da cui si staccano quattro catene, portanti all'estremità gruppi aminici e carbossilici, a cui possono legarsi fino a quattro catene polipeptidiche (legame trasverso tetrafunzionale).



In condizioni di stiro (fino al 200%) la molecola non raggiunge mai un ordinamento cristallino ma solo una orientazione delle catene rilevata dalla comparsa della birifrangenza e dalla variazione dei quadri diffrattografici a raggi X (fig. 3).

Le osservazioni diffrattografiche, pur non avendo offerto alcuna precisa indicazione sulla conformazione della macromolecola, hanno tuttavia escluso la presenza di un'elica tripla

TAB. I. COMPOSIZIONE AMINOACIDICA DELL'ELASTINA DI AORTA UMANA*

(valori espressi in g di aminoacidi per 100 g di proteina secca e priva di ceneri)

Aminoacidi	Aorta normale (20-30 anni)	Aorta senile (oltre 60 anni)
idrossiprolina	1,28	1,30
ac. aspartico	0,81	1,31
treonina	1,53	1,39
serina	0,97	0,94
ac. glutammico	2,60	3,44
prolina	12,2	12,1
glicina	20,65	20,25
alanina	17,1	16,8
valina	15,50	15,3
metionina	0,14	0,4
isoleucina	3,07	2,97
leucina	7,40	7,66
tirosina	3,54	3,61
fenilalanina	3,7	3,49
lisina	0,8	0,8
istidina	0,13	0,31
arginina	1,33	1,55
triptofano	—	—
desmosina	0,76	0,75
isodesmosina	0,54	0,58

* Materiale estratto con NaOH 0,1N, a 98 °C (Serafini-Fracassini A., Tristram G. R.).

e quindi ogni possibilità di includere questa proteina nella famiglia del collagene.

Indagini recenti di dicroismo circolare, condotte su frazioni polipeptidiche (p. m. ≈ 60.000), isolate con gel-filtrazione, cromatografia su colonna e elettroforesi discontinua, da prodotti di degradazione enzimatica e ossalica dell'e., hanno messo in evidenza la presenza di regioni ordinate (α -elica), anche se non molto estese (15%), alternate ad altre prevalenti amiche (85%). La presenza delle stesse regioni ordinate è stata successivamente dimostrata anche nella proteina nativa (Mammi *et al.*).

Biosintesi

I precursori solubili dell'e. (proelastina) vengono elaborati con modalità, fino ad oggi sconosciute, dal fibroblasto e, nella parete aortica, anche dalle cellule muscolari lisce. Una volta escreti nel *medium* extracellulare vengono riuniti da legami trasversali covalenti (desmosine e lisilnorleucina) che li trasformano in strutture fibrillari insolubili.



Fig. 3. Quadri diffrattografici dell'e. A sinistra: e. essiccata. Sono visibili le diffrazioni anulari a 8,9 e 4,4 Å. A destra: e. stirata del 100% e poi essiccata. Rinforzo equatoriale delle diffrazioni a 8,9 e 4,4 Å. (Da Gotte, Mammi e Pezzin, 1968).

Per la formazione delle desmosine è richiesta una deaminazione ossidativa nei confronti del C₂ del terminale lisinico di tre catene polipeptidiche, ognuno dei quali diventa una semialdeide dell'ac. α -aminoadipico. Le tre catene, in opportuna conformazione sterica, si giustappongono ad una quarta catena polipeptidica con un terminale lisinico immodificato, con cui, per un processo di ciclizzazione, formano l'anello piridinico.

Se manca la deaminazione ossidativa, catalizzata da una monossidasi rame-dipendente e la cui attività è inibita da agenti latirogeni quali il β -aminoacetonitrile (BAL), come è stato provato in pulcini o maiali alimentati con diete carenti di rame o trattati con il BAL, l'e. che si forma è molto più solubile nei comuni reagenti ed ha un contenuto di lisina 3 o 4 volte maggiore dei controlli. Venendo in tali condizioni impedita, più o meno completamente, la formazione delle desmosine, risulta deficiente la conversione dell'e. solubile in e. fibrillare, fatto questo che comporta una dilatazione progressiva a carico dell'aorta, spesso esitante in una sua rottura, analogamente a quanto si osserva nella medionecrosi della patologia umana.

Pure la formazione della lisilnorleucina richiede la deaminazione ossidativa del C₂ di una lisina terminale, che in questo caso si unisce al terminale leucico di una catena polipeptidica adiacente con il quale forma una base di Schiff, che viene successivamente ridotta. Poiché l'insolubilità delle fibrille collagene dipende pure dalla formazione di legami risultanti dalla condensazione di due semialdeidi dell'ac. α -semiadipico (v. COLLAGENE), è evidente l'importanza che le monoaminossidasi hanno nella formazione delle proteine fibrose extracellulari.

Metabolismo

Esperimenti con radioisotopi hanno dimostrato che il *turnover* dell'e. è estremamente lento, si da giustificare, almeno in parte, l'opinione degli AA. per i quali l'e., una volta depositata, rimane tale per tutta la vita. Questa opinione, almeno per quanto attiene all'e. umana, è tuttavia contraddetta da molteplici osservazioni fornite dalla patologia umana e sperimentale.

La perdita, talvolta assai vistosa, dell'elasticità da parte dell'e. senile nelle arterie, nei polmoni enfisematosi, nella cute, etc., associata, anche se non obbligatoriamente, alla mineralizzazione, e la frammentazione delle lamine elastiche accompagnata, specie nell'aorta, da una diminuzione, in valori assoluti, del suo contenuto, stanno ad indicare che l'e. può soggiacere, durante la senescenza e ancor più in circostanze patologiche, a rimaneggiamenti strutturali che, sul piano molecolare, sono solo in minima parte conosciuti.

L'incremento dei gruppi $-\text{NH}_2$ terminali ($0,8 \text{ moli}/1 \cdot 10^3 \text{ g}$ di e. aortica umana normale contro $2-2,5/1 \cdot 10^3 \text{ g}$ di e. aortica umana senile più o meno mineralizzata) unitamente alla presenza nelle urine di peptidi contenenti desmosina, e quindi di sicura provenienza elastinica, dimostra come la proteina, specie quella della parete arteriosa, sia suscettibile di essere degradata più o meno estesamente.

Nella degradazione sono verosimilmente interessate delle endopeptidasi lisosomiali, dotate di attività elastasica o simil-elastasica, quali quelle trovate nei polimorfonucleati e in cellule embrionali coltivate in vitro con l'e., con una sequenza operativa che potrebbe ricalcare quella subita dall'e. bovina impiantata in regioni diverse del ratto (peritoneo, derma della zampa, etc.).

Degradazioni più o meno estese, accompagnate a distruzione di aminoacidi e a formazione di nuovi legami reunienti terminali delle catene polipeptidiche alterate, possono però risultare anche dall'azione di radicali liberi, specie perossidi, il cui accumulo è subordinato ad una carenza locale o generale di fattori antiossidanti (tocoferoli), condizione che facilita altresì la condensazione di acidi grassi polimerizzati con l'e. che assume perciò una pigmentazione giallo-bruna.

La diminuzione più o meno marcata dell'estensibilità è invece dovuta al formarsi di nuovi legami trasversali intercatenari nell'ambito della stessa macromolecola o fra questa e la glicoproteina (v. sotto).

Per quanto infine concerne la sequenza di eventi biochimici

che condizionano la mineralizzazione dell'e. vasale, scarse e in parte contraddittorie sono le informazioni. È certo tuttavia che, accanto a variazioni locali di pH (alcalosi), a depolimerizzazione e desolfatazione dei proteoglicani, un ruolo importante, se non decisivo, nella deposizione dell'apatite sulla sostanza elastica, è svolto dall'affinità particolare che l'e. presenta per il Ca.

Ruolo fisiologico

L'e. dei mammiferi e la resilina degli insetti sono i soli due elastomeri del regno animale capaci, come pochi altri polimeri a temperatura ambiente, di stirarsi rapidamente sotto carico, di raggiungere allungamenti fino al 200% e oltre e di ritornare pure rapidamente alle condizioni di partenza non appena sia stato rimosso il carico.

Queste proprietà sono dovute allo scarso numero di legami posti fra le catene polipeptidiche. Ciò vale per la quota prevalente della macromolecola ad eccezione delle regioni ordinate che, non essendo molto estese (ca. 15%), non incidono in maniera determinante sulle proprietà termoeastiche della molecola nel suo insieme.

I segmenti di catene posti fra due legami trasversali adiacenti, composti da 60-80 aminoacidi, assumono in condizioni di equilibrio, una conformazione disordinata, a gomito, la più probabile da un punto di vista statistico e tale da consentire al sistema la massima entropia. Sotto carico assumono una conformazione più ordinata come lo dimostra, nei campioni stirati del 100%, la comparsa della birifrangenza e delle figure di diffrazione. Rimosso il carico, i legami trasversali, che in tensione impediscono lo slittamento eccessivo delle catene polipeptidiche, assicurano alla molecola la possibilità di riguadagnare la posizione iniziale (*elasticità entropica*).

Queste proprietà sono del tutto sovrapponibili a quelle delle gomme vulcanizzate che si ottengono da quelle naturali termoplastiche mediante l'introduzione di un numero discreto di legami trasversali. Mentre le lunghe catene carboniose delle gomme si estendono senza richiedere la presenza di alcun solvente (sistemi dotati di autolubrificazione), nel caso dell'e. la presenza di un solvente polare ad alta costante dielettrica è obbligatorio, perché, solvatando i gruppi polari della molecola, consente libertà di movimento ai segmenti di catena interposti fra due legami trasversali covalenti. Infatti qualora il solvente diminuisca o venga addirittura a mancare, fra le catene polipeptidiche ravvicinate si formano legami secondari che conferiscono alla proteina una struttura vetrosa e pertanto inestensibile.

Il confronto fra le curve tensione-allungamento di strisce di legamento nucale contenenti o meno collagene dimostra come *in vivo* la presenza del collagene condizioni il comportamento elastico (v. ELASTICITÀ) dell'e., che con lo stesso è sempre commista. Mentre fino ad estensioni pari al 70% della lunghezza iniziale le curve dei due rispettivi campioni non mostrano differenza alcuna, oltre tale valore è necessario applicare carichi cospicui per ottenere in quelli contenenti collagene allungamenti anche assai modesti. Ciò significa che, raggiunto questo valore critico, le fibre collagene si tendono, impedendo, per la loro natura paracristallina, ogni ulteriore allungamento dell'e. che invece, in loro assenza, risulta possibile.

Nelle arterie del segmento di ampliazione sistolica, oltre che dal collagene, l'e. è controllata anche dal muscolo liscio e ciò grazie alla continuità strutturale fra le miocellule e le lamine elastiche (ponte muscolo-elastico del Benninghoff). Variazioni del tono muscolare possono pertanto graduarne l'estensibilità anche per valori di allungamento entro i quali è ancora assente ogni interferenza da parte del collagene.

Bibliografia

Franzblau C. B., Faris R. W. *et al.*, in Balazs E. A. ed., *Chemistry and Molecular Biology of the Intercellular Matrix*, 1970, Academic Press, London, New York, p. 617.

Gotte L., Mammi M., Pezzin G., in Crewther W. G. ed., *Symposium on Fibrous Proteins*, 1968, Butterworths, Australia, p. 236.
Gotte L., Serafini-Fracassini A., *J. Atheroscler. Res.*, 1963, 3, 247.
Gotte L., Serafini-Fracassini A., Moret V., *J. Atheroscler. Res.*, 1963, 3, 244.
Gotte L., Stern P. *et al.*, *Biochem. J.*, 1963, 87, 344.
Gotte L., Mammi M., Pezzin G., *Conn. Tissue Res.*, 1972, 1, 61.
Mammi M., Gotte L., Pezzin G., *Nature*, 1970, 225, 380.
Molinari-Tosatti M. P., Gotte L., Moret V., *Calcif. Tissue Res.*, 1970, 1971, 6, 329.
Moret V., Serafini-Fracassini A., Gotte L., *J. Atheroscler. Res.*, 1964, 4, 184.
Papajannis S. P., Spina M., Gotte L., *Arch. Path.*, 1970, 89, 434.
Partridge S. M., *Biochimie et physiologie du tissu conjonctif*, 1965, Comte, Lyon, p. 121.
Serafini-Fracassini A., Tristram G. R., *Biochimie et physiologie du tissu conjonctif*, 1965, Comte, Lyon, p. 131.
Thomas J., Elsdon D. F., Partridge S. M., *Nature*, 1963, 200, 651.
Volpin D., Ciferri A., *Nature*, 1970, 225, 382.

LORENZO GOTTE

ELASTOIDOSI NODULARE A CISTI E COMEDONI:

V. FAVRE E RACOUCHOT, MALATTIA DI.

ELASTOMA PAPILLARE PERFORANTE: V. LUTZ-

MIESCHER, MALATTIA DI.

ELASTOMERI: V. POLIMERI.

ELEFANTIASI

F. *éléphantiasis*. - I. *elephantiasis*; *pachydermia*. - T. *Elephantiasis*. - S. *elefantiasis*; *pauquidermia*; *morbus herculeus*.

Definizione

L'elefantiasi è una condizione caratterizzata da ispessimento cutaneo distrettuale per cause varie, che riconosce come substrato comune a tutte le forme l'estrema riduzione della circolazione linfatica; si tratta quindi di un edema linfatico (linfedema), che interessa cute e sottocutaneo, cioè i tegumenti nella loro totalità.

La localizzazione più frequente è agli arti inferiori; ma sono colpiti anche gli arti superiori, i genitali, talora la faccia (soprattutto labbra e padiglioni auricolari).

Fisiopatologia

Per spiegarsi la costituzione del linfedema occorre tener presente che a livello del letto capillare dal sangue passano, oltre ad acqua ed elettroliti, anche minime quantità di proteine, che non rientrano nel sistema venoso, bensì vengono convogliate alla circolazione generale dalla linfa, attraverso una rete capillare dermica che si scarica in una rete sottocutanea; questa a sua volta dà origine a collettori soprafasiali muniti di valvole, che seguono il decorso delle grandi vene superficiali. Il deflusso della linfa nei vasi linfatici è assicurato dalla pressione negativa esistente in essi (da -2 a -10 mmHg), dalle contrazioni muscolari e dall'attività delle pareti vasali, munite oltre che di valvole anche di una tonaca muscolare. Se esiste un ostacolo al deflusso linfatico, il liquido interstiziale si arricchisce gradualmente di proteine (fino al 4-6%), che per azione oncotica trattengono liquidi negli spazi intercellulari (edema semplice). Si assiste poi alla elaborazione di questi materiali proteici da parte di fibroblasti che invadono rapidamente l'interstizio, determinando una fibrosi progressiva e l'irreversibilità dell'edema: questo, inizialmente piuttosto molle, diviene caratteristicamente duro, con assenza del fenomeno della fovea.

Gli edemi (v. EDEMA) da ritenzione idrosalina, da stasi (per aumentata pressione idrostatica: insufficienza di cir-

colo, tromboflebiti, stato varicoso), da ipoproteinemia (per diminuzione della pressione oncotica: nefropatie proteinuriche, stati di grave deperimento, ustioni, etc.), quelli infiammatori, sono invece molli e reversibili, in quanto mancano l'accumulo proteico e la conseguente organizzazione in tessuto fibroso; tali edemi, pur non essendo da soli sufficienti a determinare l'instaurarsi di uno stato elefantiasico, possono tuttavia far precipitare una insufficienza latente del sistema linfatico, sottoponendolo a maggior lavoro per l'eccesso di liquidi interstiziali da drenare (linfedema secondario).

Forme cliniche e sintomatologia

Le *e.* possono essere suddivise in due grandi gruppi: primitive e secondarie. Tra le primitive viene distinta l'*e.* familiare (tipo Milroy-Nonne-Meige) e quella idiopatica.

Nell'ambito delle *e.* familiari (v. TROFOEDEMA), caratterizzate dalla trasmissione ereditaria del tipo dominante incompleto senza prevalenza di un sesso sull'altro, sono riconosciute due forme: la congenita (tipo Nonne-Milroy), presente fin dalla nascita, interessa in genere un arto; la tardiva (tipo Meige) insorge nell'infanzia o durante la pubertà, è quasi sempre unilaterale, interessa prevalentemente gli arti inferiori, talvolta anche i superiori; caratteristici sono nel decorso dell'affezione gli episodi di edema angioneurotico.

L'*e. idiopatica (elephantiasis nostras)* colpisce in grande prevalenza il sesso femminile (nel rapporto di 8 : 1) in età relativamente giovane; si parla di una forma precoce, se l'insorgenza si ha prima dei 35 anni, e di una forma tardiva, dopo tale età. Nella massima parte dei casi la localizzazione è agli arti inferiori, che vengono colpiti in genere bilateralmente (fig. 1, *a sinistra*) anche se non contemporaneamente; seguono come frequenza la localizzazione ai genitali e quella all'arto superiore.

L'insorgenza è lenta, la causa per lo più misconosciuta (solo in alcuni casi vengono riferiti un trauma, un'infezione cutanea qualche settimana prima dell'apparire dell'edema, o ancora, questo compare nel corso di una gravidanza). L'edema è inizialmente molle, localizzato al collo del piede, e regredisce col riposo; in seguito si assiste al progressivo aumento di estensione e di consistenza del fenomeno, con interessamento anche della coscia. La cute diviene tesa,

anelastica, con atrofia degli annessi e comparsa di formazioni microvescicolari, talora verrucose e ipercheratosiche. Possono formarsi spesse pliche che ricadono sul ginocchio o sul piede (fig. 1, *al centro*), ricordando l'aspetto della cute dell'elefante (da cui il nome). Su questo quadro s'inseriscono episodi acuti di linfangite, erisipela, cellulite, tricotifosi, che determinano una ulteriore riduzione del drenaggio linfatico e conseguente aggravamento dell'edema. La comparsa di vere e proprie ulcerazioni cutanee è infrequente, mentre è facile osservare una vera e propria trasudazione di liquido sieroso giallastro, anche quando la cute non presenta evidenti soluzioni di continuità. L'evoluzione è lenta, con periodi di stasi, ma progressiva.

Lo studio della diffusione di sostanze coloranti iniettate nel derma e la linfografia hanno permesso di accertare che anche nelle *e.* cosiddette primitive esistono delle alterazioni del sistema linfatico; secondo Kinmonth queste consistono in: *a)* aplasia dei collettori linfatici, con riscontro di cisti linfatiche e vasi a fondo cieco: è il quadro più frequente nelle forme congenite; *b)* ipoplasia con riduzione di numero e di calibro dei linfatici; *c)* dilatazioni varicose dei collettori, con insufficienza valvolare e reflusso (spesso associate a malformazioni vascolari di tipo angiomatico); *d)* reflusso nel derma, dovuto a incontinenza dei linfatici che mettono in comunicazione il plesso dermico con quello sottocutaneo. Tali malformazioni possono essere variamente associate tra loro.

Le *e.* secondarie a loro volta riconoscono cause generali e cause locali.

Le cause generali più comuni sono lo scompenso di circolo, le nefropatie, le epatopatie, l'ipoproteinemia e le tossicosi gravidiche. L'edema interessa per solito gli arti inferiori, non risale mai oltre il ginocchio e non raggiunge l'entità e la consistenza che si osservano nelle *e.* primitive. In caso di nefropatie o tossicosi gravidiche può esservi interessamento delle estremità superiori e della faccia.

Le cause locali possono essere schematicamente indicate come segue.

a) Infiammatorie: linfangiti e linfadeniti da germi comuni (stafilo- e streptococchi); specifiche: tubercolari (con ulcerazioni cutanee a livello delle stazioni interessate), luetiche (rare, a partenza da una linfangite del pene), nella sporotricosi, linforeticulosi benigna, tularemia.



Fig. 1. *A sinistra*: *e.* idiopatica tardiva, a localizzazione bilaterale. *Al centro*: *e.* idiopatica unilaterale, con fenomeni infiammatori sovrapposti. *A destra*: *e.* dell'arto superiore conseguente a mastectomia radicale.



Fig. 2. *A sinistra*: e. secondaria a irradiazione delle stazioni linfatiche inguinali per linfosarcoma. *Al centro*: e. di un arto inferiore secondaria a neurofibromatosi. *A destra*: stesso caso della fig. 1, *a sinistra* dopo intervento di Charles.

b) Da ostacolo meccanico allo scarico linfatico:

infestione da filarie (v. FILARIASI): i vermi adulti si localizzano nei linfatici maggiori degli arti inferiori e dei genitali, determinando, anche per sovrapposti fenomeni infettivi, uno stato elefantiasico;

metastasi linfonodali diffuse, con blocco delle stazioni linfatiche della radice degli arti (inguine, ascella); è tipico in questo caso l'inizio dell'edema in sede prossimale e la progressiva diffusione centrifuga;

svuotamenti radicali: esempio comune è l'e. chirurgica dell'arto superiore dopo mastectomia radicale (fig. 1, *a destra*);

irradiazione di stazioni linfatiche, con fibrosi dei linfonodi (ad es. per linfosarcoma inguinale; fig. 2, *a sinistra*);

la stasi venosa, dovuta anch'essa a compressione, sclerosi da raggi o cicatriziale o a fenomeni tromboflebitici, incide pesantemente, per l'aumento del liquido interstiziale da drenare, sulla efficienza del sistema linfatico.

c) Congenite: briglie amniotiche; sindrome di Klippel-Trenaunay (angioma cavernoso diffuso dei vasi profondi di un arto, con associate fistole arterovenose e ipertrofia ossea); linfangiomi diffusi; neurofibromatosi (fig. 2, *al centro*).

Riassumendo, la classificazione delle e. può essere schematizzata nel seguente modo:

E. primitive	familiare	congenita (tipo Nonne-Milroy); tardiva (tipo Meige).
	idiopatica	precoc; tardiva.
E. secondarie	cause generali	cardiopatie, nefropatie, ipoproteinemia, tossicosi.
	cause locali	infiammatorie; da ostacoli meccanici; da anomalie congenite.

Anatomia patologica

Le lesioni macro- e microscopiche sono comuni a tutte le forme: la cute si presenta notevolmente ispessita nella sua componente dermica (mentre l'epidermide è spesso assottigliata e atrofica, con pigmentazione e ipercheratosi); il sottocutaneo aumentato

enormemente di spessore, pallido, succulento, con spessi tralci fibrosi. A livello della fascia le alterazioni si arrestano.

Microscopicamente si osserva frammentazione delle fibre elastiche, ispessimento dei vasi dermici e sottocutanei, con infiltrati infiammatori perivascolari, riduzione ed atrofia degli annessi, acantosi.

Trattamento

Al trattamento medico e conservativo deve essere attribuita la massima importanza non solo nelle e. da malattie generali (cardiopatie, nefropatie), ma anche nelle forme apparentemente meno suscettibili di miglioramento. Anche se la regressione completa dell'edema è raggiungibile solo in fase iniziale (prima che la proliferazione fibroblastica abbia portato all'edema duro), è però possibile mantenere il quadro clinico stazionario anche per lunghi periodi, con la rigorosa applicazione di misure dietetiche (restrizione dell'apporto di NaCl e di liquidi), somministrazione di diuretici e soprattutto facendo largo ricorso al drenaggio posturale degli arti colpiti e alle fasciature elastiche compressive. Andranno prevenuti o stroncati sul nascere quegli episodi infiammatori, anche modesti, che tanta parte hanno nella evoluzione dell'e.

Il trattamento chirurgico trova indicazione nei casi avanzati, quando l'impotenza funzionale o fenomeni infettivi ricorrenti non lascino altra possibilità.

In base alle finalità che si propongono, gli interventi possono essere così suddivisi:

1) drenaggio verso regioni sane vicine: a) per mezzo di fili, tubi, etc.; b) per mezzo di lembi;

2) drenaggio verso i piani profondi: interventi di Kondoleon, Sistrunk, Thompson, etc.;

3) asportazione dei tessuti colpiti: a) del solo sottocutaneo: intervento secondo De Gaetano, Macey, etc.; b) di tutti i tegumenti, sostituiti da innesti dermoepidermici: intervento di Charles.

1a) Gli interventi di Handley, Walther e altri, consistenti nell'impianto di fili di seta o di tubi di gomma tra i tegumenti elefantiasici di un arto e le zone sane vicine, ideati per superare il blocco linfatico alla radice dell'arto, sono ormai abbandonati, perché di scarsa efficacia.

1b) Più utile è la trasposizione di un lembo piano o

tubulizzato da una regione sana, soprattutto nei casi di regioni inguinali o ascellari irradiate: si raggiunge il duplice scopo di sostituire la cute radiodermatica e di migliorare il drenaggio dell'arto.

2) Kondoleon (1912) propose di praticare sugli arti elefantiasici delle incisioni longitudinali, con escissione di una striscia di cute, sottocute e fascia sottostante, per mettere in comunicazione le logge muscolari, a circolazione linfatica indenne, coi tegumenti alterati. A questo principio s'ispirano anche gli interventi proposti successivamente da Sistrunk (1918) e da Thompson (1962), che inserisce un lembo di derma, per tutta la lunghezza dell'arto colpito, tra i muscoli sottostanti, attraverso una breccia praticata nella fascia.

3a) De Gaetano (1923), Homans (1936) e altri, seguendo il principio che la fibrosi del sottocutaneo è da considerare irreversibile, praticano l'exeresi, in uno o più tempi, di quasi tutto lo spessore del sottocutaneo, lasciando solo un sottile strato a contatto del derma. Tale intervento fornisce i migliori risultati estetici, ma è esposto, per la persistenza di strutture linfatiche patologiche nel derma profondo e nel sottocutaneo residuo, a recidive della e. Trova indicazione laddove non sia possibile praticare l'exeresi completa dei tegumenti (come ad es. alla coscia).

3b) Il metodo di Charles (1912), consistente nell'asportazione completa dei tegumenti (risparmiando solo la superficie plantare o quella palmare). È il più diffuso e fornisce i migliori risultati a distanza anche se esteticamente non è del tutto soddisfacente; viene eseguito con l'arto in elevazione reso ischemico con un manicotto compressivo; l'aponeurosi può essere asportata o risparmiata; sulle superfici così denudate si applicano innesti dermoepidermici sottili, prelevati da superfici sane o dai tegumenti da asportare. C'è in questo caso il pericolo di successive infezioni o di recidiva dell'e. se il prelievo, troppo profondo, include strutture dermiche alterate (fig. 2, a destra).

Sono essenziali le cure postoperatorie e l'adozione delle misure già descritte (dieta, riposo, bendaggio elastico).

Per le localizzazioni dell'e. ai genitali, l'exeresi con innesti liberi costituisce l'unica terapia efficace.

Bibliografia

- Ciarpella E., Palmisano P. A., *Recentia Med.*, 1968, suppl. 12, 3979.
 Converse J. M., *Reconstructive Plastic Surgery*, IV, 1964, Saunders, Philadelphia, p. 1840.
 Kinmonth J. B., Paylore G. W. et al., *Brit. J. Surg.*, 1957, 45, 1.
 Thompson N., *Plast. Reconstr. Surg.*, 1970, 45, 541.
 Tosatti E., *Arch. Atti Soc. Ital Chir.*, LXI Congr., I, EMES, p. 275.

ELIO CIARPELLA e VINCENZO PANTANO

ELEFANTIASI DA FILARIE: v. FILARIASI.

ELEMENTI CHIMICI

F. *éléments chimiques*. - I. *chemical elements*. - T. *chemische Elemente*. - S. *elementos químicos*.

SOMMARIO

Generalità (col. 871). - Sistema periodico (col. 872). - Cenni sulla struttura elettronica degli atomi (col. 877): Gli orbitali atomici.

Generalità

Le sostanze pure possono essere suddivise in due categorie: quelle che, mediante processi chimici, sono decomponibili in due o più sostanze semplici e quelle che non subiscono tale decomposizione. Le prime si chiamano *composti*, le ultime *elementi*. Così ad es. l'acqua è un composto formato

a partire dagli elementi idrogeno e ossigeno; l'alcol etilico è un composto formato a partire dagli elementi carbonio, ossigeno e idrogeno. È evidente pertanto che gli elementi hanno l'unità fondamentale (molecole, cella elementare del reticolo cristallino, etc.) costituita da « atomi » chimicamente tutti eguali, da atomi cioè aventi lo stesso numero di elettroni ovvero lo stesso numero di protoni (numero atomico). L'identificazione dei vari elementi e la determinazione della loro massa atomica rispetto ad un « riferimento » comune hanno costituito un grosso problema, complicato anche dal fatto che in diversi elementi gli atomi, pure avendo lo stesso numero atomico, differiscono per il numero di neutroni presenti nel nucleo, ovvero differiscono nella loro massa (isotopi). A tale proposito è stato introdotto il termine *nuclide* per designare una specie atomica composta da un determinato numero di protoni, o numero atomico, e un determinato numero di neutroni. I 21 elementi che in natura non hanno isotopi saranno mononuclidi, mentre gli elementi che esistono in diverse forme isotopiche saranno polinuclidi.

Poiché quindi l'80% degli elementi chimici che esistono in natura sono delle miscele isotopiche (molte delle quali anche variabili nella loro composizione) ne consegue che in teoria la loro massa atomica non può essere considerata come una costante, ovvero solo gli elementi mononuclidi sono caratterizzati da una massa unica e costante. Ai fini però della maggior parte dei problemi chimici e biologici le masse atomiche « medie » delle miscele isotopiche naturali si possono considerare come costanti. Per distinguere queste masse atomiche medie dalle masse atomiche dei singoli nuclidi, viene usato, per le prime, l'indicazione tradizionale del « peso atomico » (p. a.). Sono questi i pesi atomici relativi (riferiti cioè all'unità di massa pari ad 1/12 della massa atomica dell'isotopo ^{12}C) riportati più avanti nella tavola periodica degli elementi (tab. II).

Per quanto riguarda gli isotopi, ovvero i nuclidi, è necessario tener presente che per la caratterizzazione di un determinato nuclide non basta il nome oppure il simbolo oppure il numero atomico dell'elemento, ma occorre precisare anche il numero di neutroni contenuti nel nucleo. Se definiamo come numero di massa M la somma del numero Z di protoni e del numero N di neutroni ($M = Z + N$), un generico nuclide si simbolizza come segue:

${}_Z(\text{Simbolo})^M$ oppure ${}_Z^M(\text{Simbolo})$

Così, ad es., i vari isotopi dell'ossigeno si indicano con ^{16}O , ^{17}O e ^{18}O intendendo con ciò che i tre nuclidi sono costituiti ciascuno da 8 protoni, 8 elettroni e rispettivamente 8, 9 e 10 neutroni.

Sistema periodico

L'osservazione sperimentale che alcuni elementi diversi hanno proprietà chimiche e fisiche simili è stato il punto di partenza, sin dall'inizio del 1800, per una cosiddetta « classificazione » degli elementi chimici.

Infatti i primi tentativi per introdurre una *classificazione razionale* degli elementi risalgono a Lavoisier e alla sua scuola, con Guyton de Morveau, Fourcroy e Berthollet. Il primo distinse *elementi metalloidici* ed *elementi metallici*, distinzione accettata nel 1813 da Thénard, il quale riunì i *metalli* in 6 gruppi, in base al loro comportamento con l'acqua, alla loro ossidabilità all'aria, alla stabilità degli ossidi, disponendoli in ordine decrescente rispetto alla loro affinità con l'ossigeno.

Una classificazione empirica è quella che fece nel 1816 Ampère, dividendo gli elementi in *gasoliti*, che formano composti gassosi, *leucoliti*, i cui composti danno soluzioni incolori, e *crofcoliti*, che reagiscono con gli acidi formando soluzioni variamente colorate. Un tentativo più valido fu compiuto nel 1819 da Berzelius il quale, rifacendosi alle osservazioni della scuola

TAB. I. TAVOLA PERIODICA DI MENDELEJEFF PUBBLICATA IN INGLESE NEL 1871

Riga	Gruppo I — R ₂ O	Gruppo II — RO	Gruppo III — R ₂ O ₃	Gruppo IV RH ₄ RO ₂	Gruppo V RH ₃ R ₂ O ₃	Gruppo VI RH ₂ RO ₃	Gruppo VII RH R ₂ O ₇	Gruppo VIII — RO ₄
1	H = 1							
2	Li = 7	Be = 9,4	B = 11	C = 12	N = 14	O = 16	F = 19	
3	Na = 23	Mg = 24	Al = 27,3	Si = 28	P = 31	S = 32	Cl = 35,5	
4	K = 39	Ca = 40	— = 44	Ti = 48	V = 51	Cr = 52	Mn = 55	Fe = 56, Co = 59, Ni = 59, Cu = 63
5	(Cu = 63)	Zn = 65	— = 68	— = 72	As = 75	Se = 78	Br = 80	
6	Rb = 85	Sr = 87	?Yt = 88	Zr = 90	Nb = 94	Mo = 96	— = 100	Ru = 104, Rh = 104, Pd = 106, Ag = 108
7	(Ag = 108)	Cd = 112	In = 113	Sn = 118	Sb = 122	Te = 125	I = 127	
8	Cs = 133	Ba = 137	?Di = 138	?Ce = 140				
9								
10			?Er = 178	?La = 180	Ta = 182	W = 184		Os = 195, Ir = 197, Pt = 198, Au = 199
11	(Au = 199)	Hg = 200	Tl = 204	Pb = 207	Bi = 208			
12				Th = 231		U = 240		

Gli elementi indicati con il segno — erano allora sconosciuti (v. testo).

di Lavoisier, propose l'uso di *simboli* e introdusse il sistema di notazione con *formule ed equazioni chimiche*.

Nel 1825 Döbereiner, con l'introduzione delle *triadi*, fece il primo tentativo di una classificazione degli elementi in funzione dei pesi atomici. Egli osservò che, raggruppando gli elementi allora noti a tre a tre, in base ad un'analogia chimica, e ordinandoli secondo il peso atomico crescente, il peso atomico del-

l'elemento intermedio rappresentava la media tra i pesi atomici degli altri due elementi.

Dopo vari tentativi effettuati tra il 1850 e il 1863 ad opera di alcuni scienziati, Newlands (1863), sempre disponendo gli elementi secondo il peso atomico crescente, notò che si potevano ottenere gruppi di sette elementi, in modo che l'ottavo, a partire da uno dato, aveva proprietà analoghe al primo del

TAB. II. TAVOLA PERIODICA DEGLI ELEMENTI

NOTE

M: Metallo
G: Gas
L: Liquido
C: Conduttore
S: Semiconduttore
N: Non conduttore

Lelementi sono disposti in ordine di numero atomico crescente (Z).

TAB. III. CONFIGURAZIONE ELETTRONICA DEGLI ELEMENTI ALLO STATO FONDAMENTALE

Numero atomico	Simbolo	Configurazione elettronica	Numero atomico	Simbolo	Configurazione elettronica	Numero atomico	Simbolo	Configurazione elettronica
1	H	1s ¹	33	As	— 3d ¹⁰ 4s ² 4p ³	65	Tb	— 4f ⁹ 6s ²
2	He	1s ²	34	Se	— 3d ¹⁰ 4s ² 4p ⁴	66	Dy	— 4f ¹⁰ 6s ²
3	Li	[He]2s ¹	35	Br	— 3d ¹⁰ 4s ² 4p ⁵	67	Ho	— 4f ¹¹ 6s ²
4	Be	— 2s ²	36	Kr	— 3d ¹⁰ 4s ² 4p ⁶	68	Er	— 4f ¹² 6s ²
5	B	— 2s ² 2p ¹	37	Rb	[Kr]5s ¹	69	Tm	— 4f ¹³ 6s ²
6	C	— 2s ² 2p ²	38	Sr	— 5s ²	70	Yb	— 4f ¹⁴ 6s ²
7	N	— 2s ² 2p ³	39	Y	— 4d ¹ 5s ²	71	Lu	— 4f ¹⁴ 5d ¹ 6s ²
8	O	— 2s ² 2p ⁴	40	Zr	— 4d ² 5s ²	72	Hf	— 4f ¹⁴ 5d ² 6s ²
9	F	— 2s ² 2p ⁵	41	Nb	— 4d ⁴ 5s ¹	73	Ta	— 4f ¹⁴ 5d ³ 6s ²
10	Ne	— 2s ² 2p ⁶	42	Mo	— 4d ⁵ 5s ¹	74	W	— 4f ¹⁴ 5d ⁴ 6s ²
11	Na	[Ne]3s ¹	43	Tc	— 4d ⁵ 5s ²	75	Re	— 4f ¹⁴ 5d ⁵ 6s ²
12	Mg	— 3s ²	44	Ru	— 4d ⁷ 5s ¹	76	Os	— 4f ¹⁴ 5d ⁶ 6s ²
13	Al	— 3s ² 3p ¹	45	Rh	— 4d ⁸ 5s ¹	77	Ir	— 4f ¹⁴ 5d ⁷ 6s ²
14	Si	— 3s ² 3p ²	46	Pd	— 4d ¹⁰	78	Pt	— 4f ¹⁴ 5d ⁹ 6s ¹
15	P	— 3s ² 3p ³	47	Ag	— 4d ¹⁰ 5s ¹	79	Au	[(Xe)4f ¹⁴ 5d ¹⁰ 6s ¹]
16	S	— 3s ² 3p ⁴	48	Cd	— 4d ¹⁰ 5s ²	80	Hg	— 6s ²
17	Cl	— 3s ² 3p ⁵	49	In	— 4d ¹⁰ 5s ² 5p ¹	81	Tl	— 6s ² 6p ¹
18	Ar	— 3s ² 3p ⁶	50	Sn	— 4d ¹⁰ 5s ² 5p ²	82	Pb	— 6s ² 6p ²
19	K	[Ar]4s ¹	51	Sb	— 4d ¹⁰ 5s ² 5p ³	83	Bi	— 6s ² 6p ³
20	Ca	— 4s ²	52	Te	— 4d ¹⁰ 5s ² 5p ⁴	84	Po	— 6s ² 6p ⁴
21	Sc	— 3d ¹ 4s ²	53	I	— 4d ¹⁰ 5s ² 5p ⁵	85	At	— 6s ² 6p ⁵
22	Ti	— 3d ² 4s ²	54	Xe	— 4d ¹⁰ 5s ² 5p ⁶	86	Rn	— 6s ² 6p ⁶
23	V	— 3d ³ 4s ²	55	Cs	[Xe]6s ¹	87	Fr	[Rn]7s ¹
24	Cr	— 3d ⁵ 4s ¹	56	Ba	— 6s ²	88	Ra	— 7s ²
25	Mn	— 3d ⁵ 4s ²	57	La	— 5d ¹ 6s ²	89	Ac	— 6d ¹ 7s ²
26	Fe	— 3d ⁶ 4s ²	58	Ce	— 4f ¹ 5d ¹ 6s ²	90	Th	— 6d ² 7s ²
27	Co	— 3d ⁷ 4s ²	59	Pr	— 4f ² 6s ²	91	Pa	— 5f ² 6d ¹ 7s ²
28	Ni	— 3d ⁸ 4s ²	60	Nd	— 4f ⁴ 6s ²	92	U	— 5f ³ 6d ¹ 7s ²
29	Cu	— 3d ¹⁰ 4s ¹	61	Pm	— 4f ⁵ 6s ²	93	Np	— 5f ⁴ 6d ¹ 7s ²
30	Zn	— 3d ¹⁰ 4s ²	62	Sm	— 4f ⁶ 6s ²	94	Pu	— 5f ⁶ 7s ²
31	Ga	— 3d ¹⁰ 4s ² 4p ¹	63	Eu	— 4f ⁷ 6s ²	95	Am	— 5f ⁷ 7s ²
32	Ge	— 3d ¹⁰ 4s ² 4p ²	64	Gd	— 4f ⁷ 5d ¹ 6s ²	96	Cm	— 5f ⁶ 6d ¹ 7s ²

gruppo precedente. Nel 1865 egli enunciò la *legge delle ottave*, trascrivendo la prima tavola periodica.

Nel 1864 Lothar Meyer, nella sua opera classica « Teorie moderne della chimica », elaborata, per quanto riguarda la concezione atomica, sulla riforma di Cannizzaro, riprodusse una tabella di alcuni elementi disposti secondo i pesi atomici crescenti, osservando che quegli elementi che hanno press'a poco le stesse proprietà chimiche cadono nelle stesse colonne verticali, e, nel 1870, pubblicò una tavola completa degli elementi mettendo in evidenza la natura periodica delle proprietà degli elementi in funzione del peso atomico.

Un anno prima D. I. Mendeleeff aveva pubblicato nel « Giornale della Società fisico-chimica russa » una tavola analoga (tab. I), chiarendo maggiormente la ricorrenza periodica delle proprietà degli elementi in funzione del peso atomico.

La classificazione della Tavola periodica di Mendeleeff comprende 8 gruppi e 12 serie (*dispari e pari*). Le serie da 1 a 10 (escludendo l'idrogeno) formano 5 periodi; la serie 9, non presentando alcun elemento, venne abbandonata. Gli elementi di ogni gruppo hanno una marcata analogia nel comportamento chimico e un limite comune di combinazione (per l'O va da R₂O per il I gruppo a RO₃ per il gruppo VIII). Due elementi vicini dello stesso gruppo vengono detti *omologhi*, due elementi vicini della stessa serie *eterologhi*. Le lacune, che nella tavola sono segnate da lineette, stanno ad indicare elementi che al tempo di Mendeleeff erano ancora sconosciuti, ma dei quali egli stabilì il peso atomico facendo la media del peso atomico degli elementi vicini. Egli chiamò questi elementi dal nome dell'elemento che precede ciascuno di essi nel gruppo, con l'aggiunta del prefisso *eka-*. Così fu chiamato *eka-boro* l'elemento del III gruppo con p. a. 44 (scoperto poi nel 1879 da Nilson e chiamato *scandio*), *eka-alluminio* l'elemento di p. a. 70 (scoperto nel 1875 da Boisbaudran e da questi chiamato *gallio*), e così via. Queste idee, convalidate dall'esperienza, furono sviluppate da Mendeleeff

nei suoi « Principi di chimica », alla cui prima edizione (1868-69) tennero dietro molte altre, sempre accresciute dai risultati ottenuti con nuovi studi e ricerche. Nel sistema di Mendeleeff non mancavano tuttavia incertezze e imperfezioni: tali la posizione dell'*idrogeno*, quella dei metalli *rame, argento e oro*, considerati insieme ai metalli alcalini e posti da Mendeleeff anche nel gruppo VIII, per seguire il criterio di analogia. Irregolarità s'incontrano pure nei gruppi VI, VII, VIII, specie nei tipi di combinazione con l'ossigeno di elementi come il *cromo*, il *molibdeno*, l'*uranio*, il *manganese* e lo *iodio*. In seguito il Piccini chiarì cosa si deve intendere per forme limite di combinazione degli elementi, riuscendo a stabilire relazioni non deducibili senza la classificazione di Mendeleeff.

Dopo la scoperta dei *gas nobili* (zerovalenti), fatta nel 1895 da Rayleigh e Ramsay, e in seguito allo studio più approfondito degli elementi delle *terre rare*, si rese necessario introdurre modificazioni nella tabella di Mendeleeff. Nel 1902 Brauner propose una tavola in cui sono ridotte a 10 le serie degli elementi, escludendo la serie 9, di cui non fu possibile dimostrare l'esistenza, e raccogliendo nel gruppo IV gli elementi delle *terre rare* con peso atomico tra 140 e 173. In detta tavola figurano quattro caselle vuote che appartengono agli elementi di n. a. 43, 61, 85, 87. Il 43 corrisponde al *tecnizio* (simbolo: Tc), ottenuto nel 1937 da Perrier e F. Segré bombardando il molibdeno con deutoni e neutroni; il 61 al *promezio* (simbolo: Pm), ottenuto nel 1948 da Marinski e Glendenin bombardando il neodimio con neutroni; l'85 all'*astato* (simbolo: At), ottenuto da Corson, MacKenzie e Segré bombardando il bismuto con particelle α ; l'87 al *francio* (simbolo: Fr), scoperto nel 1947 da M. Perey.

L'attuale forma della tabella periodica è quella mostrata nella tab. II dove gli elementi sono ordinati secondo il numero atomico crescente e suddivisi in gruppi.

Il fatto che gli elementi dei diversi gruppi hanno proprietà chimicofisiche più o meno simili è legato alla struttura elettronica dei rispettivi atomi nel loro stato fondamentale.

Gli elementi riportati in tabella sono 103; di questi 92 sono naturali mentre gli altri sono stati prodotti artificialmente mediante bombardamento nucleare. Vogliamo qui riferire inoltre che negli ultimi anni sono stati preparati e identificati gli elementi 104 e 105. Prime evidenze dell'esistenza dell'elemento 104 furono ottenute nel 1964 da un gruppo di ricercatori russi diretti da G. N. Flerov. Successivamente, nel 1969, un gruppo di ricercatori capeggiato da A. Ghiorso (Berkeley, California), ha prodotto, mediante bombardamento dell'isotopo 249 del *californio*, due isotopi dell'elemento 104 chiamato *ekaafnio*. Nel 1970 lo stesso gruppo di ricercatori americani ha dato notizia della scoperta dell'elemento 105 chiamato *hahnium* in onore del fisico tedesco Otto Hahn.

Cenni sulla struttura elettronica degli atomi

Con l'applicazione della meccanica quantistica ai problemi della struttura atomica, l'idea deterministica introdotta da Bohr (elettroni che si muovono su orbite definite) cade e viene sostituita dalla visione tipicamente probabilistica propria della meccanica quantistica; la grandezza rilevante è, in questa descrizione, la probabilità di trovare l'elettrone in un dato elemento di volume intorno al nucleo. Questa informazione probabilistica si riceve dal quadrato di certe funzioni $\psi_{n,l}$ (funzioni d'onda elettroniche), che si ottengono dalla risoluzione dell'equazione d'onda, o equazione di Schroedinger, scritta per il sistema considerato.

Gli orbitali atomici

Nel caso più semplice dell'atomo d'idrogeno ciascuna funzione d'onda è definita da tre numeri quantici n, l, m_l che prendono il nome rispettivamente di numero quantico principale, orbitale e magnetico; ogni funzione ψ_{n,l,m_l} di questo tipo viene comunemente chiamata *orbitale atomico*. Se si introduce anche il numero quantico di spin m_s , le funzioni ψ_{n,l,m_l,m_s} vengono dette *spin-orbitali*.

Tenendo presente che la meccanica quantistica insegna che i numeri quantici n, l, m_l, m_s debbono soddisfare alle regole

$$n = 1, 2, 3, \dots$$

$$l = 0, 1, 2, \dots, n-1$$

$$m_l = l, l-1, l-2, \dots, 0, \dots, -l+2, -l+1, -l$$

$$m_s = +1/2, -1/2$$

è possibile dedurre in maniera empirica tutti i simbolismi usati per indicare le diverse funzioni ψ_{n,l,m_l,m_s} , quali ad es. le seguenti:

$$\psi_{1,0,0}; \psi_{2,0,0}; \psi_{2,1,0}; \psi_{2,1,1}; \psi_{2,1,-1}; \text{etc.}$$

L'energia dei diversi stati dell'atomo d'idrogeno, ossia l'energia corrispondente alle diverse situazioni descritte dalle funzioni ψ_{n,l,m_l} , dipende solamente dal valore del numero quantico principale n : l'energia aumenta, ossia diventa meno negativa (cioè diminuisce l'interazione tra nucleo ed elettrone) con l'aumentare di n . Comunemente le funzioni aventi $l = 0, 1, 2, \dots$ sono conosciute rispettivamente come orbitali (o stati) s, p, d, ... Ad es. un orbitale con $n = 2$ e $l = 0$ è un orbitale 2s; un altro con $n = 2$ e $l = 1$ è un orbitale 2p; un altro con $n = 1$ e $l = 0$ è un orbitale 1s; etc.

Per quanto riguarda gli atomi polielettronici, però, le interazioni tra gli elettroni fanno sì che l'energia dei diversi orbitali venga a dipendere, oltre che dal numero quantico n , anche da l . Infatti mentre per l'idrogeno si ha che l'energia degli orbitali aumenta secondo la sequenza

$$1s < 2s = 2p < 3s = 3p = 3d < 4s \dots$$

per gli atomi polielettronici l'energia degli orbitali diventa meno negativa nell'ordine seguente:

$$1s < 2s < 2p < 3s < 3p < 4s < 3d < 4p < 5s < 4d < 5p < 6s < 4f < 5d < 6p < 7s < 5f < 6d \dots$$

Per gli elementi con elevato numero atomico l'ordine della sequenza può modificarsi a causa di differenza nell'energia di repulsione interelettronica.

La conoscenza della sequenza «energetica» degli orbitali atomici è di particolare aiuto nella descrizione della struttura elettronica degli atomi. Infatti uno schema della struttura dello stato fondamentale di qualunque atomo si ottiene disponendo gli elettroni (tanti quanto è il valore della carica nucleare Z) negli orbitali a partire da quello a più bassa energia e soddisfacendo al principio di Pauli: «Un orbitale atomico può essere occupato solo da due elettroni aventi spin opposto». Ciò significa che l'orbitale 1s deve contenere due elettroni a spin opposto prima che un altro elettrone occupi l'orbitale 2s, e così via. Facciamo alcuni esempi:

1) la struttura elettronica dell'atomo di carbonio ($Z = 6$) nello stato fondamentale viene così indicata: $1s^2 2s^2 2p_x^1 2p_y^1$, intendendosi con ciò che l'orbitale 1s e l'orbitale 2s contengono ciascuno due elettroni, mentre gli orbitali $2p_x$ e $2p_y$ contengono un solo elettrone a spin parallelo. Questa è una conseguenza della regola di Hund: «Gli elettroni si distribuiscono in modo da occupare il maggior numero possibile di orbitali degeneri e di avere il maggior numero di spin paralleli» (gli orbitali $2p_x, 2p_y$ e $2p_z$ hanno la stessa energia e sono, per questo, detti *degeneri*).

2) l'atomo di ossigeno ($Z = 8$) ha la seguente struttura elettronica:

$$1s^2 2s^2 2p_x^2 2p_y^1 2p_z^1$$

3) l'atomo di elio ($Z = 2$): $1s^2$.

Anche gli stati eccitati possono essere egualmente descritti: la struttura elettronica $1s^2 2s^2 2p_x^1 3s^1$ può rappresentare un atomo di carbonio in uno stato ottenuto per «promozione» di un elettrone dall'orbitale 2p all'orbitale 3s.

Allora la struttura elettronica dello stato fondamentale degli atomi dei primi dieci elementi è:

Elemento	Z	Configurazione
H	1	$1s^1$
He	2	$(1s)^2$
Li	3	$(1s)^2(2s)^1$
Be	4	$(1s)^2(2s)^2$
B	5	$(1s)^2(2s)^2(2p_x)^1$
C	6	$(1s)^2(2s)^2(2p_x)^1(2p_y)^1$
N	7	$(1s)^2(2s)^2(2p_x)^1(2p_y)^1(2p_z)^1$
O	8	$(1s)^2(2s)^2(2p_x)^2(2p_y)^1(2p_z)^1$
F	9	$(1s)^2(2s)^2(2p_x)^2(2p_y)^2(2p_z)^1$
Ne	10	$(1s)^2(2s)^2(2p_x)^2(2p_y)^2(2p_z)^2$

Per semplicità si può usare una notazione più compatta indicando con p^4 la sequenza $(2p_x)^2(2p_y)^2(2p_z)^2$ e così via.

H	$1s^1$
He	$1s^2$
Li	$1s^2, 2s^1$
Be	$1s^2, 2s^2$
B	$1s^2, 2s^2, 2p^1$
C	$1s^2, 2s^2, 2p^2$
N	$1s^2, 2s^2, 2p^3$
O	$1s^2, 2s^2, 2p^4$
F	$1s^2, 2s^2, 2p^5$
Ne	$1s^2, 2s^2, 2p^6$

Considerando ancora la struttura elettronica dei successivi otto elementi

Na	$1s^2, 2s^2, 2p^6, 3s^1$
Mg	$1s^2, 2s^2, 2p^6, 3s^2$
Al	$1s^2, 2s^2, 2p^6, 3s^2, 3p^1$
Si	$1s^2, 2s^2, 2p^6, 3s^2, 3p^2$
P	$1s^2, 2s^2, 2p^6, 3s^2, 3p^3$
S	$\text{» } \text{» } \text{» } \text{» } 3p^4$
Cl	$\text{» } \text{» } \text{» } \text{» } 3p^5$
Ar	$\text{» } \text{» } \text{» } \text{» } 3p^6$

emerge, come causa principale delle relazioni periodiche osservate tra gli elementi, l'analogia configurazione degli elettroni

ELEMENTI CHIMICI

esterni o di valenza; infatti il Li e il Na hanno un solo elettrone esterno in un orbitale del tipo s, il Be e il Mg ne hanno due, e così via.

Continuando con gli elementi successivi al 18 si osserva che la sequenza energetica degli orbitali atomici prevede il riempimento degli orbitali 4s e quindi gli elementi K ■ Ca avranno rispettivamente una struttura elettronica del tipo Li, Na ■ Be, Mg. Gli elementi seguenti, che cominciano ad avere elettroni sugli orbitali di tipo d hanno proprietà che li differenziano da tutti gli elementi precedenti.

Riportiamo nella tab. III la configurazione elettronica di tutti gli elementi specificando semplicemente il numero di elettroni presenti nei rispettivi orbitali atomici.

V. anche: LANTANIDI; TRANSURANICI ELEMENTI. Inoltre la maggior parte dei singoli elementi sono trattati sotto le rispettive voci.

Bibliografia

- Antonini E., Brunori M. *et al.*, *Elementi di chimica generale per studenti di medicina*, 1975, Editus, Roma.
 Bellini G., *La fisica e la matematica per la biologia III, Molecole e radiazioni*, 1972, Ist. Ed. Universitario, Milano.
 Gray H. B., Haight G. P. jr., *Basic Principles of Chemistry*, 1967, Benjamin, New York.
 Pimentel G. C., Spratley R. D., *Understanding Chemistry*, 1971, Holden-Day, San Francisco.

MAURIZIO CIGNITTI

ELETTRICITÀ

F. *électricité*. - I. *electricity*. - T. *Elektrizität*. - S. *electricidad*.

L'elettricità è l'agente fisico responsabile delle diverse azioni elettriche ed elettromagnetiche. I costituenti elementari dell'e. sono corpuscoli, i cosiddetti elettroni. Esistono due tipi di elettroni, quelli negativi e quelli positivi: la loro carica è la medesima, in valore assoluto, $e = 1,59 \cdot 10^{-19}$ C, ma di segno contrario. Gli elettroni positivi raramente si possono osservare non legati alla materia, mentre quelli negativi si trovano liberi nei metalli, nei quali costituiscono i portatori della corrente elettrica. Elettroni negativi costituiscono pure le emissioni fotoelettrica e termoionica. La massa dell'elettrone è dell'ordine di $9 \cdot 10^{-28}$ g ca., 1940 volte minore di quella del più piccolo atomo, quello dell'idrogeno.

In altri solidi, non metallici, nelle soluzioni elettrolitiche e nei gas, portatori della corrente elettrica sono anche gli ioni, corpuscoli con carica negativa o positiva (v. CONDUCTIBILITÀ ELETTRICA; ELETTROLISI ED ELETTROLITI). Il moto di detti corpuscoli, comunque prodotto, attraverso il vuoto o attraverso la materia, dà luogo alla *corrente elettrica* (v. CORRENTI ELETTRICHE). In base alla loro attitudine a permettere o a impedire il movimento dell'e., i vari corpi si distinguono in *conduttori* e *isolanti*.

Le azioni tra cariche elettriche ■ le condizioni che devono essere soddisfatte perché esse rimangano in equilibrio (non in movimento) sui materiali conduttori, o su quelli isolanti, sono oggetto dell'*elettrostatica*. È ai fondamenti di tale capitolo dell'elettrologia che limiteremo la presente trattazione, rimandando il lettore, per gli altri argomenti inerenti alla e., alle voci: CORRENTI ELETTRICHE; ELETTRONICA; ELETTROLISI ED ELETTROLITI; MAGNETISMO ED ELETTROMAGNETISMO.

Alla base dell'elettrostatica è la *legge di Coulomb* che dice che due cariche elettriche puntiformi q_1 e q_2 , distanti r (cm) tra loro, si attraggono, o si respingono, a seconda che abbiano segni opposti, o eguali; e che l'intensità di questa forza, diretta secondo la loro congiungente, è data da

$$F = k \frac{q_1 q_2}{r^2} \quad (1)$$

Nel sistema C.G.S. di unità di misura (v. C.G.S. SISTEMA) F si esprime in *dine*, e q_1 e q_2 in *unità elettrostatiche asso-*

lute; k , coefficiente di proporzionalità che rispecchia le caratteristiche elettriche del mezzo, si assume eguale all'inverso della *costante dielettrica*, o potere induttore specifico ϵ (v. sotto), e per convenzione si ritiene = 1 nel vuoto.

Unità pratica di quantità di e. è il Coulomb (C), equivalente a $3 \cdot 10^9$ unità assolute elettrostatiche (C.G.S.)_{es}, oppure anche a 0,1 unità assolute del sistema elettromagnetico (C.G.S.)_{em}.

Un campione di questa unità pratica si può realizzare tenendo presente che nel fenomeno dell'elettrolisi (v. ELETTROLISI ED ELETTROLITI) del nitrato di Ag, 1 C internazionale libera al catodo 0,00118 g di argento.

Si definisce come *campo elettrico* l'insieme dei punti dello spazio in cui, mettendo una carica elettrica, questa può essere sollecitata da una forza del tipo di quella prevista dalla (1). Poiché questa ha la stessa origine delle forze di Coulomb, si definisce come *intensità del campo elettrico*, E , in un suo punto, la forza da cui è sollecitata una carica positiva unitaria, posta in quel punto. Se il campo è dovuto alla carica q_1 , si ha ovviamente

$$E = k \frac{q_1}{r^2} \quad (2)$$

e

$$F = E q_2$$

Quando la carica q_2 si sposta nel campo elettrico E sotto l'azione della forza Eq_2 , o contro questa, viene compiuto un *lavoro*. Nel caso del campo elettrico tale lavoro (W) non dipende dal cammino percorso nello spostamento, ma solo dalla posizione dei punti di partenza e di arrivo, e si calcola con la relazione

$$W = q_2 (V_2 - V_1) \quad (3)$$

dove V_1 e V_2 misurano i valori del *potenziale elettrico* nei punti considerati. Il potenziale elettrico è numericamente eguale, in ogni punto del campo, al lavoro che le forze del campo compirebbero se la carica + 1 si muovesse da quel punto fino ai limiti del campo: per questo W è proporzionale alla differenza di potenziale ($V_2 - V_1$), ed è eguale alla variazione di energia potenziale subita da q_2 .

L'unità pratica di *potenziale elettrico* è il *volt* (V): tale potenziale si ha in quei punti del campo nei quali l'energia potenziale di 1 C ha il valore di 1 *joule* (J).

Nel caso del campo creato dalla carica puntiforme q_1 il potenziale in un punto alla distanza r da q_1 è dato da

$$V = k \frac{q_1}{r} \quad (4)$$

Il potenziale d'altra parte è legato al campo dalla relazione generale

$$E = - \frac{dV}{dr}$$

che consente di dire che il campo elettrico in un punto è uguale al gradiente del potenziale in quel punto. In accordo con questa relazione l'*intensità del campo elettrico* si misura, in pratica, in V/cm.

Il *campo elettrico* si suol rappresentare graficamente con le linee di forza e le superfici equipotenziali (fig. 1).

Le linee di forza sono le traiettorie lungo le quali si sposterebbe una carica elettrica sotto l'azione delle sole forze del campo: la forza è pertanto tangente alle linee di forza in ogni punto di esse. Le superfici equipotenziali sono formate, ciascuna, da tutto l'insieme dei punti del campo che hanno il medesimo valore del potenziale. Proprietà caratteristica è quella per cui le superfici equipotenziali

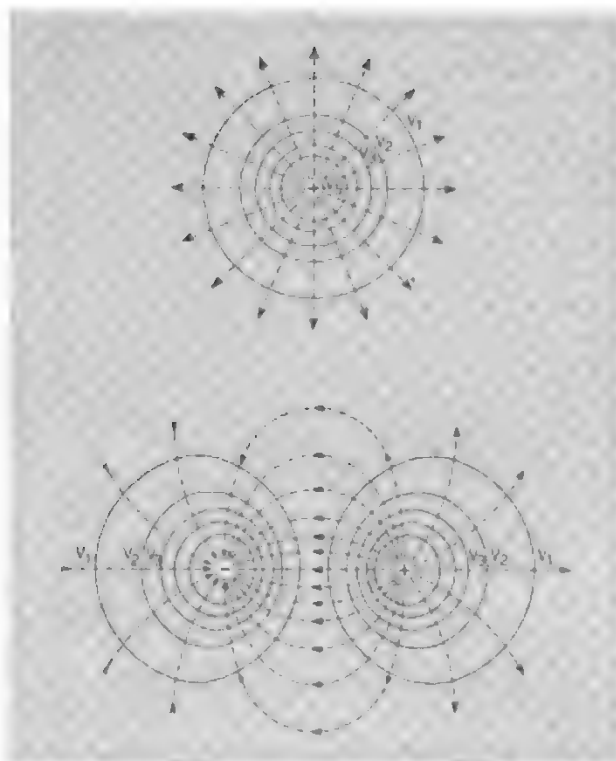
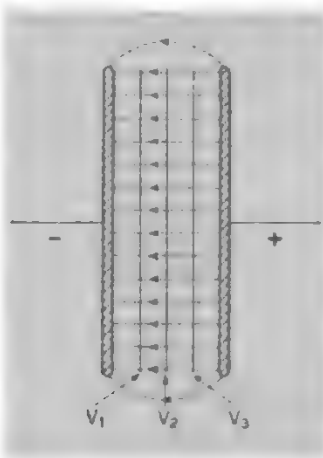


Fig. 1. Rappresentazione grafica di campi elettrici. Le linee di forza sono tratteggiate.

Fig. 2. Campo elettrico uniforme. Le linee di forza sono tratteggiate.



sono perpendicolari in ogni punto alle rispettive linee di forza. Il campo elettrico si dice uniforme se le sue linee di forza sono tutte parallele (fig. 2). In tal caso l'intensità del campo non varia da punto a punto.

Elettrizzazione dei corpi

Un corpo si elettrizza modificando la quantità delle cariche elettriche positive e negative che, nei corpi non elettrizzati, sono in quantità tali da compensarsi mutuamente. Si hanno varie forme di *elettrizzazione*, e cioè:

a) *per strofinio*: come si ottiene sia per gli isolanti sia per i conduttori. Vale la legge generale per cui sui corpi che si strofinano tra loro si sviluppano sempre stati elettrici di segno opposto;

b) *per contatto*: elettrizzazione verificabile, essenzial-

mente, coi conduttori. In tal caso una certa quantità di e. viene ceduta dal corpo elettrizzato a quello non elettrizzato;

c) *per influenza*: questa elettrizzazione si verifica nei conduttori quando siano immersi in un campo elettrico;

d) *per polarizzazione*: elettrizzazione che si verifica nei coibenti (dielettrici) quando essi siano sottoposti ad un campo elettrico.

Proprietà caratteristica dei conduttori elettrizzati in equilibrio è quella di non possedere alcuna carica elettrica libera all'interno: tutta la carica si distribuisce esclusivamente sulla superficie, la quale è una *superficie equipotenziale*. Entro al conduttore elettrizzato, inoltre, il potenziale è costante, e il campo è nullo.

Anche nel caso dell'elettrizzazione per influenza la carica è tutta alla superficie e il campo entro al conduttore è nullo: in tal caso, però, coesistono sullo stesso conduttore cariche di segno opposto e in egual quantità, che sotto l'azione del campo influenzante si distribuiscono in modo da annullare detto campo in tutto il volume occupato dal conduttore. Se il campo è creato da un conduttore carico, posto in prossimità del conduttore di cui si considera l'elettrizzazione per influenza, vale la regola generale per cui nei punti più vicini al campo influenzante si hanno cariche di segno contrario, e nei punti più lontani cariche dello stesso segno. L'elettrizzazione per influenza cessa al cessare del campo elettrico esterno, a meno che non si provveda con qualche azione meccanica, prima di sopprimere il campo influenzante, ad impedire la ricombinazione delle cariche dei due segni.

Quando ad un conduttore si fornisce una carica elettrica, il suo potenziale aumenta. Si definisce come capacità elettrica del conduttore il rapporto

$$C = \frac{q}{V}$$

che misura la carica occorrente per innalzare di 1 V il potenziale del conduttore. L'unità pratica di capacità elettrica è il *farad* (F): suoi sottomultipli usati sono il μF e il $\text{pF} = 10^{-12}\text{F}$. Talvolta si usa anche il *cm*, unità elettrostatica C. G. S. di capacità: $1 \text{ cm} = \frac{1}{8,98776 \cdot 10^{11}} \text{ F}$

La *capacità* di un conduttore dipende essenzialmente dall'estensione della sua superficie; dipende però anche dalla posizione di esso rispetto ad altri conduttori tenuti a potenziale fisso, e inoltre dalle caratteristiche dielettriche del mezzo interposto. Ambedue queste proprietà sono sfruttate nella costruzione dei *condensatori*. Il tipo più semplice di condensatore è quello piano: due lamine conduttrici di area S sono affacciate alla distanza d e lo spazio tra le due lamine è riempito con un *dielettrico* di costante ϵ . La capacità del sistema si calcola con la

$$C = \epsilon \frac{S}{4 \pi d} \quad (\text{in unità C.G.S.} = \text{cm})$$

In taluni casi si fa variare d o S , ottenendo così i *condensatori variabili*. Funzione del dielettrico non è solo quella di aumentare la C , ma anche quella di costituire un adeguato isolamento tra le armature.

Un condensatore di capacità C che sia caricato con la carica $q = CV$ possiede un'energia di carica L che è data dalla

$$L = \frac{1}{2} CV^2 = \frac{1}{2} q V$$

Si dimostra che questa energia risiede essenzialmente nel dielettrico il quale, posto nel campo elettrico creato dalle

armature, si *polarizza*. Si ammette, cioè, che le cariche elettriche elementari dei due segni che si trovano nel dielettrico, e che nell'atomo o nella molecola elettricamente neutri hanno i loro centri coincidenti, sotto l'azione delle forze del campo subiscano solo piccoli spostamenti, sufficienti tuttavia a dare origine ai cosiddetti *dipoli elettrici*, costituiti ciascuno da due cariche eguali e contrarie, distanti di una certa quantità. Il dielettrico così polarizzato si comporta a sua volta come un grosso dipolo. L'intensità di elettrizzazione o polarizzazione, P , risulta proporzionale al campo elettrico (E) secondo la

$$P = \chi E$$

dove χ indica la *suscettività dielettrica*.

Nel caso dei dielettrici si suol definire anche un'altra grandezza, l'*induzione elettrica* D , funzione del campo E e della polarizzazione P secondo la

$$D = E + 4\pi P$$

utile perché con la considerazione di D , al posto di E , restano valide tutte le relazioni dell'elettrostatica.

Da ricordare infine che quando un dielettrico è sottoposto ad un campo elettrico variabile nel tempo, esso diviene sede di una particolare *corrente elettrica* (di spostamento), che attraverso l'area S ha intensità che si calcola con la

$$I = \frac{1}{4\pi} \cdot \frac{dD}{dt} S$$

A questa corrente, che nei dielettrici perfetti si ha solo durante le variazioni del campo elettrico, si possono sovrapporre, nel caso dei dielettrici reali, altre correnti (di perdita) dovute al fatto che tali dielettrici non sono perfettamente coibenti. Queste ultime correnti si hanno anche in campo elettrico costante, e portano ad un riscaldamento del dielettrico per *effetto Joule* (v. CORRENTI ELETTRICHE). Notevoli quantità di energia possono inoltre trasformarsi in calore in seno al dielettrico, quando questo sia sottoposto ad una elettrizzazione ciclica, specialmente se ad alta frequenza. Si hanno in tal caso perdite per isteresi dielettrica e, alle più alte frequenze ($\sim 10^9$ periodi), perdite legate al particolare assorbimento delle molecole. Di tutte queste perdite va tenuto conto, fra l'altro, nel caso della *marconiterapia*.

Per le lesioni da e., v. CORRENTI ELETTRICHE (IV, 1140).

Bibliografia

Couchet G. et al., *Electricité générale*, 1969, Masson, Paris.
Feather N., *Electricity and Matter*, 1968, Univ. Press, Edinburgh.
Presman A. S., *Electromagnetic Field and Life*, 1970, Plenum, New York.

ANGELO DRIGO

ELETTROCARDIOGRAFIA

fr. *electrocardiographie*. - it. *electrocardiography*. - t. *Elektrokardiographie*. - s. *electrocardiografia*.

SOMMARIO

PREMESSE DI ELETTROFISIOLOGIA DEL CUORE

Dipolo di attivazione (col. 884). - **Potenziale di riposo transmembrana** (col. 885): *Meccanismo di produzione del potenziale di riposo transmembrana*. - **Potenziale d'azione transmembrana** (col. 888): *Potenziale d'azione transmembrana del nodo del seno*. - *Potenziale d'azione transmembrana del nodo atrio-ventricolare*. - *Potenziale d'azione transmembrana del fascio di His e delle fibre di Purkinje*. - *Considerazioni sull'attivazione miocardica* (col. 891): *Endocardio elettrico*.

DIFFERENTI TIPI DI DERIVAZIONE

col. 899
Derivazioni dirette (col. 899). - Derivazioni lontane (col. 901). - Derivazioni unipolari intermedie (col. 901).

DETERMINAZIONE DELL'ASSE ELETTRICO

col. 902
Teoria di Einthoven (col. 902): *Decalogo che riassume i postulati di Einthoven*. - Determinazione dell'asse elettrico sul triangolo di Einthoven (piano frontale) (col. 904). - Determinazione dell'asse elettrico sul piano orizzontale (col. 908). - Posizioni del cuore (col. 910): - *Posizione intermedia*. - *Posizione verticale*. - *Posizione semiverticale*. - *Posizione orizzontale*. - *Posizione semiorizzontale*.

IL TRACCIATO ELETTROCARDIOGRAFICO

col. 913
Onda P (col. 913). - Segmento PQ e intervallo PQ (o PR) (col. 915). - Complesso QRS (col. 915). - Tratto ST e onda T (col. 918): *Alterazioni di RS-T e relativa terminologia*. - Onda U (col. 922).

TECNICHE ELETTROCARDIOGRAFICHE

col. 923
Elettrocardiografi (col. 923): *Caratteristiche fisiche*. - *Requisiti*. - *Artefatti*. - *Pericoli*. - *Tecnica di registrazione dell'ECG* (col. 933): *Monitoraggio dell'ECG*. - *Analisi automatica dell'ECG* (col. 934): *Analisi automatica dell'ECG diagnostico*.

L'elettrocardiografia è la registrazione e lo studio delle variazioni di potenziale collegate con l'attività cardiaca.

PREMESSE DI ELETTROFISIOLOGIA DEL CUORE

Dipolo di attivazione

L'attivazione del cuore è un processo elettrochimico che prende origine dal nodo del seno, invade la muscolatura atriale, giunge al nodo atrioventricolare, transita per il tessuto specifico di conduzione del cuore (fascio di His, rami destro e sinistro dallo stesso fascio, suddivisioni di questi rami e ramificazioni di Purkinje) e raggiunge tutte le fibre muscolari del setto interventricolare e delle pareti libere ventricolari.

Dal punto di vista elettrico, il processo di attivazione del cuore si raffigura, fin dai pionieristici lavori di Craib e Wilson, come la cresta di un'onda preceduta da una carica positiva e seguita da una carica negativa. Le due cariche molto vicine tra loro costituiscono un dipolo, che indicheremo come *dipolo di attivazione* (fig. 1).

Per comprendere le morfologie elettrocardiografiche atriali e ventricolari occorre sempre tener presente il più

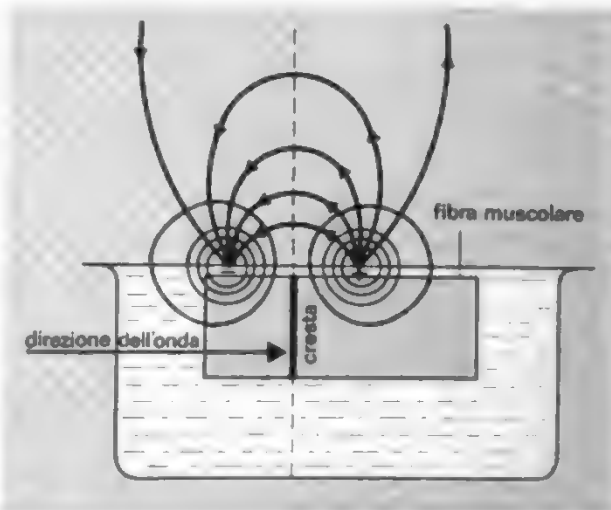


Fig. 1. Rappresentazione schematica del dipolo di attivazione.

importante concetto dell'e. deduttiva: l'onda di attivazione concepita come un dipolo determina positività nei siti cui si avvicina e negatività in quelli da cui si allontana.

In realtà, l'onda di attivazione è preceduta da numerose cariche positive e seguita da numerose cariche negative, quindi si tratta di numerosi dipoli per quanto, matematicamente parlando, si possono rappresentare con un dipolo unico.

Nella fig. 1 è rappresentato il dipolo di attivazione che si estende lungo la superficie di una fibra muscolare. L'onda di attivazione forma un campo elettrico nel mezzo conduttore che lo circonda, campo che è del tutto simile a quello di un dipolo fisico. Per quanto riguarda il corpo umano, il campo dipolare è deformato dal fatto che la resistenza dei tessuti non è costante in quanto gli spazi intercellulari e interstiziali sono bagnati da un liquido ricco di elettroliti dissociati, soprattutto sodio e cloro.

Le manifestazioni elettriche legate all'attivazione miocardica che danno origine all'ECG clinico sono la risultante di una serie di fenomeni che si svolgono a livello cellulare e che vanno analizzati più in dettaglio.

Potenziale di riposo transmembrana

Le fibre miocardiche presentano durante il riposo, cioè durante la diastole, una differenza di potenziale tra l'esterno e l'interno della membrana cellulare (v. anche: BIOELETTRICITÀ).

Se si applicano due microelettrodi sulla superficie esterna di una fibra o di un gruppo di fibre muscolari in fase di riposo, si registra una linea che si considera con potenziale zero o linea di riferimento della nostra indagine (fig. 2, A). Se uno dei piccoli elettrodi perfora la membrana e rag-

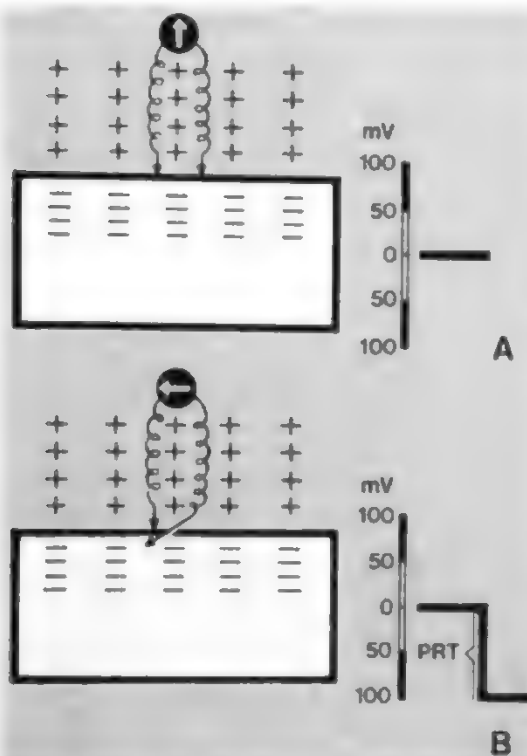


Fig. 2. Potenziale di riposo transmembrana. Quando un microelettrodo perfora la membrana cellulare (B) si registra una deflessione negativa del galvanometro.

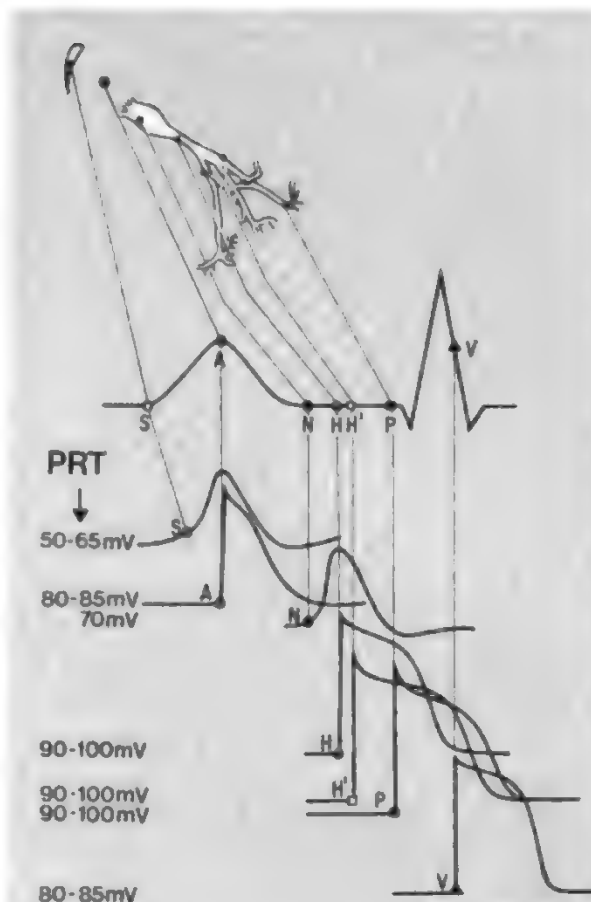


Fig. 3. Nella parte superiore si schematizzano il nodo del seno, il nodo atrioventricolare, il fascio di His e le fibre di Purkinje, così come il rapporto della loro attivazione con l'ECG clinico. Nella parte bassa si mostrano i valori del potenziale di riposo (PRT) e le curve del potenziale di azione transmembrana per nodo del seno (S), atrio (A), nodo atrioventricolare (N), fascio di His (H), fibre di Purkinje (P) e ventricolo (V).

giunge l'interno della cellula, cioè il sarcoplasma, detta linea si sposta ad un livello inferiore (fig. 2, B) che corrisponde, nel tessuto di Purkinje, approssimativamente a -100 mV.

Lo spostamento della linea di base indica che, durante la fase di riposo, esiste una differenza di potenziale tra l'esterno e l'interno della membrana cellulare.

I due elettrodi sono separati soltanto dallo spessore della membrana cellulare; la differenza di potenziale dimostra che durante la diastole (riposo) l'interno della cellula è caricato negativamente rispetto all'esterno. Questa differenza di potenziale è denominata *potenziale di riposo transmembrana* (PRT; fig. 2, B).

Il potenziale della membrana durante la diastole viene anche chiamato «polarizzazione cellulare diastolica» e in rappresentazione schematica viene raffigurato con cariche positive all'esterno della cellula e negative all'interno.

Il potenziale di riposo transmembrana non è lo stesso per tutte le fibre muscolari del cuore.

Abbiamo già detto che le fibre specifiche di Purkinje mantengono, a riposo, una differenza di potenziale di ca. 100 mV, mentre le fibre muscolari ventricolari non specifiche mostrano una polarizzazione diastolica minore (80 o 90 mV).

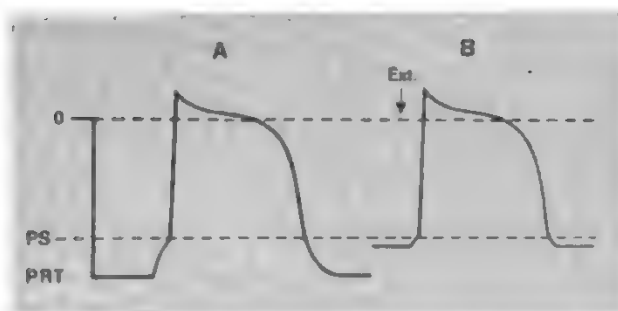


Fig. 4. Si osservi come, riducendosi, il potenziale di riposo transmembrana (PRT) si avvicini al potenziale soglia (PS) e sia più facile che la cellula si attivi (Ext.: extrasistole).

Il potenziale di riposo del nodo senoatriale oscilla tra i 50 e 60 mV; è cioè minore di quello delle fibre contrattili atriali e ventricolari (fig. 3, S).

La differenza fondamentale tra il potenziale di riposo del seno e quello delle altre fibre sta nel fatto che il «segnapassi» non mantiene lo stesso potenziale di riposo durante la diastole o fase 4 (v. sotto) ma che tale potenziale diminuisce progressivamente, il che si evidenzia con una linea ascendente (fig. 3, S) che raggiunge il livello di eccitazione cellulare o potenziale di soglia delle fibre del nodo senoatriale. Si può dire che vi è una depolarizzazione graduale e progressiva delle fibre del nodo del seno durante la diastole. Tale depolarizzazione diastolica è normale e non deve essere confusa con la depolarizzazione diastolica anormale né con la brusca depolarizzazione sistolica che corrisponde all'inizio del potenziale di azione transmembrana (v. sotto).

Il potenziale di riposo nel nodo atrioventricolare è intermedio tra i potenziali di riposo atriale e sinusale, all'incirca di 70 mV. Mostra anche una discreta depolarizzazione diastolica, durante la fase 4; tuttavia l'andamento ascendente della linea è alquanto meno accentuato di quello descritto per le fibre senoatriali. E ciò in conformità del minore automatismo nodale rispetto a quello sinusale, dato che nel salire più lentamente la linea della depolarizzazione diastolica normale tarderà di più a raggiungere il potenziale di soglia (fig. 3, N).

Il potenziale di riposo del fascio di His e delle fibre subendocardiche di Purkinje è approssimativamente lo stesso ed oscilla tra i 90 e i 100 mV. In condizioni normali si mantiene lo stesso potenziale durante la diastole o fase 4 (fig. 3, H) benché sia sufficiente che la diastole si prolunghi oltre un certo limite perché compaia una piccola depolarizzazione diastolica o prepotenziale. In condizioni anormali, anche con diastole breve, tale prepotenziale è più evidente.

Il potenziale di riposo delle fibre atriali e ventricolari (fig. 3, A e V) è vicino agli 80-85 mV, anche se piccole variazioni in più o in meno, sono segnalate da vari ricercatori. Tale potenziale di riposo è, in condizioni normali, costante durante tutta la diastole e la possibilità che si manifesti un prepotenziale diastolico è molto minore per le fibre contrattili che per quelle specifiche del tessuto di conduzione. Ciò non significa che non possano originarsi extrasistoli o tachicardie parossistiche nelle fibre miocardiche comuni degli atri e dei ventricoli ma che il meccanismo di produzione delle extrasistoli non è determinato da un prepotenziale.

Ad es. nel tessuto ipossico dell'infarto miocardico o della miocardite, il potenziale di riposo diminuisce durante tutta la diastole (ad es. da 85 mV a 75 mV); la nuova linea diastolica è più vicina al potenziale di soglia e qualunque stimolazione fisiologica, come quella del simpatico, può determinare un ritmo ectopico attivo (fig. 4).

Meccanismo di produzione del potenziale di riposo transmembrana

Tale potenziale, o polarizzazione diastolica normale, è conseguenza della maggiore permeabilità della membrana al K^+ in confronto alla permeabilità agli altri ioni come il Na^+ , Cl^- , o Mg^{2+} , etc.

Come conseguenza della facilità con cui il K^+ attraversa la membrana, fluisce una corrente di K^+ dalle zone in cui c'è maggior concentrazione del catione, che sono quelle intracellulari (ca. 150 mEq), a quelle che hanno una concentrazione minore o extracellulari (ca. 5 mEq). Ciò significa che aumentano le cariche positive nella sostanza interstiziale e rimangono all'interno della cellula cariche negative libere, che prima erano bilanciate dagli ioni K^+ migrati. Queste cariche negative (soprattutto proteine) evitano che esca un eccesso di potassio.

Il catione K^+ , infatti, è soggetto a due forze opposte: la prima è la forza di diffusione che spinge l'elemento verso l'esterno della cellula, la seconda è quella elettrostatica delle cariche negative intracellulari che si oppone alla forza di diffusione attraendo il K^+ . In tal modo risulta un equilibrio che genera la polarizzazione diastolica normale o potenziale di riposo transmembrana, o fase 4 (v. sotto).

Con questa spiegazione risulta facile comprendere come il potenziale di riposo sia in funzione del rapporto fra il potassio all'interno e quello all'esterno delle cellule $[K^+]_i/[K^+]_e$, che è uguale a 30 ($[K^+]_i/[K^+]_e = 150/5 = 30$). È chiaro che questa funzione non è lineare, bensì, come la maggioranza di quelle che esistono in natura, di tipo logaritmico. Nell'infarto miocardico, nelle miocarditi di qualunque etiologia, nell'ipossia di qualsivoglia natura, nel danno organico o funzionale delle fibre, il potenziale di riposo si abbassa per la diminuzione del rapporto $[K^+]_i/[K^+]_e$. Quando il potenziale di riposo è anormale, il potenziale di azione transmembrana, che in seguito studieremo, è anch'esso anormale. Tale correlazione è valida, comunque, entro certi limiti.

V. anche: BIOELETTRICITÀ (II, 2255); CIRCOLATORIO APPARATO (III, 2305).

Potenziale d'azione transmembrana

Le fibre cardiache rispondono ad uno stimolo elettrico con importanti variazioni nel potenziale all'interno e all'esterno della membrana cellulare. La curva che rappresenta tali variazioni di potenziale è conosciuta come *potenziale di azione transmembrana* (PAT); dall'insieme dei PAT delle singole fibrocellule deriva l'ECG clinico che ne evidenzia le eventuali alterazioni patologiche (fig. 5).

In accordo con la terminologia proposta da Hoffman, nella curva del PAT si considerano 5 segmenti, conosciuti come fasi 0-1-2-3-4 (fig. 6).

La fase 0 rappresenta la depolarizzazione sistolica della membrana cellulare nella quale la cellula perde le sue cariche elettriche. La depolarizzazione totale della membrana corrisponde a un solo momento della fase 0 del potenziale di azione transmembrana, momento indicato dalla freccia nella fig. 6; ciò nonostante la curva non si arresta in questo punto, ma continua salendo, il che vuol dire

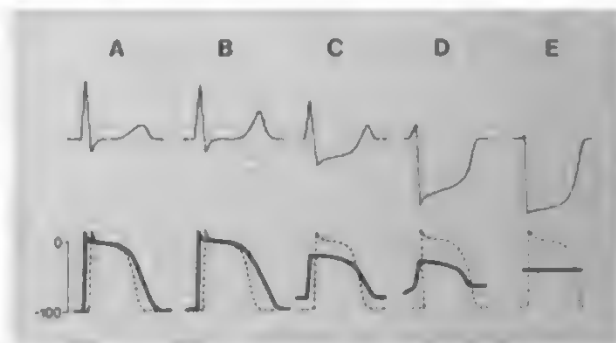


Fig. 5. Nella riga in basso, progressivo decadimento del potenziale di azione transmembrana del muscolo subendocardico (linea continua). Al contrario, il potenziale corrispondente al muscolo subepicardico rimane normale. Nella linea superiore si mostrano le alterazioni concomitanti del tracciato clinico. Le alterazioni in C corrispondono alle lesioni subendocardiche che abitualmente si riscontrano in V_1 e V_4 .

che si invertono le cariche attraverso la membrana: negative all'esterno e positive all'interno della cellula (ultima parte della fase 0 nella fig. 6). Ciò è noto come polarizzazione invertita, che per alcuni AA. rappresenta il vero momento di attivazione della cellula. Il punto più alto della fase 0 corrisponde alla massima polarizzazione invertita della fibra muscolare.

Riassumendo, la fase 0 del potenziale di azione transmembrana corrisponde alla depolarizzazione o attivazione cellulare; la fase 0 del PAT delle fibre ventricolari corrisponde nell'ECG clinico alla deflessione intrinseca del complesso QRS (fig. 7).

Durante la fase 0 aumenta considerevolmente la permeabilità della membrana al Na^+ ; tali cationi l'attraversano con facilità e passano dall'esterno della cellula (mag-

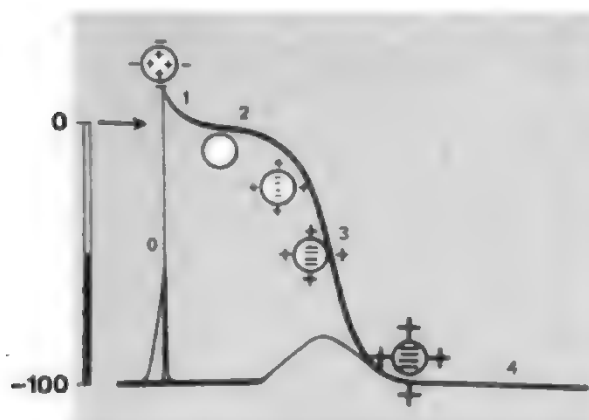


Fig. 6. Differenti fasi del potenziale di azione transmembrana. La freccia indica il momento che corrisponde alla depolarizzazione totale della membrana.

giore concentrazione) all'interno del sarcoplasma (minore concentrazione). In effetti la fase 0 si esplica attraverso questa corrente di ioni Na^+ che neutralizzano le cariche negative intracellulari e depolarizzano le membrana. La fase 0 è tanto più ampia e rapida quanto maggiore è la differenza tra la concentrazione del sodio extra- e intracellulare o anche, il che è lo stesso, la fase 0 è proporzionale al rapporto $[\text{Na}^+]_e/[\text{Na}^+]_i$.

Durante la fase 0 del potenziale di azione transmembrana (onda R dell'ECG clinico), la fibra cardiaca si arricchisce di Na^+ senza consumo di energia poiché il catione si muove per diffusione.

Al punto più alto della fase 0, o polarizzazione invertita, segue una piccola linea discendente o fase 1 che termina con una linea trasversale a scalino, o fase 2, generalmente situata a livello del potenziale 0 (fig. 6); cioè scompare la polarizzazione invertita, per realizzarsi una nuova depolarizzazione cellulare, senza differenza di potenziale attraverso la membrana. Ciò è dovuto al fatto che durante l'iscrizione dello scalino la permeabilità dei due ioni Na^+ e K^+ è la stessa. Le differenze di potenziale attraverso la membrana sono infatti in funzione della differenza di permeabilità della membrana ai suddetti cationi.

Dopo lo scalino s'iscrive una linea discendente o fase 3 che conduce la curva allo stesso potenziale transmembrana che esisteva prima della fase 0, cioè si ripristina il potenziale di riposo transmembrana o fase 4 (fig. 7). La fase 3 è considerata come rappresentativa della ripolarizzazione cellulare e corrisponde all'onda T dell'ECG clinico; la sua precocità d'iscrizione è proporzionale alla

corrente cationica del K^+ che esce dalla cellula. All'uscita del potassio si ripristinano le cariche positive all'esterno della cellula e riappaiono cariche negative libere nel protoplasma, che prima erano neutralizzate dal potassio. L'entità della corrente di questo catione è proporzionale al rapporto $[\text{K}^+]_i/[\text{K}^+]_e$. Se questo rapporto diminuisce, il recupero, o polarizzazione cellulare, dura di più, analogamente all'onda T, mentre lo spazio QT si allunga.

Bisogna ribadire ancora che come durante l'iscrizione dell'onda R nell'ECG clinico la cellula si arricchisce in Na^+ , così durante l'onda T perde K^+ . Pertanto alla fine del tracciato elettrico di ogni sistole le condizioni ioniche sono diverse rispetto a prima della registrazione del QRS: c'è una quantità maggiore di Na^+ e minore di K^+ nel sarcoplasma delle fibre miocardiche. È necessario pertanto che vi sia un meccanismo che ristabilisca l'equilibrio ionico, espellendo il Na^+ e recuperando il K^+ , nonostante le diverse concentrazioni di questi ioni. Ora i movimenti cationici si attuano, durante la fase 4, « controcorrente », e pertanto si richiede energia chimica, che deriva dall'adenosintrifosfato (ATP) attraverso i meccanismi delle cosiddette « pompe del sodio e del potassio ».

La descrizione che abbiamo dato della curva del potenziale di azione transmembrana si riferisce alle fibre miocardiche ventricolari, che presentano una morfologia generale molto simile alle curve delle fibre miocardiche atriali come pure a quelle delle fibre di Purkinje. Le differenze morfologiche tra tali curve sono modeste (fig. 3), mentre appare maggiore la differenza della loro durata.

Potenziale d'azione transmembrana del nodo del seno (fig. 3, S)

Presenta una fase 0 molto lenta, specie all'inizio, seguita da un apice molto arrotondato. Non c'è lo scalino durante l'iscrizione della fase 2, ragion per cui questa fase si confonde con la 3 senza che possa riconoscersi dove termini l'una e s'inizi l'altra (fig. 3, S). La fase 4 corrisponde al prepotenziale o depolarizzazione diastolica lenta della sistole successiva.

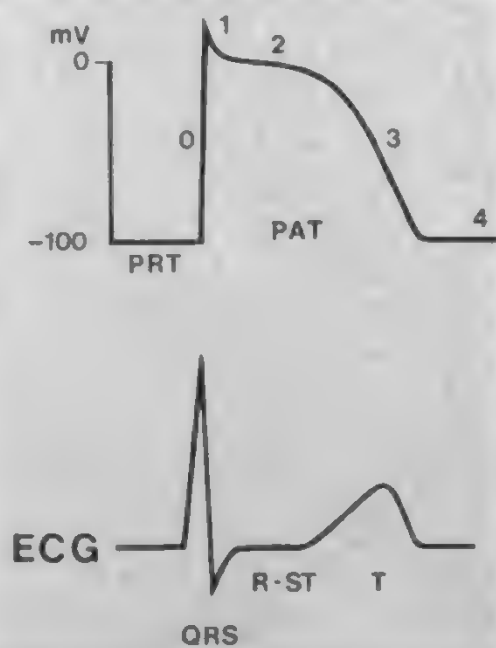


Fig. 7. Correlazione tra il potenziale di azione transmembrana e l'ECG clinico.

ELETTROCARDIOGRAFIA

Potenziale d'azione transmembrana del nodo atrioventricolare (fig. 3, N)

Circa le fibre del nodo atrioventricolare, si è già detto che presentano una discreta depolarizzazione diastolica, cui segue una fase 0 che si inizia con uno scalino ben definito o con un tratto molto lento che costituisce il reale prepotenziale. Il resto della fase 0 s'inscrive lentamente, sebbene sia un po' più rapida rispetto a quella delle fibre del seno. L'apice è arrotondato, non c'è la fase 1 né lo scalino ben definito, per cui nella ripolarizzazione si confondono le fasi 2 e 3. Questo potenziale corrisponde alle fibre del corpo del nodo atrioventricolare (fig. 3, N); nella porzione craniale del nodo si registrano potenziali d'azione transmembrana intermedi tra quelli atriali e quelli nodali. Nella coda del nodo i potenziali mostrano una certa somiglianza con quelli del fascio di His.

Potenziale d'azione transmembrana del fascio di His (fig. 3, H) e delle fibre di Purkinje (fig. 3, P)

È simile per ambedue i tipi di cellule: la fase 0 si inscrive molto rapidamente, la fase 1 è prominente, lo scalino della fase 2 è ben delineato, quasi orizzontale, e si mantiene praticamente a livello del potenziale 0.

La fase 3 presenta un'iscrizione relativamente rapida con inizio ben riconoscibile nella maggior parte dei casi. La curva del potenziale delle fibre di Purkinje mostra maggior durata di quella del fascio di His; e inoltre le sue fasi sono meglio delineate.

Nello studio dell'ECG clinico e dei fenomeni biologici che ne sono alla base, occorre tener presenti le relazioni tra le fasi del potenziale di azione transmembrana e le onde dell'ECG clinico, evidenziate dal seguente schema (v. anche fig. 7).

Potenziale di azione transmembrana	ECG clinico
Fase 0 del PAT delle fibre atriali	onda P
Fase 0 del PAT delle fibre del setto interventricolare	onda Q
Fase 0 del PAT delle fibre delle pareti libere ventricolari	onda R
Fase 0 del PAT delle fibre miocardiche basali	onda S
Fase 1 della parete libera dei ventricoli	branca ascendente di S
Fase 2 della parete libera dei ventricoli	segmento RS-T
Fase 3 della parete libera dei ventricoli	onda T
Durata del PAT	tratto QT
Fase 4	diastole ventricolare

Considerazioni sull'attivazione miocardica

L'attivazione del miocardio non è simultanea ma, come già si è accennato, avviene per un processo di propagazione, assimilato alla cresta di un'onda, che raggiunge le varie zone miocardiche con una precisa successione temporale. La conoscenza delle modalità di propagazione dell'onda di attivazione è fondamentale, giacché i potenziali elettrocardiografici sono appunto in rapporto con

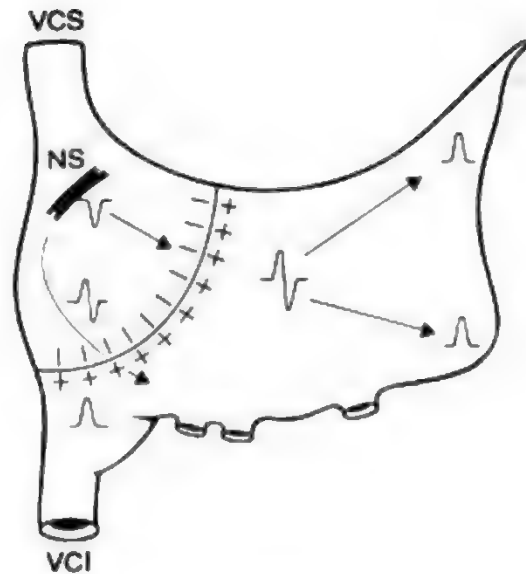


Fig. 8. Progressione dell'onda di attivazione lungo la parete atriale; sono schematizzati i traccati registrabili nelle diverse zone. VCS) Vena cava superiore; NS) nodo del seno; VCI) vena cava inferiore.

l'avvicinarsi o l'allontanarsi del dipolo di attivazione rispetto all'elettrodo esplorante.

L'onda di attivazione si allontana dal nodo del seno per invadere il tessuto atriale, dando origine ad un'onda (onda P dell'ECG) che si registra come negativa nelle zone sinusali e parasinusali (fig. 8), come pure nelle porzioni muscolari alte dell'atrio destro. La morfologia dell'onda P è la stessa nelle superfici endocardica ed epicardica sempreché la si registri nella stessa zona atriale. E ciò a causa del piccolo spessore del tessuto atriale (1 o 2 mm) per cui si comprende come il dipolo di attivazione occupi le pareti atriali in tutto il loro spessore e determini lo stesso effetto (positività-negatività) nell'endocardio e nell'epicardio (fig. 8).

Nella zona media dell'atrio destro e in quella muscolare

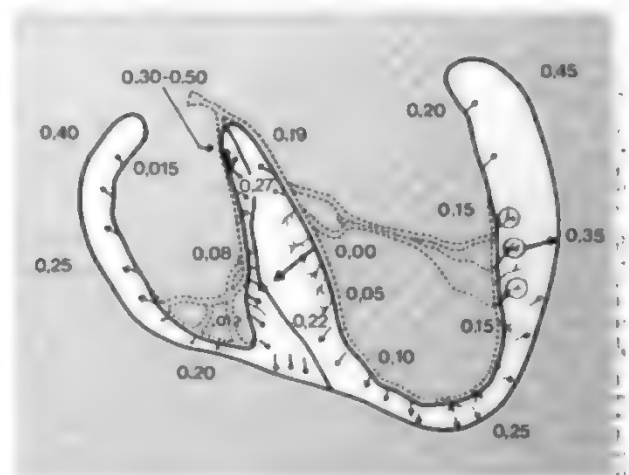


Fig. 9. Diagramma di attivazione ventricolare normale.

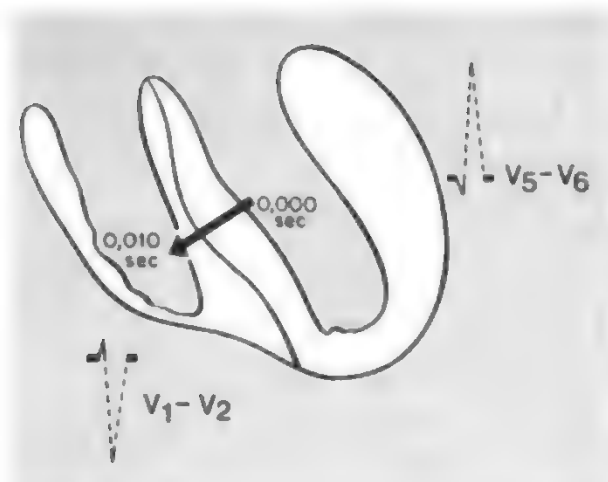
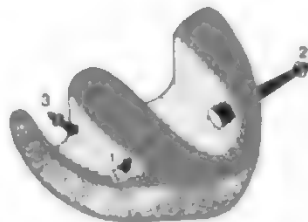


Fig. 10. Attivazione normale del setto interventricolare.

Fig. 11. Rappresentazione schematica dei 3 vettori principali dell'attivazione (ventricolare) normale.



che separa l'atrio destro dal sinistro, l'onda P è difasica, prima positiva e poi negativa, in quanto l'onda di attivazione prima si avvicina e poi si allontana da dette zone (fig. 8). A livelli inferiori dell'atrio destro, tanto epicardico come endocardico, e nelle varie zone dell'atrio sinistro, soprattutto in quelle che vengono attivate per ultime, l'onda P è positiva o prevalentemente positiva in quanto durante tutto il periodo in cui il muscolo si depolarizza (attivazione) il dipolo di attivazione si avvicina ad un elettrodo che registri le differenze di potenziale in quelle zone.

Una volta che il dipolo di attivazione ha scaricato il nodo atrioventricolare di Aschoff-Tawara, discende per il fascio di His e per i suoi rami, passa per le ramificazioni di Purkinje, e raggiunge le fibre contrattili dei ventricoli a livello del muscolo subendocardico.

Il dipolo di attivazione non raggiunge simultaneamente tutti i punti della superficie endocardica giacché quei punti in cui si trovano le prime ramificazioni di Purkinje sono i primi ad attivarsi (depolarizzarsi). Questi punti corrispondono alle porzioni medie del setto sinistro e costituiscono i punti di partenza del processo di attivazione ventricolare, cui si assegna valore 0 (0,000 sec) nella sequenza dell'attivazione ventricolare (fig. 9).

Nella superficie settale destra, le prime zone che si depolarizzano sono quelle inferoanteriori che corrispondono alla base del muscolo papillare anteriore destro, là dove il ramo destro comincia a ramificarsi nelle fibre di Purkinje.

L'inizio dell'attivazione della superficie settale destra ha luogo da 0,010 a 0,012 sec dopo l'inizio della depolarizzazione della superficie settale di sinistra. Ciò dipende dal fatto che la branca sinistra è più corta della destra, per cui si ramifica a livello più alto (porzioni medie della superficie settale sinistra), rispetto alle prime ramificazioni della branca destra (fig. 9).

La differenza nel tempo di attivazione delle superfici dei due setti, dà origine ad un vettore settale o vettore 1 (fig. 10) che si rappresenta schematicamente con punto di partenza nel centro della superficie settale sinistra e con apice nella base del muscolo papillare anteriore destro.

Si dice che tale vettore dura un centesimo di secondo, il che può ammettersi come vero sempreché lo si consideri come un vettore risultante o vettore somma di una serie di vettori più piccoli con durata minore. Di tali vettori più piccoli non parleremo, poiché rientrano nel campo del ricercatore e non del cardiologo clinico.

Dopo la depolarizzazione delle porzioni medie e inferiori del setto interventricolare, il dipolo di attivazione si estende per le superfici endocardiche di entrambe le pareti libere ventricolari, depolarizzando prima le porzioni apicali, poi le porzioni medie e infine quelle basali. Si capisce quindi che le forze vettoriali sono molto numerose e difficili da descrivere per cui siamo costretti a scegliere un altro vettore risultante chiamato *vettore della parete libera del ventricolo sinistro* o vettore 2 (fig. 11, 2).

Tale vettore abitualmente appare 0,04 o 0,045 sec dopo l'inizio dell'attivazione ventricolare. Lo si colloca nel terzo medio della parete libera del ventricolo sinistro di cui attraversa lo spessore, allontanandosi dall'endocardio.

Le forze elettriche del ventricolo sinistro sono, in condizioni normali, ca. 10 volte maggiori di quelle relative al ventricolo destro; in altre parole le forze elettriche di sinistra rendono praticamente inapparenti quelle di destra. Per questa ragione l'attivazione delle pareti libere ventricolari non è rappresentata da due vettori, uno per ciascuna parete libera, ma da un solo vettore, quello della

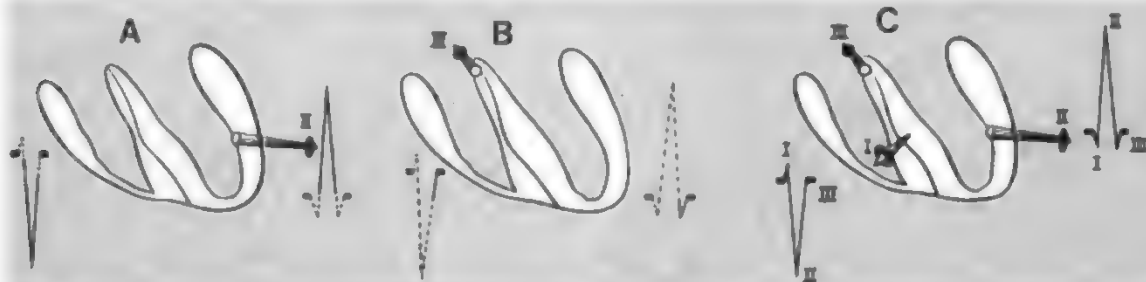


Fig. 12. Schema che mostra gli effetti dei 3 vettori principali dell'attivazione ventricolare nella genesi delle morfologie unipolari. In A e B, con la linea continua, si indica separatamente l'espressione elettrocardiografica del II e III vettore. In C sono schematizzati i 3 vettori e le onde cui essi rispettivamente danno origine nelle derivazioni precordiali destre e sinistre.

parete sinistra, con grandezza alquanto minore di quella reale a dimostrare la presenza delle forze originate dalla parete ventricolare destra dirette in senso opposto.

Dopo la depolarizzazione delle porzioni media e inferiore delle pareti libere ventricolari avviene l'attivazione delle porzioni basali sia del ventricolo sinistro che del destro. Succede ora che le forze ventricolari destre, comprendendo quelle basali della massa settale destra, predominano su quelle del ventricolo sinistro. Probabilmente l'attivazione lenta del miocardio basale ventricolare destro, privo di ramificazioni di Purkinje, è la causa del predominio elettrico basale destro.

Le forze elettriche dell'attivazione basale sono rappresentabili da un unico vettore, vettore basale, che segue di ca. 0,06-0,07 sec l'inizio dell'attivazione ventricolare. Lo si colloca nelle porzioni basali della massa settale destra (fig. 11, 3). Le morfologie unipolari di entrambi i ventricoli si spiegano soddisfacentemente in funzione dei tre vettori che abbiamo ora descritto (fig. 12).

Conviene riassumere la successione dell'attivazione nella parete libera del ventricolo sinistro nel cuore del cane, e i relativi tempi principali:

- 1) attivazione del muscolo subendocardico apicale (5-10 msec);
- 2) a) attivazione del muscolo subendocardico nei terzi superiore e medio (10-15 msec);
b) attivazione del muscolo intramurale apicale (10-15 msec);
- 3) a) attivazione del muscolo subepicardico apicale (15-20 msec);
b) attivazione intramurale del terzo interno nelle zone medie e basse (15-20 msec);
- 4) a) attivazione subepicardica del terzo inferiore (20-25 msec);
b) attivazione intramurale media del terzo medio e superiore (20-25 msec);
- 5) a) attivazione subepicardica delle porzioni basse del terzo medio (25-30 msec);
prosegue l'attivazione intramurale del terzo superiore (25-30 msec);
- 6) a) attivazione subepicardica alta del terzo medio (30-35 msec);
b) prosegue l'attivazione intramurale del terzo superiore (30-35 msec);
- 7) attivazione subepicardica e intramurale di alcune zone del terzo superiore (35-40 msec);
- 8) attivazione subepicardica delle zone più alte della parete libera del ventricolo sinistro (40-45 msec);

Endocardio elettrico

Prinzmetal e coll. da un lato, e il nostro gruppo dall'altro, hanno studiato le derivazioni unipolari nello spessore delle pareti libere ventricolari, e hanno riscontrato deflessioni unipolari negative (onda QS) quando le registrazioni si effettuano nello spessore muscolare prossimo all'endocardio.

Tali aspetti elettrocardiografici possono essere spiegati per mezzo del concetto di endocardio elettrico. L'endocardio elettrico, riferito unicamente alla parete libera del ventricolo sinistro, può essere definito come una superficie immaginaria che separa le regioni ventricolari, nelle quali con elettrodi intramurali si registrano morfologie unipolari QS, da quelle altre nelle quali si registra un'onda positiva. Soltanto queste ultime contribuiscono all'iscrizione dell'onda positiva (R) che si registra sull'epicardio.

La superficie immaginaria che costituisce l'endocardio elettrico è in funzione del grado di penetrazione (profondità) delle fibre di Purkinje nello spessore miocardico.

L'endocardio elettrico si può immaginare come una su-

perficie molto irregolare, più o meno distante dall'endocardio anatomico, a seconda dei fattori summenzionati. In alcune zone l'endocardio elettrico coincide con quello anatomico, mentre in altre zone si avvicina all'epicardio. Ad es., nelle porzioni basali senza fibre di Purkinje, l'endocardio elettrico s'identifica con quello anatomico.

Ai fini pratici possiamo considerare l'endocardio elettrico come una frontiera irregolare situata tra terzo medio e terzo interno della parete libera del ventricolo sinistro.

Il concetto di endocardio elettrico è importante anche per spiegare l'assenza di alterazioni elettrocardiografiche in numerosi infarti subendocardici. Infatti perché un infarto subendocardico venga riconosciuto per mezzo dell'onda Q nelle derivazioni epicardiche e precordiali, è necessario che oltrepassi l'endocardio elettrico.

Per meglio comprendere le modalità di diffusione dello stimolo nello spessore della parete libera ventricolare si osservi la fig. 13, che rappresenta una fibra di Purkinje che raggiunge l'unione del terzo interno con il terzo medio dello spessore della parete libera del ventricolo sinistro (A). Con B, C e D si indicano tre stadi successivi all'attivazione intramurale della stessa parete.

In B il fronte di attivazione forma una sfera chiusa polarizzata che si espande in tutte le direzioni con negatività interna e positività esterna. Il potenziale in qualsiasi punto esterno alla sfera è zero, mentre il potenziale in qualsiasi punto interno alla sfera è negativo. Di conseguenza qualsiasi elettrodo fuori della sfera non registra, in questa fase, alcuna attività elettrica, mentre un elettrodo collocato dentro la stessa sfera registra un potenziale negativo (QS) preceduto o no dal potenziale di Purkinje a seconda della localizzazione dell'elettrodo rispetto alla fibra di Purkinje. In C si mostra uno stadio successivo dell'attivazione ventricolare. Il fronte di attivazione, che è costituito ancora da una superficie chiusa, raggiunge simultaneamente la superficie endocardica e l'unione del terzo medio col terzo esterno della parete libera del ventricolo sinistro.

Il potenziale esterno alla sfera polarizzata continua ad essere 0 mentre il potenziale interno è ancora negativo, determinando una morfologia del tipo QS. A misura che queste sfere polarizzate crescono, inglobano una serie di punti che si attivano simultaneamente essendo equidistanti dal centro della sfera.

In D la sfera polarizzata si apre sull'endocardio e solamente in questo momento si registra una positività iniziale in quelle

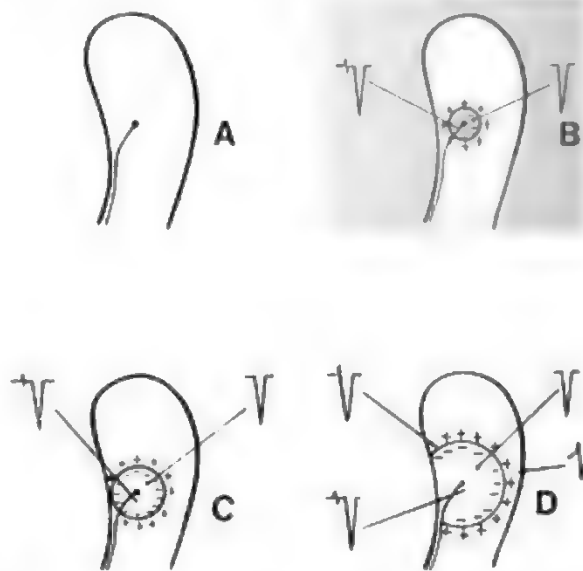
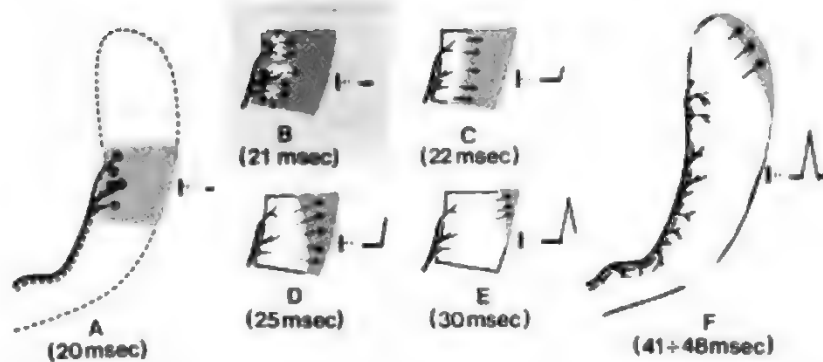


Fig. 13. Progressione dell'onda di attivazione nello spessore della parete ventricolare (v. testo).

Fig. 14. Viene schematizzato lo stesso processo di attivazione della figura precedente. Sono rappresentate diverse fibre di Purkinje e la progressione cronologica dello stimolo.



zone che stanno fuori della sfera dal lato positivo del fronte di attivazione. Se la fibra di Purkinje ha sede nella metà dello spessore muscolare, si registrano complessi QS dall'endocardio all'epicardio. Queste considerazioni possono spiegare perché Barbato e coll. hanno registrato complessi QS in alcune zone della superficie epicardica del cuore umano.

Se consideriamo la totalità delle fibre di Purkinje, il processo di attivazione ventricolare può essere concepito come formato da numerose sfere chiuse, polarizzate, che crescono simultaneamente in tutte le direzioni e si avvicinano tanto all'endocardio che all'epicardio.

La fig. 14, in A e B, mostra i fronti delle onde chiuse che crescono a poco a poco fino a farsi confluenti, avanzando verso l'endocardio e l'epicardio.

In questo stadio, tutta l'attività elettrica di queste zone, nelle registrazioni effettuate fuori delle sfere, non è manifesta. Quando queste crescono quel tanto che basta per raggiungere l'endocardio anatomico si aprono costituendo un fronte di onda che avanza soltanto verso l'epicardio determinando positività negli elettrodi che stanno davanti e negatività in quelli che stanno dietro.

In D ed E l'onda di attivazione continua ad avvicinarsi all'epicardio, per cui aumenta la positività nelle derivazioni unipolari epicardiche.

In F l'onda di depolarizzazione raggiunge le zone basali della parete libera e si allontana dall'elettrodo determinando una piccola negatività tardiva.

Una volta che le sfere chiuse polarizzate, che costituiscono i fronti di attivazione, si aprono nell'endocardio, ossia quando lo stimolo sorpassa il cosiddetto endocardio elettrico, il processo di depolarizzazione determina positività sulla superficie epicardica.

La successione dell'attivazione ventricolare delle pareti libere del ventricolo sinistro (studiate da Lewis) in generale si svolge dall'estremità della punta verso la base, e dall'endocardio verso l'epicardio.

I tempi di arrivo del processo di attivazione alla superficie epicardica sono più lunghi man mano che prendiamo in considerazione livelli più alti; ciò è dovuto principalmente allo spessore della parete libera del ventricolo sinistro che nelle zone vicine alla punta è minore (2-3 mm) che nelle zone basali (8-10 mm). Quando il percorso è maggiore, lo stimolo impiega più tempo. Ma questa non è la sola causa del mancato sincronismo della depolarizzazione epicardica. Lo stimolo subendocardico raggiunge prima la punta del cuore, e poi le porzioni medie e alte, e ciò appare come un altro fattore determinante.

Inoltre, come già detto, le fibre di Purkinje sono abbondanti nelle zone inferiori e medie, scarse o assenti nelle porzioni basali; e da ciò deriva che esiste una propagazione subendocardica al terzo superiore, e pertanto una depolarizzazione tardiva. In accordo con le nostre ricerche, l'attivazione subepicardica alla punta del cuore del cane si verifica 25 msec dopo la prima attivazione settale; le

porzioni medie subepicardiche si depolarizzano 35 msec e le basali 45 msec dopo l'inizio dell'attivazione del setto.

La fig. 15 illustra la successione dell'attivazione subepicardica in vari punti della parete libera del ventricolo sinistro (*a destra*). Si sono realizzate derivazioni unipolari e bipolari contigue si da poter determinare con gran precisione la deflessione intrinseca. Il punto 6 corrisponde alle zone parasettali sinistre medie si attiva 26 msec dopo l'inizio (linea bianca verticale) della III derivazione di riferimento (tracciato superiore).

Il punto 7, che corrisponde alla punta del cuore, si depolarizza dopo 27 msec; il punto 8 corrispondente a livelli medi, dopo 30 msec; il punto 9, parete laterale media, dopo 41 msec; il punto 10, vicino al solco atrioventricolare, dopo 48 msec.

Come era da attendersi, in accordo con i principi generali di attivazione che abbiamo studiato, la R epicardica

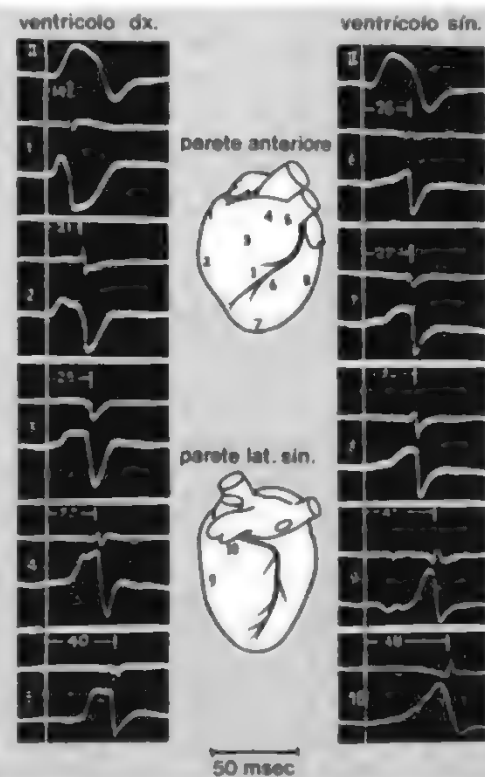


Fig. 15. Attivazione subepicardica della parete libera del ventricolo destro e del ventricolo sinistro (v. testo).

è tanto più alta quanto più tardi l'attivazione raggiunge l'epicardio, il che significa che il *voltaggio della deflessione è direttamente proporzionale al tempo durante il quale il luogo di registrazione è fonte di corrente*.

Alla punta del cuore (punto 7 della fig. 15) il complesso è del tipo RS. Nelle zone laterali medie (punto 9 della fig. 15) il tracciato è di tipo qRs e nelle zone basali (punto 10 della fig. 15) l'onda S tende a scomparire.

L'onda Q delle zone laterali medie, anteriori e posteriori non è in relazione con l'attività della parete libera del ventricolo sinistro, ma dipende dall'attivazione del setto che abbiamo già studiato. Teoricamente le zone ultime ad attivarsi non dovrebbero mostrare onda S; però la registrazione di complessi solo positivi è eccezionale, il che indica i nostri limiti nell'esplorazione delle ultime zone che si depolarizzano.

Il fronte dell'onda di depolarizzazione della parete libera del ventricolo sinistro si orienta diagonalmente alle superfici endocardica ed epicardica. Questo orientamento sembra essere conseguenza principale dell'aumento progressivo nello spessore della parete libera a mano a mano che consideriamo livelli più alti.

DIFFERENTI TIPI DI DERIVAZIONE

La principale distinzione che si deve operare è tra le derivazioni *lontane*, che si utilizzano per la registrazione dell'ECG clinico, e le derivazioni *dirette* impiegate dai ricercatori per lo studio della successione dell'attivazione atriale, ventricolare e del tessuto di conduzione del cuore, sia in condizioni normali che patologiche.

Parleremo dapprima delle derivazioni dirette, poiché tale discorso ci aiuterà a comprendere il significato e le limitazioni delle derivazioni lontane.

Derivazioni dirette

In queste un elettrodo, o i due della derivazione, si collocano a diretto contatto con le fibre miocardiche a livello della superficie epicardica o endocardica, o nello spessore del miocardio. Se gli elettrodi si collocano nella muscolatura atriale è indifferente che si tratti di epicardio, di spessore della parete libera o di endocardio, purché si trovino allo stesso livello, poiché, come già detto, si considera che l'onda di attivazione (dipolo) occupi tutto lo spessore della parete atriale, la quale può venir considerata come una superficie anziché come un volume.

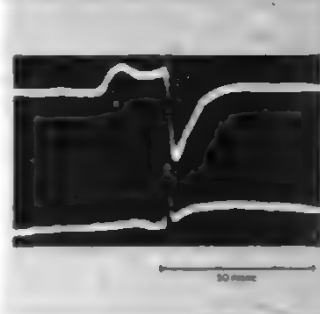
Per studiare la successione dell'attivazione ventricolare, numerosi ricercatori hanno situato gli elettrodi in zone molto vicine tra loro, separate da piccoli tratti di 1 mm o meno. Queste sono le cosiddette *derivazioni bipolari dirette vicine*.

Se la tecnica è adeguata, si registra una deflessione principale che si distingue per il voltaggio da tutte le altre piccole deflessioni che la precedono o la seguono (fig. 16). La deflessione principale costituisce il fenomeno intrinseco e può essere positiva o negativa a seconda della polarità scelta dal ricercatore, e il vertice di detta deflessione indica l'arrivo del dipolo di attivazione ad uno dei due elettrodi, che quindi diventa negativo (cariche negative del dipolo o polarizzazione invertita) rispetto all'altro elettrodo. Nel nostro laboratorio abbiamo dimostrato che il vertice della deflessione principale della derivazione bipolare diretta corrisponde al terzo inferiore della deflessione intrinseca della derivazione unipolare lontana, che studieremo più avanti.

Le derivazioni bipolari dirette prossime ci hanno aiutato a conoscere la successione dettagliata dell'attivazione ventricolare.

Con le stesse derivazioni è stato dimostrato che esiste una barriera intersettale che separa la massa settale destra (ventricolo destro) dalla massa settale sinistra (ventricolo sinistro) ossia che il cuore non costituisce sincizio. Alcuni AA. nordamericani ed europei hanno negato l'esistenza della barriera intersettale senza darsi cura se, senza di essa, si possano spiegare le morfologie elettrocardiografiche nei blocchi di branca; infatti

Fig. 16. La derivazione superiore è unipolare diretta ottenuta sulla superficie anteriore del ventricolo sinistro. L'inferiore è bipolare prossima ottenuta nella stessa zona. I due tracciati sono stati registrati in grande velocità. Si osservi che il vertice della bipolare corrisponde a un punto del terzo inferiore della deflessione intrinseca dell'unipolare.



tale spiegazione implica un'attivazione transettale assai lenta che necessita di un tempo 4 o 6 volte maggiore di quello che sarebbe necessario all'onda per attraversare il setto se non esistesse una barriera.

Le stesse derivazioni bipolari dirette vicine ci hanno permesso di avere precisi ragguagli sui blocchi di branca sinistra e destra e sui blocchi Purkinje-muscolo, e muscolo-muscolo, sulla scomparsa del potenziale endocardico da digitale, e di molti altri parametri che sarebbe lungo elencare e che costituiscono la nascita dell'e. deduttiva.

Per le derivazioni bipolari dirette lontane, si collocano i due elettrodi direttamente in contatto con le fibre miocardiche, ma separati fra loro da vari millimetri o anche da qualche centimetro. Queste derivazioni sono utilizzate per studiare il cammino seguito dal processo di attivazione, ma non sono idonee per studiare l'arrivo del dipolo ad una determinata zona.

Roselinuet e coll. hanno utilizzato questo tipo di derivazione per dimostrare che esiste il movimento circolare intorno ad un ostacolo naturale o artificialmente prodotto durante l'esperimento. Questo movimento circolare spiega in maniera soddisfacente (teoria di Lewis) la patogenesi del flutter atriale (V. FIBRILLAZIONE E FLUTTER).

Se nelle derivazioni bipolari dirette si colloca un elettrodo in un atrio e l'altro nel ventricolo corrispondente, la derivazione bipolare funziona come unipolare; infatti, durante l'attivazione atriale l'elettrodo collocato nell'atrio è vicino ai dipoli di attivazione, mentre l'elettrodo collocato nel ventricolo è molto distante dal punto di vista elettrico. Ciò è conseguenza del fatto che il potenziale cade molto rapidamente in funzione della distanza. Durante l'attivazione ventricolare l'elettrodo distante è quello atriale e quello ventricolare deve essere considerato come elettrodo prossimo.

Nelle derivazioni unipolari dirette si colloca un elettrodo, il positivo, a contatto diretto con il muscolo atriale o ventricolare (elettrodo prossimo detto anche esploratore). L'altro elettrodo (il negativo) lo si colloca in zone molto distanti dal cuore; ad es. in una delle zampe dell'animale. Poiché il potenziale, in qualunque punto del campo elettrico bipolare, è inversamente proporzionale al quadrato della distanza tra la carica elettrica (onda di attivazione) e la zona in questione, possiamo dire che il potenziale dell'elettrodo negativo collocato lontano dal cuore è trascurabile o quasi zero rispetto all'elettrodo vicino o esploratore; perciò l'elettrodo distante si chiama anche indifferente.

Le derivazioni unipolari dirette hanno dimostrato di essere molto utili per lo studio delle morfologie elettrocardiografiche. Si possono così confrontare queste morfologie con le derivazioni precordiali e vedere la loro grande somiglianza. Con piena ragione F.L. Wilson sostiene che V_1 e V_2 riflettono le variazioni di potenziale della zona parasettale del ventricolo destro, V_3 e V_4 le stesse variazioni nella massa settale e V_5 e V_6 le variazioni di potenziale della faccia anteriore della parete libera del ventricolo sinistro. Infatti, esplorando direttamente la zona trabecolare del ventricolo destro, i complessi sono del tipo rS uguali a quelli in V_1 e V_2 ; esplorando il setto basso, dove predomina la massa settale destra, i complessi transizionali del tipo RS sono uguali a V_3 e V_4 ; infine esplorando direttamente l'epicardio delle porzioni anteriori e laterali della parete libera del ventricolo sinistro, i complessi unipolari sono qR, qRs, o Rs, come quelli che si registrano in V_5 e V_6 .

Derivazioni lontane

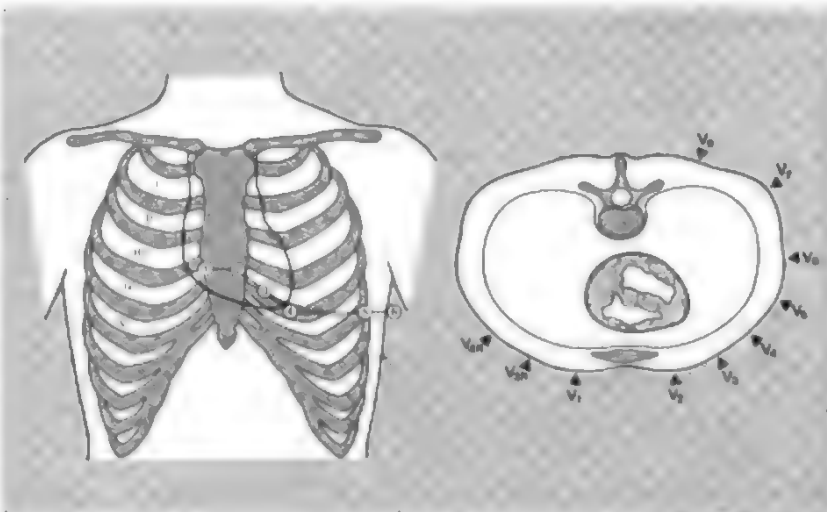
Nella clinica quotidiana si è costretti ad applicare gli elettrodi sulla superficie del corpo, sulla pelle, in zone elettriche molto distanti dal cuore. Le derivazioni standard suggerite da Einthoven (DI, DII e DIII) sono *derivazioni bipolari lontane*, giacché gli elettrodi per la registrazione di ognuna di esse stanno ugualmente distanti dal cuore. Gli elettrodi, nelle derivazioni classiche, si collocano alle braccia e alla gamba sinistra; però, dato che non vi sono variazioni di potenziale lungo gli arti, è come se gli elettrodi si collocassero alla loro radice; cioè, nell'uomo, con l'abituale standardizzazione vi è lo stesso potenziale all'ombelico e ai piedi. Nelle derivazioni bipolari lontane non vi sono

nelle quali l'elettrodo esploratore non raggiunge la superficie endocardica, e per ultimo le intravascolari, realizzate collocando l'elettrodo nella vena cava superiore, o nella inferiore, o nell'aorta, sopra le valvole sigmoidee.

Le derivazioni esofagee sono molto utili per riconoscere le onde P nascoste per il loro voltaggio o perché sono sovrapposte al complesso QRS (principio della sovrapposizione). Facilitano inoltre il riconoscimento delle tachicardie parossistiche atriali che appaiono come ventricolari o di altre aritmie che non è possibile discutere in questa sede.

Le derivazioni intracavitari ci aiuteranno a conoscere i blocchi di branca complicati da infarto miocardico e le

Fig. 17. Posizione degli elettrodi precordiali. A destra è raffigurata una sezione orizzontale del torace all'altezza della V costola. V_1 : IV spazio intercostale appena a destra dello sterno; V_2 : IV spazio intercostale appena a sinistra dello sterno; V_3 : l'elettrodo si applica a metà della linea che unisce V_2 e V_4 ; V_4 : V spazio intercostale sinistro sull'emiclavare; V_5 : intersezione tra l'ascellare anteriore sinistra e la linea orizzontale passante per V_4 ; V_6 : intersezione tra l'ascellare media sinistra e la linea orizzontale passante per V_4 ; V_7 : intersezione tra l'ascellare posteriore sinistra e la linea orizzontale passante per V_4 ; V_8 : al di sotto dell'angolo della scapola sinistra allo stesso livello di V_4 . Le derivazioni precordiali di destra vengono registrate su punti simmetrici a quelli di sinistra ed indicate coi simboli V_{1R} , V_{2R} , etc. (Da Fattorusso e Ritter, ridisegnata).



elettrodi indifferenti, poiché questo termine è valido solamente quando si mette in relazione un elettrodo distante con uno vicino e non quando ambedue sono distanti, dato che l'influenza della fonte elettrica del campo (dipoli di attivazione) sopra gli elettrodi è simile.

Nelle *derivazioni unipolari lontane* si utilizza un elettrodo indifferente realizzando un dispositivo conosciuto come *centrale terminale*, nel quale le variazioni di potenziale sono estremamente basse. L'altro elettrodo, l'esploratore, si colloca nei classici punti precordiali (fig. 17) e così si ottengono le derivazioni precordiali unipolari che, come già detto, sono, morfologicamente parlando, simili a quelle che si registrano sulla faccia anteriore del cuore (v. sopra).

Con lo stesso *centrale terminale* si registrano le variazioni di potenziale delle due braccia (VR e VL) e la gamba sinistra (VF), conosciute come derivazioni unipolari degli arti, che stanno in rapporto con le derivazioni di Einthoven nella seguente maniera:

- prima derivazione (DI) uguale $VL - VR$;
- seconda derivazione (DII) uguale $VF - VR$;
- terza derivazione (DIII) uguale $VF - VL$.

Le derivazioni unipolari degli arti vengono abitualmente registrate con un'amplificazione del 50% del reale potenziale esistente alle estremità degli arti. Le derivazioni amplificate vengono indicate con i simboli aVR, aVL e aVF.

Derivazioni unipolari intermedie

Sono quelle che si accostano al cuore senza che gli elettrodi arrivino a situarsi a contatto con le fibre miocardiche. Le principali sono le esofagee, quindi le intracavitari,

anomalie congenite; infine le intravascolari sono utili nell'emodinamica per precisare la sede della zona che si sta esplorando.

DETERMINAZIONE DELL'ASSE ELETTRICO**Teoria di Einthoven**

Nel 1913 Einthoven, Fahr e de Waart descrissero un metodo per studiare le forze elettromotrici create dal cuore in ogni istante dell'attivazione cardiaca. Tutte le forze che s'originano nelle singole fibrocellule durante il processo di attivazione possono essere rappresentate in ogni momento da un unico vettore detto *asse elettrico istantaneo del cuore*. Possiamo stabilire un asse elettrico istantaneo per ogni momento dell'attivazione atriale (onda P), dell'attivazione ventricolare (QRS) e anche della depolarizzazione ventricolare (segmento RS-T e onda T) e atriale (segmento PR).

Pertanto, l'asse elettrico istantaneo è rappresentato dal vettore somma dei singoli vettori che in quel momento s'originano dal cuore.

Il vettore somma di tutti gli assi elettrici istantanei ci fornisce invece l'*asse elettrico medio* cioè il vettore risultante di tutte le forze elettriche originanti dal cuore durante l'intero ciclo cardiaco. Quando nella pratica corrente si dice *asse elettrico* senza altre specificazioni, ci si riferisce all'asse elettrico medio. La sua grandezza e direzione variano da individuo a individuo oltre che in numerose condizioni patologiche, per quanto nella maggioranza dei cuori normali esso sia orientato dall'alto in basso, da sinistra a destra, e dall'avanti all'indietro.

In clinica si determinano anche gli assi elettrici medi

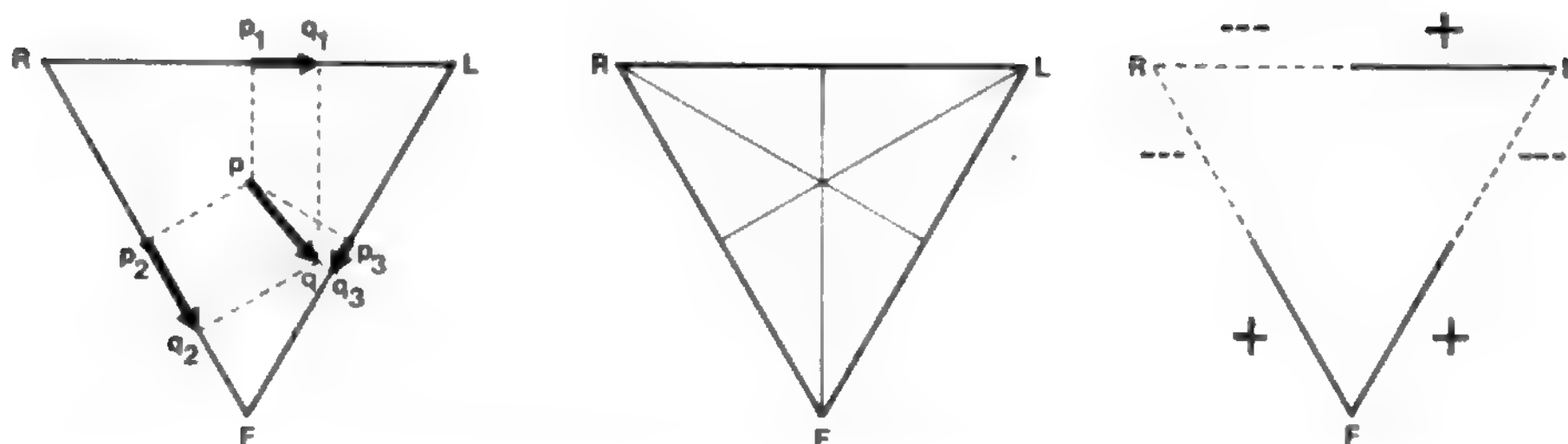


Fig. 18. *A sinistra*: proiezione di un vettore su i tre lati del triangolo di Einthoven. *Al centro e a destra*: operazioni per proiettare i vettori dell'attivazione miocardica sul triangolo di Einthoven (v. testo).

della depolarizzazione = della ripolarizzazione atriali ($\bar{A}P$ e $\bar{A}Ta$), della depolarizzazione e della ripolarizzazione ventricolari ($\bar{A}QRS$ e $\bar{A}T$), l'asse di U ($\bar{A}U$) e altri di cui diremo più sotto.

Einthoven immaginò il piano frontale del torace, nella registrazione delle tre derivazioni standard (DI, DII e DIII), rappresentato da un triangolo equilatero con i vertici localizzati nelle radici degli arti, cioè agli acromion e nella regione pubica.

Infatti, il potenziale elettrico che deriva dal cuore (variazioni di potenziale) è lo stesso dalle dita della mano al corrispondente acromion, e dalle dita dei piedi fino all'ombelico, per cui localizzare i vertici del triangolo nelle zone suddette non è in contraddizione con le zone abituali dove si collocano gli elettrodi per la registrazione delle derivazioni standard.

Einthoven suppose inoltre il mezzo che circonda il cuore come un conduttore omogeneo, e l'asse elettrico, corrispondente al dipolo unico risultante, localizzato al centro del triangolo. D'altra parte, siccome le cariche del dipolo sono molto vicine tra loro, è possibile considerare il triangolo e il mezzo conduttore che circonda il cuore prescindendo dalle reali dimensioni e cioè di estensione infinita. In altre parole si possono considerare i vertici del triangolo di Einthoven lontani ed equidistanti dal dipolo cardiaco.

Con lo stesso principio concettuale altri ricercatori hanno immaginato il dipolo cardiaco al centro di una grande sfera, della quale il triangolo di Einthoven rappresenta il piano che la taglia a metà, avente i vertici sulla superficie della sfera.

Tutti gli assi elettrici sono vettori spaziali, per cui se vogliamo rappresentarli su un piano (ad es. sul triangolo di Einthoven qui sopra descritto) è necessario proiettarli su detto piano: in altre parole noi apprezziamo solamente le proiezioni dei vettori sul piano in esame.

Nel triangolo di Einthoven si studiano le proiezioni dei vettori sul piano frontale. Quando il vettore in studio è perpendicolare al triangolo di Einthoven non vi è proiezione, il che significa che non si può individuare detto vettore nelle classiche derivazioni I, II e III.

Un vettore spaziale proiettato sul triangolo di Einthoven è detto *vettore manifesto*, che nel caso della depolarizzazione ventricolare corrisponde all'asse medio manifesto della depolarizzazione ventricolare.

Per distinguere l'asse spaziale dalla sua proiezione frontale si usano i simboli: $\bar{S}AQRS$ per il vettore spaziale e $\bar{A}QRS$ per la proiezione sul triangolo di Einthoven; vale lo stesso per gli altri vettori.

Sul piano frontale conviene considerare l'origine dei vettori al centro del triangolo di Einthoven. Il vettore viene quindi proiettato con linee perpendicolari su ciascuno dei lati del triangolo. La grandezza della proiezione è proporzionale

al voltaggio del tracciato nella derivazione corrispondente (fig. 18, *a sinistra*).

Decalogo che riassume i postulati di Einthoven

1) Le forze elettriche del cuore dovute alla depolarizzazione delle fibre miocardiche possono essere rappresentate in qualunque momento del ciclo cardiaco da una forza vettoriale conosciuta come dipolo equivalente.

2) Il dipolo cardiaco, di un qualunque momento del ciclo, corrisponde all'asse elettrico istantaneo.

3) Il dipolo occupa il centro di un esteso mezzo conduttore di forma sferica.

4) Le dimensioni del mezzo che circonda il dipolo possono essere considerate come infinite in rapporto alla distanza che separa le cariche del dipolo.

5) Il piano frontale può essere rappresentato da un triangolo equilatero conosciuto come triangolo di Einthoven.

6) I vertici del triangolo di Einthoven sono equidistanti dal dipolo.

7) I vertici del triangolo si considerano situati sulla superficie del mezzo sferico che circonda il cuore.

8) Il piano frontale, o triangolo di Einthoven, passa per il centro elettrico del dipolo equivalente.

9) Il mezzo che circonda il cuore si considera formato da materiale omogeneo (isotropico).

10) I diversi dipoli che si succedono nell'attivazione cardiaca si considerano con origine fissa nel centro del triangolo.

Determinazione dell'asse elettrico sul triangolo di Einthoven (piano frontale)

Il metodo qui illustrato costituisce una regola generale valida per determinare qualunque asse elettrico medio o istantaneo, su un determinato piano.

Per facilitare la descrizione del procedimento conviene dividere ogni lato del triangolo in due metà (fig. 18, *al centro*). La metà destra, per chi osserva, della linea che corrisponde alla prima derivazione si considera positiva, la metà sinistra negativa (fig. 18, *a destra*).

Nei lati che rappresentano le derivazioni II e III, la metà inferiore è positiva e la superiore negativa. Questa distribuzione dei segni non è arbitraria e dipende dalle connessioni degli elettrodi proposta da Einthoven. Così nella prima derivazione l'elettrodo collegato al braccio sinistro (L) è positivo rispetto all'elettrodo del braccio destro (R); nelle derivazioni II e III l'elettrodo della gamba (F) è positivo rispetto agli elettrodi del braccio destro e del braccio sinistro rispettivamente.

Il triangolo inoltre si divide in sezioni tracciando delle linee da ogni vertice verso il centro del lato opposto (fig.

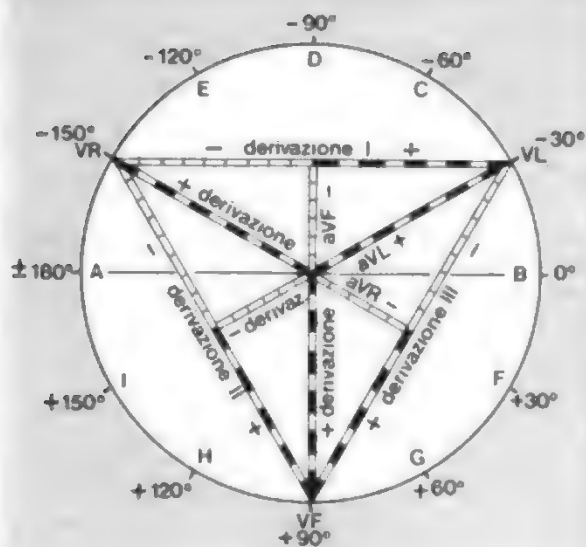


Fig. 19. Il triangolo di Einthoven è circoscritto da un cerchio sul quale vengono espressi in gradi gli orientamenti dei vettori cardiaci. Vengono indicate anche le linee delle derivazioni periferiche unipolari e bipolari.

18, al centro); queste linee possono essere considerate come rappresentative delle derivazioni unipolari degli arti, in quanto i vettori in studio possono essere proiettati anche su esse e non solo sui lati del triangolo.

A seconda della localizzazione dell'asse elettrico, la sua proiezione può cadere sul segmento positivo o su quello

negativo dei lati del triangolo; se la proiezione è positiva, il potenziale di deflessione o aree, nella corrispondente derivazione, sono positivi; viceversa, se la proiezione avviene sul segmento negativo, si registreranno dei potenziali negativi.

In alcuni casi l'asse elettrico può non proiettarsi su uno dei lati del triangolo, poiché è perpendicolare ad esso. In questi casi le deflessioni nelle derivazioni corrispondenti a detto lato sono molto piccole o le aree inglobate in dette derivazioni, sommate algebricamente, sono uguali a zero, così come succede quando a una deflessione positiva ne segue un'altra negativa di uguale grandezza e durata.

La posizione dell'asse elettrico viene espressa in gradi di un cerchio che circoscrive il triangolo (fig. 19), a partire da una linea orizzontale AB che divide il cerchio in due parti uguali. La linea AB passa per il centro del triangolo ed è parallela alla prima derivazione. Si chiama linea di « zero gradi » o linea di « -180° » a seconda che si contino i gradi sul semicircolo inferiore o superiore. I gradi del semicircolo superiore sono negativi per convenzione, mentre si considerano positivi quelli del semicircolo inferiore. Si conta a partire dal punto B che corrisponde a 0 gradi. In VL si legge pertanto -30°; in C -60°; in D -90°; in E -120°; in VR -150°, e in A -180°.

In simile maniera, F è a +30°; G a +60°; VF a +90°; H a +120°; I a +150° e A a +180° (il punto A può essere positivo o negativo a seconda che si conti sulla metà inferiore o superiore del cerchio).

Per localizzare l'asse medio manifesto di QRS è necessario calcolare le aree inglobate dal complesso QRS nelle tre derivazioni standard.

Nella pratica quotidiana si calcolano le aree con approssimazione per conoscere rapidamente la posizione del vettore. Conviene illustrare il procedimento per facilitare la sua spiegazione. È indubbio che nella fig. 20, a sinistra, l'area totale in DI è positiva e in DIII negativa; in DII

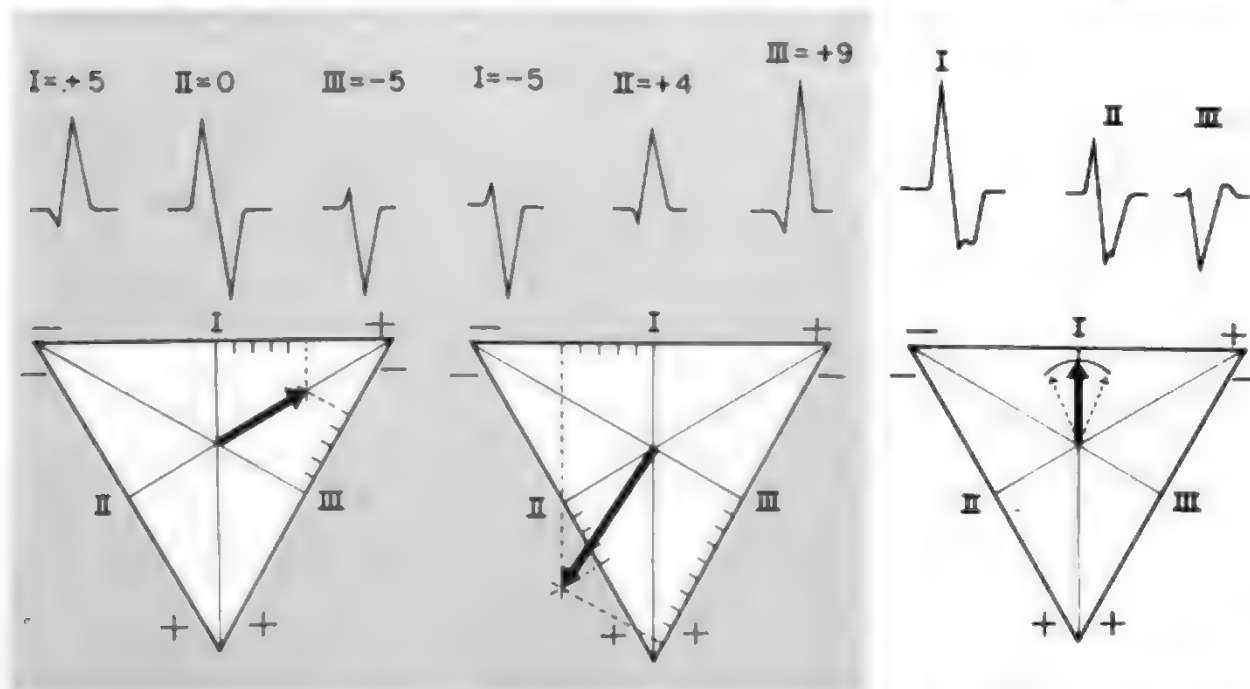


Fig. 20. A sinistra: AQRS : a -30°; si osservi che l'area compresa in DII è 0; pertanto l'asse elettrico è perpendicolare a questa derivazione; Al centro: AQRS : a +122°, i valori di QRS nelle 3 derivazioni soddisfano la legge di Einthoven. A destra: AQRS : a -90°. Si osservi che l'area compresa in DI è circa 0.

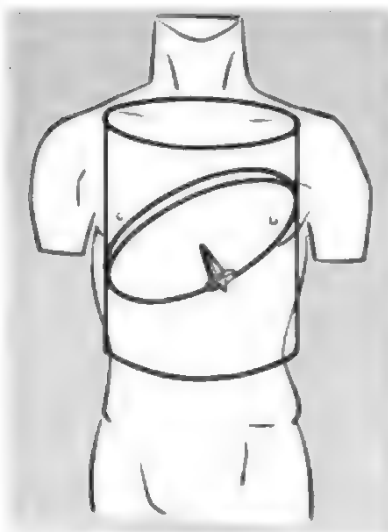


Fig. 21. Piano con potenziale 0 perpendicolare al vettore che dà origine al campo elettrico.

l'area è zero, poiché se alla superficie inglobata dalla R sottraiamo quella inglobata dalla S, il risultato è zero o molto vicino a detto valore. Possiamo assegnare valori arbitrari a ciascuna delle due aree ricordando che l'area nella derivazione II è prossima a zero. Per ciò attribuendo all'area in DI un valore di + 5, in DII avremo 0 e in DIII - 5. Se invece di dare il valore + 5 all'area in DI le avessimo assegnato il valore + 3, noi saremmo obbligati a dare alla superficie inclusa in DIII il valore - 3, poiché le aree nella I e nella III derivazione sono simili, seppure di segno contrario. La posizione dell'asse elettrico è la stessa anche se la grandezza del vettore è differente. Cioè questo procedimento ci fornisce una posizione approssimativa dell'asse elettrico manifesto di QRS, ma non la sua grandezza.

I valori arbitrari che assegniamo a ciascuna delle derivazioni debbono soddisfare la legge di Einthoven:

$$DII = DI + DIII.$$

Nel caso particolare $0 = (+ 5) + (- 5)$.

Pertanto le derivazioni possono avere valori positivi o negativi che si riportano proporzionalmente su ciascuna delle linee di derivazione, rispettivamente sul lato positivo o su quello negativo (fig. 21). Da tale punto si traccia una perpendicolare alla linea di derivazione. Così per DI alla quale sono state attribuite 5 unità positive, si traccia la perpendicolare alla linea di DI. Nello stesso modo si misura il valore di - 5 nella zona negativa che corrisponde alla linea di DIII e si traccia la perpendicolare corrispondente. Le due perpendicolari (DI e DIII) si prolungano finché non si incrociano. Il punto di origine del vettore è al centro del triangolo e il suo apice corrisponde all'intersezione delle due perpendicolari. Questa linea costituisce l'asse elettrico (fig. 20, a sinistra). Si osservi che questo asse è perpendicolare a DII; infatti in questa derivazione l'area è zero. L'asse è diretto verso VL e pertanto la sua posizione è - 30 gradi.

Vediamo un altro esempio, un po' più difficile (fig. 20, al centro). L'area in DI è negativa e le attribuiamo il valore di - 5. L'area in DII è positiva e simile in grandezza all'area negativa in DI, per cui le possiamo assegnare il valore di + 5. Supponiamo tuttavia che un osservatore consideri DII un po' più piccola dell'area di DI e le assegni il valore di + 4 anziché + 5; si otterrà una localizzazione leggermente differente del vettore, il che non ha importanza nella semeiologia clinica dell'ECG. Ciò che è importante è soddisfare la legge di Einthoven

dando il valore di + 10 a DIII, se si considera DII come + 5; o di + 9 a DIII, se si preferisce attribuire a DII il valore di + 4.

Con valori di - 5 in DI, di + 4 in DII e di + 9 in DIII si localizza il vettore a 122 gradi (fig. 20, al centro).

Talvolta è difficile assegnare un valore al QRS anche in maniera approssimativa. Nella fig. 20, a destra, è evidente che predominano le aree negative in DII e in DIII, però la valutazione non è altrettanto facile in DI, dove l'area può essere zero o con prevalenza sia positiva che negativa. È certo che la deflessione positiva è di maggior voltaggio, però la sua durata è minore in confronto con quella della deflessione negativa di voltaggio minore. Se consideriamo l'area uguale a zero in DI, la posizione del vettore sarà di - 90°; se l'area fosse leggermente negativa il vettore sarebbe vicino a - 105°, e se positiva di ca. - 75°. Nell'interpretazione abituale rapida si traslascia il dubbio e si dice: la posizione di $\bar{A}QRS$ è vicina a - 90°.

Determinazione dell'asse elettrico sul piano orizzontale

Per determinare la posizione dell'asse elettrico sul piano orizzontale Grant (1952) rappresentò il torace con un cilindro di dimensioni appropriate e con sezione trasversale discretamente ellittica. L'A. ci ricorda che tutti i punti di un piano perpendicolare ad un dato vettore hanno potenziale zero (fig. 21). Se si conosce la localizzazione e la direzione del vettore, è facile determinare il piano con potenziale zero, piano che può esser rappresentato da un foglio di carta perpendicolare al vettore. Alla periferia il piano taglia il cilindro in maniera tale che c'è una linea sulla superficie del cilindro, corrispondente al perimetro del piano con potenziale zero. Questa linea tracciata sulla superficie del cilindro si chiama « linea di contorno nullo ». Nella fig. 22 si illustrano le morfologie precordiali di un caso di blocco di branca sinistra. Non si riconosce nessun complesso transizionale nel quale la positività e la negatività del QRS siano simili; al contrario si osserva un brusco passaggio dalle aree negative di QRS inscritte in V_1-V_4 , alle positività in V_5 e V_6 . Si può ammettere che la transizione sia tra V_4 e V_5 ; dal punto intermedio tra le derivazioni V_4 e V_5 si traccia una linea fino al centro della figura che rappresenta il piano trasversale che taglia il cuore, teoricamente, nel centro di gravità elettrica. Questa linea corrisponde alla linea di derivazione di un punto transizionale con voltaggio vicino a zero. La proiezione del vettore spaziale sul piano orizzontale è perpendicolare a questa linea di derivazione. Il vettore sarà diretto all'indietro; infatti non potrebbe rivolgersi in avanti dal momento che predominano le aree negative nelle derivazioni precordiali destre.

Vi sono dei casi nei quali non è possibile determinare con facilità l'asse elettrico sul piano orizzontale secondo il

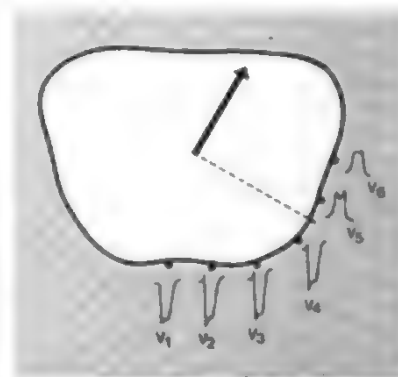


Fig. 22. Zona di transizione con potenziale 0 fra V_1-V_4 . Il vettore $\bar{A}QRS$ sul piano orizzontale è perpendicolare alla linea di potenziale 0 (metodo di Grant).

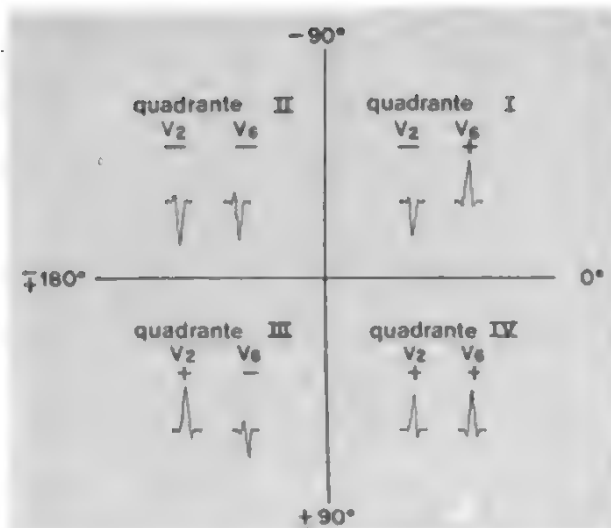


Fig. 23. Quadranti che nel piano orizzontale semplificano il metodo di Grant.

metodo descritto da Grant, poiché si registrano dei complessi transizionali in più di una derivazione, e talvolta tali complessi sono separati da varie derivazioni precordiali. Ciò dimostra l'influenza dei potenziali locali nelle regioni precordiali e l'inconveniente che deriva dal generalizzare accettando un dipolo unico per tutti i fenomeni elettrocardiografici. Il metodo di Grant può essere semplificato se si considerano 4 quadranti sul piano orizzontale, come nella fig. 23. Per conoscere la posizione di qualsiasi vettore in questi quadranti, Ajala e coll. studiarono le derivazioni precordiali V_2 e V_6 . Quando le aree che predominano sono positive in dette derivazioni, l'asse corrispondente, per es. quello del QRS, si localizza nel quadrante IV, poiché questo vettore in qualunque zona di detto quadrante determina positività nei due punti precordiali corrispondenti alle derivazioni suddette. Nel quadrante II, qualsiasi vettore dà origine ad aree negative in V_2 e V_6 . Un vettore nel quadrante III dà aree positive in V_2 e negative in V_6 , mentre se l'asse è situato nel quadrante I, determinerà delle aree negative in V_2 e positive in V_6 .

Appare preferibile scegliere la derivazione V_2 anziché la V_1 , poiché il centro delle cariche del cuore è vicino a detta zona precordiale e si sovrappone alla linea di derivazione in V_2 , così come sopra illustrato.

Posizioni del cuore

Quando l'asse medio manifesto è compreso tra 0° e $+90^\circ$ si parla di posizione normale di \hat{AQRS} .

In generale, nei cuori normali, con posizione elettrica e anatomica verticale e semiverticale, \hat{AQRS} si situa tra $+60^\circ$ e $+90^\circ$; talvolta lo si incontra deviato a destra fino a $+120^\circ$, prospettando allora la diagnostica differenziale con le ipertrofie ventricolari destre.

In cuori normali con posizione elettrica e anatomica orizzontale e semiorizzontale, \hat{AQRS} è situato tra $+30^\circ$ e 0° ; talvolta lo si riscontra deviato a sinistra fino a -30° , o addirittura fino a -60° , prospettando peraltro la diagnostica differenziale con le ipertrofie ventricolari sinistre.

I cuori normali, con posizione elettrica e anatomica intermedia (fig. 24, *a sinistra*), si accompagnano, in generale, con posizioni di \hat{AQRS} vicine a $+60^\circ$ (da $+30^\circ$ a $+75^\circ$).

Le posizioni anatomiche si rilevano fondamentalmente attraverso lo studio radiografico e si riferiscono all'angolo che forma il piano orizzontale con il diametro longitudinale del cuore. L'asse longitudinale si disegna sull'ombra cardiaca a partire dall'estremo superiore dell'arco auricolare destro fino alla punta del cuore, localizzata con gli abituali metodi radiografici.

Quando l'angolo è di ca. 40° - 50° si parla di cuore con posizione anatomica intermedia (fig. 24, *a sinistra*). Se l'angolo oscilla tra i 55° e i 60° si parla di cuore verticale (fig. 24, *al centro*) e se tra i 25° e 35° , si parla di cuore orizzontale (fig. 24, *a destra*). Si comprende che possano considerarsi cuori semiorizzontali e semiverticali quando esistano valori intermedi a quelli detti. Si può parlare di rotazione del cuore sull'asse anteroposteriore riferendosi alle posizioni anatomiche illustrate.

Il cuore inoltre ruota sull'asse longitudinale, asse che non corrisponde esattamente al suo diametro longitudinale o radiografico. L'asse longitudinale è una linea immaginaria diretta dal centro della base del cuore alla sua punta.

Quando l'osservatore guarda il cuore dal basso si possono considerare due tipi di movimento sull'asse longitudinale: *a*) rotazione antioraria, per cui una porzione

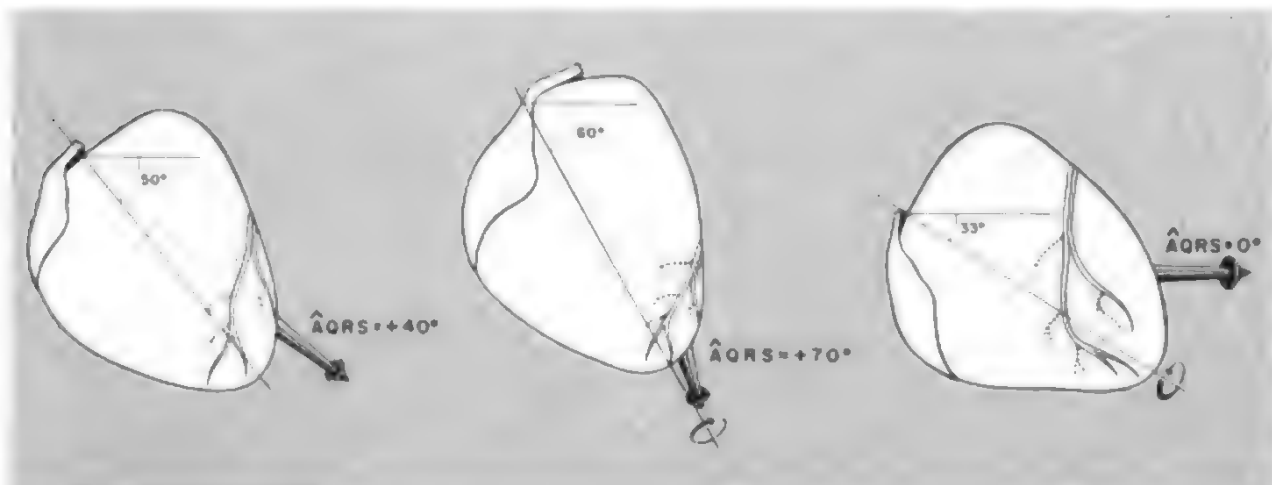


Fig. 24. *A sinistra*: cuore in posizione elettrica intermedia; *al centro*: cuore in posizione elettrica verticale; *a destra*: cuore in posizione elettrica orizzontale.

importante del ventricolo sinistro occupa la parete anteriore, soprattutto nei cuori intermedi e orizzontali, (fig. 24, *a destra*); *b*) rotazione oraria (fig. 24, *al centro*), nella quale il ventricolo sinistro si sposta in basso e all'indietro, mentre il ventricolo destro può giungere a occupare, in casi estremi, la parete anteriore del cuore nelle zone alte. Nei cuori molto verticali la rotazione oraria porta il ventricolo sinistro più verso l'indietro e in basso.

Il cuore inoltre presenta movimenti in rapporto con l'asse trasversale, che è una linea immaginaria diretta dal bordo destro al bordo sinistro e che passa per il centro della massa cardiaca. La rotazione del cuore sull'asse trasversale sposta, entro certi limiti, la base verso l'indietro e la punta verso l'avanti; e viceversa, la punta si sposta verso l'indietro e la base verso l'avanti, tanto che la prima arriva ad essere posteriore e la seconda anteriore in rapporto a quel piano centrale che passa per il centro della massa cardiaca. Tutti questi movimenti del cuore influiscono in misura rilevante sulla posizione spaziale del QRS (S_AQRS) e pertanto sulla sua proiezione sul piano frontale.

In base a questi concetti possiamo classificare il cuore in rapporto alla sua posizione anatomoelettrica; cioè alle idee originarie di Wilson sulle posizioni elettriche si aggiungono quelle anatomiche.

La classificazione che presentiamo si riferisce solamente ai cuori normali e, in certa misura, alle ipertrofie ventricolari sinistre. La classificazione può confondere, se la si vuole applicare alle ipertrofie ventricolari destre, ai blocchi di branca e agli infarti del miocardio. In tutte queste condizioni saranno le morfologie unipolari a dare gli elementi di giudizio per definire le posizioni anatomico-elettriche del cuore.

Posizione intermedia (fig. 25)

Le sue caratteristiche principali sono:

a) nello studio radiografico si apprezza l'angolo tra la linea orizzontale e il diametro longitudinale del cuore che si avvicina a 40° (fig. 24, *a sinistra*);

b) la morfologia unipolare del ventricolo sinistro (qR) si registra in V₁ e V₂, in aVF e in aVL. Le variazioni di potenziale in queste due derivazioni unipolari degli arti, ci indicano la posizione intermedia del ventricolo sinistro; si può escludere infatti un asse elettrico deviato a destra poiché il potenziale ventricolare è presente in aVL, e parimenti una deviazione sinistra poiché un potenziale positivo si registra anche in aVF. Non bisogna dimenticare che perché la variazione di potenziale si trasmetta a una derivazione unipolare periferica è necessario che una porzione relativamente importante della massa cardiaca da dove si origina tale variazione sia orientata verso la zona dove è collocato l'elettrodo unipolare;

c) in questi cuori non vi è una rotazione importante sopra gli assi longitudinale e orizzontale.

Posizione verticale (fig. 26)

Le sue caratteristiche principali sono:

a) nello studio radiografico l'angolo tra la linea orizzontale e il diametro del cuore oscilla intorno ai 55° (fig. 24, *al centro*);

b) ÅQRS è vicino, in genere, a + 80 o + 90°;

c) la morfologia unipolare del ventricolo sinistro (qR) si registra in V₁, V₂ e aVF, il che ci indica che le variazioni di potenziale del ventricolo sinistro si trasmettono alla gamba sinistra, oppure, il che è lo stesso, che la parete libera del ventricolo sinistro, corrisponde, in una certa misura, alla superficie posteriore e inferiore del cuore;

d) la morfologia unipolare del ventricolo destro (rS) si registra in V₁, V₂ e aVL, il che indica una notevole ro-

tazione oraria del cuore, sull'asse longitudinale, giacché altrimenti non si comprenderebbe la trasmissione delle variazioni di potenziale del ventricolo destro alla spalla sinistra; d'altronde, il ventricolo destro potrebbe occupare la maggior parte della faccia anteriore del cuore e le morfologie del ventricolo sinistro potrebbero mancare in V₁, V₂ e registrarsi solamente collocando un elettrodo in posizione più a sinistra e posteriore (V₃ e V₄). Tutto ciò dipende dal grado di rotazione, per cui è impossibile schematizzare in una descrizione tutte le possibilità;

e) la punta può essere spostata indietro; in tal caso si tratta di un cuore verticale in relazione con l'asse antero-posteriore, con rotazione oraria sull'asse longitudinale e con punta indietro in rapporto all'asse trasversale. La rotazione oraria determina la presenza di R in DI e di Q in DIII, e la persistenza di S fino alle derivazioni precordiali sinistre. La punta all'indietro aumenta il voltaggio di S in DI, DII e devia ÅQRS più a destra.

Posizione semiverticale

Le sue caratteristiche sono intermedie rispetto a quelle dei due casi sopra descritti.

Posizione orizzontale (fig. 27).

Le sue caratteristiche principali sono le seguenti:

a) nell'esame radiografico, l'angolo formato dal diametro longitudinale del cuore con la linea orizzontale è vicino ai 30° (fig. 24, *a destra*);

b) ÅQRS si colloca, in genere, tra i -15° e i -45°;

c) la morfologia unipolare del ventricolo sinistro (qR) si registra in V₁, V₂ e in aVL, indicandoci che le variazioni di potenziale del ventricolo sinistro si trasmettono alla spalla sinistra in quanto una porzione importante della parete libera del ventricolo sinistro si orienta in alto e a sinistra. Allo stesso tempo vi è una rotazione antioraria sull'asse longitudinale e la morfologia ventricolare sinistra si può registrare da V₃ e anche da V₄. Se il cuore è in posizione ancora più orizzontale, il ventricolo sinistro si orienta più verso l'alto e a sinistra e meno verso l'avanti, e le precordiali possono suggerire erroneamente una rotazione oraria sull'asse longitudinale, giacché per il sollevarsi della punta del cuore, il ventricolo destro si situa a livello dei punti di rilevamento precordiali;

d) la morfologia unipolare del ventricolo destro (rS) si registra in V₁, V₂ e in aVF, il che è la conseguenza della posizione del cuore, che è stata descritta sopra;

e) in questi cuori la punta si sposta in avanti; cioè si tratterebbe di un cuore orizzontale in rapporto con l'asse anteroposteriore, con rotazione antioraria sull'asse longitudinale e con punta in avanti in rapporto all'asse trasversale.

La rotazione antioraria determina la presenza di Q in DI e di S in DIII così come la rapida scomparsa di S nelle derivazioni precordiali sinistre. La punta in avanti aumenta il voltaggio di Q in DI e può determinare la comparsa di Q in DII.

Posizione semiorizzontale

Le sue caratteristiche sono intermedie fra quelle descritte per il cuore orizzontale e il cuore con posizione intermedia.

Le descrizioni di cui sopra, per quanto corrispondano a casi reali, devono considerarsi come uno schema che aiuti l'interpretazione di ÅQRS, senza dimenticare che la posizione anatomica è solamente uno dei tanti fattori che bisogna considerare per valutare la posizione dell'asse elettrico. Non deve il clinico neppure dimenticare l'evolversi del processo di attivazione e la posizione dei principali vettori istantanei che abbiamo già descritto.

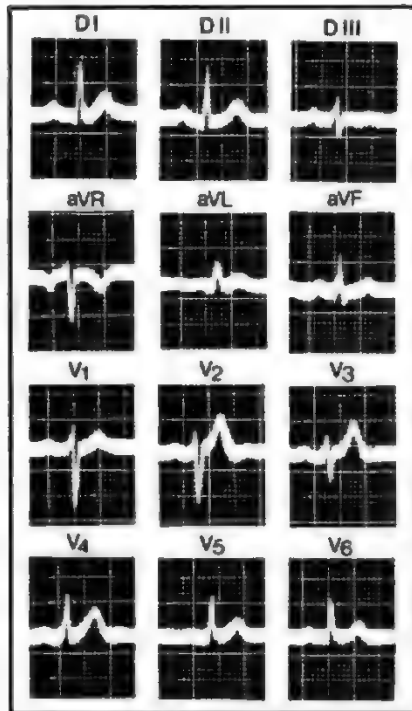


Fig. 25. ECG di un cuore normale con posizione intermedia.

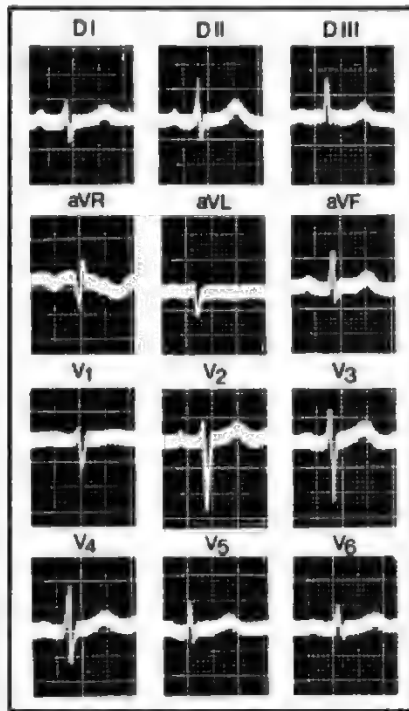


Fig. 26. ECG di un cuore normale con posizione elettrica verticale.

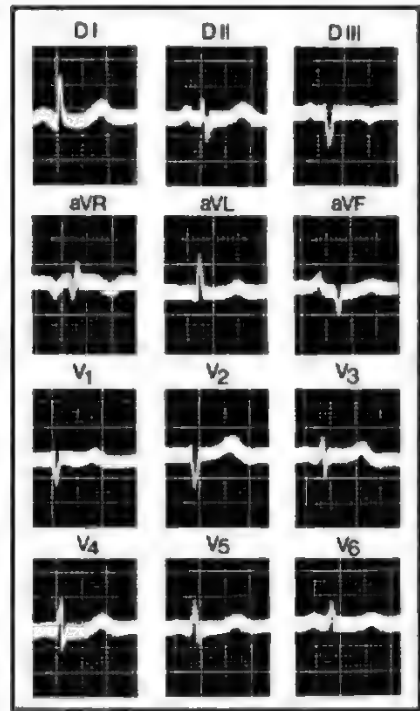


Fig. 27. ECG di un cuore normale con posizione elettrica orizzontale.

IL TRACCIATO ELETTROCARDIOGRAFICO (31)

Il tracciato elettrocardiografico di ogni rivoluzione cardiaca si compone di una serie di segmenti (fig. 28) che vengono indicati nel seguente modo.

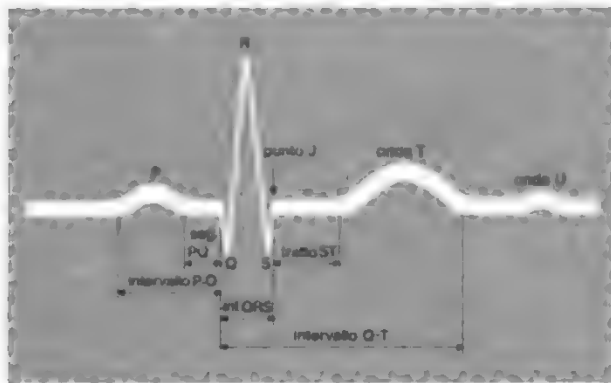


Fig. 28. Rappresentazione schematica di ECG normale.

Onda P

Corrisponde all'attivazione atriale, è di aspetto tondeggiante, con altezza media di 1-2 mm (0,1-0,2 mV) e con larghezza media di 0,09 sec. Poiché l'attivazione dell'atrio destro precede quella dell'atrio sinistro, la prima fase dell'onda P, corrispondente agli iniziali 0,03 sec, è in rapporto alla sola attivazione atriale destra; nei successivi 0,04 sec vengono registrati gli effetti elettrici risultanti dall'attivazione di ambedue gli atri, mentre gli ultimi 0,02 sec esprimono il completamento dell'attivazione dell'atrio sinistro. Si comprende pertanto come in caso di ipertrofia

atriale destra risulti aumentata l'altezza dell'onda P, mentre un'ipertrofia atriale sinistra si manifesti attraverso un aumento della durata dell'onda atriale (oltre 0,11 sec; nei bambini oltre 0,09). V. CUORE; VALVOLARI CARDIOPATIE.

L'attivazione degli atri destro e sinistro dà luogo a due vettori, il primo orientato dall'indietro in avanti e dall'alto in basso, il secondo leggermente all'indietro e a sinistra. Il vettore risultante è orientato verso il basso e a sinistra. Ne deriva pertanto che l'onda P, in condizioni normali e in cuori con asse elettrico equilibrato, raggiunge nelle derivazioni periferiche la massima positività in DII, risultando però positiva anche in DI, aVF, e il più delle volte anche in DIII. L'asse di derivazione di aVL si trova quasi perpendicolare al vettore atriale e di conseguenza l'onda P in questa derivazione appare isodifasica ovvero di basso voltaggio (positiva nei cuori con posizione intermedia od orizzontale, negativa nei cuori con posizione verticale).

Nelle derivazioni precordiali destre, il vettore atriale destro, essendo diretto verso destra, tende a determinare una P positiva, al contrario del vettore atriale sinistro, diretto all'indietro e verso sinistra. Come conseguenza dell'antagonismo dei due vettori atriali, nelle precordiali destre l'onda P è piccola o difasica. In quest'ultimo caso precede la deflessione positiva poiché, come già detto, il vettore atriale destro, che determina la positività, precede nel tempo il vettore atriale sinistro. Nelle precordiali sinistre, invece, l'onda P è sempre positiva.

L'onda P può essere in alcuni casi di difficile riconoscimento (per il basso voltaggio, perché si sovrappone all'onda T precedente o al QRS) tanto che, come già detto, è talvolta necessario ricorrere, per poterla individuare, alle derivazioni esofagee. L'assenza della P è espressione di fibrillazione atriale, mentre variazioni della forma o dell'orientamento spaziale del vettore indicano uno stato

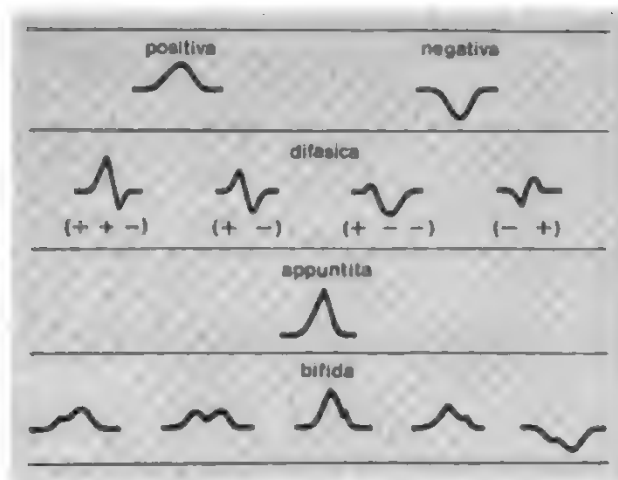


Fig. 29. Morfologia e nomenclatura dei diversi aspetti dell'onda P.

di sovraccarico atriale ovvero una rotazione del cuore o ambedue le cose (v. CUORE, *semeiotica*).

Per i diversi aspetti morfologici che l'onda P può assumere e la relativa nomenclatura, v. fig. 29.

Segmento PQ e intervallo PQ (o PR)

È quel segmento isoelettico interposto tra l'onda P e l'inizio del complesso rapido ventricolare. L'*intervallo PQ* (o PR), invece, è il segmento che va dall'inizio dell'onda P all'inizio del complesso rapido ventricolare (onda Q o R). Esprime il tempo di conduzione atrioventricolare che presenta fisiologiche variazioni dei valori normali in rapporto all'età e alla frequenza sinusale. Si possono comunque indicare, come valori normali, 0,12-0,20 sec per l'adulto, 0,08-0,18 sec per il bambino.

Accorciamenti patologici dell'intervallo PQ si riscontrano nella sindrome di Wolff-Parkinson-White (v. WOLFF-PARKINSON-WHITE, SINDROME DI), nel *wandering pacemaker* (v. SEGNA-PASSI MIGRANTE), in alcune extrasistoli (v. EXTRASISTOLIA) e nei ritmi eterotopi sopraventricolari (v. ARITMIE). L'allungamento dell'intervallo PQ oltre i valori normali massimi è espressione di una turba della conduzione atrioventricolare (v. ARITMIE; BLOCCHI CARDIACI).

Complesso QRS

Indica la depolarizzazione del miocardio ventricolare. Già si è detto della successione cronologica dell'attivazione ventricolare che dà origine a tre vettori. Analizzando qui dettagliatamente gli effetti elettrocardiografici dei tre vettori si rileva che il I vettore (settale), dati il suo orientamento da sinistra a destra e dall'indietro in avanti, la sua durata (0,03-0,04 sec) nonché la sua modesta grandezza, determina una piccola negatività iniziale (indicata come q) in V_1 - V_4 e nelle derivazioni intracavitarie sinistre, e una piccola positività nelle derivazioni precordiali destre e intracavitarie destre. Il II vettore, corrispondente all'attivazione delle pareti libere ventricolari e che va considerato come il vettore risultante dei due vettori ventricolari destro e sinistro, è diretto da destra a sinistra e dall'avanti all'indietro. Determina quindi un'alta positività (onda R) nelle derivazioni che fronteggiano il ventricolo sinistro, ed una profonda negatività (onda S) nelle precordiali di destra e in aVR. Il III vettore si dirige indietro, in alto e a destra determinando una piccola negatività finale nelle precordiali di sinistra.

Nelle derivazioni precordiali la morfologia ventricolare destra del cuore umano è di tipo rS (fig. 10 e fig. 12), praticamente su tutta la superficie epicardica del ventricolo destro. La piccola r deriva dal vettore settale o vettore I (fig. 12) che si dirige verso l'epicardio del ventricolo destro e in più da un piccolo contributo delle piccole forze della parete libera ventricolare destra. L'onda S profonda corrisponde al vettore II (fig. 12) della parete libera ventricolare sinistra, forza che si allontana dalla parete libera ventricolare destra. La morfologia rS del ventricolo destro si registra normalmente nelle derivazioni precordiali destre V_1 e V_2 . Se esiste una dilatazione ventricolare destra, la stessa morfologia può manifestarsi in V_3 e V_4 , mettendo in luce che la parete libera del ventricolo destro raggiunge queste derivazioni cioè che c'è una dilatazione di questa cavità, ovvero una rotazione del cuore sull'asse longitudinale in senso orario.

La morfologia ventricolare sinistra più caratteristica è qRs (fig. 12). La q corrisponde al vettore I o settale, che si allontana dall'epicardio ventricolare sinistro. La R, generalmente di buon voltaggio, è prodotta dal vettore II, che rappresenta le forze della parete libera ventricolare sinistra, meno le forze della parete libera ventricolare destra. La s rappresenta le forze basali destre (o vettore III) che si allontanano dall'epicardio del ventricolo sinistro (fig. 12, col. 893).

La morfologia del ventricolo sinistro può essere qR senza s finale oppure Rs senza q iniziale. Nel primo caso non si manifesta il vettore III, nel secondo il vettore I è perpendicolare all'elettrodo o è assente (blocchi incompleti di branca sinistra o nella sindrome di Wolff-Parkinson-White di tipo B).

Nei cuori normali le morfologie ventricolari sinistre si registrano in V_5 e V_6 (v. sotto); quando si riscontrano in V_2 o in V_3 può trattarsi di una rotazione antioraria sull'asse longitudinale (cuore orizzontale) o di dilatazione ventricolare sinistra.

La durata normale del QRS non supera gli 0,08 sec, tempo nel quale si compie la normale attivazione miocardica. L'intervallo tra l'inizio del complesso rapido e il punto di brusca caduta del tracciato al culmine dell'onda R viene indicato come *deflessione intrinsecoide* (valori massimi 0,03 sec nelle precordiali destre, 0,05 sec nelle precordiali sinistre). Un suo aumento è indice, al pari di un allargamento di tutto il QRS, di una turba della conduzione intraventricolare o di una ipertrofia ventricolare (v. BLOCCHI CARDIACI; CUORE).

Circa il voltaggio del QRS, esso può variare nelle deri-

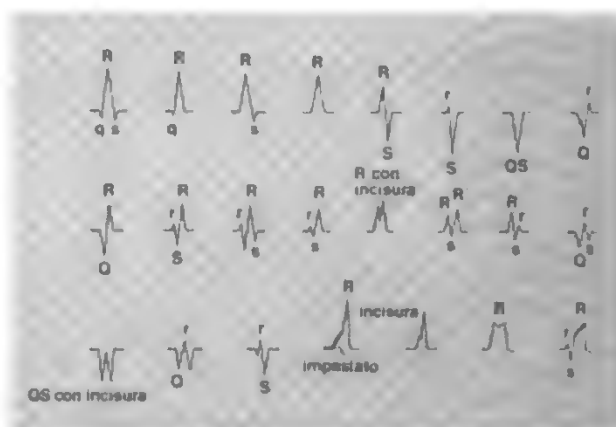


Fig. 30. Morfologia e nomenclatura dei diversi aspetti del QRS.

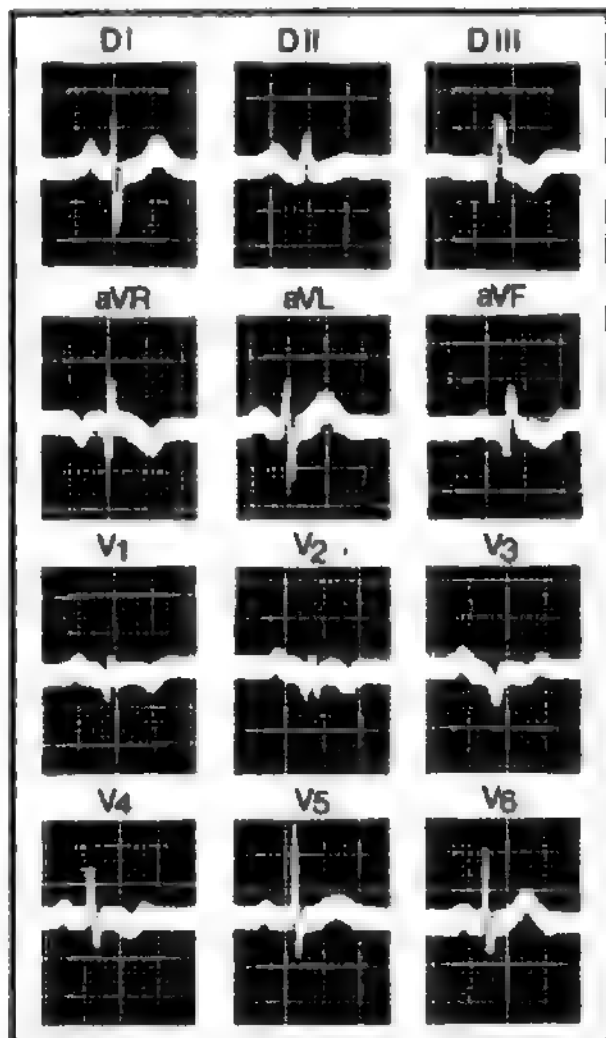


Fig. 31 (a sinistra). Onda Q normale: ECG di un paziente con malattia di Ebstein. Le negatività iniziali da V_1 a V_3 possono indurre all'errata diagnosi di infarto miocardico.

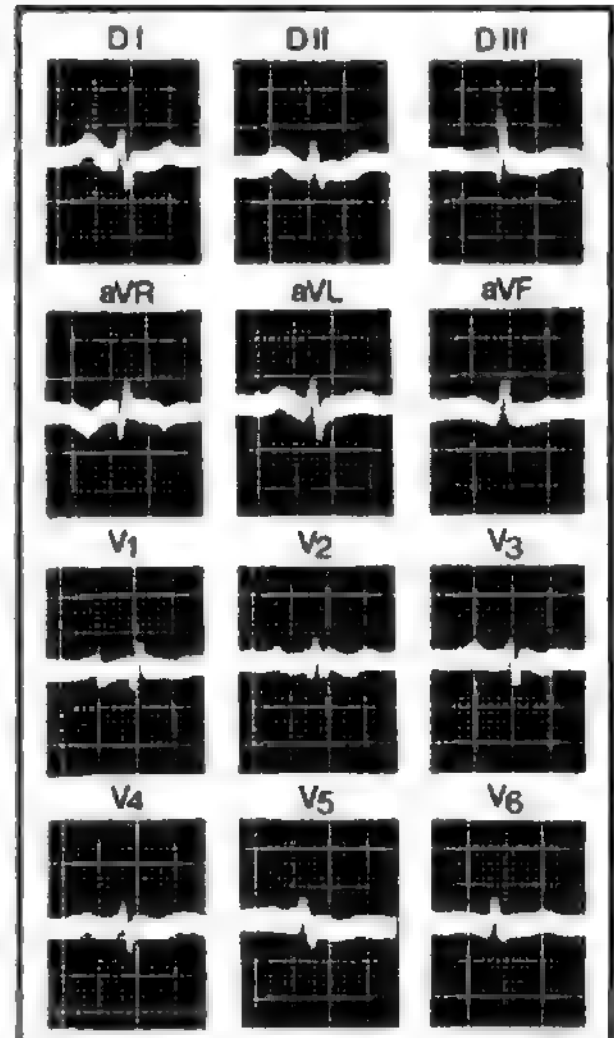


Fig. 32 (a destra). Altro esempio di onda Q normale. Il complesso qr in V_1 indica un'ipertrofia atriale destra e non corrisponde a un infarto miocardico. Anche l'onda Q presente in DIII è normale.

vazioni del piano frontale da 0,5 a 2 cm, nelle precordiali da 1 a 5 cm.

Si parla di basso voltaggio quando nessuna onda in nessuna derivazione si discosta di oltre 0,5 cm dalla isoelettrica, ovvero quando la somma di tutte le deflessioni positive e negative nelle tre derivazioni periferiche standard non supera i 15 mm.

Circa la diversa registrazione del voltaggio del QRS in rapporto all'orientamento dell'asse elettrico nelle derivazioni periferiche, v. sopra.

Per la nomenclatura dei diversi aspetti morfologici del QRS, v. fig. 30.

Per completare l'esame del QRS conviene soffermarsi sul problema della diagnosi differenziale tra onda Q normale e onda Q patologica (indice di necrosi miocardica).

Si definisce onda Q profonda quella il cui voltaggio raggiunge e oltrepassa il 25% del voltaggio dell'onda R che la segue.

L'onda Q profonda può essere normale o patologica. È normale in quelle derivazioni orientate verso gli atri. In aVR è normale, anzi è frequente registrare complessi Qr poiché l'elettrodo collocato al braccio destro (v. sopra) registra le variazioni di potenziale dell'atrio destro. Nei cuori verticali si possono registrare in aVL complessi Qr poiché l'atrio sinistro è orientato verso la spalla sinistra. Questi complessi possono suggerire erroneamente la diagnosi d'infarto miocardico laterale alto.

Le onde Q larghe, con incisure e ispessimenti, sono maggiormente caratteristiche dell'infarto miocardico o del tessuto necrosato per danno miocardico da miocardite.

Vi sono delle onde Q di aspetto e voltaggio normali, ma che indicano una necrosi miocardica perché sono presenti in derivazioni dove abitualmente non si riscontrano, cioè V_1 , V_2 , V_3 . Sono onde da infarto con aspetto normale.

I complessi qr, qR o QR, in V_1 e V_2 , hanno importanza particolare. Nei bambini indicano un ingrandimento atriale destro con o senza blocco di branca destra, come ad es. nella pervietà interatriale e nella malattia di Ebstein (fig. 31). I complessi qR nelle stesse derivazioni precordiali

destre suggeriscono le seguenti ipotesi: ingrandimento atriale destro, ipertrofia ventricolare destra e sovraccarico sistolico del ventricolo destro (fig. 32). Negli adulti, un complesso qr o QR in V_1 e V_2 pone la diagnostica differenziale tra ingrandimento atriale destro e infarto miocardico settale. Non è possibile analizzare tali problemi in questa sede (v. CUORE; INFARTO MIOCARDICO).

Infine, vi sono onde Q che vengono dette «relativamente profonde». Il loro voltaggio raggiunge appena il 10% o il 15% del voltaggio della R che segue; ma è pur sempre il doppio del voltaggio normale. Ciò si verifica soprattutto in V_4 e V_5 , e sta ad indicare un forte vettore settale, come si verifica nella pervietà interventricolare e nella stenosi subaortica. In quest'ultima l'ipertrofia settale può essere così importante che il tracciato può erroneamente suggerire un infarto miocardico.

Tratto ST e onda T

Si indica come tratto ST quel segmento compreso tra la fine del QRS e l'inizio dell'onda T che corrisponde al periodo nel quale il miocardio è tutto depolarizzato. Ad esso fa seguito l'onda T che indica la ripolarizzazione ventricolare.

Il tratto ST è isoelettrico. Lievi slivellamenti si possono considerare fisiologici se non superano 1/10 della deflessione precedente.

Il punto d'inizio del tratto ST, là dove esso si distacca dal QRS, viene indicato come punto J. Si parla di distacco isoelettrico, distacco positivo o distacco negativo a seconda della posizione del punto J rispetto alla linea isoelettrica.

L'onda T si distacca dolcemente dal tratto ST, tanto che in genere non è agevole identificarne l'inizio. La branca ascendente è più lenta della discendente e l'apice è di solito arrotondato. L'asse dell'onda T è, in condizioni fisiologiche, uguale a \angle QRS; l'ampiezza varia da 1 a 7 mm nelle bipolari periferiche, da 1 a 5 mm nelle unipolari degli arti, da 2 a 20 mm nelle precordiali (fig. 33).

Le onde T negative (con asse elettrico diverso da quello del QRS) si distinguono in primarie e secondarie.

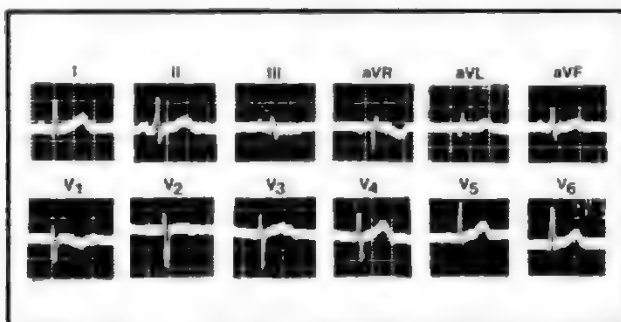


Fig. 33. ECG normale. Si osservi il tratto ascendente dell'onda T lento in DI, aVL, V₁ e V₆.

Le onde T secondarie non corrispondono ad alterazioni miocardiche; cioè possono incontrarsi in presenza di fibre muscolari indenni con metabolismo normale. Non è detto che non esista cardiopatia, solo che quando questa è presente, trattasi di cardiopatia compensata o con metabolismo normale. L'esempio più tipico è quello delle ipertrofie ventricolari in fase compensata. Il cuore è più grande; però il suo metabolismo, la sua contrazione e la polarizzazione cellulare sono normali.

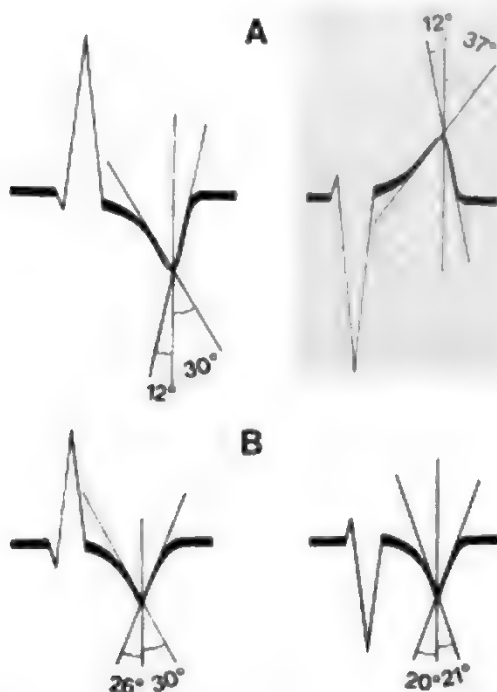


Fig. 34. Caratteristiche morfologiche differenziali tra onda T secondaria (A) e primaria (B).

Onda T secondaria (A):

T asimmetrica; la prima branca è più lenta della seconda; orientamento di T opposto a quello di QRS; slivellamento di RS-T opposto a QRS, con convessità rivolta verso l'alto se lo slivellamento è negativo, verso il basso se è positivo; vertice di T arrotondato o leggermente appuntito; Q-T normale.

Onda T primaria (B):

T simmetrica; gli assi delle due branche di T formano angoli all'incirca eguali rispetto alla verticale; assenza di slivellamento o discreto slivellamento positivo di RS-T; orientamento di T indipendente da QRS; vertice appuntito; Q-T un po' allungato.

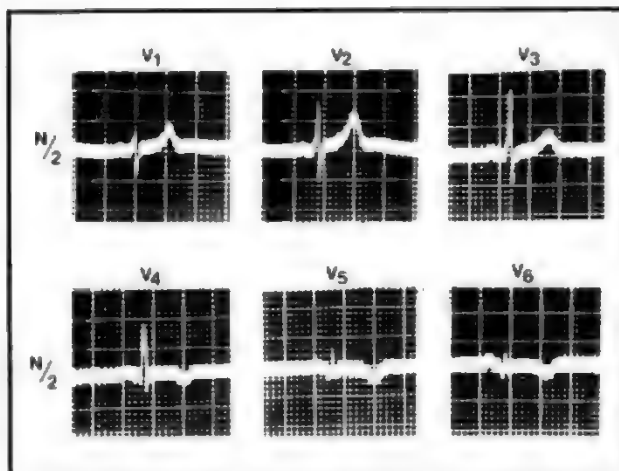


Fig. 35. Ischemia anterolaterale. Si osservino le alterazioni primarie della T in tutte le derivazioni.

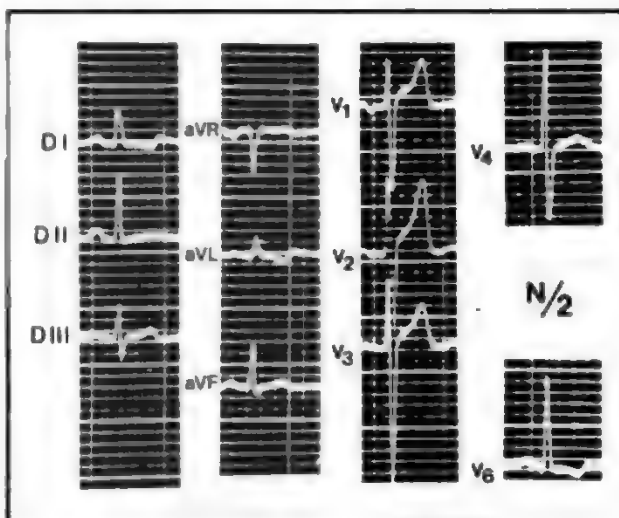


Fig. 36. Ipertrofia ventricolare sinistra con alterazioni di RS-T e T in tutte le derivazioni.

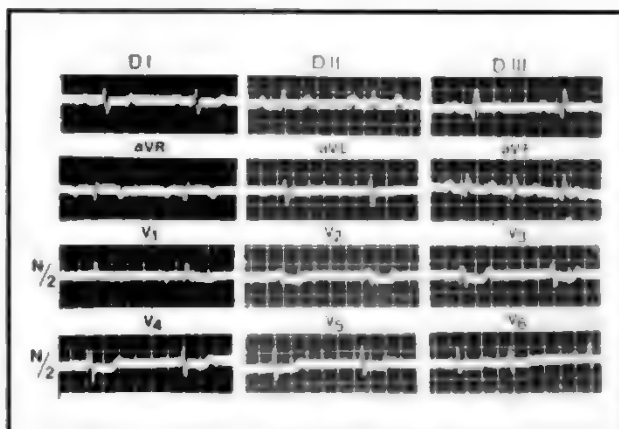


Fig. 37. Onda T «a cucchiaio», prodotta dalla digitale in V₂-V₆. Esiste inoltre un blocco A-V variabile indotto dal farmaco.

Le caratteristiche dell'onda T secondaria sono le seguenti (fig. 34):

- a) il punto J si colloca al disotto della linea isoelettrica;
- b) c'è un sottoslivellamento di RS-T;
- c) il segmento RS-T mostra convessità rivolta verso l'alto;
- d) l'onda T è asimmetrica: la sua branca discendente è più lenta; la branca ascendente è più rapida nella sua iscrizione;
- e) la punta è discretamente arrotondata.

Le onde T primarie e le alterazioni di RS-T, pure primarie, sono tutte quelle che presentano una morfologia anormale, diversa da quella descritta per le onde T secondarie (fig. 34).

L'onda T primaria più caratteristica è simmetrica, cioè la velocità d'iscrizione della branca ascendente è uguale alla velocità di iscrizione della branca discendente (fig. 35). La punta è aguzza, a differenza di quella dell'onda T secondaria che è arrotondata.

L'onda T primaria è conseguenza di un alterato metabolismo delle zone muscolari esplorate, con energia conservata e contrazione ridotta. Le onde T appiattite, le onde T di aumentato voltaggio, quelle con incisure, e tutte quelle anomalie che si discostano dalla morfologia delle T secondarie, si accompagnano ad alterazioni metaboliche e ad alterazioni elettrolitiche, indici del danno cellulare e della ridotta energia (aumentata entropia).

Alterazioni di RS-T e relativa terminologia

Se il segmento RS-T è al disotto della linea isoelettrica parliamo di sottoslivellamento di tale segmento. Se detto slivellamento non è conseguenza della T secondaria descritta sopra (fig. 34), è diagnostico per una lesione subendocardica, generalmente localizzata nelle zone apicali della parete libera del ventricolo sinistro.

Le lesioni subendocardiche più frequenti sono quelle che si riscontrano nell'angina pectoris, a seguito di somministrazione di digitale (fig. 37), di chinidina, di alcuni diuretici, negli stati di shock, etc., tutte condizioni che

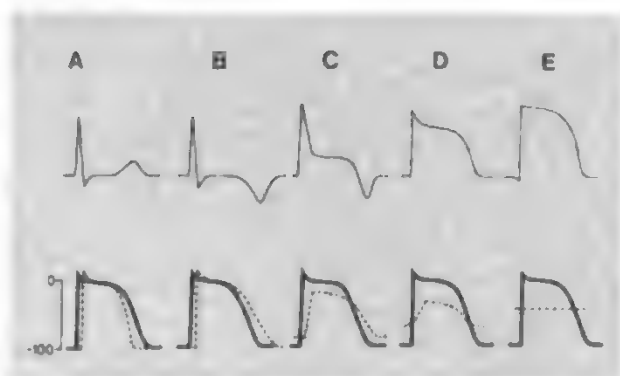


Fig. 39. Decadimento progressivo del potenziale di azione transmembrana del muscolo subepicardico (linea punteggiata), mentre lo stesso potenziale del muscolo subendocardico rimane normale (linea continua). Nella fila superiore si mostrano le alterazioni concomitanti dell'ECG clinico. Si osservi in B l'ischemia subepicardica che corrisponde a un potenziale subepicardico allargato con QT largo.

presentano importanti alterazioni metaboliche. Quando il segmento RS-T è sopra la linea isoelettrica diastolica, parliamo di sopraslivellamento di detto segmento. Quando sono presenti convessità rivolta in alto e punto J alto, si diagnostica una lesione subepicardica che corrisponde a due principali condizioni:

- 1) infarto recente del miocardio (fig. 38);
- 2) miocardite acuta.

In tale tipo di lesioni il metabolismo ed i potenziali cellulari e la contrazione miocardica risultano profondamente alterati (fig. 39).

Vi è un altro tipo di sopraslivellamento di RS-T, con concavità rivolta in alto, punto J alto ed onda T positiva ed alta. Questa morfologia è descritta come « RS-T a bandiera » e si osserva nelle seguenti eventualità:

- 1) pericardite acuta;
- 2) iperpotassiemia;
- 3) sovraccarico diastolico del ventricolo sinistro;
- 4) cuori normali con ipervagotomia;
- 5) cuore di atleta.

V. ANGINA PECTORIS (I, 2245); DIGITALE; INFARTO MIOCARDICO.

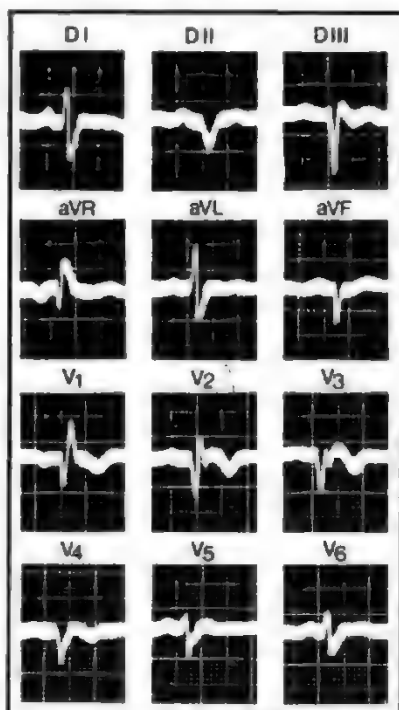
Onda U

Piccola deflessione positiva che segue l'onda T. È in genere più visibile in DII, V₃ e V₄; alta ca. 0,5 mm, l'onda U, meglio evidente in casi di ipertrofia ventricolare, nell'ipopotassiemia e nelle bradicardie, è dovuta all'iscrizione di potenziali tardivi.

Bibliografia

- Arrighi F. P., *El eje eléctrico del corazón en el espacio, en el plano frontal y en el plano sagital, con el estudio y empleo de las derivaciones sagitales*, 1938, Tesis, El Ateneo, Buenos Aires.
- Ayala Y. de Landero C., Luzardo G. et al., *Amer. Heart J.*, 1959, **58**, 889.
- Bisteni A., Testelli M. R. et al., *La activación ventricular y las morfologías unipolares en condiciones normales y con bloqueo de rama. Cardiología. Libro homenaje al Dr. Demetrio Sodi-Pallares*, 1961, Interamericana, S. A. México, D. F.
- Calva E., Mújica A. et al., *Amer. J. Physiol.*, 1965, **209**, 371.
- Craib W. H., *Heart*, 1927-1929, **14**, 71.
- Davson H., *Fisiologia generale*, 1969, USES, Firenze.
- Durrer D., van der Tweel L. H., *Amer. Heart J.*, 1953, **46**, 683.
- Durrer D., van der Tweel L. H., *Amer. Heart J.*, 1954, **47**, 192.
- Durrer D., van der Tweel L. H., *Amer. Heart J.*, 1954, **48**, 13.

Fig. 38. Infarto antero-settale con blocco di branca destra. Si osservino il punto J sollevato e lo slivellamento positivo di RS-T in V₃, V₄ e V₆.



- Einthoven W., Fahr G., de Waart A., *Arch. Ges. Physiol.*, 1913, 150, 275.
 Gould S. E., *Pathology of the Heart and Blood Vessels*, 1968, Thomas, Springfield.
 Grant R. P., Estes E. H., *Spatial Vector Electrocardiography*, 1952, Blakiston, Philadelphia.
 Gudbjarnason S., Fenton J. C. et al., *Arch. Inst. Med.*, 1966, 118, 33.
 Harris P., Opie L. H., *Calcium and the Heart*, 1971, Academic Press, London, New York.
 Hoffman B. F., Cranefield P. F., *Electrophysiology of the Heart*, 1960, McGraw-Hill, New York.
 Joseph N. R., *Physical Chemistry of Aging*, 1971, Karges, Basel.
 Kiennamer R., Bernstein J. L. et al., *Amer. Heart J.*, 1953, 46, 379.
 Lehninger A. L., *Biochemistry*, 1970, Worth.
 Lewis T., *The Mechanism and Graphic Registration of the Heart Beat*, 1925, 3 ed., Shaw, London.
 Meerson F. Z., *Amer. J. Cardiol.*, 1965, 15, 755.
 Peñaloza D., Tranchesi J., *Amer. Heart J.*, 1955, 49, 51.
 Rosenblueth A., *Circulation*, 1953, 7, 612.
 Sodi-Pallares D., *New Bases of Electrocardiography*, 1956, Mosby, St. Louis.
 Sodi-Pallares D., Medrano G. A. et al., *Deductive and Polyparametric Electrocardiography*, 1970, Ed. Inst. de Cardiología, México.
 Wilson F. N., MacLeod A. G., Barker P. S., *The Distribution of Currents of Action and Injury Displayed by Heart and Other Excitable Tissues*, Univ. of Mich. Studies, Scientific Series 10: 58, 1933, Univ. of Michigan Press, Ann Arbor.
 Wilson F. N., *On the Choice of a Reference Point for the Study of the Electrical Fields of a Tissue Immersed in a Volume Conductor*, Prof. Ignacio Chávez Anniversary Volume, 1945, México.

DEMETRIO SODI-PALLARES

TECNICHE ELETTROCARDIOGRAFICHE

Elettrocardiografi

Caratteristiche fisiche

Le correnti elettriche prodotte dal cuore sono molto deboli. La potenza da esse sviluppata non è sufficiente per muovere i galvanometri convenzionali con la prontezza necessaria per ottenere una fedele registrazione delle loro rapide variazioni. È stato quindi necessario ricorrere ad apparecchi particolari (fig. 40).

L'elettrocardiografo «a bassa potenza» utilizza un galvanometro a corda, le parti mobili del quale hanno una massa molto piccola. Costruito da Einthoven, il galvanometro a corda (fig. 40, A) è formato da una sottilissima corda di quarzo, rivestita di metallo e sospesa in un potente campo magnetico. Il passaggio di una corrente deflette la corda nella direzione perpendicolare alle linee magnetiche del campo. I piccoli movimenti vengono grandemente amplificati mediante la proiezione ottica (ottenuta con un microscopio) su carta fotosensibile in movimento. A causa della piccola massa della corda, correnti cardiache di soli 10^{-10} W sono sufficienti per muovere la sua ombra di 1 cm, in meno di 0,15 sec.

L'apparecchio può essere alimentato da corrente continua (DC) o da corrente alternata (AC).

Tuttavia, poiché la deflessione della corda del galvanometro causata da un dato voltaggio dipende dalla resistenza cutanea, la tensione della corda deve essere regolata per ciascuna derivazione in modo da mantenere la sensibilità della taratura standard (1 cm = 1 mV).

Occorre preparare accuratamente la cute in modo da diminuire al massimo la resistenza cutanea perché altrimenti il tempo di deflessione diviene tanto lungo da causare notevoli distorsioni dell'ECG. L'uso di tale apparecchio presenta poi un altro inconveniente: la fragilità della corda; quest'ultima infatti può essere rotta da correnti troppo forti. Detto svantaggio si elimina utilizzando speciali preamplificatori che permettono di ottenere tensioni

ottimali della corda indipendentemente dalla resistenza cutanea e prevengono eccessive escursioni della corda stessa.

L'elettrocardiografo di «media potenza» a specchio (fig. 40, B) è formato da una sottile spirale metallica sospesa elasticamente in un campo magnetico permanente.

Una corrente, passando nella spirale, la fa ruotare e deflette un raggio di luce riflesso da uno specchio fissato alla spirale. Lo specchio proietta il raggio di luce su di una carta fotografica in movimento. Il galvanometro a specchio, a causa della massa maggiore delle sue parti mobili, è molto meno sensibile di quello a corda; per muovere di 1 cm il raggio luminoso sono necessarie correnti di almeno 10^{-8} W. Per ottenere tale potenza le correnti cardiache devono essere amplificate. Alcuni di questi apparecchi riproducono le componenti ad alta frequenza dell'ECG con più esattezza del galvanometro a corda.

L'elettrocardiografo «ad alta potenza» può far muovere una penna che scrive direttamente l'ECG (fig. 40, C).

Per muovere la punta scrivente, piuttosto pesante, sono necessari 10^{-1} W. I primi modelli offrivano risposte insufficienti alle alte frequenze. I modelli più recenti sono stati modificati alleggerendo il sistema scrivente e aumentando la potenza di amplificazione. Tuttavia, nonostante tale perfezionamento l'ampiezza e la velocità delle componenti più rapide del QRS delle derivazioni precordiali o intracardiache non sono riprodotte fedelmente.

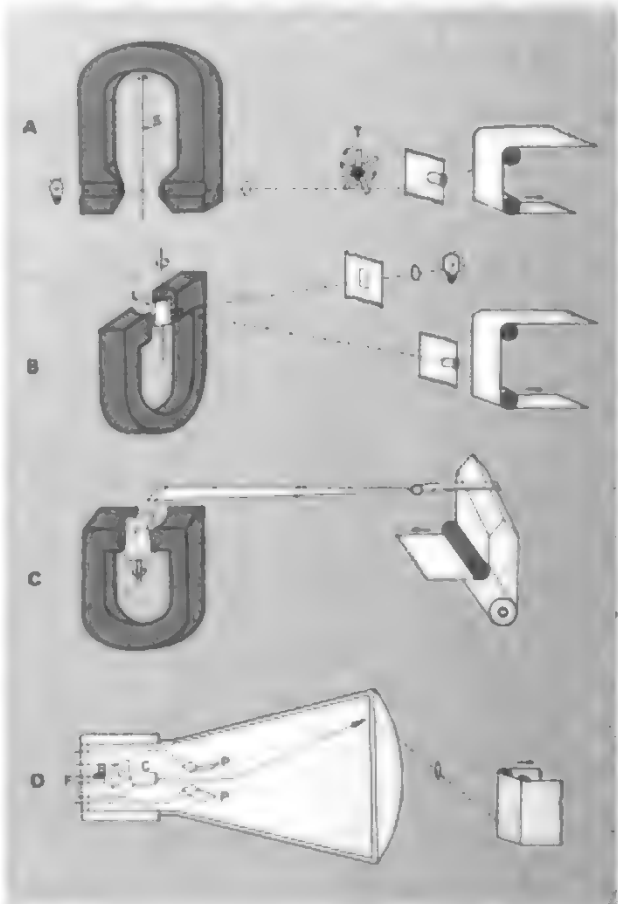


Fig. 40. Rappresentazione schematica dei più comuni tipi di oscillografi usati in e. A) Galvanometro a corda; B) oscillografo a specchio o a spirale; C) oscillografo a scrittura diretta termosensibile; D) oscillografo a raggi catodici.

In detti apparecchi sono stati usati due metodi di registrazione: 1) il sistema a inchiostro offre un tracciato nitido e permanente su di una carta economica; il flusso costante dell'inchiostro assicura che le parti più rapide del QRS siano scritte con sufficiente intensità ma le incisure più fini si perdono e, nelle registrazioni multicanali con coordinate rettilinee, non è possibile ottenere l'esatta determinazione dei punti sincroni; 2) nel sistema a penna calda una punta riscaldata elettricamente scivola sopra una carta nera ricoperta da uno strato di cera bianca che si scioglie col calore. Il tracciato che si ottiene è nitido ma la superficie grassa si altera con facilità se viene toccata, graffiata o bagnata.

Nell'elettrocardiografo con tubo a raggi catodici l'inerzia della massa mobile è minima perché è rappresentata (fig. 40, D) da un fascio di elettroni emessi dal catodo incandescente (B) di un tubo a vuoto.

Gli elettroni sono diretti verso la placca (fig. 40, D) con carica positiva e vengono concentrati passando nel cilindro (C) (fig. 40, D) con carica negativa. Il raggio concentrato di elettroni è poi deflesso da due elettrodi verticali (P) (fig. 40, D) che portano il voltaggio grandemente amplificato dell'ECG. Il raggio catodico termina sull'estremo piatto del tubo dove appare come un punto fluorescente. Nell'oscillografo l'estremità del tubo è formata da uno schermo a fluorescenza blu non persistente e il punto luminoso è fotografato su carta fotosensibile ortocromatica. Nell'oscilloscopio il punto luminoso viene spostato lentamente con movimento costante da sinistra verso destra per mezzo di un altro paio di placche orizzontali e lascia una fluorescenza persistente con la forma di 2-3 complessi QRS.

La maggior parte degli apparecchi con tubo a raggi catodici è dotata di un oscillografo e di un oscilloscopio. Quest'ultimo, offrendo la visualizzazione diretta dell'ECG, permette osservazioni dirette di lunga durata senza spreco di materiali da registrazione molto costosi.

Il vantaggio più notevole che tali apparecchi presentano consiste nell'assenza di inerzia nel raggio catodico, per cui esso è teoricamente in grado di registrare fedelmente anche le componenti di frequenza più elevata. Le prestazioni degli oscillografi dipendono in pratica dalle caratteristiche degli amplificatori. Deflettendo il raggio catodico su livelli differenti successivi ad intervalli brevissimi, è possibile ottenere la registrazione contemporanea di tre o quattro derivazioni nello stesso tubo. Disponendo di molti tubi, in modo che guardino la stessa camera fotografica, è possibile registrare contemporaneamente fino a 33 ECG sullo stesso film. L'oscilloscopio a raggi catodici è lo strumento ideale per l'e. bidimensionale ■ vettocardiogramma (v. VETTOCARDIOGRAFIA). A tal fine un'altra derivazione elettrocardiografica è connessa alla coppia di placche verticali del tubo.

Requisiti

La sensibilità dell'elettrocardiografo deve essere regolata in modo tale che sia possibile esprimere in volt l'ampiezza delle deflessioni elettrocardiografiche. Secondo le specifiche dell'AMA ogni apparecchio dovrebbe offrire la possibilità di applicare un segnale ad onda quadra (segno di taratura) di 1 mV ($\pm 5\%$) per almeno 2 sec in ogni derivazione. Il voltaggio deve essere applicato in serie con il paziente, in modo che la corrente generata segua la medesima via di quella prodotta dal paziente.

Gli elettrocardiografi debbono mantenere una sensibilità costante ($\pm 5\%$) per almeno 30 min anche quando il voltaggio di alimentazione fluttua del 10-20%.

Per consuetudine si usa una sensibilità di 1 mV = 1 cm.

La presenza di alti voltaggi nelle derivazioni precordiali produce deflessioni che superano l'ampiezza della carta (35

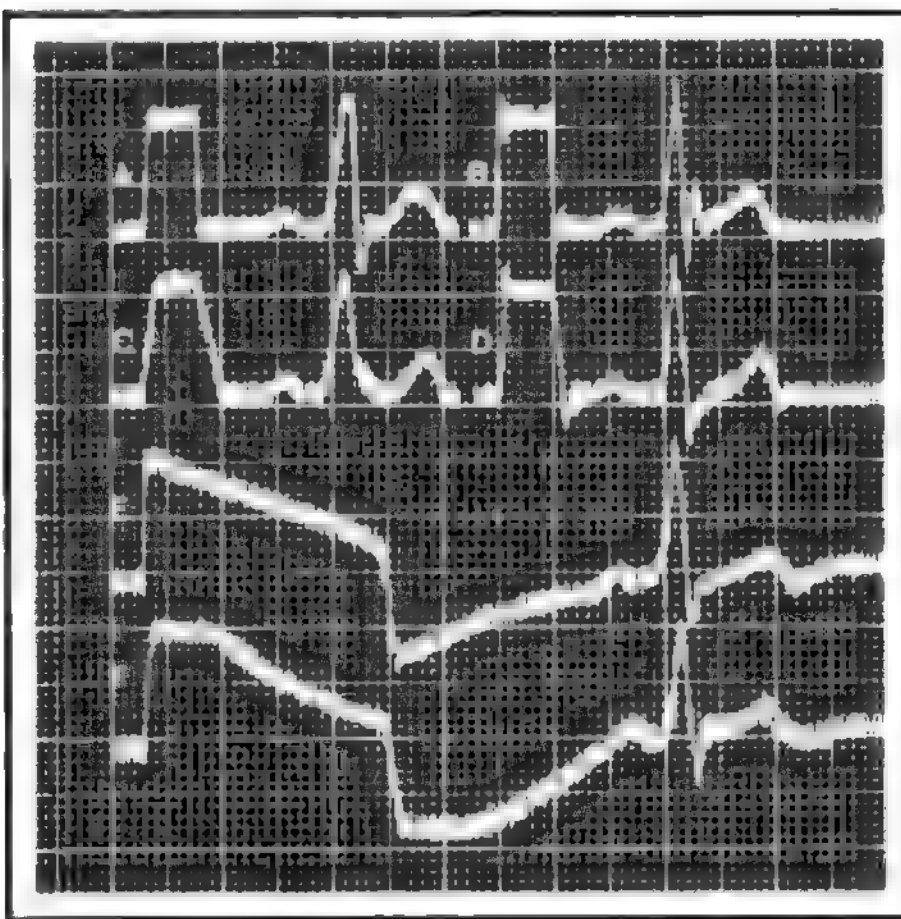


Fig. 41. Curve di standardizzazione ad onda quadra ed ECG identici registrati con differenti gradi di smorzamento e di costante di tempo; A) smorzamento critico; B) smorzamento scarso; C) smorzamento eccessivo; D) distorsione dovuta alla capacità della pelle; E) costante di tempo troppo corta; F) costante di tempo leggermente troppo lunga.

mm); in questo caso è necessario ridurre la sensibilità a metà dei valori normali e il tracciato deve essere marcato con il simbolo « N/2 ». Nelle derivazioni dirette dal cuore, la sensibilità deve essere ridotta di 20 o anche 50 volte. Per uno studio dettagliato dei complessi atriali ■ fetali e per la registrazione dell'elettrogramma hisiano può essere necessaria una sensibilità parecchie volte superiore al normale; essendo la sensibilità massima degli elettrocardiografi convenzionali non superiore a 1 mV = 30 mm, è indispensabile ricorrere all'uso di amplificatori speciali.

Lo smorzamento nell'elettrocardiografo è necessario per evitare che l'inerzia provochi l'oscillazione delle parti mobili intorno alla posizione originale. La frequenza naturale non smorzata è in relazione diretta alla tensione del galvanometro ed è inversamente correlata alla massa delle parti mobili.

Lo smorzamento, grande abbastanza da impedire che il galvanometro superi la posizione finale della curva (*overshooting*), è detto smorzamento critico (fig. 41).

Il tempo di deflessione rappresenta il tempo impiegato dal sistema mobile per ritornare alla linea base in risposta all'applicazione di un'onda quadra. Il tempo di deflessione è influenzato dallo smorzamento, dalla sensibilità del galvanometro, dalla resistenza cutanea (negli apparecchi con bassa impedenza d'ingresso), dalla capacità degli elettrodi. Può essere aumentato introducendo delle capacità in parallelo al paziente allo scopo di ridurre gli artefatti causati dai tremori muscolari o da correnti alternate (fig. 42).

Un lungo tempo di deflessione riduce l'ampiezza dei potenziali rapidi (correnti alternate ad alta frequenza) e provoca un « ritardo di fase » nell'iscrizione dell'apice delle onde.

Le risposte di frequenza degli elettrocardiografi dipendono dal tipo di apparecchio, dallo smorzamento, dalle resistenze esterne, dal tempo di deflessione. I migliori oscillografi hanno una risposta rettilinea fino a 300 cps, del 50% a 800 cps.

Gli oscillografi dimostrano la migliore risposta di frequenza quando presentano un piccolo *overshooting*, di ca. il 5%, corrispondente ad un segnale ad onda quadra (fig. 41).

Tale *overshooting*, corrispondente ad un rapporto di smorzamento che è di ca. il 70% dello smorzamento critico, rappresenta la situazione ottimale per la registrazione elettrocardiografica in quanto produce il tempo di deflessione più breve

senza deformare le variazioni di potenziale cardiaco che sono molto più lente del segnale ad onda quadra. Uno smorzamento del 75-80% offre anche il vantaggio di un ritardo di fase praticamente costante per tutte le frequenze. Nell'ECG umano delle derivazioni standard l'ampiezza massima si osserva a frequenze di 1,3 cpsec corrispondenti all'onda T e a frequenze intorno a 15 cpsec corrispondenti al QRS.

L'ampiezza delle frequenze più elevate (40 cpsec) corrispondenti alle incisive del QRS è piccola. Perciò le onde principali del QRS sono riprodotte fedelmente da apparecchi che rispettano le specifiche minime AMA: risposta del 90% a 15 cpsec e del 50% a 40 cpsec. Invece per registrare le incisive più fini e le deflessioni intrinseche nelle derivazioni precordiali o intracardiache è necessaria una risposta rettilinea almeno fino a 60 cpsec, che risulta fedele soltanto negli oscil-

lografi con breve tempo di deflessione. Nella fig. 41 sono descritti gli effetti di gradi differenti di smorzamento e del tempo di deflessione.

La costante di tempo di un sistema è il tempo necessario perché la curva raggiunga il 36,6% della sua altezza originale. La costante di tempo negli elettrocardiografi in commercio dura 1,2-5 sec, e può diventare piccola in seguito alla perdita di un condensatore, all'esaurimento di una batteria che fornisce il potenziale di griglia dell'oscillografo o alla fusione di un circuito. Una costante di tempo troppo breve ($< 0,2$ sec) riduce l'ampiezza di tutte le onde lente, specie la T e la U, la cui sommità appare più precoce (spostamento di fase) e provoca inoltre lo slivellamento in basso del tratto ST se il QRS è positivo o in alto se il QRS è negativo, specialmente nelle derivazioni precordiali. Variazioni brusche del tratto ST e dell'onda T possono essere causate da improvvise riduzioni della costante di tempo. Le specifiche AMA richiedono che la risposta a 0,2 sec, dopo l'applicazione di una corrente di 1 mV, non debba deviare più del 10% dalla risposta a 0,04 sec.

Gli elettrodi hanno caratteristiche diverse in funzione del tipo di derivazione impiegata: la loro descrizione è contenuta nella tab. I.

La pelle, composta del tessuto sottocutaneo, delle ghiandole sudorifere, dello strato granuloso e dello strato corneo, rappresenta un gruppo di resistenze e capacità in serie e in parallelo nel circuito elettrocardiografico. Il collegamento avviene tramite una pasta elettroconduttrice (resistenza in serie) e l'elettrodo (resistenza e capacità in parallelo).

La distorsione dell'ECG dovuta alle capacità della pelle e dell'elettrodo (fig. 41, D) è proporzionale al rapporto della resistenza cutanea ed elettrodoica con la resistenza totale del circuito elettrocardiografico. Un'importante riduzione di tale distorsione può essere ottenuta mediante:

a) un'alta impedenza di entrata nell'elettrocardiografo; negli amplificatori in commercio, con una resistenza d'ingresso di molti megaohm, l'amplificazione è praticamente indipendente, entro un'ampia gamma di frequenza, anche con una resistenza cutanea di 10.000 Ω .

Nelle registrazioni intracardiache l'alta impedenza di entrata è di grandissima importanza per la sicurezza del paziente.

TAB. I. TIPI DI ELETTRODI

Derivazioni periferiche	<p>placca di metallo 3×5 cm o 5×12 per gli ECG con bassa impedenza (adulti); 2×2 cm (bambini) tenuta in sede con fascia di gomma o con molla a clips</p> <p>elettrodi ad ago da inserire nel sottocute negli animali da esperimento</p>
Derivazioni toraciche	placca di metallo rotonda del diametro di 3 cm tenuta in sede con fascia di gomma o con suzione a ventosa o cerotto autoadesivo
Elettrodi per monitoraggio	<p>pallina di polvere d'argento mescolata a cloruro d'argento, contenuta in un cappelletto di nylon autoadesivo; contatto cutaneo tramite pasta conduttrice, non polarizzante; minimi artefatti da stiramento; dopo un bagno di 4 h: impedenza 600 Ω, potenziale generato ± 3 mV in 1 MΩ, polarizzazione ± 2 mV; sottile cavo di collegamento con connettore Luer-Mock o a spina</p>
Derivazioni esofagee	sonda duodenale con oliva metallica ad un estremo e cavo all'interno della sonda che collega l'oliva ad una derivazione unipolare dell'ECG
Derivazioni intracardiache	<p>catetere con due o più elettrodi di platino situati ad 1-10 mm di distanza, introdotto per via venosa o arteriosa nel cuore destro o sinistro, collegato all'ECG per derivazione endocavitaria bipolare, unipolare o differenziale e per la registrazione dell'elettrogramma hisiano</p> <p>catetere con elettrodo a ventosa puntale per la registrazione per via endocavitaria dei potenziali monofasici</p> <p>elettrodi flessibili di fili di lana impregnati di soluzione salina per l'ECG epicardico</p> <p>ago con molti elettrodi isolati per la registrazione dell'ECG intramurale con derivazione bipolare, unipolare o differenziale nell'animale da esperimento.</p>

TAB. II. EFFETTI DI UNA CORRENTE ELETTRICA ALTERNATA ATTRAVERSO IL TRONCO DI UN SOGGETTO UMANO (UOMO MEDIO)

Intensità di corrente	Effetto
(Contatto di 1 sec)	
1 mA	Soglia di percezione
2 mA	Riconosciuta come la massima intensità di corrente tollerabile
10-20 mA	Si può lasciare la presa prima di soggiacere ad una contrazione dei muscoli
50 mA	Dolore, probabile svenimento, perdita delle forze, danno meccanico. Le funzioni cardiache e respiratorie continuano
100-300 mA	Ha inizio la fibrillazione ventricolare, ma il centro respiratorio rimane intatto
6 A	Contrazione sostenuta del miocardio, seguita da normale ritmo cardiaco Paralisi temporanea dell'attività respiratoria; bruciature se la densità di corrente è elevata

TAB. III. TRATTAMENTO DELLA CUTE

- a) La tricotomia nelle zone ricche di peli (è necessaria sul petto per l'applicazione degli elettrodi toracici e sull'inguine per l'introduzione del catetere elettrodo)
- b) Lo sgrassamento della cute con alcol o acetone o meglio con benzina
- c) Il massaggio eseguito con una spatola di legno sulla parte della cute dove è stata spalmata in precedenza la pasta elettroconduttrice; con tale massaggio la pasta penetra nello strato corneo ed è forzata nei dotti sudoriferi; la pasta non deve seccare durante la registrazione

Durante questo tipo di esame si formano delle differenze di potenziale tra gli elettrodi intracardiaci e la massa con formazione di correnti di dispersione che giungono facilmente al cuore condotte dal catetere stesso. L'alta impedenza di entrata dell'elettrocardiografo riduce le correnti di dispersione a valori considerati non pericolosi per l'uomo (tab. II). Esperimenti condotti su cani hanno dimostrato che, quando gli impulsi elettrici sono applicati direttamente al cuore, la fibrillazione ventricolare si può manifestare con valori di corrente di appena 20 μ A. La causa di questa grande sensibilità va ricercata nel fatto che la piccola superficie degli elettrodi intracardiaci produce un'alta densità di corrente per unità di superficie. Per quanto concerne l'uomo, si ritiene che il valore di 10 μ A sia il limite massimo di correnti che possono attraversare senza danno il cuore per contatto diretto. Esperienze più recenti, utilizzando CA di 50 Hz, hanno dimostrato che le correnti minime capaci di indurre disturbi del ritmo sono dell'ordine di 60 μ A per 50 sec nel cane, di 80 μ A per il ventricolo destro e di 3 μ A per l'atrio destro nell'uomo;

b) *una bassa resistenza della cute*; le misure eseguite tra le due braccia hanno mostrato che la resistenza del corpo umano alla corrente elettrica, attraverso la superficie della pelle, varia da 1000 Ω , se la pelle è umida, a più di 1.000.000 Ω , se la pelle è secca. Tale resistenza, che varia a seconda della zona del braccio esplorata, subisce inoltre l'influenza della temperatura cutanea, della funzione tiroidea e del sistema simpatico. La resistenza cutanea può essere ridotta quasi a zero con infiltrazioni cutanee ed utilizzando elettrodi ad ago infissi nel sottocute. Nella pratica clinica il trattamento della pelle è molto importante per ottenere una corretta registrazione dell'ECG, soprattutto quando è necessario monitorizzare l'ECG per molto tempo. Per la tecnica del trattamento della cute, v. tab. III;

c) *la resistenza elettrodica* varia inversamente alla superficie dell'elettrodo e al tipo di materiale usato come conduttore. Nelle derivazioni periferiche si può aumentare la superficie di contatto (v. tab. I): non devono essere usati elettrodi di metalli diversi nello stesso circuito, perché ciò causerebbe la formazione di una differenza di potenziale costante tra essi che, non potendo essere compensata, provocherebbe larghe oscillazioni della linea base (tab. IV). Nelle derivazioni toraciche gli elettrodi devono essere abbastanza piccoli onde isolare i potenziali cardiaci sottostanti, e, nello stesso tempo, di superficie sufficiente a prevenire le distorsioni prodotte dalla polarizzazione della cute e degli elettrodi dalle correnti alternate. Per quanto concerne gli altri tipi di elettrodo descritti nella tab. I, al fine di ottenere una fedele registrazione delle componenti ad alta frequenza, è necessario disporre di un elettrocardiografo con alta impedenza di entrata.

Artefatti

La registrazione dell'ECG può essere disturbata da cause diverse, descritte nella tab. IV e che producono artefatti sul tracciato (fig. 42). Alcune di queste cause sono rappresentate da correnti di dispersione le quali, attraversando il paziente, sono potenzialmente pericolose.

Pericoli

Il pericolo di elettrocuzione è molto maggiore nei reparti di terapia intensiva e di emodinamica dove il paziente è

collegato a più di un apparecchio elettronico non solo tramite gli elettrodi cutanei ad alta impedenza, ma anche con cateteri ripieni di soluzione salina altamente conduttivi e in contatto diretto con il cuore. L'effetto protettivo dell'isolamento della pelle viene quindi annullato.

Nella tab. II sono descritti gli effetti di una corrente elettrica alternata attraverso il tronco di un soggetto umano (uomo medio). La pericolosità aumenta notevolmente quando la corrente viene applicata direttamente al cuore. Poiché gli strumenti per il controllo continuo dell'ECG sono collegati al paziente per periodi di tempo relativamente lunghi e senza interruzione, i monitor possono costituire un elemento di congiunzione nel percorso che causa il passaggio, attraverso il paziente, di correnti pericolose. La quantità di corrente, alla frequenza di rete, che si genera tra i terminali d'ingresso di un monitor ECG ed il paziente, dipende dalla differenza di potenziale tra paziente ed amplificatore.

Se vengono usati amplificatori elettrocardiografici con ingresso a terra su pazienti con elettrodi interni, le differenze di tensione in vicinanza del paziente non devono superare i 10 mV. Se si usano strumenti con circuiti di riferimento alla gamba destra, si possono tollerare, con apprezzabile sicurezza, tensioni fino a un massimo di 1 V.

Ciò garantisce una buona protezione del paziente dalle tensioni usuali risultanti da differenze nel potenziale di terra, che difficilmente superano 1 V.

Nel caso di un'interruzione nel collegamento di terra che espone il paziente a tensioni più elevate, un monitor con ingresso isolato è l'unico mezzo per garantire una protezione contro le correnti pericolose.

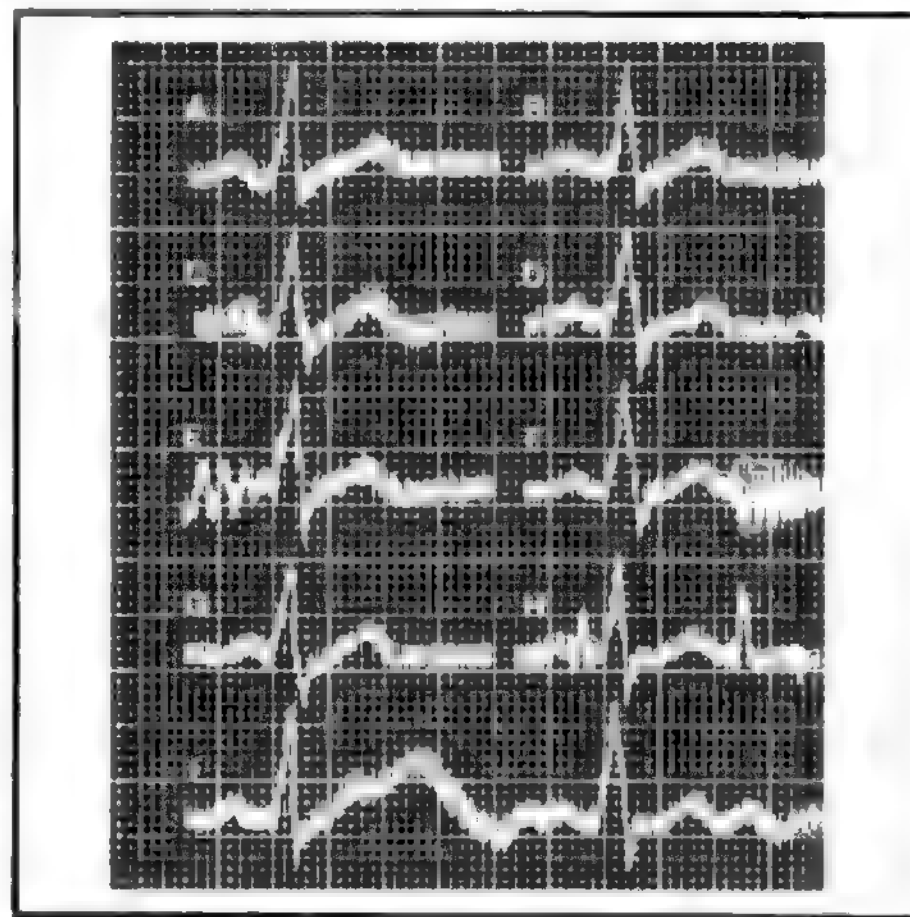


Fig. 42. Esempi di alcuni tipi più comuni degli artefatti elettrocardiografici; A) corrente alternata a 60 cicli; B) corrente alternata rettificata in una fase di una macchina a raggi X; C) tremore di muscoli somatici; D) tremore grossolano, che simula il flutter atriale, nel morbo di Parkinson; E) oscillazioni grossolane ritmiche della corda del galvanometro dopo concussione del tavolo elettrocardiografico; F) oscillazioni fini del galvanometro a specchio dopo concussione della macchina; G) oscillazioni irregolari dovute a scarica delle batterie; H) salto improvviso della curva dovuto a contatti difettosi; I) oscillazioni lente della linea base dovute a pressioni varianti degli elettrodi.

TAB. IV. ARTEFATTI DELL'ECG

Tipo	Cause	Fattori che aumentano l'artefatto	Modi per eliminare l'artefatto
<p>Interferenza elettrostatica di CA: oscillazioni sinusoidali regolari e costanti 60 cps = corrente di rete 20 cps = trillo del telefono 5 cps = dialogo telefonico tipo onde di flutter = rasoio elettrico, sega elettrica</p>	<p>Sorgenti di CA vicino al paziente Differenze di potenziale tra paziente e massa Correnti di dispersione capacitativa negli strumenti elettronici collegati a rete</p>	<p>Alta impedenza d'ingresso Resistenze del <i>central terminal</i> Resistenze cutanee disuguali Cavo di terra difettoso Apparati (TV, radio, rasoi, lampade, aspirapolvere) privi di presa di terra Due dispositivi sul paziente alimentati con prese diverse e con terra separata</p>	<p>Basse resistenze cutanee Distacco degli apparati senza terra e dei cavi non schermati Amplificatore elettrocardiografico differenziale riferito a terra Amplificatore satellite riferito alla gamba destra Circuiti paziente isolati con trasformatore di isolamento Impianto di terra equipotenziale per tutte le superfici elettroconduttrici</p>
<p>Interferenza elettromagnetica di CA: onde sinusoidali onde emisinusoidali 60-120 cps oscillazioni non fasiche con spostamenti della linea base</p>	<p>Correnti di alta intensità vicino al paziente Campi magnetici pulsanti</p>	<p>Motori, campanelli, apparecchi roentgen a onde corte, diatermia, elettrocauteri</p>	<p>Allontanare la causa</p>
<p>Tremore muscolare: oscillazioni irregolari: 100-300 cps o onde tipo flutter atriale</p>	<p>Potenziali di azione amplificati dei muscoli somatici</p>	<p>Nervosismo, ipertiroidismo, freddo, esercizio muscolare, affaticamento, accidenti cerebrovascolari, morbo di Parkinson</p>	<p>Rilassamento psichico e fisico; ambiente caldo; posizione supina confortevole; riposo, sedativi</p>
<p>Movimenti del paziente: ampi e lenti spostamenti della linea base oscillazioni ritmiche o brusche</p>	<p>Variazioni di pressione dell'elettrodo sulla cute Variazioni della superficie di contatto e quindi della resistenza e della polarizzazione elettronica Attività respiratoria, singhiozzo, tosse, tic muscolari</p>	<p>Elettrodi di metallo diverso, o sudici, ossidati Fenomeni di polarizzazione durante la registrazione endocavitaria</p>	<p>Trattamento della cute Elettrodi puliti non polarizzati, dello stesso metallo, bene aderenti Cavi lasciati non tesi vicino al paziente Compressione del pulsante istomatico per interrompere la corrente di polarizzazione</p>
<p>Impulso meccanico dell'itto cardiaco: spostamenti periodici della linea base con falso soprallivellamento del tratto ST (inizia 0,1 sec dopo QRS e dura oltre la T) onde extra dopo il QRS o sull'onda T</p>	<p>Effetto meccanico dell'itto cardiaco o delle pulsazioni precordiali nelle derivazioni precordiali Il potenziale QRS stimola il frenico sinistro e contrazioni diaframmatiche (ipocalcemia)</p>	<p>Contatto diretto degli elettrodi metallici con il cuore, nelle derivazioni cardiache ed esofagee Un elettrodo applicato vicino ad una grande arteria</p>	<p>Elettrodi toracici molto leggeri Elettrodi epicardici flessibili</p>
<p>Concussione dell'elettrocardiografo: oscillazioni ad inizio brusco e fine graduale: 30-180 cps con galvanometro a specchio; 30-50 cps con galvanometro scrivente 5-15 cps con galvanometro a corda 50-100 cps, filamento dei tubi</p>	<p>Oscillazioni libere del galvanometro alla sua frequenza naturale</p>	<p>Connessioni deboli o rotte all'interno dell'elettrocardiografo o nei cavi paziente</p>	<p>Evitare gli urti Controllare i circuiti e i cavi</p>

TAB. V. SICUREZZA DEL PAZIENTE

Collegamenti di terra adeguati per tutte le apparecchiature elettriche	Terra equipotenziale: deve assicurare lo stesso potenziale di tutte le superfici elettroconduttrici
Ispezioni periodiche per verificare l'integrità dei collegamenti di terra non sostituibili da alcun dispositivo elettronico	Controllo dinamico dell'isolamento della linea: misura alternativa, molte volte al sec, dell'impedenza di ogni linea isolata rispetto a terra per rilevare guasti bilanciati e sbilanciati
Strumenti che isolano il paziente rispetto a terra: eliminazione dei possibili percorsi della corrente attraverso il paziente	Il circuito isolato riceve l'alimentazione attraverso un piccolo trasformatore di isolamento interno allo strumento tra terminale d'ingresso e terra superiore a 10 M Ω a 50 Hz
Trasformatore di isolamento della linea: eliminazione delle tensioni accidentali da cortocircuiti tra un filo alla tensione di rete ed una parte messa a terra	Il filo in tensione e il neutro della rete raggiungono l'avvolgimento primario del trasformatore. Il paziente non è protetto se si verifica un difetto nel collegamento di terra

Il problema della sicurezza del paziente è ovviamente importante e complesso. Occorre considerare tutto l'ambiente in cui il malato è situato. Le misure precauzionali da adottare sono descritte nella tab. V.

Tecnica di registrazione dell'ECG

Per procedere alla registrazione occorre collegare due punti della cute all'elettrocardiografo. Tale connessione avviene mediante due placche di metallo (elettrodi) munite di fili conduttori (cavi). L'apparecchio allora traduce su di un nastro di carta le variazioni delle correnti cardiache in funzione del tempo. L'elettrocardiografo, quando in esso non circola alcuna corrente, registra una linea orizzontale, detta linea isoelettrica; se l'elettrodo esplorante è raggiunto da un potenziale elettrico positivo, quando cioè la punta del vettore, che in quel momento indica la direzione e il verso dell'onda di depolarizzazione, si avvicina, la penna dell'apparecchio si sposta al di sopra di detta linea e segna un'onda positiva; se l'elettrodo esplorante è invece raggiunto da un potenziale elettrico negativo, quando cioè il vettore si allontana, la penna si sposta al disotto della linea isoelettrica e segna un'onda negativa.

L'ampiezza della deflessione è espressa in millivolt (mV): per la taratura abituale all'altezza di 1 mm corrisponde 0,1 mV. La larghezza della deflessione corrisponde alla durata di quest'ultima e viene espressa in secondi.

La velocità di scorrimento della carta più comunemente usata è di 25 mm/sec; pertanto lo spazio tra due linee spesse della carta corrisponde a 0,2 sec, quello tra due linee sottili a 0,04 sec.

Il paziente viene posto in posizione supina, comodamente adagiato sul letto in stato di completo rilassamento psichico e fisico. È opportuno spiegargli, allo scopo di tranquillizzarlo, che nel corso della registrazione non avvertirà alcuna sensazione spiacevole.

Gli elettrodi vengono fissati per mezzo di una fascia di gomma sulla superficie interna delle braccia e delle gambe. La pelle della zona dove si collocano gli elettrodi deve essere precedentemente strofinata con alcol e cosparsa

di pasta conduttrice. Quest'ultima ha la funzione di diminuire la resistenza della cute in modo da assicurare un perfetto contatto elettrico e quindi un'ottima registrazione.

I cavi dell'elettrocardiografo devono essere correttamente collegati con gli elettrodi. Ogni cavo ha una colorazione diversa dagli altri per indicare a quale arto debba essere connesso: generalmente il cavo rosso viene collegato al braccio destro; quello giallo al braccio sinistro; quello verde alla gamba sinistra e quello nero alla gamba destra.

L'elettrodo della gamba destra pone in contatto la cute con la massa dell'apparecchio e consente così la scarica a terra delle correnti alternate.

Prima di dare inizio alla registrazione è necessario:

1) tarare l'elettrocardiografo, cioè stabilire l'amplificazione che si vuol dare ai potenziali elettrici. L'apparecchio è regolato in modo che l'introduzione nel circuito di una tensione di 1 mV produce uno spostamento di 10 mm sulla carta quadrettata.

2) attuare la « messa a terra » collegando il cavo a ciò destinato alla presa della terra oppure, in mancanza, ad una conduttura metallica che sia collegata a terra.

Monitoraggio dell'ECG

L'analisi continua delle funzioni fisiologiche, detta anche *monitoraggio*, ha lo scopo di misurare le variabili fisiologiche critiche di un sistema per ottenere l'immediato riconoscimento di complicazioni nella malattia di un paziente e provvedere ad una registrazione delle differenti variabili prontamente disponibile, organizzata, leggibile, e continuamente aggiornata. I sistemi per il controllo continuo dei pazienti sono stati realizzati per la prima volta a metà degli anni '60: oggi la loro applicazione negli ospedali è ritenuta indispensabile. I sistemi di monitoraggio hanno uno sviluppo che varia in funzione del tipo di malato da sottoporre al controllo continuo (v. CARDIOTERAPIA INTENSIVA).

Analisi automatica dell'ECG

L'ECG è la ricerca diagnostica più usuale che dovrebbe far parte integrante della cartella clinica di ogni paziente. In effetti il numero di ECG eseguiti dai servizi cardiologici è in continuo aumento e ciò comporta un notevole dispendio da parte del personale medico e paramedico, imponendo un gravoso impegno organizzativo. Al fine di risolvere questo problema, che si fa sempre più acuto con l'estendersi dello *screening* di massa nel quadro della medicina preventiva, si è adottato il sistema di analizzare l'ECG mediante computer.

La valutazione automatica dell'ECG presenta esigenze tecniche e diagnostiche differenti a seconda che venga predisposta per la diagnosi dell'ECG di base, dell'ECG durante le prove ergometriche o delle aritmie cardiache, durante il monitoraggio nei reparti di terapia intensiva (v. CARDIOTERAPIA INTENSIVA). Nel caso dell'ECG nelle prove ergometriche, infatti, vanno superate le difficoltà dipendenti dalla perdita di precisione delle misure per disturbi del segnale ECG ad opera dei molti rumori di fondo e quelle rappresentate dal fatto che non sono applicabili in queste condizioni le regole seguite nell'ECG in riposo per il riconoscimento delle onde (v. sotto). Nell'analisi automatica dell'ECG monitorizzato, d'altra parte, vanno risolti i problemi connessi con la registrazione continua dei potenziali cardiaci, con l'identificazione e la classificazione continua delle onde e dei ritmi, con la memorizzazione temporanea di episodi aritmici per un'analisi più dettagliata *off-line*, con la necessità di dispositivi di allarme,

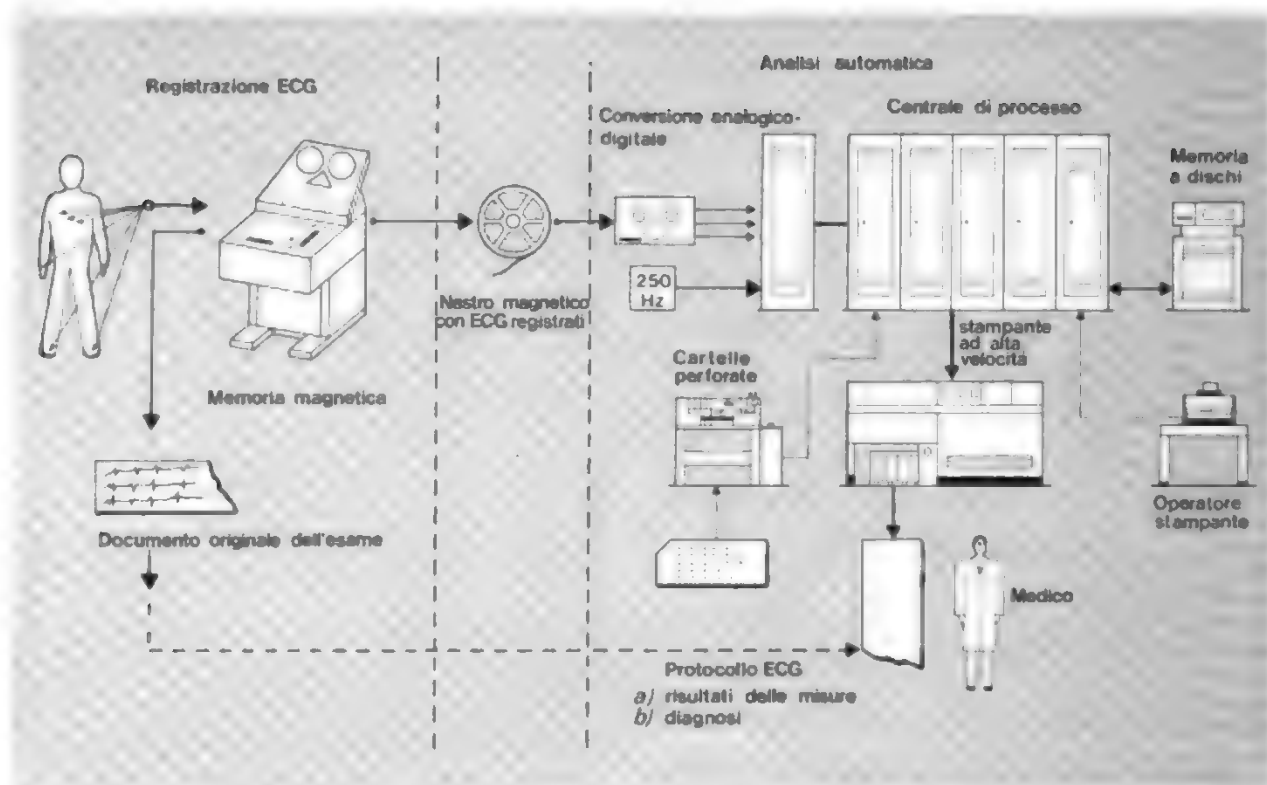


Fig. 43. Sistema per l'analisi automatica dell'ECG diagnostico.

etc. In questa sede ci limiteremo ad accennare, a titolo di esempio, alla metodologia per l'analisi automatica dell'ECG di base, rinviando alla letteratura specialistica per l'analisi automatica dell'ECG in altre condizioni.

Analisi automatica dell'ECG diagnostico

Il sistema per l'analisi automatica dell'ECG rappresentato nella fig. 43 può essere diviso in due parti:

- apparecchiature per il prelievo e la registrazione dell'ECG da sottoporre al processo automatico;
- il processo-dati con le unità di ingresso, i programmi per l'analisi, la memoria, la stampante.

L'ECG del paziente viene raccolto nel modo convenzionale mediante un elettrocardiografo automatico. Con questo apparecchio è possibile l'identificazione del paziente e delle derivazioni; nello stesso tempo l'ECG è registrato su carta (documento originale) o su di un nastro magnetico a frequenza modulata, o viene trasmesso direttamente al centro analisi utilizzando una via telefonica normale. Dal nastro magnetico l'ECG, raccolto in forma analogica, è trasferito al processore dove viene convertito in valori digitali. Il tracciato elettrocardiografico è ora rappresentato, in forma di punti, da numeri e può essere sottoposto alle misure di processo. Dai risultati delle misure deriva la diagnosi elettrocardiografica con uno dei possibili schemi di valutazione.

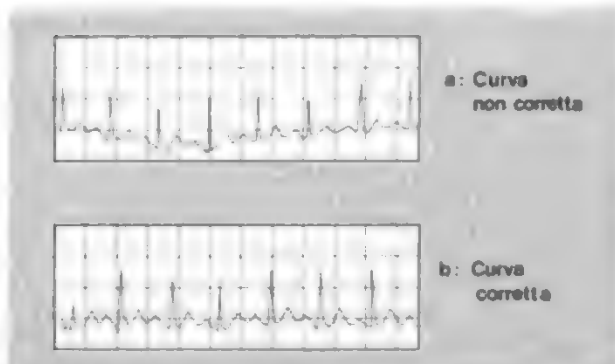


Fig. 44. L'ECG registrato è sottoposto ad un processo di pulizia mediante filtri digitali di proprietà diverse per ridurre i segnali di interferenza (curva elettrocardiografica). Successivamente è calcolata la funzione della linea zero delle onde elettrocardiografiche per mezzo di un filtro digitale a tre stadi a bassa frequenza e poi sottratta. La linea isoeletttrica della curva corretta (b) diviene una linea retta orizzontale.

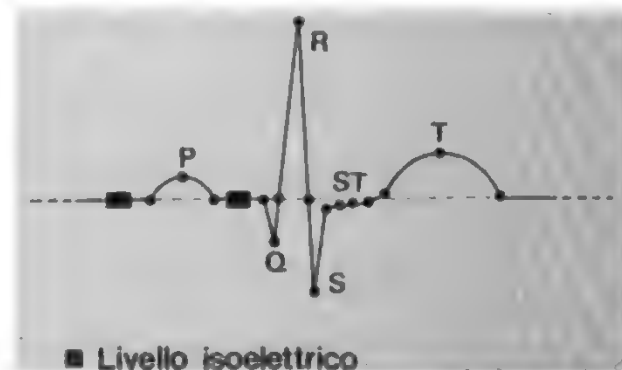


Fig. 45. Definizione delle sezioni che compongono un periodo elettrocardiografico rappresentativo, determinato durante la fase preprocessuale. Le sezioni indicate come onda P, onda R, onda S, segmento ST e onda T, nella successiva fase di processo, sono sottoposte a misurazioni di ampiezza e di durata. Vengono anche calcolate le grandezze dei vettori sul piano frontale.

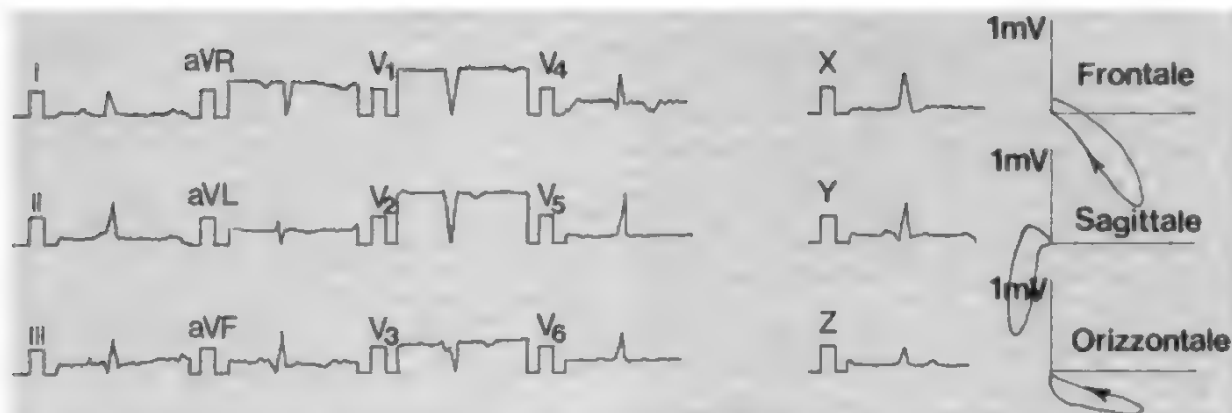


Fig. 46. Ricostruzione con il *plotter* delle anse vettocardiografiche dalle derivazioni ortogonali X-Y-Z secondo Frank.

I programmi di analisi possono essere impostati sull'analisi delle 12 derivazioni standard di Einthoven, Goldberger e Wilson o delle tre derivazioni ortogonali di Frank. L'analisi automatica dell'ECG nel sistema di processo avviene in tre stadi:

1. *Fase pre-processuale.* - Serve a preparare l'ECG al processo di misura e comprende le operazioni che seguono.

Correzioni della linea base nell'ECG. - La linea zero è calcolata dalla curva elettrocardiografica per espansione seguendo il procedimento polinomiale di Legendre e poi sottraendo. In questo modo la linea isoelettrica della curva elettrocardiografica corretta diviene una linea retta orizzontale (fig. 44).

Localizzazione dei complessi QRS. - La limitazione dei singoli cicli è effettuata per confronto dei primi quozienti differenziali, calcolati numericamente, di tre curve simultanee che raggiungono i valori soglia. Questa procedura calcola la pendenza della curva e per tale motivo riconosce il complesso QRS anche quando altre deflessioni hanno ampiezza maggiore del complesso QRS.

Selezione di un ciclo tipico di onde. - Ogni complesso QRS e i suoi dintorni più vicini sono confrontati con tutti gli altri complessi QRS della stessa derivazione. Calcolando le funzioni di covarianza, i singoli cicli di onde sono suddivisi in classi formali ed è poi determinato il ciclo tipico rappresentativo. I valori delle durate dei cicli, le deviazioni morfologiche, i polsi aghiformi dei *pacemakers* e le onde della fibrillazione o del flutter atriale sono calcolati per poter fornire un giudizio sul ritmo cardiaco.

2. *Misurazione dell'ECG.* - Le misure vengono compiute sulle forme di onda tipiche determinate durante la fase pre-processuale.

Il problema principale è la localizzazione precisa dei punti caratteristici in un ciclo di onde elettrocardiografiche. La fig. 45 mostra i punti caratteristici più importanti.

Nel processo di analisi automatica, la parte più difficile è rappresentata dalla localizzazione attendibile dei punti iniziali e finali dell'onda P, del complesso QRS e dell'onda T. Il processo s'inizia localizzando il punto più ripido del complesso QRS già determinato nella fase pre-processuale. Per una maggiore attendibilità sono presi in esame tre cicli elettrocardiografici registrati contemporaneamente. L'inizio e la fine delle onde P e T sono di riconoscimento più difficile perché il rapporto del segnale elettrocardiografico con il rumore di fondo è relativamente più piccolo.

Da un'equazione di regressione sulle lunghezze temporali degli intervalli, il calcolatore può determinare l'inizio previsto delle onde P e T rispetto al QRS. Partendo da questi punti, esso calcola le due onde seguendo le variazioni dei quozienti differenziali. In molti casi, nei quali il passaggio dalla fine del complesso QRS all'apice dell'onda T è rettilineo, non è possibile determinare l'inizio dell'onda T.

Dopo questi processi di localizzazione la macchina calcola le ampiezze rispetto al « livello zero » e le durate dei picchi e delle onde. A queste si aggiungono le grandezze dei vettori

frontali P, QRS e T calcolati dalle derivazioni di Einthoven. I dati ottenuti compaiono nel protocollo e possono essere utilizzati dal medico in via eccezionale per fare la diagnosi nei casi più difficili.

3. *Classificazione dell'ECG.* - Lo sviluppo delle fasi pre-processuale e processuale richiede una competenza eminentemente ingegneristica e matematica. Il programma per la valutazione diagnostica dell'ECG, cioè l'interpretazione dei valori misurati, deve essere basato soltanto su considerazioni mediche. Le attuali possibilità della diagnosi automatica dell'ECG sono determinate dalla proprietà e dalla completezza delle diagnosi elaborate empiricamente dall'esperienza clinica.

Nei sistemi attualmente in uso sono stati tradotti nei programmi di valutazione automatica i seguenti schemi.

a) Lo schema Minnesota, nell'ultima versione (1968) della World Health Organization, che tende alla descrizione fenomenologica sistematica delle deviazioni dalla norma; tale schema è molto utile nello *screening* di massa delle ricerche epidemiologiche.

b) Lo schema elaborato dal U. S. Public Health Service che impiega le 12 derivazioni standard ed è più adatto all'informazione diagnostica funzionale. Una limitazione pratica in questi programmi è rappresentata dall'incapacità di eseguire il confronto di due ECG di un paziente eseguiti in tempi diversi.

c) Lo schema che impiega le derivazioni ortogonali secondo Frank; esso è utile come integrazione dello schema precedente in quanto fornisce la curva vettocardiografica sui tre piani: frontale, orizzontale e sagittale (fig. 46).

d) Un'applicazione originale dell'ECG diagnostico automatico è rappresentata dalla lettura delle mappe precordiali per la valutazione quantitativa dell'estensione della zona ischemica nell'infarto miocardico acuto.

L'utilità del sistema è dimostrata dal confronto delle interpretazioni date dal computer con quelle di esperti cardiologi. I risultati dimostrano che le diagnosi dei computer sono uguali o leggermente migliori di quelle della media degli osservatori, purché la raccolta dell'ECG sia di buona qualità.

Il disaccordo tra computer e cardiologo si verifica in ca. il 20% dei tracciati anormali e nello 0,8% dei tracciati normali. Il computer inoltre riduce notevolmente la variabilità delle risposte. L'osservatore umano, al contrario, muta parzialmente o totalmente la risposta in media nel 27% dei casi. La prestazione dell'elettrocardiologo può migliorare grandemente se egli legge gli ECG patologici in collaborazione con il computer.

Bibliografia

- Caceres C. A., Dreifus L. S. eds., *Clinical Electrocardiography and Computers*, 1970, Academic Press, New York, London.
Lepeskin E., *Modern Electrocardiography*, I, 1951, Williams & Wilkins, Baltimore.
Simposio sull'analisi automatica dell'elettrocardiogramma, *G. Ital. Cardiol.*, 1975, 5.

PAOLO ROSSI

ELETTROCHIMICA

fr. *électrochimie*. - 1. *electrochemistry*. - τ. *Elektrochemie*. - s. *electroquímica*.

Si designa con il nome di *elettrochimica* quella parte della chimicofisica che studia le relazioni tra i fenomeni elettrici e i fenomeni chimici. Le trasformazioni chimiche provocate dall'energia elettrica, e le manifestazioni elettriche conseguenti a fenomeni chimici, trovano in questo importantissimo capitolo della chimicofisica una completa inquadratura teorica, e si prestano a una interessante e vasta serie di applicazioni pratiche.

Lo studio più generale dell'e. porta alla considerazione delle questioni seguenti.

1. *Conducibilità elettrica degli elettroliti*. - Si tratta, anzitutto, di spiegare perché le soluzioni acquose degli elettroliti possono condurre la corrente elettrica, e quali sono le azioni che accompagnano il passaggio della corrente elettrica negli elettroliti. Vengono quindi considerate l'elettrolisi e le sue leggi, riconoscendo che si arriva a una generalizzazione di queste se si considera la carica elettrica legata a un equivalente chimico degli elementi che entrano in ogni composto (v. CONDUCEBILITÀ ELETTRICA; CORRENTI ELETTRICHE; ELETTROLISI ED ELETTROLITI).

Infatti a ogni ione-grammo monovalente (o alla *centesima* parte di uno ione-grammo *n*-valente) è legata la carica di 96.500 coulomb (= 1 faraday). Tenuto conto del numero di atomi che costituisce queste quantità si trova, infine, che ogni ione monovalente ha la carica di 1 elettrone (*e*), ogni ione bivalente la carica di 2 elettroni, e così via.

La conducibilità degli elettroliti va posta in rapporto con la concentrazione dell'elettrolita nella soluzione, con la viscosità della soluzione e quindi con la temperatura e, infine, con il grado di dissociazione delle molecole dell'elettrolita, il quale dipende, a sua volta, dalla concentrazione e dalla forza dell'elettrolita stesso.

Una questione che si ricollega a queste è, infine, quella delle variazioni di concentrazione ionica che si possono avere, durante l'elettrolisi, nei vari punti della soluzione elettrolitica, problema connesso direttamente con quelli inerenti alla migrazione degli ioni.

Anche il problema del comportamento, nell'elettrolisi, di soluzioni acquose di elettroliti ad altissima concentrazione (saturate) costituisce una questione che sta diventando oggi di grande importanza per molti aspetti sia teorici che applicativi.

2. *Potenziali elettrici di origine chimica*. - Oggetto di studio sono, qui, le differenze di potenziale (d.d.p.) che si producono al contatto tra un metallo e un conduttore elettrolitico (*potenziali d'elettrodo*), spesso a seguito di una differenza di concentrazione ionica, e, inoltre, le f.e.m. che si possono produrre nelle *celle voltaiche*, sistemi che, nella più semplice forma, sono costituiti da due elettrodi diversi a contatto con un elettrolita: qui la d.d.p. è legata anche a vere e proprie reazioni chimiche. D'interesse sempre maggiore, anche per la pratica, diviene sotto questo aspetto anche lo studio delle proprietà delle cosiddette « celle a combustibile ».

Si considerano di preferenza elettrodi ed elementi voltaici reversibili, per i quali l'entità della reazione è strettamente legata all'intensità della corrente, e per i quali una inversione del senso di questa, ottenuta, ad es., con una sorgente esterna, dà luogo a una reazione che procede in senso inverso.

Lo studio dei potenziali agli elettrodi è interessante, tra l'altro, per formare la *serie dei potenziali* per i vari elementi chimici, utile per molte deduzioni sul com-

portamento chimico ed elettrochimico di questi, e porta anche alla considerazione dei *potenziali di ossidazione e di riduzione* (v. OSSIDORIDUZIONE). Lo studio dei potenziali nelle *pila di concentrazione* (v. PILE ELETTRICHE), è interessante, infine, anche perché fornisce un metodo preciso per la valutazione delle effettive concentrazioni in ioni H^+ ed OH^- di una soluzione (v. IDROGENIONICA CONCENTRAZIONE), e, quindi, una misura obiettiva dell'acidità e della basicità e, più in generale, della dissociazione, e perché, sullo stesso principio, consente anche la titolazione (elettrometrica) di acidi e basi (v.).

3. *Polarizzazione elettrolitica*. - La corrente che passa, con una certa intensità, in un voltmetro può alterare le condizioni di equilibrio ionico in prossimità degli elettrodi, dando luogo alla cosiddetta *polarizzazione elettrolitica*, che si manifesta con la formazione, in corrispondenza degli elettrodi, di cadute di potenziale caratteristiche della natura chimica degli elettrodi e di quella degli ioni che si depositano su di essi.

Per piccole concentrazioni, e per elettrodi di speciale natura e configurazione, ad es. il *catodo a goccia di mercurio*, il tracciato del diagramma rappresentativo della corrente in funzione della d.d.p. applicata agli elettrodi, mostra caratteristiche inflessioni in corrispondenza a valori del potenziale (di scarica) che appaiono caratteristici delle varie specie ioniche presenti nella soluzione. È questo il principio della *analisi polarografica* (v. POLAROGRAFIA) che, opportunamente applicata, consente anche determinazioni quantitative di alta precisione e sensibilità.

4. *Fenomeni elettrocinetici*. - Alla superficie di separazione tra due fasi, ad es.: alla superficie di contatto tra particelle solide in sospensione e un liquido disperdente, si manifesta un *doppio strato elettrico* (formato, cioè, da due strati di cariche di segno opposto) che appare responsabile dei cosiddetti *effetti elettrocinetici*. Questi si presentano con vari aspetti.

Se, ad es., si applica una d.d.p. a due elettrodi immersi in acqua, o in un altro liquido, e si interpone tra l'uno e l'altro un diaframma poroso, si può avere, attraverso i pori della membrana, lo spostamento del liquido verso uno dei compartimenti così creati. A tale fenomeno si dà il nome di *elettrosmosi* o *elettroendosmosi* (v. OSMOSI e PRESSIONE OSMOTICA). Inversamente, lo scorrimento forzato di un liquido attraverso un materiale poroso (ad es., un opportuno diaframma, o, anche, un tubo capillare) può dare origine a una f.e.m. cui si dà il nome di *potenziale di scorrimento*.

In generale il *potenziale elettrocinetico* viene indicato con il nome di *potenziale zeta* (ζ).

Molto importante in questo gruppo di fenomeni è la *elettroforesi* (v.), che si manifesta come movimento di particelle in seno al liquido disperdente, sotto l'azione di una d.d.p. applicata, purché la dimensione delle particelle sia molto piccola (dell'ordine di $5 \cdot 10^{-6}$ cm, o meno). Si comprende pertanto come i fenomeni elettrocinetici siano particolarmente importanti nel caso dei *colloidi*, per i quali l'elettroforesi può costituire un prezioso metodo di studio.

Quale sia l'importanza diretta e indiretta della e. per la biologia e la medicina è facile comprendere ove si osservi che tutti i fenomeni relativi alla dissociazione elettrolitica, alla conducibilità elettrica e all'elettrolisi devono essere tenuti presenti, sia per valutare il vero stato fisico in cui si trovano le sostanze che, in soluzione acquosa, costituiscono la maggiore parte dei liquidi biologici, sia, infine, per prevedere quello che accade quando attraverso i tessuti degli esseri viventi si fa passare la corrente continua.

A tale riguardo bisogna ricordare che in questi liquidi

molte sono, pure, le sostanze allo stato colloidale (v. COLLOIDALE STATO), e che la presenza di membrane, interposte sul cammino della corrente elettrica, può far sorgere fenomeni di tipo elettrocinetico (ad es., d.d.p. opposte a quella che fa passare la corrente, etc.).

Si aggiunga che molti metodi dell'e., come ad es. quelli per la misura del pH, quelli fondati sulla polarografia, l'elettroforesi stessa, etc., sono divenuti di fondamentale importanza per l'indagine biochimica.

Si può senz'altro affermare, a tale riguardo, che l'e., come del resto tutta la chimicofisica, fornisce alle scienze biologiche, non solo i mezzi teorici per una migliore inquadratura teoretica dei fenomeni studiati, ma anche i mezzi sperimentali per un controllo quantitativo dello svolgimento di molti dei processi vitali.

Bibliografia

- Bockris J. O'M., Reddy A. K. N., *Modern Electrochemistry*, 1973, Plenum Press, New York.
 Davies C. W., *Electrochemistry*, 1968, Philosophical Library, New York.
 Eisenman G. ed., *Glass Electrodes for Hydrogen and Other Cations, Principles and Practice*, 1967, Dekker, New York.
 Hampel C. A., *The Encyclopedia of Electrochemistry*, 1964, Reinhold, New York.

ANGELO DRIGO

ELETTROCHIRURGIA

r. électrochirurgie. - i. electrosurgery. - T. Elektrochirurgie. - s. electrocirurgia.

L'elettrochirurgia costituisce una speciale branca della tecnica chirurgica che, sfruttando taluni effetti della corrente elettrica opportunamente concentrata sui tessuti per mezzo di speciali elettrodi, ha apportato innovazioni sostanziali nel campo dei tradizionali mezzi chirurgici.

Anche se in qualche applicazione di piccola chirurgia può essere utilizzata la corrente continua, sotto il nome di e. vengono comprese usualmente le applicazioni della corrente alternata ad alta frequenza, la cui azione fondamentale è legata al calore che il passaggio di corrente libera a livello dei tessuti per *effetto Joule* (v. CORRENTI ELETTRICHE).

L'e. può essere applicata secondo 4 modalità, che, in riferimento alle particolari caratteristiche dell'effetto che si può raggiungere, costituiscono rispettivamente l'elettroessiccazione, l'elettrocoagulazione, l'elettroresezione e la folgorazione.

Strumentazione e tecniche elettrochirurgiche

Il primo strumento realizzato a tale scopo è l'*elettrocauterio* di Percy entrato in uso fin dalla fine del secolo scorso. Questo apparecchio è costituito da un manico isolante che termina con un'ansa di platino di varia foggia: il metallo viene portato a incandescenza da una corrente continua o alternata a bassa tensione (fig. 1). Lo strumento ha il duplice scopo di sezionare o distruggere i tessuti con i quali viene a contatto oltre che fare l'emostasi delle superfici cruentate e sterilizzare il materiale sottoposto alla sua azione.

In effetti queste due stesse funzioni e cioè l'*elettrotomia* e l'*elettrocoagulazione* sono effettuabili anche singolarmente per mezzo delle unità per diatermia chirurgica, dette *bisturi elettrici*, divenute corredo praticamente indispensabile dell'armamentario chirurgico. Questo apparecchio utilizza correnti ad alta frequenza, che possono essere generate da un interruttore meccanico *chopper*, per i modelli in cui viene applicata la gamma più bassa di frequenze, o da un oscillatore elettronico per ottenere frequenze dell'ordine di qualche centinaio di kHz. Il cir-



Fig. 1. Elettrocauterio: in alto il trasformatore ed in basso il manipolo con anse diatermiche di varia foggia.

cuito relativo viene alimentato dalla normale tensione di rete; in un esempio schematico esso può essere costituito da un sistema di conversione in corrente continua che alimenta un generatore di onda impulsiva per la coagulazione, o di onda sinusoidale per la tomia. Un commutatore permette di portare sull'elettrodo attivo il tipo di onda, opportunamente amplificato, occorrente per le due funzioni. Il circuito si chiude su di una piastra a larga superficie applicata accuratamente al paziente e connessa alla massa del circuito elettrico; la piastra è pertanto l'elettrodo indifferente (fig. 2).

Gli effetti del bisturi elettrico sono strettamente localizzati attorno all'elettrodo attivo dove la densità di corrente è massima, mentre decresce rapidamente allontanandosi da esso, poiché la corrente tende a distribuirsi su tutto l'elettrodo indifferente (fig. 3).

L'impiego dell'energia elettrica a scopo chirurgico è reso possibile dalle alte frequenze, che non danno luogo a fenomeni di eccitazione neuromuscolare o elettrolitici, i quali si verificano invece con correnti continue o con basse frequenze. Gli effetti sui tessuti variano a seconda della frequenza e dell'ampiezza della tensione applicata.

Ai livelli più bassi di tensione e di frequenza si verifica disidratazione (*elettroessiccazione*) per cui gli elementi cellulari vanno incontro a necrosi ma conservano pressoché inalterata la struttura microscopica. In genere l'elettrodo attivo è a forma di ago, non dà luogo né a bruciori né a escare e viene impiegato nelle piccole lesioni benigne della pelle come nevi, porri etc.

Con frequenze dell'ordine di qualche centinaio di kHz e intensità relativamente basse o meglio ancora applicando una sequenza di onde smorzate si ottiene la coagulazione (*elettrocoagulazione*) che comporta la ialinosi, cioè la scomparsa delle strutture morfologiche cellulari che vengono sostituite da una massa amorfa. I treni d'onda smorzati sono a contenuto energetico più basso rispetto a onde sinusoidali periodiche di uguale ampiezza e favoriscono, negli intervalli, la diffusione del calore, il quale si propaga coagulando un alone di tessuto più o meno ampio attorno

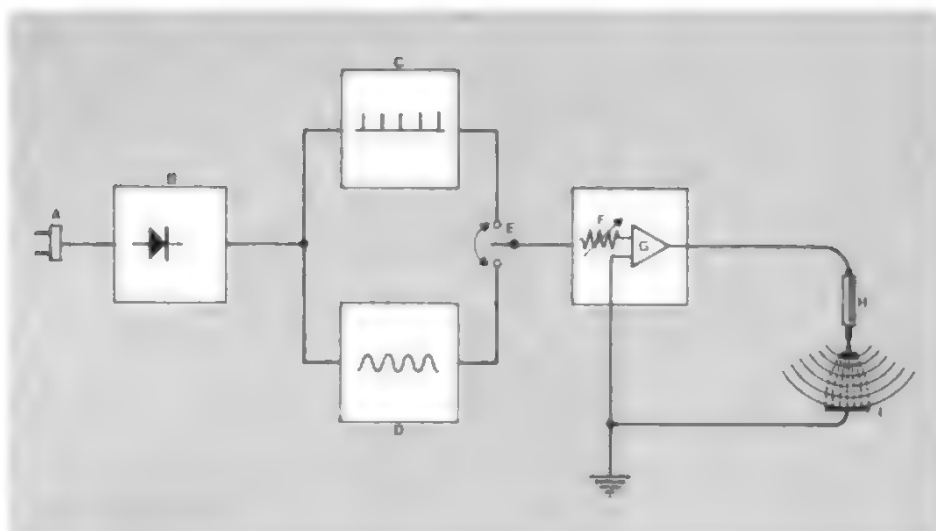


Fig. 2. Esempio di schema a blocchi di un bisturi elettrico: A) alimentazione di rete; B) alimentatore stabilizzato in c. c.; C) generatore di impulsi a frequenza $1/T$; D) generatore di onde sinusoidali a frequenza $1/T$; E) commutatore meccanico; F) regolazione della potenza in uscita; G) amplificatore di potenza accordato sulla frequenza; H) elettrodo attivo; I) elettrodo indifferente.

all'elettrodo attivo senza peraltro arrivare a temperature carbonizzanti nel punto di contatto. Sul focolaio necrotico si costituisce un'escara, che cade nel giro di una o due settimane. L'elettrocoagulazione, oltre che per l'emostasi, viene utilizzata per il trattamento dei tumori benigni e maligni; riguardo a questi ultimi vi è anzi una certa azione selettiva in quanto le cellule neoplastiche, rispetto a quelle normali, sono maggiormente vulnerabili con il calore che si diffonde nei tessuti (fig. 4, a sinistra).

Con frequenze più elevate, dell'ordine di 1-2 MHz, e oscillazioni non smorzate si provoca una distruzione completa e ben localizzata del tessuto a contatto con l'elettrodo attivo (*elettroresezione*), per cui si ottengono sezioni nette con un minimo alone necrotico e contemporaneamente con l'emostasi dei vasi più piccoli (fig. 4, a destra). L'elettroresezione è dunque largamente impiegata, per le sue caratteristiche specialmente nell'asportazione di tumori maligni.

Queste tecniche trovano anche un'abituale applicazione in campo endoscopico. Infatti, con appositi accessori, attraverso il toracoscopio, il rettoscopia o il cistoscopio è possibile praticare tomie e coagulazioni anche in mezzo liquido, come appunto nel caso di ipertrofie o tumori della prostata, che possono essere trattati, con particolari indicazioni, mediante resezione, o nel caso di papillomi vescicali asportabili per via endoscopica.

Infine, con frequenze relativamente basse e tensioni impulsive molto elevate, si ottiene una scarica di scintille (*folgorazione*), le quali dall'elettrodo attivo e aghiforme investono il tessuto posto alla distanza di qualche milli-

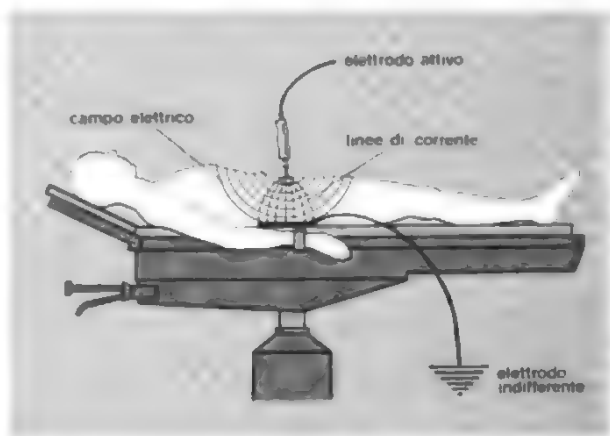


Fig. 3. Rappresentazione schematica delle linee di forza del campo elettrico (tratto continuo) e del percorso della corrente (tratto discontinuo) fra elettrodo attivo e piastra in un'applicazione corretta.

metro da esso. L'effetto distruttivo dovuto all'elevata temperatura è del tutto superficiale ed è possibile regolarlo entro un determinato spessore. Questo metodo relativamente poco in uso, potendo dar luogo a zone incontrollate di necrosi, viene applicato, ad es., nel trattamento delle teleangectasie cutanee.

Nell'uso pratico di tutte queste apparecchiature, l'ope-

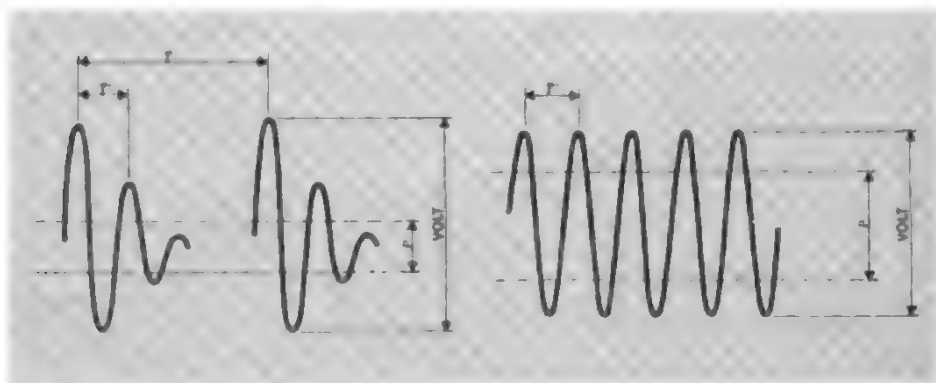


Fig. 4. Forma d'onda della tensione nel caso di uso del bisturi elettrico per coagulazione (a sinistra) e per tomia (a destra). Il tratto discontinuo indica il contenuto medio di potenza (P) in uscita nei due casi.

ratore tiene in mano l'elettrodo attivo fornito di manico isolante e il paziente è collegato a massa tramite l'elettrodo indifferente. L'elettrocoagulazione può essere fatta anche in maniera indiretta toccando con l'elettrodo attivo una pinza con cui l'operatore ha afferrato il tessuto da coagulare.

Alcuni modelli sono dotati di un'apposita pinza di cui una branca è l'elettrodo attivo e l'altra, isolata dalla prima, è l'elettrodo indifferente; il circuito pertanto si chiude attraverso il tessuto interposto. In questo caso, ovviamente, non occorre applicare la placca o elettrodo indifferente.

Pericoli e norme operative

Nell'uso di tutte queste apparecchiature è necessario tenere ben presenti alcuni rischi e alcune norme di carattere tecnico.

La presenza di miscele esplosive nelle vie aeree o nel lume intestinale costituite da gas anestetici o intestinali può dar luogo a scoppi ove scintille sprigionate dal bisturi elettrico vengano a contatto con esse. Un'altro pericolo importante è rappresentato dalla caduta di escare prodotte da un'elettrocoagulazione che abbia interessato più o meno a tutto spessore le pareti di un grosso vaso o di un viscere cavo: in tali casi si possono produrre emorragie o perforazione del viscere con conseguenze molto gravi e non infrequentemente mortali.

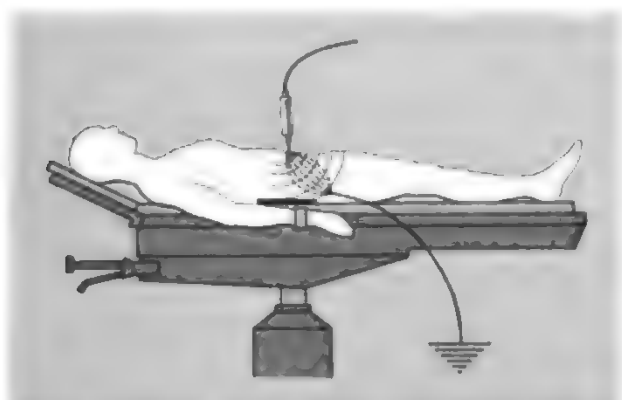


Fig. 5. Esempio di collegamento imperfetto tra il paziente e la massa con una elevata resistenza di contatto.

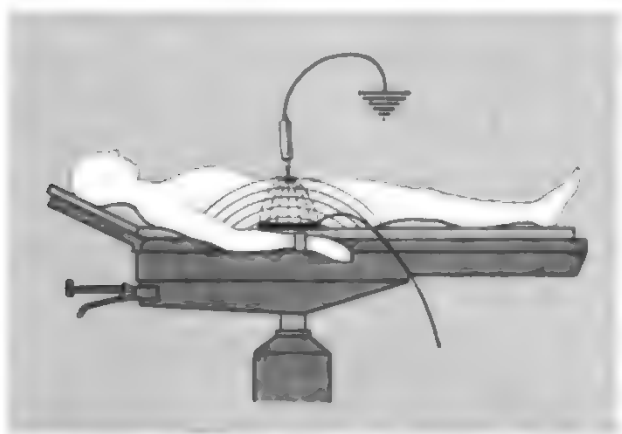


Fig. 6. Figura schematica nel caso di inversione di polarità. Il tratto continuo indica il modo di propagarsi dell'effetto termico, il tratto discontinuo le linee di corrente.

Dal punto di vista tecnico è necessaria una particolare cura nel collocare al malato l'elettrodo indifferente. Questo di solito è costituito da una piastra di piombo che può essere modellata sulla superficie su cui viene applicata per ottenere il massimo contatto, che può essere ulteriormente migliorato interponendo fra la piastra e la cute una garza imbevuta di soluzione salina (fig. 3).

La manutenzione del cavo di collegamento deve essere accurata poiché nel caso in cui si verificassero interruzioni o comunque elevate resistenze di contatto nel circuito paziente-massa dell'apparecchio, la corrente elettrica trasmessa dall'elettrodo attivo si scaricherebbe attraverso altre vie occasionali, quali possono essere zone ristrette di contatto dell'ammalato con parti metalliche del tavolo operatorio. Qualora dunque questo collegamento anomalo sia costituito da superfici molto limitate con conseguente aumento delle resistenze di contatto, si producono lesioni anche gravi che possono implicare la responsabilità legale dell'equipe chirurgica (fig. 5).

Nel caso in cui vengano erroneamente invertite le polarità degli elettrodi ai morsetti dell'apparecchio si ha una caduta di potenziale lungo tutta la zona compresa fra la piastra e l'elettrodo manipolato dal chirurgo, per cui nel punto di contatto è disponibile solo una quantità limitata di energia (fig. 6) e in luogo dell'effetto utile si ha una piccola ustione. In queste condizioni chi tocca l'ammalato chiude il circuito verso terra e avverte una sensazione urente senza peraltro evidenti lesioni.

Indicazioni e vantaggi dell'elettrochirurgia

L'e. trova particolare indicazione, come già si è accennato, nell'ablazione di formazioni neoplastiche, non troppo estese, della cute e delle mucose. Applicata a particolari apparecchi può essere usata in profondità, come avviene, ad es., per la resezione (endoscopica) di alcuni tipi di tumore vescicale, delle prime vie respiratorie, dell'esofago, dello stomaco-duodeno, del colon e del retto.

Trova inoltre precisa indicazione per l'emostasi intraoperatoria di piccoli vasi o di superfici cruenti (rispettivamente sottocutanei e parenchimali), per l'apertura di cisti, parassitarie o no, particolarmente se infette, e per la resezione o l'apertura di alcuni tratti del tubo digerente.

In neurochirurgia particolarmente l'e., sia come mezzo di emostasi, sia come mezzo per la resezione di masse tumorali, trova largo impiego. Uso esteso della e. viene anche fatto per la terapia di alcune forme di angiotasia.

Esistono altre applicazioni della e., di uso meno frequente, tutte però basate sulla proprietà di ottenere un'emostasi sicura e sul potere distruttivo di questa tecnica.

La diatermia chirurgica e il bisturi elettrico si presentano di notevole interesse, non solo per le proprietà emostatiche e per le caratteristiche già viste, ma anche per altre ragioni, che possono così riassumersi: 1) grande efficacia nella distruzione dei tessuti maligni, dovuta, non solo all'elettrocoagulazione per sé stessa, ma anche alle proprietà sterilizzanti del bisturi elettrico, conseguenti al calore che si sviluppa intorno al piccolo elettrodo. Per questo, e anche per la riduzione delle emorragie, si riduce al minimo il pericolo della disseminazione delle cellule cancerogene; 2) maggiore facilità di applicazioni chirurgiche in regioni altrimenti poco accessibili; 3) maggiore sicurezza di asepsi perfetta, dato che il calore distrugge insieme ai tessuti anche i germi; 4) possibilità di effettuare interventi frazionati nel tempo, ed eventualmente di ripetere i trattamenti che non si rivelassero sufficienti.

Per le affinità d'impiego con l'e., v. anche LASER.

Bibliografia

- Dudzinski P. J., *J. Urol.*, 1971, 105, 712.
 Hilfrick H. J., *Geburtsh. Frauenheilk.*, 1971, 31, 41.
 Hofman D., *Geburtsh. Frauenheilk.*, 1969, 29, 1032.
 Jackson R., *Canad. J. Surg.*, 1970, 13, 354.
 Lanari E., *Electrocoagulación*, 1918, Bossio, Buenos Aires.
 Lawrenson K., *New Zeal. J. Surg.*, 1970, 39, 417.
 Reysser F., *Die Elektrochirurgie*, 1931, Fischer, Leipzig.
 Shamracuskii S., *Klin. Khir. (Kiev)*, 1969, 2, 64.
 Shamracvshii S. M., *Vestn. Khir.*, 1971, 106, 66.
 Taylor K. W., *Canad. J. Surg.*, 1970, 13, 362.

LAMBERTO AGLIETTI E MANLIO PROIA

ELETTROCUZIONE: v. CORRENTI ELETTRICHE (IV, 1132).

ELETTRODIAGNOSTICA

F. électrodiagnostic. - I. electrodiagnosis. - T. Elektrodia-gnose. - S. electrodiagnóstico.

SOMMARIO

Definizione e premesse di elettrofisiologia (col. 947): *Corrente faradica, neofaradica, omofaradica. Correnti tetanizzanti. - Corrente galvanica. - Forma della corrente. Accomodazione muscolare. - Reobase. Cronassia. - L'esame elettrodiagnostico* (col. 950): *Note generali di tecnica. - Esplorazione con corrente faradica. - Esplorazione con corrente galvanica. - Dissociazione delle soglie. - Cronassimetria. - Accomodazione muscolare. - L'elettrodiagnostica quantitativa. La curva intensità/tempo. - Reazione degenerativa.*

Definizione e premesse di elettrofisiologia

Questo termine, che nel suo significato più ampio dovrebbe includere tutti i procedimenti diagnostici fondati su mezzi elettrici — e quindi, a rigor di termini, anche l'elettroencefalografia (v.), l'elettrocardiografia (v.), l'elettromiografia (v.), etc. — viene tuttavia tradizionalmente riferito solo all'esame dei nervi e dei muscoli mediante correnti elettriche.

Le variazioni della corrente elettrica rappresentano uno stimolo efficiente per eccitare il nervo e il muscolo normali purché presentino determinate caratteristiche (v. CRONASSIA; ECCITABILITÀ). In primo luogo ha importanza l'intensità della corrente: al di sotto di certi valori, infatti, la variazione della corrente che rappresenta lo stimolo non è più efficace. D'altronde, un'intensità di corrente efficace, se applicata per una certa durata, perde la sua efficacia se la durata stessa si riduce al di sotto di un certo valore. Di qui il concetto di soglia dello stimolo, che può essere definita come la quantità minima di corrente necessaria per depolarizzare la fibra nervosa o muscolare. Altra fondamentale caratteristica è la modalità della variazione elettrica o per meglio dire la sua forma, in quanto, perché possa rappresentare uno stimolo efficace, la variazione di corrente deve attuarsi istantaneamente e comunque in tempi sufficientemente brevi per evitare il fenomeno dell'accomodazione (v. sotto; v. anche ECCITABILITÀ). Inoltre il valore come stimolo della corrente elettrica ad intensità di soglia è strettamente condizionato dalla corretta applicazione dell'elettrodo e degli elettrodi stimolanti, che debbono essere posti lungo il nervo motore nei punti in cui questo è facilmente reperibile, e sul « punto motore » del muscolo. È opportuno ricordare qui che con il termine « punto motore » s'intende tradizionalmente quel punto del muscolo in corrispondenza del quale, mediante stimolazione transcutanea, è dato ottenere la massima risposta motoria con la minore ampiezza di corrente, ovvero il punto in cui il muscolo è più facilmente stimolabile con correnti soglia; esso corrisponde al punto di maggiore concentrazione di placche motrici e, grosso modo, al punto di penetrazione del nervo nel muscolo, come era già noto a Du Bois Reymond e a Remak e come fu definitivamente confermato dalle ricerche anatomopatologiche di von Ziemssen (1867), da quelle anatomofunzionali di Bourguignon (1923) e da quelle istologiche di Coers (1955).

Corrente faradica, neofaradica, omofaradica. Correnti tetanizzanti

La corrente faradica erogata da un comune pantostato consiste in treni di impulsi di 1 msec la cui durata è regolata da un interruttore a mano connesso all'elettrodo attivo impugnato dall'esaminatore e posto di volta in volta sulle strutture da esaminare. Se i suddetti impulsi hanno caratteristiche soglia, la chiusura del circuito esterno determina contrazione tetanica del muscolo direttamente stimolato o dei muscoli innervati dal nervo motore stimolato. Quando con apparecchiature particolari (v. sotto) si riesce a far passare nel circuito un solo impulso di corrente faradica o più impulsi sufficientemente distanziati tra loro nel tempo, si hanno una o più scosse muscolari isolate. L'effetto tetanizzante è infatti legato alla successione degli stimoli nel tempo a intervalli sufficientemente brevi da provocare la fusione dei loro singoli effetti motori (di solito per frequenze di stimolazione di 20-25 cps).

Gli stimolatori elettronici in commercio possono fornire impulsi o treni di impulsi di durata anche molto inferiore al millisecondo, di forma e frequenza predeterminate, che hanno lo stesso effetto motorio della corrente faradica tradizionale (correnti omofaradiche o neofaradiche).

La corrente faradica e quelle similari agiscono sulla fibra nervosa già per intensità ancora inefficaci per la fibra muscolare, e quindi il loro effetto controllabile sul muscolo normalmente innervato è sempre mediato dalle fibre nervose motrici. Per intensità di corrente superiori ai valori soglia si può avere invece un'azione diretta sulla fibra muscolare, donde il diverso comportamento del muscolo normale e di quello denervato alla corrente faradica, giacché nel muscolo denervato, le cui fibre possono essere cioè stimulate solo direttamente e non tramite il dispositivo nervoso, occorrono maggiori intensità di corrente per ottenere la risposta del muscolo (ipoecitabilità faradica).

Corrente galvanica

Tradizionalmente viene configurata come un impulso rettangolare (a crescita istantanea) della durata di 200 msec. Gli stimolatori elettronici consentono di predeterminarne forma e durata.

Caratteristica fondamentale di un impulso galvanico di valore soglia è di determinare nel muscolo normale una risposta contrattile non per tutta la durata del passaggio della corrente, ma solo alla chiusura e all'apertura del circuito (al momento, cioè, della sua variazione).

Circa il meccanismo d'azione vale quanto detto per la corrente faradica: nel muscolo normale l'azione si svolge sempre, per valori soglia, attraverso la mediazione delle strutture nervose terminali, per la maggiore eccitabilità di queste rispetto alle fibre muscolari. Tuttavia, proprio per la sua maggiore durata, che in definitiva si traduce in una maggiore erogazione di cariche elettriche, l'impulso galvanico possiede una maggiore capacità stimolante diretta sulle fibre muscolari e quindi sul muscolo denervato. Ne consegue che il muscolo recentemente denervato, mentre è ipoecitabile per le correnti tetanizzanti, è apparentemente ipereccitabile per la corrente galvanica (per la ridotta accomodazione muscolare conseguente alla denervazione). Inoltre quando lo stimolo galvanico agisce direttamente sulle fibre muscolari, senza il tramite del dispositivo nervoso terminale, la contrazione e la decontrazione del muscolo sono visibilmente rallentate.

Le moderne concezioni hanno fatto giustizia di alcuni degli aspetti qualitativi dell'elettrodiagnostica muscolare con l'individuazione di un meccanismo rapido e di un meccanismo lento: il primo caratteristico del muscolo normalmente innervato; il secondo del muscolo denervato (indipendentemente dalle caratteristiche dello stimolo elettrico).

Forma della corrente. Accomodazione muscolare

La sperimentazione ha mostrato che mentre il muscolo normalmente innervato non si contrae se stimolato con una corrente anche di forte intensità ma introdotta lentamente, quello denervato risponde con maggiore facilità ad una corrente a crescita lenta. Il muscolo normale è quindi dotato di una maggiore possibilità di accomodazione rispetto al muscolo denervato.

In alcuni laboratori, specie francesi, le variazioni patologiche dell'accomodazione muscolare vengono studiate ricercando

l'indice di crescita della corrente capace di sopprimere la contrazione muscolare (*climalyse*): ciò si ottiene inserendo, in un circuito galvanico, delle capacità di valore variabile tra 2 e 40 μ F, oppure mediante l'uso di correnti esponenziali che possono essere ottenute per mezzo di un condensatore a capacità variabile posto in derivazione sul circuito nel quale è inserito il paziente da esaminare.

Un metodo pratico per tradurre in cifre le variazioni d'accomodazione muscolare, quando si disponga di uno stimolatore elettronico, è quello di stabilire un rapporto tra l'intensità soglia per un impulso di forma triangolare di 1000 msec e l'intensità soglia per un impulso rettangolare della stessa durata. Si ottiene, così, un indice numerico detto *quoziente di accomodazione*, che nel muscolo normale varia da un minimo di 3 ad un massimo di 6, mentre nel muscolo denervato si aggira intorno ad 1 (è necessaria, cioè, in questo caso, la stessa intensità di corrente per ottenere la contrazione soglia con impulsi triangolari e con impulsi rettangolari di pari durata).

Se si dispone, invece, solo di un comune pantostato ci si potrà fare un'idea delle variazioni dell'accomodazione muscolare stabilendo un rapporto tra l'intensità di corrente galvanica soglia e l'intensità massima di corrente galvanica capace di determinare una contrazione muscolare tetanica. Poiché per la riduzione delle proprie possibilità di accomodazione il muscolo denervato può, alla stimolazione galvanica, rispondere con una contrazione tetanica per intensità di corrente molto minori di quelle necessarie per provocare un tetano galvanico nel muscolo normale, in quest'ultimo si otterranno valori notevolmente superiori all'unità, mentre nel muscolo patologico, necessitando ampiezze minori, l'indice tenderà all'unità (*indice galvanotonico*).

Reobase. Cronassia

In un primo tempo si ritenne che la soglia di eccitabilità del muscolo dipendesse esclusivamente dall'intensità e fosse indipendente dalla durata della corrente. Solo successivamente venne riconosciuta l'importanza del fattore tempo e quindi della durata dello stimolo elettrico. Si dimostrò che l'intensità della corrente poteva venire ridotta purché se ne aumentasse la durata, ma non oltre un certo limite minimo, al di sotto del quale era impossibile scendere senza vedere scomparire la contrazione muscolare anche se veniva prolungato all'infinito il tempo di durata della corrente. Questo limite d'intensità è la *reobase*, che rappresenta l'intensità soglia per durata infinita. La durata minima efficace della corrente di intensità soglia venne da Lapique denominata *tempo utile*.

Lo stesso Lapique chiamò *cronassia* (v.) il tempo minimo necessario per ottenere una contrazione muscolare stimolando la struttura in esame con una corrente d'intensità doppia della reobase, introducendo così in e. un criterio empirico che esprime numericamente la velocità di risposta nel muscolo normale e in quello patologico. Infatti mentre la reobase può variare notevolmente da caso a caso, in rapporto al tipo e alla posizione degli elettrodi, allo stato della cute, etc., la cronassia, esprimendo le caratteristiche di eccitabilità proprie di un dato tessuto, rimane in ogni caso la stessa.

L'ulteriore elaborazione del concetto di cronassia condusse Lapique ad una serie di ricerche elettrofisiologiche dalle quali trasse varie conclusioni. Da ricordare, tra queste, la legge dell'isocronismo, secondo la quale, perché un nervo motore e i muscoli da questo innervati funzionino normalmente, essi debbono avere la stessa cronassia; e la distinzione tra *cronassia di costituzione* e *cronassia di subordinazione*. S'intende per *cronassia di costituzione* quella del muscolo normalmente innervato le cui strutture motoneuronali non siano come di norma sottoposte alle influenze regolatrici del S.N.C. per evenienze sperimentali o patologiche; s'intende invece per *cronassia di subordinazione* il valore cronassimetrico di un muscolo i cui centri motori sono sotto l'azione delle molteplici influenze del S.N.C.

L'introduzione in clinica della *cronassimetria* si deve a Bourguignon e alla sua scuola. Il perfezionamento continuo delle apparecchiature ne ha fatto oggi una semplice pratica di routine. Con i moderni stimolatori elettronici di serie basta, dopo aver accuratamente scelto il punto motore di un muscolo, trovarne la reobase con una corrente galvanica. Si raddoppia

questa controllandone sull'amperometro il giusto valore e si ricerca il tempo minimo necessario per ottenere la minima scossa percettibile del muscolo in esame. In condizioni normali la cronassia è la stessa per i muscoli omologhi: in ciascun segmento corporeo la cronassia dei muscoli anteriori è pari all'incirca alla metà di quella dei muscoli posteriori; la cronassia dei muscoli dei vari segmenti prossimali è pari alla metà di quella dei segmenti distali rispettivamente anteriori e posteriori. Bourguignon ha ulteriormente stabilito che tutti i muscoli che partecipano sinergicamente ad un medesimo movimento costituiscono un gruppo omogeneo caratterizzato dalla stessa cronassia.

La cronassia si misura in msec come nel seguente schema che riporta i valori normali.

Regioni prossimali:

(collo, tronco, spalle, braccia, anche, coscia) muscoli anteriori: da 0,08 a 0,16 msec;

muscoli posteriori: da 0,16 a 0,32 msec.

Regioni distali:

(testa, avambraccio, mano, gambe, piedi) muscoli anteriori: da 0,16 a 0,32 msec;

muscoli posteriori: da 0,44 a 0,72 msec.

V. anche: CRONASSIA (IV, 1598); ECCITABILITÀ.

L'esame elettrodiagnostico

Note generali di tecnica

Le prove elettrodiagnostiche non possono prescindere dall'esame neurologico e la presenza di segni clinici di danno neuropetiferico e muscolare potrà efficacemente orientare la ricerca, anche se ciò non significa che sintomi clinici e quadro elettrodiagnostico debbano di necessità corrispondersi.

Il paziente dovrà essere posto nella posizione più comoda e ci si dovrà assicurare del suo più completo rilassamento muscolare, tenendo presente che anche la più lieve condizione di attività (pazienti insofferenti, bambini, condizioni dolorose che impediscono certe posizioni, etc.) può influire sfavorevolmente sulla interpretazione del grado di eccitabilità neuromuscolare. L'ambiente deve essere tranquillo e a temperatura confortevole; l'esaminatore deve essere paziente. Si deciderà per la tecnica di stimolazione monopolare o per quella bipolare, a seconda dei casi.

La tecnica bipolare, infatti, si presta meglio per lo studio delle alterazioni muscolari parcellari, cioè quando in un singolo muscolo si possa supporre commistione di unità motorie sane e denervate. Nel caso della stimolazione monopolare, l'elettrodo positivo, che acquista in superficie dimensioni tali da diventare elettrodo indifferente, viene posto sulla regione interscapolo-vertebrale o sulla regione sacrale oppure sotto una coscia, e l'elettrodo negativo (elettrodo attivo) viene manovrato dall'esaminatore, il quale potrà, mediante l'apposito interruttore, aprire e chiudere il circuito. La posizione dell'elettrodo indifferente andrà vagliata caso per caso in quanto eccessive variazioni della distanza fra i due elettrodi modificano la resistenza del circuito.

Nella pratica si usano elettrodi attivi di varie dimensioni. Per gli esami di routine l'esperienza è a favore di quelli aventi superficie pari a ca. 1 cm²; gli elettrodi di superficie minore, a causa della maggiore densità elettrica, possono rendere più dolorosa la stimolazione, mentre quelli di superficie maggiore possono, per la dispersione dell'elettricità, rendere discutibile la valutazione della corrente erogata.

Si dovranno mettere in atto accorgimenti che mirano a ridurre la resistenza elettrica del circuito esterno (elettrodi bagnati in soluzione fisiologica o in semplice acqua; pulizia della cute del paziente con acqua e sapone, alcol e, ove occorra, con benzina). Si deve inoltre tenere presente che i bambini piccoli mostrano un'elevata resistenza cutanea alla corrente elettrica.

Abituamente l'esame si comincia con le correnti brevi, cioè con una serie di impulsi di durata intorno ad 1 msec, che si

succedono con una frequenza tale da provocare una contrazione tetanica nel distretto muscolare di un determinato nervo o nel muscolo direttamente (in pratica conviene usare frequenze intorno ai 50 cps). A volte può convenire, specie per l'esplorazione del nervo, di usare impulsi di 1 msec maggiormente spazati (uno ogni 500 msec), il che permette di osservare più a lungo la risposta arrecando minore fastidio al paziente. Per tale motivo impulsi brevi singoli possono essere usati anche per la stimolazione muscolare diretta. Tali impulsi possono ottenersi da stimolatori elettronici o non dal comune elettrodo a interruttore.

Si deve tener presente che mentre per quanto riguarda il nervo è preferibile l'uso di correnti di ampiezza sopramassimale, per il muscolo vanno sempre usate correnti soglia, che vanno applicate nel punto motore.

È frequente il rilievo dell'esistenza nel muscolo di più punti motori in rapporto alla diversa distribuzione delle placche motrici, come varianti fisiologiche normali. Va da sé che nei muscoli che di solito presentano due punti motori questi vanno esaminati separatamente, non essendo eccezionale il reperto di variazioni dell'eccitabilità limitate ad uno dei punti in questione (denervazioni parcellari).

Per la conoscenza dei punti motori si rimanda alle tavole in uso. L'esperienza dell'esaminatore suggerirà poi una localizzazione più individuale dei punti stessi, secondo le possibilità di variazioni normali.

I punti o linee motrici del nervo sono i punti o le linee lungo le quali il nervo, per la sua situazione anatomica, è meglio raggiungibile dallo stimolo elettrico transcutaneo.

Ricordiamo che oggi la possibilità di stimolare i tronchi nervosi in più punti del loro decorso offre indicazioni che vanno oltre il semplice dato localizzativo, già in passato ottenibile attraverso lo studio dell'eccitabilità dei rami collaterali che si staccano a diversi livelli del nervo stesso, in quanto permette un autentico studio neurografico consentendo con l'uso dei metodi di stimolo-derivazione di cogliere il rallentamento o il blocco dell'impulso nervoso in tutta la sua lunghezza o in un definito tratto di nervo (come ad es., in caso di compressione, ischemia, assonostenosi) (v. ELETTROMIOGRAFIA, *elettromiografia clinica*).

L'esame dei muscoli va sempre fatto confrontando i due lati: l'intensità di stimolazione deve essere quella necessaria ad attivare il singolo muscolo che dovrà contrarsi isolatamente; l'elettrodo stimolante sarà quello negativo.

Si dovrà fare particolare attenzione a eventuali irradiazioni dello stimolo ad altri muscoli circostanti e talora anche distanti dal punto esaminato: questo fenomeno di solito è indice di ipoeccitabilità del muscolo in esame o di ipereccitabilità, specie per le correnti lunghe, degli altri muscoli. Per la ricerca della soglia occorre inizialmente una maggiore quantità di corrente (6-7 mA sui muscoli grandi). Una volta localizzato il punto motore si ridurrà l'intensità stessa fino alla minima contrazione percepibile.

Non tutti i muscoli del corpo possono essere facilmente raggiunti dallo stimolo elettrico, in rapporto alla loro situazione anatomica: non si può, ad es., stimolare isolatamente il coracobrachiale, e solo pochi fasci del grande dentato sono raggiungibili. Può inoltre accadere che l'esaminatore non sia in grado di localizzare il punto motore in uno o più muscoli in esame; ciò si verifica quando la degenerazione walleriana ha raggiunto in maniera abbastanza uniforme le giunzioni neuromuscolari e il fatto va ricondotto solo all'impossibilità di agire sul muscolo attraverso la via nervosa normale, che è quella elettiva dello stimolo elettrico. La scomparsa del punto motore per le correnti brevi si accompagna, in una certa fase della denervazione, alla possibilità di eccitare bene il muscolo con la galvanica in un punto qualsiasi del muscolo stesso (eccitabilità diffusa o stigmatica del muscolo) (v. sotto). Si tratta di una forma di eccitabilità che è l'espressione della particolare reattività del muscolo alle correnti elettriche una volta che questo ha perduto la subordinazione alle strutture nervose che lo controllano. È noto, inoltre, che i muscoli denervati sono più facilmente stimolabili con corrente galvanica in corrispondenza della loro inserzione tendinea (cosiddetto spostamento del punto motore o reazione longitudinale).

È utile sottolineare qui che il punto o i punti motori non

scompaiono in ogni forma di denervazione. Ad es., quando questa è parziale, come nelle lesioni metameriche o radicolari, il punto motore si trova con relativa facilità, solo occorrono maggiori intensità di correnti brevi per ottenere la risposta motoria. Oggi è ben noto che in tali forme di denervazione sono molto spiccati i fenomeni di reinnervazione per gemmazione assonica terminale con conseguenti variazioni del territorio delle unità motorie rispettate (unità motorie giganti). È chiaro che tale fenomeno riveste una grande importanza ai fini della valutazione di una denervazione parcellare. Comunque quando, per stimolazione del punto motore, occorrono maggiori quantità di corrente per ottenere la risposta motoria, si parla di ipoeccitabilità. Si tratta di un dato che per essere certo abbisogna del confronto con le strutture controlaterali ritenute sane, oppure si debbono rinvenire valori di soglia tali da poter essere sicuramente ritenuti patologici.

Esplorazione con corrente faradica

Si effettua mediante la valutazione del voltaggio necessario per ottenere una contrazione muscolare dal lato ritenuto affetto rispetto a quello sano. La misura può essere espressa sia dall'« inguainamento » delle bobine (pantostato di vecchio tipo) sia da più adeguati strumenti di misura (stimolatori elettronici in grado di misurare le correnti omofaradiche). Si possono riscontrare normoeccitabilità, ipoeccitabilità, inecceitabilità dei muscoli studiati. L'ipoecceitabilità faradica coincide logicamente con l'aumento della cronassia del muscolo.

Esplorazione con corrente galvanica

Oltre alla valutazione del voltaggio necessario per ottenere una contrazione muscolare sul muscolo ritenuto denervato rispetto all'omologo sano (normoeccitabilità-iper-eccitabilità apparente, ipoecceitabilità, inecceitabilità), vengono considerati gli aspetti qualitativi della contrazione muscolare e in particolare il rallentamento della contrazione stessa per impulsi con caratteristiche soglia. La risposta contrattile del muscolo è, infatti, più o meno palesemente rallentata nella denervazione e, poiché per effetto della degenerazione walleriana viene a mancare il punto motore, si rileva, come già si è detto, una uguale eccitabilità su tutti i punti del muscolo per una stessa intensità di corrente (eccitabilità stigmatica).

L'inversione polare, cioè la possibilità di ottenere per eguale intensità di corrente una più evidente risposta contrattile con il polo positivo rispetto al negativo (reazione di Erb), come pure l'eguaglianza di polarità, intesi come segni di denervazione, sono stati criticamente ridimensionati negli ultimi 25 anni e la moderna e. quantitativa ha reso pleonastica la loro valutazione.

Del significato dell'iper-eccitabilità galvanica si è detto trattando della corrente galvanica. L'ineccitabilità galvanica, quando è reale (Sabatucci), esprime la scomparsa delle fibre muscolari o la loro sostituzione con tessuto connettivo.

Dissociazione delle soglie

Vi è dissociazione tra le soglie quando il rapporto tra soglia faradica e soglia galvanica fornisce valori superiori a 2. In pratica la si può rilevare stabilendo un rapporto tra l'intensità di corrente necessaria per stimolare al punto motore un muscolo con impulsi rettangolari di 1 msec e quella richiesta per stimolarlo con impulsi rettangolari di 200 msec. (v. sotto: *curva i/t*).

Cronassimetria

È stata a lungo ritenuta la più attendibile delle tecniche elettrofisiologiche cliniche. Infatti la misura del tempo di eccitamento di una fibra muscolare con intensità di corrente pari al doppio della reobase (v. CRONASSIA) for-

nisce valori normali solo quando esiste un normale rapporto innervativo nervo-muscolo con funzione centrale integra (cronassia di costituzione e cronassia di subordinazione).

Nella degenerazione walleriana si rilevano valori cronassimetrici modestamente o fortemente aumentati (fino a 10-30 volte i valori normali) secondo l'importanza e la cronologia della lesione. Nella degenerazione parziale la cronassia calcolata sul punto motore è meno aumentata che nella degenerazione totale. Un muscolo, anche se ineccitabile attraverso il nervo, è da ritenere (Bourguignon) solo parzialmente degenerato quando la sua cronassia si mantiene al di sotto di 10 msec.

Nelle intossicazioni la ricerca cronassimetrica pone in evidenza la sede elettiva dell'azione lesiva dei vari tossici: il piombo colpisce più precocemente i muscoli a più elevata cronassia (0,44-0,75 msec) degli arti superiori; l'ossido di carbonio altera le cronassie vestibolari e quelle dei muscoli a valori cronassimetrici medi (0,16-0,32); il solfuro di carbonio e la tossina difterica non alterano le cronassie vestibolari; le intossicazioni da siero colpiscono preferibilmente e precocemente i muscoli a piccola cronassia (0,08-0,16).

Nelle lesioni nervose periferiche possono trovarsi valori cronassimetrici assai modestamente alterati in muscoli del lato sano, omologhi di muscoli controlaterali affetti e in rapporto con la degenerazione e la reinnervazione di questi. Nelle lesioni sensitive e trofiche periferiche le cronassie motrici isocrone del nervo sensitivo interessato possono essere raddoppiate o triplicate anche in assenza di ogni obiettività clinica. Nelle lesioni articolari con disturbi trofici muscolari riflessi la cronassia può essere aumentata oppure ridotta del 50% anche in presenza di apparente guarigione clinica.

Accomodazione muscolare

Come si è detto, l'accomodazione muscolare alle correnti elettriche si modifica abbastanza caratteristicamente nelle lesioni del sistema nervoso periferico e quindi nella denervazione. Un impulso elettrico introdotto lentamente, anche se d'intensità soglia, non eccita un muscolo normale mentre determina una visibile contrazione in quello patologico. In quest'ultimo il *quoziente di accomodazione muscolare* si aggira, come si è detto, intorno all'unità (v. sopra).

L'elettrodiagnostica quantitativa. La curva intensità/tempo

L'inevitabile soggettività della valutazione dell'esaminatore, specie nel campo delle modificazioni qualitative della contrazione e decontrazione muscolare che caratterizzano la reazione di rallentamento, la svalutazione dell'importanza dell'inversione polare, valorizzata da Erb, la necessità di inquadrare la cronassia di un muscolo in un contesto grafico che ne verifichi l'esattezza, la convenienza di poter proficuamente comparare i risultati di un esame elettrodiagnostico con quelli di un precedente esame anche se eseguito da un diverso esaminatore, e condizioni d'indole medicolegale hanno indotto a cercare di esprimere i risultati dell'esame in grafici e numeri. Si è così pervenuti ad una tecnica basata sull'intera ricostruzione della curva di eccitabilità muscolare secondo la legge di Weiss e secondo le classiche vedute di Du Bois-Reymond (v. CRONASSIA). Tale tecnica va sotto il nome di *curva intensità/tempo* (i/t) ed è la più importante realizzazione dell'elettrodiagnostica quantitativa. A confronto con i precedenti metodi, essa ha il vantaggio di non tener conto del tipo della risposta muscolare sul quale due o più esaminatori possono non trovarsi d'accordo. La costruzione dell'intera curva di

eccitabilità neuromuscolare è stata resa possibile come pratica routinaria dall'introduzione nell'uso degli stimolatori elettronici.

Le curve i/t possono essere eseguite con stimolazione sia monopolare che bipolare. Entrambi i metodi presentano vantaggi e svantaggi. Possono essere usati elettrodi attivi di varie dimensioni ed è opportuno sceglierli in base al volume del muscolo da studiare, considerando che conviene usare quelli a superficie piccola che consentono lo studio di parti omogenee del muscolo. Non occorrono dimensioni particolari per l'elettrodo indifferente. È sempre bene cominciare lo studio saggiando l'eccitabilità del nervo e successivamente quella del muscolo, le strutture muscolari ritenute sane prima di quelle ritenute patologiche. Non è sempre possibile valutare separatamente l'eccitabilità del nervo e del muscolo, perché nel muscolo sano stimolare il punto motore significa sempre eccitare il muscolo attraverso le fibre nervose preterminali.

L'esame viene praticato con treni di stimoli rettangolari di durata e intervallo variabili per saggiare la conducibilità del nervo, e con impulsi rettangolari isolati di durata decrescente per saggiare l'eccitabilità del muscolo.

Possono essere usati stimolatori elettronici a bassa impedenza (voltage costante) o ad alta impedenza (corrente costante) considerando che i parametri della curva variano secondo il tipo dello stimolatore usato. Sono in linea di massima da preferire gli stimolatori a corrente costante.

I singoli impulsi sono prefissati per forma e durata e per la costruzione della curva è preferibile scegliere le seguenti durate di stimolazione, espresse in msec: 1000-500-200-100-50-20-12,5-6-2-1,25-0,5-0,2-0,1-0,05.

In un diagramma cartesiano recante sull'asse delle ascisse il tempo e su quello delle ordinate l'intensità di corrente espressa in mA si riportano i punti corrispondenti all'intensità minima necessaria per ottenere una ben visibile contrazione muscolare in rapporto alla durata degli impulsi stessi. È preferibile cominciare dai tempi lunghi (intensità reobasica). Nel nervo e nel muscolo normale una linea congiungente i suddetti punti assume l'andamento di un'iperbole equilatera i cui estremi tendono a farsi paralleli agli assi. Un raffronto con l'enunciato della legge di Weiss permette di verificare che la cronassia del muscolo in esame, se esattamente rilevata, rappresenta un punto di tale iperbole (essa esprime infatti il tempo necessario, con una corrente d'intensità doppia della reobase, per determinare la contrazione).

Si usano nella pratica diagrammi logaritmici o doppiamente logaritmici, perché i dati rilevati vengano ad assumere una maggiore evidenza grafica.

Il rilievo di modificazioni della curva i/t nel muscolo denervato, espresse da discontinuità della curva stessa, lo si deve ad Adrian, che descrisse le stesse sia durante la degenerazione che durante la reinnervazione. Si trattava, come lo stesso Adrian disse, di curve complesse le quali nelle suddette condizioni vengono a sostituire la curva semplice a cronassia breve del muscolo normale, ma che si discostano anche dalla curva semplice a cronassia lunga del muscolo totalmente denervato. Il passaggio dalla curva di tipo rapido a quella di tipo lento non si verifica gradualmente quando il muscolo degenera, come non si verifica gradualmente il passaggio dalla curva di tipo lento a quella di tipo rapido nella reinnervazione. Nei casi intermedi le curve assumono il tipo definito appunto « complesso », caratterizzato dalla coesistenza di aspetti di tipo rapido e di tipo lento, che si esprimono nel grafico come spezzettamenti, anzi come disomogeneità, della curva stessa. Ciò è dovuto al fatto che, mentre per le fibre muscolari ancora innervate lo stimolo elettrico segue la via della giunzione terminale (meccanismo rapido), per quelle denervate esso eccita direttamente la fibra muscolare (meccanismo lento).

Adrian stesso spiegò la non graduale trasformazione della curva precisando che « quando il nervo è integro,

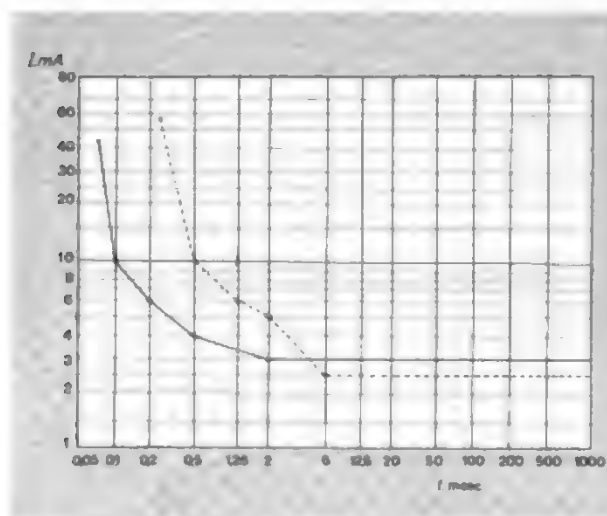


Fig. 1. Curva intensità/tempo ottenuta dal muscolo opponente del pollice (stimolazione monopolare con impulsi rettangolari): in condizioni normali: curva a tratto continuo; in un caso di recisione del mediano al polso, 30 giorni dopo l'incidente: curva tratteggiata; si osservi che la cronassia è decuplicata.

la corrente, che è appena sufficiente per produrre la contrazione, è efficace solo sul meccanismo rapido; quando il nervo degenera, il meccanismo rapido ha bisogno di correnti sempre più forti per entrare in azione, e a deboli intensità e a tempi lunghi entra in gioco il meccanismo lento. A volte il meccanismo rapido diventa del tutto ineccitabile e la corrente agisce solo sul meccanismo lento».

Molti studiosi sperimentarono il comportamento delle curve *i/t* nelle diverse forme di denervazione, arrivando al concetto che la stessa cronassia, quando sia considerata isolatamente, può dimostrarsi scarsamente utile ai fini prognostici. È noto, infatti, che dopo l'interruzione di un nervo, la cronassia presenta modificazioni caratterizzate da un rapido innalzamento iniziale, al quale segue, tra il 20° e il 30° giorno, un abbassamento seguito da una nuova crescita, alla quale fa seguito, quando si verifica la rigenerazione, un lento ritorno ai valori iniziali. Vi è spesso, in questa fase, contrasto tra comportamento del muscolo alla stimolazione elettrica, rilievi clinici e cronassia, nel senso che sia la ricomparsa dell'eccitabilità elettrica che quella del movimento possono coesistere con cronassie alte oppure con valori cronassimetrici in via di incremento. Né si può fare assegnamento sulla reobase, la quale dipende da troppi fattori contingenti che rendono le sue variazioni scarsamente indicative (stato della cute, quantità e tipo del tessuto adiposo sottocutaneo, volume del muscolo, circolazione, temperatura, dimensioni e posizione rispettiva degli elettrodi). Una certa importanza può tuttavia conferirsi alla reobase in riferimento ad altri punti della curva *i/t*, come ad es. nel rapporto soglie, oppure paragonando l'intensità reobasica per la galvanica a quella per correnti a crescita esponenziale mediante il cosiddetto quoziente o rapporto di accomodazione muscolare. Si è detto che il rapporto tra soglia faradica e soglia galvanica nel muscolo normale è espresso in valori inferiori a 2. Si parlerà di dissociazione tra le soglie per valori superiori e si è già visto come alla sua alterazione possano concorrere tanto l'innalzamento della soglia faradica quanto l'abbassamento della soglia galvanica.

I moderni stimolatori consentono in maniera più congrua di confrontare direttamente l'intensità di corrente

necessaria per ottenere la contrazione muscolare con un impulso a crescita istantanea di 1-1,25 msec e quella necessaria per ottenerla con un impulso, sempre a crescita istantanea, della durata di 1000 msec. Si tratta di un confronto utile che permette in breve di paragonare direttamente le due componenti della curva di eccitabilità muscolare: quella nella quale il tempo ha valore e quella nella quale il tempo non ha più valore, cogliendo così le eventuali modificazioni nella salienza della curva stessa. Tale rapporto può infatti raggiungere nella denervazione valori intorno a 20.

Visti sotto questa prospettiva cronassia, rapporto soglie e quoziente di accomodazione valgono a fornire un profilo sintetico della curva *i/t*. Va però tenuto presente che non sempre i dati da essi forniti equivalgono a quanto è deducibile dalla costruzione dell'intera curva. In modo particolare può accadere che questi tre indici non possano fornire un'idea esatta dello stato del muscolo quando esso è caratterizzato da una curva *i/t* di tipo misto (componenti rapide e lente, denervazioni parziali). In questi casi vi è il rischio che partendo da una reobase ottenuta su un certo gruppo di fibre che possono essere normali o patologiche si pervenga ad ottenere valori cronassimetrici infedeli, e poiché l'unico modo di verificare una cronassia è di constatare se il suo valore cade o meno nell'ambito della curva di eccitabilità, si potrebbe, senza tracciare l'intera curva, incorrere in errore (pseudocronassie). Si tratta in sostanza di una conseguenza della coesistenza in uno stesso muscolo di fibre sane e di fibre denervate, come nelle lesioni della sostanza grigia o delle radici, in minor misura in quelle dei plessi e quando in un muscolo denervato vi siano in atto fenomeni di rigenerazione (fenomeno quest'ultimo da ritenere, in base alle odierne acquisizioni di fisiopatologia neuromuscolare, particolarmente frequente nelle sue diverse modalità). Pertanto i tre indici possono di per sé caratterizzare efficacemente solo le curve omogenee (a componente esclusivamente rapida o a componente esclusivamente lenta).

Si è accennato alla possibilità di costruire una curva *i/t* sia con impulsi a crescita istantanea sia con impulsi a crescita esponenziale; in sostanza è come effettuare tanti rapporti di accomodazione con durata d'impulsi prestabilita. Al confronto tra le due curve risulta un andamento parallelo per le analoghe modificazioni dell'una e dell'altra nella regione dei tempi brevi (0,05-50 msec). Ciò trova spiegazione nel fatto che, per durate brevi, il tempo di crescita della corrente non ha più valore. Sensibile invece può essere la differenza dell'andamento delle curve nelle regioni dei tempi lunghi (50-1000 msec).

Nel muscolo normale la curva *i/t* per impulsi di tipo esponenziale raggiunge i valori più bassi per durate sui 50 msec per poi risalire verso l'estremo destro della curva fino ad assumere andamento parallelo all'asse delle ascisse (tempo). Nel muscolo totalmente denervato le due curve tendono ad assumere andamento parallelo fino a potersi presentare sovrapposte nella loro parte più bassa. Quando la degenerazione è in atto può accadere che la curva costruita con impulsi di tipo esponenziale incroci l'altra due volte nei due sensi e con una pronunciata discesa per le durate intorno ai 400 msec. Non viene attribuito a ciò un particolare significato. Nelle denervazioni parziali anche le curve costruite con impulsi esponenziali hanno di solito un andamento complesso e, analizzandole, è possibile scinderle nelle singole componenti (rapide o lente).

Reazione degenerativa

Le su descritte alterazioni dell'eccitabilità elettrica neuromuscolare possono venir raggruppate in un complesso

definito da Erb *reazione degenerativa* [RD], con i seguenti quadri:

1) *RD lieve*: il rapporto soglie dà valori superiori a 2; la lentezza della risposta è appena visibile; i valori cronassimetrici aumentati di 5-6 volte; il quoziente di accomodazione è debolmente alterato.

2) *RD parziale*: in corrispondenza del nervo si riscontra aumento della soglia faradica e di quella galvanica. In corrispondenza del muscolo si riscontrano ipoeccitabilità faradica, rapporto soglie con valori 3,4-5, reobase normale o leggermente ridotta, lentezza della risposta, talora inversione di polarità, quoziente di accomodazione alterato nel senso di una riduzione, cronassia aumentata da 10 a 20 volte.

3) *RD totale*: inecceitabilità del nervo, inecceitabilità muscolare per correnti tetanizzanti (faradica), reobase ridotta (frequentemente), lentezza della risposta con frequente inversione polare, cronassie oltre i 10 msec, quoziente di accomodazione tendente all'unità.

Il concetto di RD va ulteriormente considerato, nel senso che ben difficilmente corrisponde ad una serie di dati omogenei. Basti considerare che la degenerazione parziale risulta dal fatto che nell'ambito dei muscoli esplorati esiste una commistione di fibre muscolari denervate e di fibre muscolari a innervazione integra. È inoltre ben assodato che le reazioni elettriche che sono alla base della RD non significano univocamente degenerazione walleriana. Possono infatti riscontrarsi anche nel corso della reinnervazione, nel raffreddamento, nella vasocostrizione, etc.

In tal senso la RD deve essere considerata come una sindrome priva di specificità e caratterizzata dalla possibilità di evolvere sia verso il ripristino della normale eccitabilità elettrica sia verso la reazione degenerativa più spinta (reazione cadaverica). Si tende oggi, proprio per quanto si è detto, a definirla meglio con il termine *reazione di rallentamento* (Humbert).

Non si deve conferire ai termini RD parziale e RD totale o completa un significato di grado ma solo di topografia. Il termine parziale sta ad indicare la commistione di fibre muscolari sane e denervate (lesioni metamerico-radicali); il termine totale (lesioni neurali) potrebbe far pensare, invece, a una condizione di irreversibilità e potrebbe indurre il non esperto a valutazioni eccessivamente pessimistiche e comunque non corrispondenti alla realtà anatomica. Riteniamo pertanto preferibili, rispettivamente, i termini *parcellare* e *globale*.

Evoluzione temporale degli aspetti neuroelettrici della degenerazione walleriana. - Nel periodo che fa immediatamente seguito alla lesione del motoneurone periferico l'eccitabilità del nervo e quella del muscolo permangono normali. Varia invece subito la cronassia. La stimolazione del nervo a monte della lesione mette subito in evidenza la mancanza della normale risposta motoria mentre la stimolazione a valle della lesione e quella dei muscoli innervati dal nervo leso è normale. Nel cosiddetto « periodo di stato », che può protrarsi anche per molti mesi, si osservano le seguenti modificazioni: il nervo diventa progressivamente inecceitabile alla corrente tetanizzante o faradica e nello stesso modo si comportano i muscoli dipendenti dal nervo leso. Per quanto riguarda invece la stimolazione galvanica del muscolo, si osserva nei primi giorni un lieve aumento della reobase con successiva diminuzione e lentezza della contrazione e decontrazione, dissociazione delle soglie, diminuzione dell'accomodazione muscolare, aumento della cronassia. Nel corso della reinnervazione si riscontra graduale ritorno alla norma per le varie modalità di elettrostimolazione. A questi concetti tradizionali ma tuttora validi ne vanno aggiunti altri ancora non meno importanti.

Nei casi, ad es., di lesione lieve del nervo (contusione, compressione, ischemia di breve durata) si riscontra l'ineccitabilità

del nervo subito a monte della lesione e in corrispondenza della lesione stessa con normale eccitabilità del nervo a valle della stessa e dei muscoli da questo innervati (reazione elettrica paradossale di Erb). Si tratta dell'aspetto neuroelettrico della neuraprassia di Seddon caratterizzata clinicamente da paralisi periferica senza apprezzabile riduzione del trofismo muscolare, di buona prognosi. In tal caso si è dimostrato anatomicamente che il danno riguarda le guaine mieliniche e non gli elementi assionali del nervo.

Per finire va sottolineata l'inaccettabilità del punto di vista di certe scuole che contrappongono al tradizionale esame elettrodiagnostico il più moderno esame elettromiografico (v. ELETTROMIOGRAFIA) perché suscettibile di fornire più ampi ragguagli. I due esami non si escludono ma si completano reciprocamente. Il primo può consentire una più rapida informazione nella distribuzione di un deficit motorio neuroperiferico e fornire un primo orientamento diagnostico, topografico e prognostico; il secondo, con le sue precisazioni a livello istologico e con l'abbinamento del metodo di stimolo-derivazione, fornisce sicuramente elementi più approfonditi circa la patogenesi del deficit motorio in esame, la diagnosi e la stessa prognosi.

È consigliabile, quindi, cominciare uno studio elettrodiagnostico neuromuscolare, che si desideri esauriente, con l'esame elettrodiagnostico tradizionale, per la capacità di questo di circoscrivere rapidamente il campo di ricerca.

Bibliografia

- Adrian E. D., *Brain*, 1916, 39, 1.
 Adrian E. D., *Arch. Radiol. Electr.*, 1917, 21, 349.
 Bourguignon G., *La cronaxie chez l'homme*, 1923, Paris.
 Coers C., *Acta Neurol. Psychiat. Belg.*, 1955, 55, 741.
 Dumoulin J., de Bisschop G., *L'électrodiagnostic neuro-musculaire et l'électromyogramme*, 1964, De Visscher, Rhode-St. Genèse.
 Erb W., *Handbook of Electro Therapeutics*, 1883, Wood, New York.
 Lapicque L., *La cronaxie et ses applications physiologiques*, in *Physiologie générale du système nerveux*, V, 1938, Masson, Paris, p. 23.
 Licht S., *Electrodiagnostics and Electromyography*, I, 1962, 2 ed., Licht, New Haven.
 Mayo Clinic & Mayo Foundation, *L'esame clinico in neurologia*, 1968, Piccin, Padova.

MARCELLO MILLEFIORINI

ELETTROENCEFALOGRAFIA

F. électroencéphalographie. - I. electroencephalography. - T. Elektroencephalographie. - S. electroencefalografia.

SOMMARIO

DEFINIZIONE E CENNI STORICI	col. 959
ORIGINE E CARATTERI DELL'ATTIVITÀ ELETTRICA CEREBRALE	col. 960
Origine dei potenziali cerebrali (col. 960). - Ritmi cerebrali autogeni (col. 962): Onde alfa. - Onde beta. - Onde delta. - Onde theta. - Onde kappa. - Onde lambda. - Potenziali evocati (col. 966). - Potenziali lenti (col. 968): Variazione contingente negativa (CNV). - Potenziale preparatore.	
EEG NELLE VARIE ETÀ E STATI FISIOLOGICI	col. 971
Modificazioni dovute all'età (col. 971). - Variazioni dell'EEG nel sonno (col. 972). - Relazioni fra EEG e stati fisiologici, psicologici e comportamentali (col. 974).	
TECNICHE DI DERIVAZIONE E DI REGISTRAZIONE	col. 974
Metodi di derivazione (col. 974). - Metodi di registrazione (col. 975): Sistemi di amplificazione. - Sistemi di misura. - Sistemi ricetrasmittenti per la registrazione dell'EEG a distanza (telemetria). - Elettrodi (col. 977). - Il problema delle terre (col. 978). - Artefatti (col. 978): Interferenze generate dal soggetto sotto-	

ELETTROENCEFALOGRAFIA

posto alla registrazione dell'EEG. - Interferenze non generate dal soggetto - Artefatti generati dalla strumentazione. - Analisi automatica dei tracciati elettroencefalografici (col. 980): Metodi di analisi.

ELETTROENCEFALOGRAFIA CLINICA col. 986

Brevi note di tecnica (col. 986). - Patologia elettroencefalografica (col. 991): Epilessia. - Tumori cerebrali. - Processi circolatori, infiammatori, degenerativi o di altra natura.

ELETTROENCEFALOGRAFIA NEL BAMBINO col. 999

EEG nella veglia (col. 999). - EEG nel sonno (col. 1001). - EEG nell'iperpnea e nella fotostimolazione (col. 1002). - Elettroencefalografia clinica (col. 1002): Convulsioni neonatali. - Convulsioni febbrili. - Epilessia. - Accessi di origine non epilettica. - Turbe metaboliche. - Oligofrenie. - Processi psicopatologici. - Affezioni flogistiche del S.N.C. - Paralisi cerebrali. - Tumori cerebrali.

DEFINIZIONE E CENNI STORICI

Il cervello manifesta nel vivente un'attività elettrica continua la cui registrazione Berger denominò elettroencefalogramma (EEG). Da Berger in poi vi è stata, e vi è tuttora, la tendenza ad estendere il termine EEG ad ogni registrazione di attività elettrica derivata da qualsiasi struttura cerebrale, sia superficiale che profonda, eccetto che per le registrazioni microelettrodiche. Tale tendenza è da ritenersi non del tutto corretta, ed è preferibile limitare il termine EEG alla derivazione dell'attività elettrica cerebrale mediante elettrodi posti sulla superficie cutanea della scatola cranica sia nell'uomo che negli animali da esperimento. Si tratta quindi di una derivazione a distanza e non a contatto diretto con la sostanza nervosa, sia questa il mantello corticale ovvero si tratti di strutture profonde, dovendosi preferire nel primo caso (derivazioni dalla superficie corticale) il termine elettrocorticogramma e nel secondo (derivazioni da strutture profonde) elettrogramma cui far seguire la specificazione della struttura da cui si è derivato (elettrogramma ippocampale, talamico e così via). È da far presente tuttavia che l'esplorazione dell'attività elettrica encefalica da sedi sempre più localizzate ha condotto a notevoli complicazioni nella terminologia, con il risultato che non è stato ancora possibile raggiungere l'uniformità.

Nel 1875 Richard Caton, con una serie di esperimenti effettuati sul coniglio e, successivamente, sulla scimmia, rilevò, per primo, che attraverso elettrodi, posti sulla superficie corticale, era possibile derivare un continuo va e vieni di variazioni di potenziale elettrico. Caton accertò che tali oscillazioni della linea di base, presenti nell'animale non stimolato, non erano in relazione né al ritmo cardiaco, né a quello respiratorio e avevano un'origine sicuramente biologica, giacché erano sensibili all'ipossia e alla anestesia ed erano abolite dalla morte dell'animale. Caton, dopo una prima dimostrazione dei suoi esperimenti alla British Medical Association, comunicò i suoi risultati al Congresso internazionale di Medicina tenutosi a Washington nel 1887. Tuttavia, nonostante ciò, il lavoro di Caton ricevette scarsa attenzione in quel momento anche fra i fisiologi di lingua inglese. All'incirca negli stessi anni, in Polonia, Adolf Beck intraprendeva una serie di ricerche sperimentali sul cane, dimostrando che anche nella corteccia cerebrale di questo animale erano osservabili onde elettriche cerebrali. Le osservazioni di Beck furono pubblicate, in polacco, nel 1890 come tesi di dottorato alla Università Jagellonica di Cracovia e, successivamente, come breve resoconto, in lingua tedesca sullo «Centralblatt für Physiologie». L'idea completamente nuova di un potenziale elettrico continuamente fluttuante e intrinseco delle strutture cerebrali in riposo non destò anche in questo caso grande interesse nel mondo scientifico dell'epoca.

Fu soltanto con la prima pubblicazione sui potenziali elettrici cerebrali nell'uomo, avvenuta nel 1929 ad opera di Hans

Berger, che l'interesse per queste osservazioni ebbe grandissima diffusione.

Berger osservò e classificò i due ritmi principali dell'EEG nell'uomo normale, onde alfa e onde beta, e ne comprovò l'origine biologica dimostrando che erano sensibili all'ipossia e all'anestesia. Osservò inoltre le variazioni dei potenziali durante il sonno e dimostrò l'utilità dello studio delle onde cerebrali come indice dello stato funzionale del cervello in condizioni sia normali che patologiche. Si aprì così anche l'era dell'e. clinica. A Berger infatti si deve il rilievo delle anomalie elettroencefalografiche nell'epilessia, il cui quadro elettroencefalografico venne completato con la scoperta del complesso onda-punta della frequenza di 3/sec tipico del *petit mal* per parte di Gibbs, Davis e Lennox (1935). Tale dimostrazione, così come quella di Walter (1936) che i tumori cerebrali possono essere localizzati attraverso la teca mediante la presenza di onde anormalmente lente, costituiscono due tappe fondamentali dell'e. clinica (v. sotto *elettroencefalografia clinica*).

ORIGINE E CARATTERI DELL'ATTIVITÀ ELETTRICA CEREBRALE

Origine dei potenziali cerebrali

La genesi dei potenziali cerebrali risiede *stricto sensu* nelle caratteristiche chimicofisiche degli elementi cellulari costituenti il tessuto nervoso e dell'ambiente che li circonda (interstizio), nella proprietà di conduzione degli eventi elettrici propagabili attraverso la rete nervosa mediante gli assoni e nelle modificazioni chimicofisiche delle membrane nelle molteplici articolazioni funzionali fra i singoli neuroni (sinapsi).

Per quanto riguarda la capacità della cellula nervosa di generare potenziali, essa si comporta come qualsiasi cellula elettricamente eccitabile (v. BIOELETTRICITÀ; ECCITABILITÀ), nel senso che il neurone è sede di variazioni rigenerative della conduttanza al Na^+ qualora il potenziale di membrana abbia raggiunto un livello critico di depolarizzazione, fenomeno questo che conduce alla genesi e alla conduzione dell'impulso propagato (v. BIOELETTRICITÀ; NERVO). Ma la cellula nervosa è anche sede di produzione di eventi locali e graduati sia in senso depolarizzante la membrana cellulare (risposte postsinaptiche eccitatorie) sia in senso polarizzante o stabilizzante la membrana cellulare (risposte postsinaptiche inibitorie) (v. SINAPSI).

Poiché i neuroni sono circondati da tessuti e da fluidi conduttori elettrici, le variazioni di polarizzazione della loro membrana causano flussi elettrici extracellulari che possono essere misurati a distanza. La corrente generata dall'attività di una singola cellula è molto piccola, ma se lo stesso evento accade simultaneamente in numerosi elementi cellulari geometricamente orientati nello stesso modo, il flusso di corrente totale netto può divenire apprezzabile. Pertanto l'ampiezza dei potenziali derivabili con macro-elettrodi da una popolazione di cellule così organizzate è, in grande misura, dipendente dal loro sincronismo. Oltre all'ampiezza dei potenziali propagati è necessario tener conto anche dei potenziali graduati, vale a dire delle depolarizzazioni o iperpolarizzazioni indotte dalla trasmissione sinaptica. Questi potenziali non sono condotti come impulso e rimangono localizzati, tuttavia si propagano ai tessuti e ai fluidi conduttori circostanti, diminuendo la loro ampiezza con la distanza.

Quando una variazione di potenziale compare ad un polo di una struttura neuronica, la struttura stessa appare polarizzata. Si crea così un dipolo. In sintesi, quindi, l'origine dell'attività neuroelettrica è in relazione alla comparsa di cariche elettriche di polarità opposta in sedi diverse. Si viene a creare così nel tessuto una corrente elettrica fra le due sedi; essa rappresenta uno spostamento netto di ioni nel mezzo conduttore.

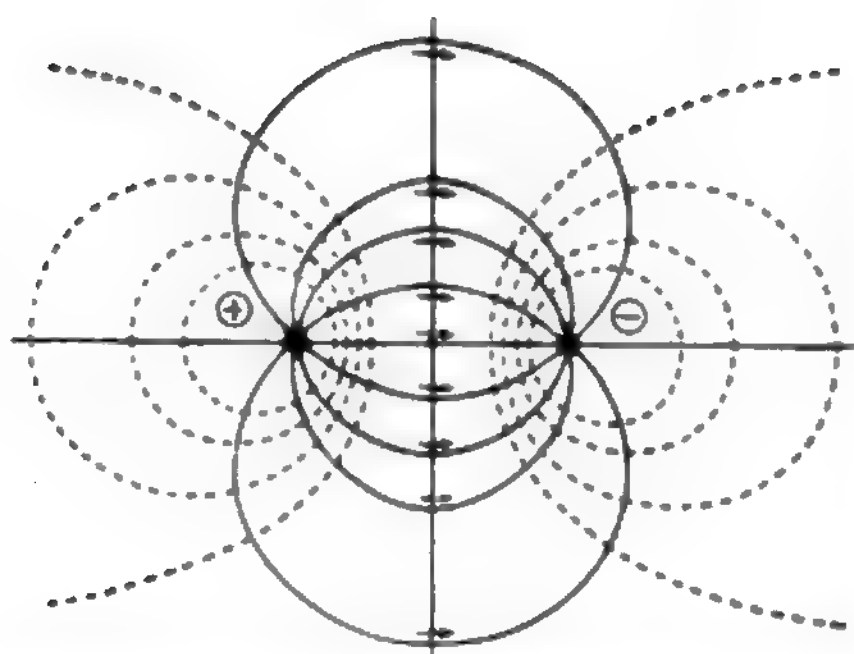


Fig. 1. Rappresentazione schematica bidimensionale dei campi elettrici attorno a un dipolo. Le linee continue rappresentano le traiettorie delle correnti elettriche; quelle tratteggiate rappresentano le linee isopotenziali. (Da Schlag, 1973).

Immaginando uno dei casi più semplici nel quale le cariche elettriche siano concentrate in due punti entro uno spazio non limitato e di conduttività omogenea (fig. 1), la densità di corrente sarà massima sull'asse che congiunge i due punti e decrescerà a mano a mano che ci si allontana da esso. Ciò descrive il campo elettrico teorico creato dall'esistenza di un dipolo. Nella realtà la situazione è molto più complessa. Prima di tutto il volume non è infinito ma possiede confini, come quello rappresentato dalla superficie della corteccia cerebrale, e ciò causa distorsioni delle linee di corrente e irregolarità nella densità di corrente. In secondo luogo la resistenza del mezzo non è omogenea a causa delle variazioni nella concentrazione di cellule, per la presenza delle guaine mieliniche, etc. (V. NERVO; NERVOSO TESSUTO). Inoltre, le cariche non sono quasi mai concentrate su due punti e ben di rado questa approssimazione può essere giustificata. Le cariche possono essere distribuite su un piano, su una superficie cilindrica o sferica, o in un volume di forma qualsiasi e la dimensione e la forma di questi « poli » possono essere del tutto asimmetriche nella distribuzione delle cariche positive e/o negative.

Per es., un campo può includere completamente un altro campo, come nel caso delle espansioni dendritiche che circondano il corpo cellulare. Da ultimo, vi possono essere più di due poli. È chiaro che tali situazioni complesse non possono affatto essere comprese nel modello di un dipolo. Spesso, tuttavia, possono essere analizzate come se esse fossero l'equivalente di una combinazione di dipoli elementari multipli.

L'attività elettrica che si registra sulla superficie del capo si assume, generalmente, che s'origini dalla corteccia. La premessa di ciò è che l'attività da aree profonde sottocorticali è troppo attenuata alla superficie per essere registrabile. In termini quantitativi si è potuto stabilire che, generalmente, per essere registrabile sulla cute della scatola cranica un « transiente » deve interessare almeno una superficie di corteccia pari a 2,5 cm², l'attenuazione dei voltaggi corticali nelle registrazioni dalla superficie cutanea cranica variando in relazione alle differenti forme d'onda da 2000 a 5000 volte.

A causa dell'attenuazione superficiale delle onde di voltaggio prodotte in profondità si è portati a concludere che la lamina corticale granulare più superficiale probabilmente fornisce il contributo massimo all'EEG registrato in superficie.

L'EEG presenta una cospicua varietà di onde di ampiezza e durata differenti. Nonostante le ampiezze

siano molto variabili, si può affermare che i voltaggi elettroencefalografici sono dell'ordine di grandezza di microvolt, usualmente da 5-75 μ V in registrazioni sulla superficie cutanea del cranio. Le deflessioni di voltaggio elettroencefalografiche sono bifasiche, vale a dire esse presentano polarità sia positive che negative. Molti sono i fattori che causano tale bifasicità; fra questi i più importanti sono: 1) i fenomeni della conduzione nel volume che alterano la polarità effettiva (per es. la registrazione di un singolo potenziale di azione in un volume conduttore rivela in effetti un'onda trifasica); 2) l'EEG è una somma di potenziali postsinaptici eccitatori ed inibitori che hanno polarità opposta.

La durata delle onde elettroencefalografiche può variare da un minimo di meno di 1/sec ad un massimo di più di 100/sec, in relazione all'apparato di registrazione e alle condizioni fisiologiche.

Ritmi cerebrali autogeni

Per molti anni, prima dell'uso degli analizzatori di frequenza, dei calcolatori o di altri mezzi automatici di risoluzione delle caratteristiche dell'EEG, l'analisi dell'EEG è stata effettuata ispettivamente. Essa è consistita prevalentemente in tre misure riguardanti la frequenza, l'ampiezza (voltaggio) e la percentuale di tempo con cui un particolare tipo d'onda o di attività ritmica si presentava nell'EEG. Queste misure venivano effettuate su campioni di tracciato elettroencefalografico ritenuti rappresentativi di un'intera sessione di registrazione. Altri mezzi utilizzabili per differenziare i vari tipi di onde erano costituiti dalla possibilità di associare ad un particolare tipo di onda o di ritmo precise condizioni psicologiche o fisiologiche e al fatto che alcuni tipi di attività erano da considerare « normali » rispetto ad altri ritmi definibili come patologici o aberranti, poiché osservabili soltanto in soggetti con specifiche sintomatologie morbose o in particolari condizioni. Infine, si ricorreva ad una differenziazione di sede sul fondamento che alcuni tipi di onde erano caratteristici di una regione cerebrale e non di altre. Nella tab. I sono riportati i vari tipi di onda riscontrati nell'EEG. Le caratteristiche di due fra i principali ritmi, il ritmo alfa e le onde beta, furono descritte originariamente da Berger; gli altri ritmi sono stati dimostrati successivamente.

Onde alfa (fig. 2, A)

Si tratta di oscillazioni di potenziale che si ripetono con una frequenza di ca. 10 per sec e che, nell'adulto, sono presenti nell'EEG quando il soggetto è pienamente sveglio, rilassato sia fisicamente che mentalmente e posto in un ambiente relativamente privo di stimoli e al buio (o a occhi chiusi). Esse sono registrabili in tutte le regioni corticali, tuttavia appaiono preminenti sulle aree di proiezione sensoriale e sulle aree di associazione della metà posteriore della corteccia. L'ampiezza delle onde alfa può variare, da individuo a individuo, da un minimo di pochi μ V fino a 100 μ V. Una variabilità del tutto simile è riscontrabile anche nello stesso individuo in relazione allo stato di minore o maggiore rilassamento. È spesso presente anche un gradiente di ampiezza nei voltaggi misurati, gradiente che si sviluppa in senso anteroposteriore, i potenziali più ampi essendo usualmente osservabili nelle regioni parietoccipitali.

La forma d'onda è assai variabile potendo presentare un aspetto quasi perfettamente sinusoidale e anche assumere un andamento del tutto irregolare. Spesso le caratteristiche manifestantisi nell'EEG di una persona si mantengono costanti da una registrazione all'altra, anche se fra le diverse registrazioni intercorrono lunghi periodi di

TAB. I. DISTRIBUZIONE E TIPI DI ONDE ELETTROENCEFALOGRAFICHE NELL'UOMO IN RELAZIONE ALLE CONDIZIONI FUNZIONALI (da Lindsley e Wicke, 1973, modificata)

Tipi di onde	Frequenza per sec	Ampiezza (μV)	Distribuzione	Condizioni funzionali in cui sono presenti
Alfa	8 - 12	5 - 100	diffusa (con prevalenza occipitale e parietale)	veglia rilassata con occhi chiusi (normale)
Beta	18 - 30	2 - 20	diffusa (con prevalenza precentrale e frontale)	veglia (normale)
Gamma	30 - 50	2 - 10	diffusa (con prevalenza precentrale e frontale)	veglia (normale)
Delta	0,5 - 4	20 - 200	diffusa, sia diffusa che regionale	sonno (normale), veglia (anormale)
Theta	5 - 7	5 - 100	regionale (frontale e temporale)	veglia (normale), disordini comportamentali (anormale)
Kappa	8 - 12	5 - 40	regionale (anteriore e temporale)	veglia (normale: attività mentale)
Lambda	onde positivo-negative	5 - 100	regionale (parietoccipitale)	stimoli visivi e apertura degli occhi (normale)
Complesso K	onda rapida positiva + onde positivo-negative	50 - 100	diffusa (vertice)	sonno-varie stimolazioni (normale)
Fusi del sonno	12 - 14	50 - 100	regionale (precentrale)	fasi iniziali del sonno (normale)

tempo (mesi e anche anni). Il ritmo alfa e i suoi meccanismi avviatori talamici sono strettamente collegati con il sistema reticolare ascendente attivatore (per raggiugli più precisi si rimanda alle voci RETICOLARE FORMAZIONE; SONNO), la cui attivazione produce la desincronizzazione del ritmo, fino ad un vero e proprio blocco (blocco del ritmo alfa o reazione di arresto). Il ritmo alfa è quindi assai sensibile a stimoli sensoriali inaspettati, a fattori che modificano lo stato di vigilanza e ad eventi che richiedono una attenzione specifica, siano essi esterni o interni (come

il pensare, l'ideazione, etc.). Anche nell'EEG degli animali sono presenti tipi di onde comparabili col ritmo alfa dell'uomo.

Onde beta (fig. 2, B)

Berger definì il ritmo beta come un succedersi di onde di bassa ampiezza, di frequenza elevata (da 20 a 50 cps e anche più). Successivamente Jasper e Andrews (1938) definirono come attività beta il ritmo con frequenza fra i 18 e i 30 cps, mentre denominarono onde gamma quei

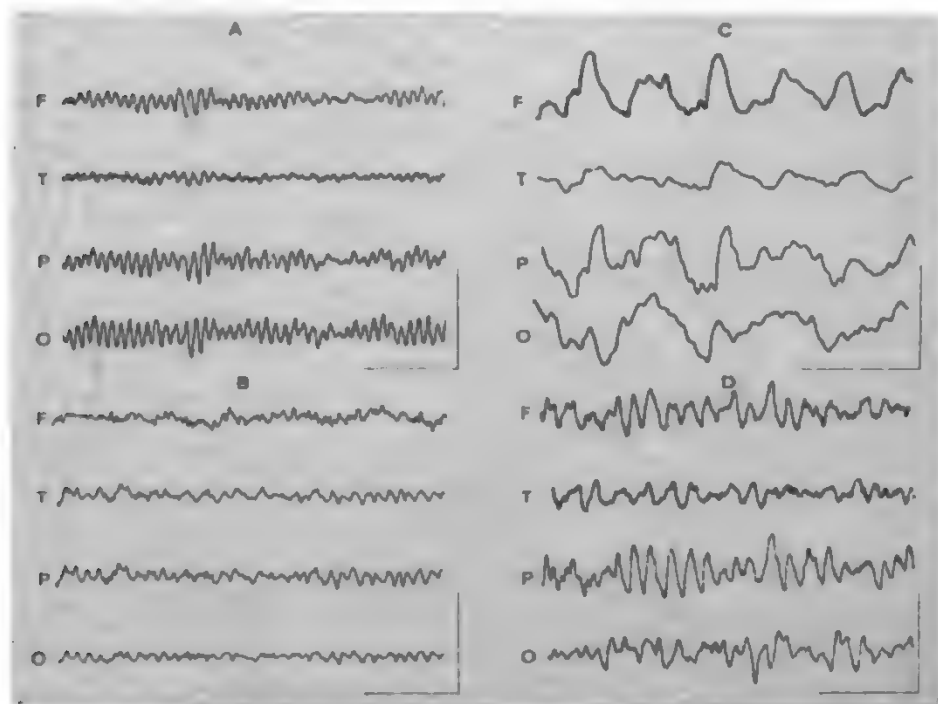


Fig. 2. Tracciati elettroencefalografici nell'uomo adulto (A, B, C) e nel bambino (D). A: ritmo alfa; B: ritmo beta; C: ritmo delta; D: ritmo theta. F: derivazione dalle regioni frontali; T: derivazione temporale; P: derivazione parietale; O: derivazione occipitale. Per la descrizione e per il significato funzionale dei ritmi v. testo. Calibrazioni: 1 sec, 200 μV .

ritmi con frequenza fra 30 e 50 cpsec. Il voltaggio dei ritmi beta e gamma è in genere di 1-2 fino a 10 μ V (raramente fino a 20 μ V). La bassa ampiezza comparativamente ai voltaggi del ritmo alfa e di altri tipi di attività (v. i ritmi delta, theta, etc.), la possibilità di confusione con potenziali muscolari, col rumore di fondo degli amplificatori o con artefatti dovuti alla interferenza della corrente alternata, hanno contribuito alla scarsa conoscenza di questo ritmo. Tuttavia, dagli studi di Jasper e Andrews (1938), che analizzarono i ritmi beta e gamma nelle aree motorie e frontali nelle quali questi tipi di attività sono meglio osservabili, si sono avute indicazioni che dimostrerebbero l'influenza su tali ritmi di stimolazioni tattili, nocicettive ed emozionali. Successivamente Jasper e Penfield (1949) rilevarono che le onde beta registrate nell'uomo da regioni della corteccia precentrale motoria esposta durante interventi neurochirurgici effettuati in anestesia locale venivano bloccate da un atto volontario.

Onde delta (fig. 2, C)

Questo termine venne introdotto da Walter (1937) per indicare un tipo di onde lente e di grande ampiezza (da 20-30 μ V fino ad alcune centinaia di μ V), usualmente succedentisi con frequenze massime di 2 o 3 cpsec, osservabili in regioni cerebrali sedi di neoplasie. Successivamente, onde di questo tipo furono osservate, anche in condizioni fisiologiche, durante gli stadi di sonno profondo e in genere sono presenti negli stati di basso livello di vigilanza e di perdita di coscienza, come nelle sincope, nelle anestesi profonde e dopo accessi parossistici.

Onde theta (fig. 2, D)

Anche la definizione delle onde o del ritmo theta si deve a W. G. Walter. Nell'uomo, specialmente nel periodo infantile e nell'adolescenza, il ritmo theta (onde di frequenza pari a 5-7 cpsec) è osservabile con una certa frequenza nelle aree corticali frontali e temporali. Poiché tali ritmi sono specialmente caratteristici dell'attività elettrica dell'ippocampo (Green e Arduini, 1954) e del sistema limbico, si è spesso assunto che la loro presenza nelle regioni frontali e temporali dell'uomo rappresenti un'indicazione della relazione di tali aree neocorticali col sistema limbico. Le onde theta nell'EEG dell'uomo sono normalmente molto ritmiche e spesso si succedono in periodi di alcuni secondi intervallati da periodi di quiescenza. Onde e ritmi che cadono nella gamma di frequenza dell'attività theta e delta compaiono spesso in bambini con disordini comportamentali (Lindsley e Cutts, 1940; Lindsley e Henry, 1942) (v. sotto: *elettroencefalografia nel bambino*).

Onde kappa

Questo tipo di attività elettroencefalografica fu descritto per la prima volta nel 1948 da Kennedy, Gottsdanker, Armington e Gray. Si tratta di un ritmo simile all'alfa che gli AA. sopra ricordati registrarono in regione temporale e che misero in relazione con l'attuazione di processi intellettivi. Sono onde della frequenza di 8-12 per sec e di ca. 20 μ V di ampiezza, che si presentano raggruppate in salve a tipo di fusi e che si incrementano in coincidenza di alcuni processi intellettivi (come la lettura, la risoluzione di problemi aritmetici anche semplici, le discriminazioni sensoriali che presentano un certo grado di difficoltà, la memorizzazione, etc.). Essendo tuttavia presenti soltanto in ca. il 50% dei soggetti esaminati dai vari AA. che si sono occupati del problema, è stata prospettata anche la possibilità che onde K possano essere in relazione con i movimenti oscillatori degli occhi che compaiono in molti individui durante lo sforzo compiuto nella risoluzione di

problemi mentali. Vedute recenti (Chapman, 1972) fanno ritenere per altro che le onde K siano da considerare una reale espressione di attività cerebrale legata all'apprendimento e alla risoluzione di problemi mentali, anche se vi è grande differenza e variabilità fra individuo e individuo.

Onde lambda

Sono state registrate tanto nell'uomo che nella scimmia in corrispondenza delle aree visive. Queste deflessioni di potenziale compaiono in seguito a movimenti oculari saccadici (con latenze di 50 msec e 35 msec rispettivamente nell'uomo e nella scimmia) prodotti durante la ricognizione di campi visivi strutturati ovvero in seguito ai movimenti oculari della fase rapida del nistagmo ottocinetico.

Potenziali evocati

Attraverso un paio di elettrodi posti in sedi appropriate sulla superficie o nella profondità dell'encefalo si può registrare una successione di fluttuazioni di voltaggio in seguito all'applicazione di uno stimolo. È dimostrato che alcune caratteristiche spaziotemporali di tali fluttuazioni di voltaggio rappresentano eventi invariabili e ripetibili. La porzione riproducibile dei segnali osservati può in tal modo assumersi come « risposta » allo stimolo, essa costituisce cioè il potenziale (o meglio la variazione di potenziale) evocato dallo stimolo. Si può quindi definire il potenziale evocato come quella variazione di potenziale registrabile in precise sedi encefaliche in risposta ad una determinata stimolazione, come quella di un organo di senso o di fibre afferenti di un nervo periferico o di un qualsiasi punto della via sensoriale che collega la periferia al centro. Tuttavia, sebbene i potenziali evocati siano più frequentemente osservati e, quindi, riferiti a modificazioni elettriche indotte nei sistemi sensoriali, qualsiasi modificazione evocata in un punto del cervello per effetto di una stimolazione di un altro punto dell'encefalo posto a distanza da esso è un potenziale evocato. Lo studio di tali potenziali permette quindi anche il riconoscimento delle connessioni intracerebrali.

Il potenziale evocato si riferisce alla presenza di eventi più lenti delle scariche cellulari che possono essere associate ad esso, si differenzia inoltre dalle onde cerebrali spontanee che costituiscono l'EEG poiché: 1) appare, come si è detto, in relazione temporale stretta e definita con gli stimoli che lo hanno provocato; 2) è comunemente osservato in una particolare e ristretta area del cervello (ad es. in una definita area corticale sensoriale in relazione alla stimolazione delle aree recettive periferiche appropriate). La distribuzione così ristretta e limitata dipende in gran parte dal livello di eccitabilità cerebrale e se si considera o meno un particolare componente della forma di onda a cui riferirsi. Più precisamente come potenziale evocato si fa riferimento usualmente alla porzione iniziale delle componenti la deflessione, anche se il termine iniziale può apparire vago ed incerto essendo assai difficile poter stabilire, in assoluto, un limite temporale alla durata di ciò che si considera « risposta a uno stimolo ». Sebbene, quindi, da questo punto di vista il potenziale evocato sia da considerare un evento definito arbitrariamente, si può tuttavia ritenere che le oscillazioni di potenziale che compaiono più tardivamente, e che pertanto, anche per la loro scarsa riproducibilità, non appaiono in una ben definita relazione temporale con lo stimolo che ha causato la « risposta », debbano considerarsi come un aspetto della fluttuazione dell'attività elettroencefalografica spontanea e quindi non debbano essere incluse, come usualmente non lo sono, nel potenziale evocato.

Tanto la configurazione, quanto l'interpretazione di un potenziale evocato sono dipendenti in gran parte dai metodi di derivazione e dall'assetto sperimentale, come la presenza o l'assenza di anestesia, i vari tipi di anestetico utilizzati, le tecniche di derivazione adottate (derivazione unipolare o bipolare), le condizioni di registrazione (banda di frequenza, filtri, etc.). Non è possibile definire un metodo di rilevamento valido universalmente, ma le procedure più appropriate vengono scelte di volta in volta in relazione alla situazione sperimentale e al problema affrontato. Così l'adeguatezza dello stimolo nel provocare la risposta, la sua stabilità, la sua ripro-

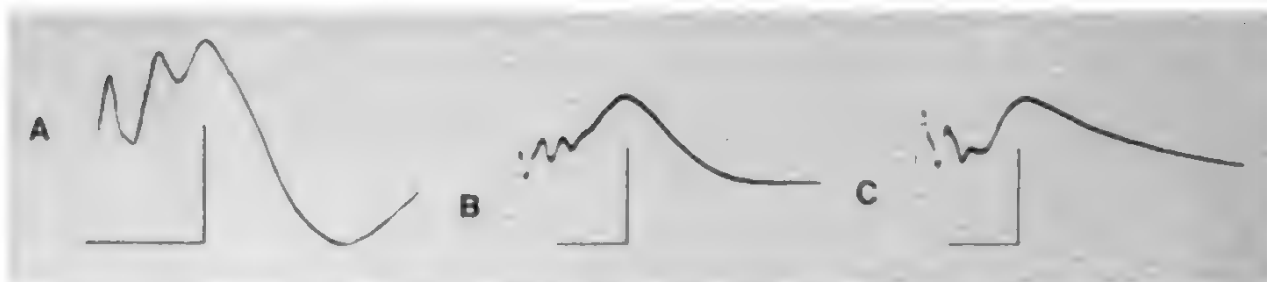


Fig. 3. Esempi di potenziali evocati. Derivazioni dalla superficie corticale del gatto. A) Potenziale evocato nell'area corticale di proiezione primaria somatica per stimolazione elettrica delle radiazioni talamo-corticali; B) potenziale evocato nell'area corticale di proiezione primaria uditiva per stimolazione elettrica del nucleo genicolato mediale; C) potenziale evocato nell'area corticale di proiezione primaria visiva per stimolazione elettrica del nucleo genicolato laterale. Per il significato delle forme d'onda confrontare il testo. Calibrazioni: A) 2 msec, 100 μ V; B) 5 msec, 250 μ V; C) 5 msec, 500 μ V.

ducibilità costituiscono elementi di importanza pregiudiziale nello studio dei meccanismi neuronali responsabili della generazione del potenziale evocato, ■ nello studio delle relazioni fra risposte di una specifica popolazione neuronica e intensità di uno stimolo sensoriale. Nell'analisi delle modificazioni dei potenziali evocati durante le tappe del condizionamento sarà invece soprattutto la significatività dello stimolo, e quindi la sua complessità, ad assumere la massima importanza. Nel caso infine che il potenziale evocato venga utilizzato come indice funzionale per delineare l'odologia di un sistema sensoriale sarà soprattutto l'assetto degli elettrodi di derivazione, più che il contenuto e la qualificazione degli stimoli utilizzati, l'aspetto cruciale dell'assetto sperimentale. Tenendo ben presente che, come viene usualmente registrato, il potenziale evocato si attua come risposta ad una modificazione, anche lo stimolo deve rappresentare una variazione, sia di breve durata, come all'inizio (*on*) o alla cessazione (*off*) di uno stimolo sostenuto, sia prolungata come per una stimolazione modulata nel tempo (per es. uno stimolo sinusoidale).

Circa la genesi del potenziale evocato sembra ormai ben stabilito che le onde lente che lo compongono, e registrabili sia nella profondità che sulla superficie della corteccia (o della cute del capo nell'uomo) sia da strutture sottocorticali, sono il risultato delle interazioni dei flussi di corrente extracellulare prodotti dalle risposte locali postsinaptiche dei neuroni.

Esempi tipici di potenziali evocati sono rappresentati nella fig. 3.

La tipica variazione di potenziale (forma d'onda) positivo-negativa del potenziale evocato registrabile sulla superficie della corteccia può essere il risultato di uno o di più fattori combinati, come:

- 1) la depolarizzazione del soma di cellule sistemate nella profondità della corteccia, cui segue, o si sovrappone, la depolarizzazione delle membrane dendritiche di elementi situati immediatamente al di sotto degli elettrodi di derivazione;
- 2) la polarizzazione dei dendriti cui fa seguito la loro depolarizzazione;
- 3) la depolarizzazione dei corpi cellulari degli strati profondi della corteccia cui segue la loro polarizzazione.

Ulteriori dati, sebbene non del tutto conclusivi, sulla genesi del potenziale evocato si sono potuti ottenere osservando le variazioni del potenziale evocato che si registrano mediante

un microelettrodo che viene fatto progredire nei vari strati della corteccia cerebrale in una direzione normale alla superficie corticale. Con la penetrazione la componente positiva del potenziale diminuisce rapidamente, mentre aumenta notevolmente la componente negativa che permane di grande ampiezza attraverso tutti gli strati. Si può quindi arguire che l'arrivo degli impulsi afferenti alla corteccia ha prodotto, attraverso azioni sinaptiche, una serie di dipoli stazionari distribuiti attraverso tutti gli strati cellulari della corteccia e che questi dipoli sono orientati in modo da presentare il loro estremo positivo verso la superficie corticale. L'orientamento verticale delle connessioni sinaptiche all'interno della corteccia suffraga pienamente l'argomentazione suddetta. La configurazione del potenziale evocato come si è sopra descritta è tipica della risposta corticale che si registra nell'area di proiezione primaria per stimolazione della periferia sensoriale o per attivazione di strutture sottocorticali appartenenti a un sistema sensoriale specifico; essa muta quando la registrazione venga effettuata al di fuori delle aree di proiezione primaria o siano attivate strutture sottocorticali non facenti parte dei sistemi sensoriali specifici (per es. il sistema talamocorticale a proiezione diffusa, fig. 4). Le risposte evocate, in questo caso, possono presentare inizialmente o interamente una polarità negativa, evento questo che viene interpretato come indice di una intensa depolarizzazione dei dendriti apicali.

Lo studio dei potenziali evocati è reso possibile nell'uomo soprattutto dai metodi di *averaging* che permettono di aumentare notevolmente il rapporto segnale-rumore (rappresentato in questo caso dalle fluttuazioni spontanee dell'EEG) mediante la sommazione di un numero elevato di potenziali evocati.

Tale possibilità viene sfruttata sia nel tentativo di correlare questi eventi elettrici con gli aspetti comportamentali della sensibilità e della percezione, sia come mezzo di indagine nello studio di eventi morbosi del S.N.C.

Potenziali lenti

Col termine potenziali lenti sono state considerate tutte le variazioni di potenziale elettrico derivabili dal cervello comprese entro una gamma di potenziali estesa da pochi cicli per secondo ai potenziali stabili. Su tale fondamento sono stati raccolti sia potenziali di origine neuronica sia d'altra origine

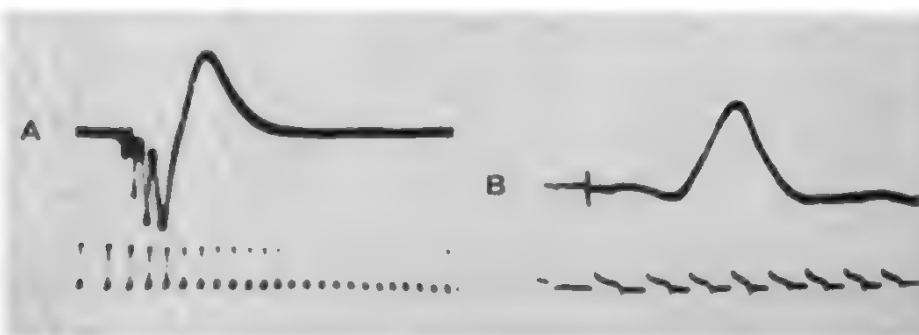


Fig. 4. Risposte evocate nell'area di proiezione visiva primaria del gatto per stimolazione elettrica del nucleo genicolato laterale (A) e di un nucleo del sistema talamico a proiezione diffusa (B). Per le caratteristiche delle forme d'onda v. testo. Calibrazione del tempo: 2 msec (A); 10 msec (B). (Da Jasper H. H., 1960).

(soprattutto dalla glia e dai vasi sanguigni). Da un punto di vista fisico, gradienti elettrochimici di ioni nel fluido interstiziale e modificazioni locali di impedenza possono dar luogo a flussi di corrente dall'una all'altra regione del cervello. E, in effetti, un gradiente di potenziale si crea ogni volta che si produce una differenza di concentrazione ionica fra due punti qualsiasi. Una asimmetria del genere esiste, ad es., fra l'interno di ogni cellula e l'ambiente circostante, tuttavia essa non può essere registrata da elettrodi di grande dimensione posti sulla superficie del cervello (come sono quelli utilizzati nello studio dei potenziali lenti cerebrali). Per altro, differenze di concentrazioni ioniche possono attuarsi negli spazi liberi extracellulari, nei fluidi interstiziali e cerebrospinali. Tali differenze di concentrazione ionica possono essere causate dall'attività delle cellule nervose, che fanno fluire ioni K nei fluidi interstiziali.

I tempi di diffusione di diversi ioni e molecole nel fluido calcolati teoricamente non sono del tutto sovrapponibili, ma nemmeno troppo differenti, da quelli sperimentalmente misurati (Kuffler e Nicholls, 1966), essendo questi tempi dello stesso ordine di grandezza di quelli della maggior parte dei potenziali lenti registrati nel cervello durante l'attività. Negli spazi extracellulari la diffusione viene rallentata a causa della presenza di cariche fisse sulle membrane cellulari, della struttura semicristallina dell'acqua extracellulare e di grosse molecole che si legano agli ioni. Così, nello spazio extracellulare il gradiente di potenziale dipende dal rapporto fra i processi che generano l'asimmetria della distribuzione ionica e quelli che la neutralizzano. Se i due tipi di processi non raggiungono un equilibrio stazionario, nessun gradiente di potenziale stabile o di lunga durata può essere mantenuto e il potenziale si esaurirà con un decorso temporale variabile. È evidente che non solo i neuroni, ma anche gli elementi gliali possono influenzare il contenuto ionico extracellulare e la loro attività può dipendere anche dal metabolismo cellulare. Nei fluidi del cervello, inoltre, vi sono anche gradienti di potenziale che non sono in relazione diretta con l'attività nervosa. Differenze di potenziale possono prodursi attraverso le barriere cellulari dei ventricoli e dei plessi corioidei dove si forma il fluido cerebrospinali. Poiché la composizione del fluido cerebrospinali differisce da quella del plasma (Cohen, Gerschenfeld e Kuffler, 1968) si produce una stabile differenza di potenziale fra i due compartimenti (plasma-liquor). A causa delle distinte sedi di secrezione di Na^+ e di acqua dentro ai ventricoli (Kaplan e Ford, 1966) è anche assai verosimile che si possano creare differenze di potenziale all'interno del liquor stesso.

Tutti questi gradienti di potenziale dipendono quindi maggiormente dal flusso sanguigno che dall'attività nervosa. Essi sarebbero i responsabili dei potenziali lenti di lunga durata (> 10 sec ca.), mentre la glia, ma soprattutto le ben note variazioni di polarizzazione delle membrane neuroniche, costituirebbero la sorgente dei potenziali lenti di durata inferiore ai 10 sec. Sono particolarmente questi ultimi che presentano interesse elettroencefalografico. Essi rappresentano quindi tutte quelle modificazioni non oscillatorie della linea di base bioelettrica di durata maggiore di 0,5 sec e minore di 10 sec registrabili negli elettrogrammi corticali. Si distinguono dall'attività ad onde lente dell'EEG non solo per la loro durata (le onde lente elettroencefalografiche sono sempre invariabilmente più brevi di 0,5 sec) ma anche per il carattere non oscillatorio e non ritmico (le onde lente elettroencefalografiche sono sempre, anche se irregolarmente, spontaneamente ricorrenti: ritmiche o oscillatorie).

Fra i potenziali lenti hanno particolare interesse: la *variazione contingente negativa* e i così detti *potenziali preparatori*.

Variazione contingente negativa (CNV)

Questo potenziale lento fu descritto, nell'uomo, da Grey Walter e coll. nel 1964. Si tratta di un potenziale di polarità negativa registrabile sulla superficie del capo che dipende, usualmente, dall'associazione di due stimoli successivi: uno stimolo preparatore (S_1) cui segue uno stimolo imperativo (S_2) in seguito al quale il soggetto deve eseguire una risposta motoria. Nella fig. 5 lo stimolo preparatore è costituito da un lampo di luce e lo stimolo imperativo da uno stimolo uditivo (tono). La morfologia del potenziale è quella di una graduale variazione nega-

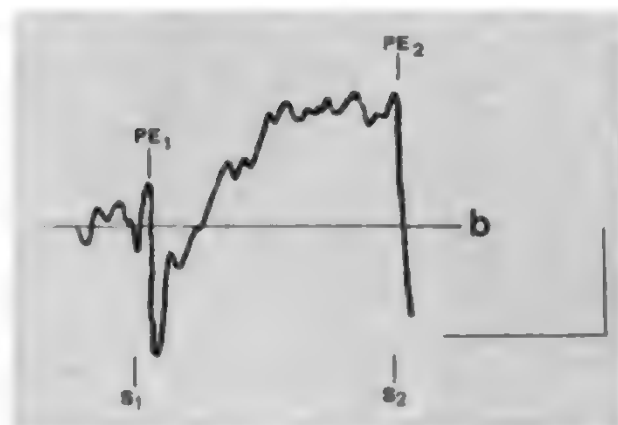


Fig. 5. Esempio di variazione contingente negativa. S_1 : stimolo preparatore (lampo di luce); S_2 : stimolo imperativo (tono). L'intervallo S_1 - S_2 è pari a 1,5 sec. Negatività verso l'alto. La variazione negativa rispetto alla linea di base isoelettrica (b) inizia dopo il potenziale evocato da S_1 (PE_1) e cessa alla comparsa del potenziale evocato da S_2 (PE_2). Calibrazioni: 25 μV ; 1 sec. Per ulteriori dettagli v. testo. (Da Tecce J. J., 1970, modificata).

tiva dalla linea di base elettroencefalografica nel periodo d'intervallo fra S_1 e S_2 . La CNV presenta la massima ampiezza nelle regioni frontali. Potenziali del tutto simili sono stati osservati anche nell'animale (Low *et al.*, 1966, nella scimmia). Circa la genesi di questi potenziali si hanno fondati motivi per ritenere che siano dovuti all'attività neuronica. E in effetti hanno un decorso troppo rapido per essere dovuti a variazioni di flusso sanguigno e s'invertono di polarità approfondendo (nell'animale) l'elettrodo di derivazione nello spessore della corteccia, in ciò contrastando con un eventuale generatore gliale. Il fatto poi che la CNV abbia una componente superficiale negativa e una componente intracorticale positiva suggerisce la possibilità della presenza simultanea di una depolarizzazione superficiale e di una iperpolarizzazione profonda.

Circa il significato funzionale, si ritiene che la CNV sia in relazione con l'attesa di un evento e con il livello di motivazione e di attenzione dell'individuo.

Potenziale preparatore

Fu descritto, nel 1965, da Kornhuber e Deecke. È un potenziale lento, negativo (come la CNV) che può avere inizio fino a 1,5 sec prima della espletazione di un movimento (fig. 6). Questo potenziale è suscettibile (come la CNV) di essere influenzato da particolari condizioni psichiche, aumentando di ampiezza con l'aumento di motivazione e di attenzione e diminuendo, fino quasi all'abolizione, con l'inattenzione.

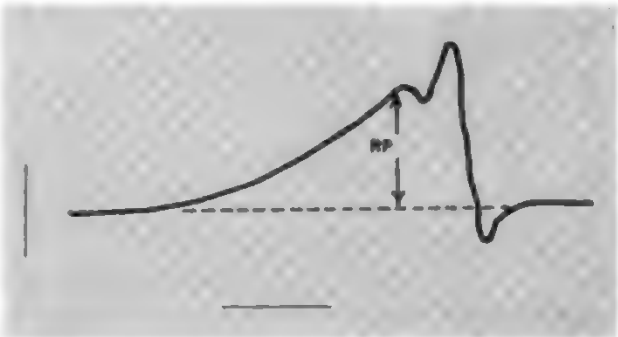


Fig. 6. Esempio di potenziale preparatore (RP). La linea tratteggiata rappresenta la linea isoelettrica. Negatività verso l'alto. Calibrazione: 5 μV ; 0,5 sec. Per ulteriori dettagli v. testo. (Da McAdam D. W., 1973, modificata).

EEG NELLE VARIE ETÀ E STATI FISIOLGICI

L'EEG rappresenta un grafico di voltaggio in funzione del tempo misurato dagli strati più superficiali della corteccia cerebrale. Esso può quindi variare soltanto in due dimensioni: la frequenza (onde per sec) e l'ampiezza (voltaggio). Ugualmente questi due parametri possono variare in due direzioni, vale a dire in più o in meno. Queste variabili assumono valori diversi in svariate situazioni fisiologiche e principalmente con l'età, il livello di vigilanza e in relazione alle regioni (del capo e della corteccia) da cui sono derivati i potenziali (v. sopra).

Modificazioni dovute all'età

L'EEG del neonato e del bambino viene ampiamente trattato in seguito nel capitolo *elettroencefalografia nel bambino*. Comunque, in linea generale, si tenga presente che l'EEG della prima infanzia è rappresentato da onde ampie e lente, di tipo delta, e mostra una minore differenziazione regionale delle forme di onda in confronto all'EEG dell'adolescenza e dell'adulto. Nel neonato immaturo poi i ritmi sono ancora più lenti e irregolari e le ampiezze minori che nel neonato maturo. La maturazione dell'EEG è un processo graduale in cui inizialmente predominano le onde theta (4-7 Hz) in tutte le regioni, le quali per altro si mantengono ben sviluppate posteriormente e sul lobo temporale anche quando fre-

quenze più rapide compariranno sui lobi frontali. Nell'adolescenza una forte componente ritmica (8-12 Hz) è usualmente presente nelle regioni posteriori: è il ritmo alfa che assume un andamento di «va e vieni» in «fusi» di ampiezza da 20 a 100 μ V (fig. 7). Questa attività, come il ritmo alfa dell'adulto, è molto sensibile agli stimoli visivi, essendo preminente ad occhi chiusi o in assenza di attenzione visiva e marcatamente attenuata dalla fissazione visiva. È sempre in questa età della vita che sui lobi frontali compare un'attività più rapida, di minor voltaggio e meno regolare (il ritmo beta di 14-30 Hz). L'attività a ritmi rapidi dei lobi frontali può essere interrotta dal movimento o dall'intenzione di compiere un movimento delle estremità controllate. L'attività theta (4-7 Hz) di 50-60 μ V che è preminente fino all'adolescenza, gradualmente diminuisce e verso i 20 anni rappresenta meno del 25% del totale delle forme d'onda EEG ed è del tutto anormale oltre i 30 anni di età nell'EEG dell'individuo sveglio. L'attività molto lenta di tipo delta è anormale nell'EEG dell'adulto in condizione di veglia, ma, nell'adolescenza, non è infrequente osservarla nelle regioni occipitali. La presenza di onde delta in un bambino di 10-12 anni viene interpretata come segno di immaturità, così come la persistenza di un'abbondante attività theta sulle regioni temporali nei periodi più tardivi dell'adolescenza.

Variazioni dell'EEG nel sonno

Cospicui cambiamenti nella distribuzione e nella forma delle onde elettroencefalografiche si osservano fra gli stati di veglia attenta e rilassata, di addormentamento e di sonno (fig. 8). Così mentre le registrazioni elettroencefalografiche di un adulto in condizioni di veglia attenta e attivo mentalmente presentano generalmente onde di basso voltaggio e di alta frequenza derivabili da tutte le regioni del capo (onde beta), la semplice chiusura degli occhi e la assenza di attività mentale provocano la comparsa di ritmi alfa evidenti particolarmente nelle regioni posteriori. Tali ritmi appaiono del tutto simmetrici nella maggior parte degli individui, seppure alle volte, negli individui giovani, il ritmo alfa tenda ad essere un poco più ampio nell'emisfero di destra. Una piccola minoranza di individui, infine, ha un'attività alfa scarsamente o per nulla visibile, ma anche in tal caso particolari tecniche di analisi, come l'autocorrelazione e l'analisi dello spettro

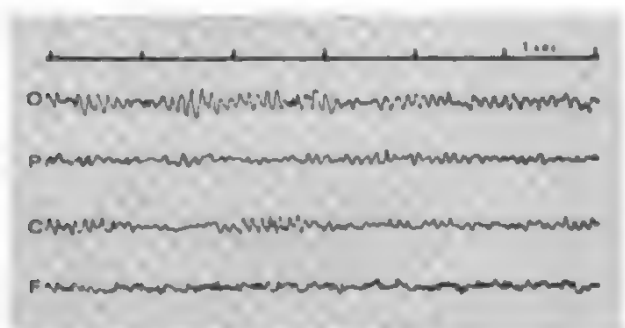


Fig. 7. EEG tipico dell'adolescenza. Registrations effettuate in un ragazzo di 11 anni. O: derivazione occipitale; P: derivazione parietale; C: derivazione centrale; F: derivazione frontale. Per la descrizione delle caratteristiche dei ritmi v. testo. (Da Lindsley e Cutts, 1940).

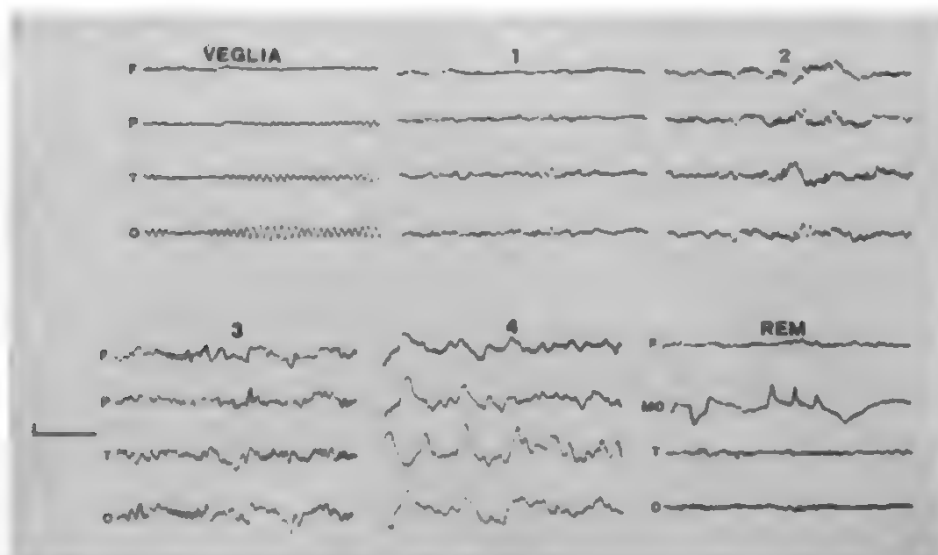


Fig. 8. EEG nell'uomo adulto. Tipici della veglia e dei vari stadi di sonno sincronizzato (1, 2, 3, 4) e desincronizzato con rapidi movimenti oculari (REM). F: derivazione dalle aree frontali; P: derivazione parietale; T: derivazione temporale; O: derivazione occipitale; MO: derivazione dei movimenti oculari (elettrooculogramma). Calibrazioni: 1 sec, 50 μ V. Per la descrizione dei ritmi v. testo. (Da Stevens J. R., 1973, modificata).

di frequenza, può renderla manifesta. A mano a mano che procede lo stato di rilassamento fino all'addormentamento e al sonno, le componenti alfa perdono il carattere di ritmicità sinusoidosimile, e componenti più lente tendono a comparire in tutte le regioni corticali, fino a che i ritmi della veglia vengono rimpiazzati da un tracciato elettroencefalografico caratterizzato, diffusamente su tutte le regioni, da onde di 50-60 μ V di ampiezza e 5-7 Hz di frequenza (stadio 1 del sonno). Quando si instaura lo stadio 2 del sonno, la forma e il gradiente di voltaggio appaiono completamente invertiti rispetto alla veglia: le ampiezze maggiori si osservano ora anteriormente e compaiono onde della frequenza di 12-14 Hz (fusi del sonno) che persistono per tutto il periodo dello stadio 3 del sonno.

Posteriormente l'attività a 5-7 Hz dello stadio 1 aumenta di ampiezza e diminuisce in frequenza e infine compaiono le onde di grande ampiezza di tipo delta. Nello stadio di sonno più profondo (stadio 4), i fusi presenti nelle zone anteriori durante lo stadio 3 diventano meno evidenti e diffusamente, su tutte le regioni corticali, compare un'attività caratterizzata da onde di alto voltaggio, irregolari e assai lente (della frequenza pari a 1-3 Hz). Durante il sonno notturno vi è una periodica alternanza di questi vari aspetti del sonno ad onde lente, alternanza che viene interrotta ogni 90-100 min dagli episodi del cosiddetto sonno paradossale ■ attivato, così definito poiché le corrispon-

denti registrazioni elettroencefalografiche mostrano un'attività di basso voltaggio ■ di alta frequenza strettamente rassomigliante a quella della veglia vigile. È durante questo quinto stadio del sonno che compaiono le salve dei movimenti oculari rapidi ■ che si osserva la subitanea diminuzione del tono muscolare così come sono presenti numerose variazioni delle funzioni vegetative (tachicardia, irregolarità del ritmo respiratorio etc.). Inoltre, in questo stadio di sonno si sono osservate salve di onde sulla corteccia occipitale e, con registrazioni profonde nell'animale, anche nel ponte e nel genicolato laterale (onde PGO), così come una attività ritmica di tipo theta nell'ippocampo.

Relazioni fra EEG e stati fisiologici, psicologici e comportamentali

La tab. II, modificata da Lindsley (1952), rappresenta un quadro riassuntivo abbastanza completo delle correlazioni esistenti fra varie condizioni fisiologiche, psicologiche e comportamentali e tracciato elettroencefalografico.

TECNICHE DI DERIVAZIONE E DI REGISTRAZIONE

Metodi di derivazione

Le derivazioni elettroencefalografiche vengono generalmente effettuate mediante un numero piuttosto cospicuo

TAB. II. CORRELAZIONE FRA EEG ■ ALCUNI STATI FISIologici, PSICOLOGICI, COMPORTAMENTALI, ■ PATOLOGICI (da Lindsley, 1952, modificata)

Stato comportamentale	EEG	Livello di coscienza	Efficienza comportamentale
Eccitamento - Intensi stati emotivi (paura, ira, ansietà)	ritmi desincronizzati di bassa ampiezza, di frequenza elevata o mista	basso livello di attenzione fino allo stato di « confusione »	scarsa fino alla perdita di controllo
Veglia attenta	ritmi solo parzialmente sincronizzati: onde generalmente di bassa ampiezza e di frequenza elevata	stato di attenzione selettiva - concentrazione	buona (reazioni efficienti, rapide, selettive)
Veglia rilassata	ritmi sincronizzati di tipo alfa	attenzione non forzata o fissata su problemi particolari. Associazioni mentali libere	buona (reazioni coordinate)
Addormentamento	ritmo alfa ridotto e presenza occasionale di onde lente di bassa ampiezza	stato di passaggio. Livello di coscienza parziale	scarsa con incoordinazione
Sonno leggero	fusi del sonno e onde lente abbastanza ampie. Mancanza di ritmo alfa	marcata riduzione dello stato di coscienza	assente
Sonno profondo sincronizzato	onde di grande ampiezza e molto lente	perdita completa di coscienza. Nessun ricordo di stimolazioni	assente
Sonno desincronizzato (comparsa di rapidi movimenti oculari e profonda atonia muscolare)	ritmi desincronizzati: onde di bassa ampiezza e di frequenza elevata	mancanza di coscienza. Attività onirica	assente
Coma	tracciato isoelettrico o irregolare presenza di onde molto ampie e lente	perdita completa di coscienza; scarsa o nessuna risposta a stimoli	assente
Morte	tracciato isoelettrico; graduale e permanente scomparsa di ogni attività elettrica		

di elettrodi posti, nell'uomo, sopra la superficie cutanea del capo. Giacché un potenziale elettrico in un determinato punto può essere misurato soltanto in riferimento ad un secondo punto, fondamentalmente si possono effettuare due tipi di connessione fra gli elettrodi di derivazione dell'attività cerebrale: derivazioni col metodo monopolare e derivazioni col metodo bipolare. Col primo metodo la connessione si attua fra un elettrodo attivo o esplorante, posto su una zona della superficie cranica (nell'uomo) o anche corticale (nell'animale) in relazione con la regione cerebrale che si suppone sia « attiva » nel generare attività elettrica, e un elettrodo indifferente o neutro in riferimento posto in una regione del capo o del corpo che si presume sia relativamente inattiva. Nell'uomo il lobo dell'orecchio è il punto più comunemente usato come sede dell'elettrodo indifferente. Col metodo bipolare invece si pongono due elettrodi sulla superficie del capo (o sulla corteccia), in relazione ad aree cerebrali attive.

Ambedue i metodi presentano a un tempo vantaggi e svantaggi, anche se il metodo bipolare è ritenuto in assoluto il più vantaggioso. E, in effetti, ponendo entrambi gli elettrodi in stretta contiguità sulla superficie cranica (o corticale), si possono ottenere registrazioni più localizzate. Lo svantaggio del metodo bipolare nei confronti del monopolare è dato invece dal fatto che segnali generati nella regione posta immediatamente al di sotto di due elettrodi molto ravvicinati e connessi con l'ingresso di un amplificatore differenziale tendono ad annullarsi qualora siano in fase fra loro. Inoltre, è da ricordare anche che la differenza di ampiezza dei potenziali derivabili da due elettrodi posti troppo vicini fra loro (nell'uomo ad una distanza interelettrodica minore di ca. 2,5 cm) risulta notevolmente diminuita. Un sistema un po' particolare è, infine, quello proposto da Offner (1950), che si basa sulla connessione di un elettrodo con l'insieme degli altri elettrodi posti sul capo, i quali fungono così da riferimento.

Ciascuno dei metodi di derivazione ricordati è in grado di registrare gli stessi eventi elettrici, i quali tuttavia appariranno di aspetto differente dando luogo a tracciati elettroencefalografici relativamente diversi l'uno dall'altro.

Generalmente nell'uomo l'assetto di registrazione dell'EEG permette la simultanea registrazione da 8 a 16 (e anche più) derivazioni bipolari dal capo. Il soggetto è connesso all'unità di registrazione per mezzo di 18-24 elettrodi posti sulla cute del capo. L'impianto degli elettrodi può variare di posizione sulla cute del capo da laboratorio a laboratorio, tuttavia vi è oggi la tendenza ad adottare il Sistema internazionale 10-20 per l'identificazione e la posizione degli elettrodi (v. sotto: *elettroencefalografia clinica*; fig. 15).

Metodi di registrazione

I sistemi di registrazione dell'EEG utilizzano usualmente due parti funzionalmente distinte: un apparato di amplificazione, che permette di aumentare il voltaggio del segnale in ingresso, e un apparecchio che visualizza e misura il segnale che è stato amplificato. Spesso ambedue gli apparati sono contenuti in una singola unità, l'*elettroencefalografo*.

Sistemi di amplificazione

Un amplificatore per EEG deve avere caratteristiche tali da raccogliere segnali elettrici di scarsissima ampiezza da una sorgente ad alta impedenza e amplificarli anche più di un milione di volte senza introdurre distorsioni nel segnale entro bande di frequenza variabile da 11 Hz (corrente continua [d. c.]) a 100 Hz e anche più. Inoltre, tale apparato deve essere in

grado di compiere queste operazioni in condizioni nelle quali le interferenze elettriche ambientali hanno frequentemente ordini di grandezza da 100 a 1000 volte maggiori dei segnali elettroencefalografici. Da ciò consegue la necessità di usare circuiti elettronici relativamente complessi.

I due più comuni tipi di amplificatore elettroencefalografico sono quelli ad accoppiamento capacitativo e quelli cosiddetti a *chopper*. Gli amplificatori ad accoppiamento capacitativo vengono così chiamati per il fatto che i successivi stadi di amplificazione sono interconnessi mediante condensatori. Ciò limita la capacità di risposta in bassa frequenza e fa sì che essi vengano usualmente denominati amplificatori in corrente alternata (a. c.).

Gli amplificatori a *chopper* utilizzano un apparato di commutazione rapidamente alternante (il *chopper* appunto) per modulare il segnale di ingresso ad alta frequenza relativamente a quella elettroencefalografica: generalmente ca. 400 Hz. Questo segnale viene poi amplificato per mezzo di stadi di amplificazione ad accoppiamento capacitativo e successivamente demodulato allo stadio di uscita da un equivalente sistema a *chopper*. La modulazione del segnale di ingresso effettuata dal *chopper* permette la registrazione di tutte le componenti in bassa frequenza e anche di livelli stazionari, per cui questo tipo di amplificatore viene anche denominato amplificatore in d. c.

Una caratteristica fondamentale degli amplificatori elettroencefalografici è costituita dal valore dell'impedenza d'ingresso, la quale deve avere valori da 100 a 1000 volte maggiori di quelli dell'impedenza di uscita del segnale elettroencefalografico. L'alta impedenza d'ingresso permette di raccogliere il segnale senza attenuazioni significative. Per altro, proprio per queste caratteristiche degli amplificatori, anche segnali d'interferenza ambientali possono essere raccolti senza significative attenuazioni. Il mezzo più efficace per prevenire l'amplificazione di segnali d'interferenza è, ovviamente, quello di non permettere la loro ricezione all'ingresso dell'amplificatore. Tuttavia i procedimenti attuati a tal fine non hanno sempre efficacia infallibile. Per attenuare ulteriormente i segnali d'interferenza si utilizzano allora amplificatori ad ingresso differenziale. Si tratta di amplificatori che hanno due ingressi indipendenti ben isolati da terra. Con questo tipo di amplificatore si ottiene l'amplificazione della differenza dei potenziali raccolti da due punti diversi (siano essi situati sulla superficie cranica o sulla corteccia) nessuno dei quali è a terra. In tal modo si cancellano i voltaggi che, in quel dato momento, sono identici sui due ingressi. La maggior parte dei potenziali di interferenza compaiono come segnali in fase sui due ingressi dell'amplificatore e pertanto si elidono a vicenda, mentre le differenze dei potenziali generati nell'encefalo fra i due elettrodi di derivazione, non essendo in fase, vengono amplificate e costituiscono l'EEG.

Sistemi di misura

I metodi utilizzati per la misura dell'EEG si suddividono essenzialmente in due grandi categorie: sistemi grafici e registratori a nastro magnetico. Nei sistemi grafici vengono inclusi quei mezzi di registrazione mediante i quali l'EEG appare come una traccia permanente su carta. I più comuni sono quelli a scrittura ad inchiostro o ad altro tipo di scrittura diretta (scrittura a penna calda su carte speciali, etc.) e i registratori fotografici dell'immagine di una traccia o di un punto luminoso di un oscillografo. I registratori a nastro magnetico sono, il più spesso, a registrazione diretta o in modulazione di frequenza. Anche i registratori magnetici digitali costituiscono un mezzo che può essere vantaggioso, essi tuttavia vengono raramente utilizzati *on line* per il loro alto costo e, soprattutto, perché i segnali registrati con i registratori a nastro magnetico usuali (analogici) possono essere convertiti in seguito, al momento desiderato, in forma digitale.

Ovviamente per visualizzare i segnali elettroencefalografici registrati su nastro magnetico occorrono altre apparecchiature (per es. l'oscillografo a raggi catodici). Il principale vantaggio della registrazione su nastro magnetico è che i segnali elettroencefalografici in esso contenuti possono essere analizzati con apparecchi elettronici per numerose volte (computer per la misura di segnali medi o per analisi di frequenza) e a diverse velocità e amplificazioni.

Per i registratori grafici la frequenza di risposta è limitata principalmente dall'inerzia meccanica del sistema di registrazione, anche se vi possono concorrere altri fattori come, per es., la frizione fra carta e penna, la sensibilità della pellicola oscillografica, etc. La banda di frequenza utile è per la maggior parte dei registratori grafici fra 0 Hz (d.c.) e 100-150 Hz per i poligrafi fino a molti kHz per gli oscillografi a raggio luminoso, mentre per gli oscillografi a raggi catodici il limite in alta frequenza è usualmente determinato dagli amplificatori o dalla sensibilità della pellicola. La banda di frequenze utili nel caso dei registratori a nastro magnetico è in funzione del sistema di registrazione (diretto o a modulazione di frequenza) e della velocità di scorrimento del nastro sulle testine. Per ogni determinato valore di velocità di scorrimento, tuttavia, il limite superiore della banda di frequenza è considerevolmente più elevato nella registrazione diretta che in quella a modulazione di frequenza.

Sistemi ricetrasmittenti per la registrazione dell'EEG a distanza (telemetria).

Il rilievo dell'EEG nell'individuo libero di muoversi è reso possibile dai sistemi biotelemetrici che permettono la registrazione dell'attività elettroencefalografica senza connessioni via cavo dal soggetto agli amplificatori. Il sistema consiste di tre componenti: a) il preamplificatore che amplifica i segnali provenienti dagli elettrodi fino al livello utilizzabile dal sistema di trasmissione; b) un piccolo radiotrasmettitore; c) un piccolo radiorecettore. Il preamplificatore e il trasmettitore radio sono connessi al soggetto, mentre il radiorecettore è posto a distanza. Le trasmissioni raccolte dal radiorecettore vengono successivamente amplificate e registrate coi metodi usuali già ricordati in precedenza.

Il metodo di trasmissione più comunemente usato è quello in modulazione di frequenza (FM). Con questa tecnica una frequenza portante viene modulata in funzione dell'ampiezza istantanea del segnale che deve essere trasmesso. L'ampiezza della frequenza portante non cambia, ma la modulazione provocata dal segnale causa una variazione di frequenza della portante. L'aumento di ampiezza del segnale è codificato come aumento di frequenza della portante e l'aumento di frequenza del segnale viene codificato come il numero delle volte in cui compare un massimo di variazione di frequenza della portante. Giacché l'apparato radiorecettore decodifica soltanto le variazioni di frequenza della portante e, per contro, ignora l'ampiezza della portante, il sistema FM è relativamente immune dalle interferenze di cariche elettrostatiche e delle linee di potenza.

Elettrodi

Un elettrodo per EEG è costituito da un conduttore posto in contatto con il cervello o in regioni circostanti ad esso che conducano elettricamente, affinché i segnali di bassa ampiezza costituenti l'EEG possano essere portati al sistema di amplificazione e, successivamente, di registrazione. L'*interfacies* che si attua nel punto di contatto fra elettrodo e area da cui si deriva l'EEG costituisce un punto critico per l'intero procedimento di registrazione dell'EEG e presenta caratteristiche funzionali relativamente complesse. Un elettrodo ideale dovrebbe possedere le caratteristiche di un circuito equivalente a un cavo metallico che permetta il libero passaggio di tutte le correnti generate dal cervello presenti all'*interfacies* senza limitazioni di frequenza e di direzione. In effetti, nella pratica, il circuito equivalente è molto più complesso e i valori dei componenti dipendono principalmente da tre fattori: 1) il materiale di costruzione dell'elettrodo; 2) gli elettroliti all'*interfacies*; 3) la densità di corrente che passa attraverso la giunzione.

Nelle registrazioni elettroencefalografiche vi è poca scelta, o non vi è affatto, riguardo l'elettrolita. Nelle derivazioni dalla superficie cranica, l'elettrolita utilizzato (elettrolita in pasta o in mostarda) non deve causare irritazione e deve essere compatibile con il substrato chimico della cute. La parte attiva nella maggior parte degli elettroliti è un cloruro, usualmente di Na o di Ca, essendo quello di sodio assai meno irritante. Nelle registrazioni con elettrodi profondi, tanto sottodermici che sottocorticali, il substrato biochimico in cui l'elettrodo è posto forma l'elettrolita.

Vi è una grande varietà di materiali utilizzati per la costruzione di elettrodi; fra i metalli quelli più comunemente usati sono l'argento, il platino, l'oro e l'acciaio. Per gli elettrodi da porre sulla superficie cutanea del capo, la scelta viene quasi esclusivamente fatta sulla base delle proprietà elettriche dei metalli e la preferenza viene data agli elettrodi di cloruro di argento (Ag-AgCl). Tali elettrodi formano una giunzione abbastanza stabile e di basso rumore di fondo; in teoria essi possiedono una costante di tempo infinita permettendo così anche la registrazione dei potenziali lenti (potenziali d.c.) senza distorsione del segnale. Nella registrazione con questo tipo di elettrodi, a causa dell'area relativamente ampia dell'*interfacies*, i livelli di densità di corrente coinvolti sono così bassi da produrre un relativamente scarso effetto sulle caratteristiche elettriche dell'*interfacies* se l'impedenza di ingresso dell'apparato di amplificazione è maggiore di 4-6 MΩ.

La scelta del materiale per gli elettrodi di profondità non si basa, invece, soltanto sulle caratteristiche elettriche dei metalli. La eventuale tossicità di alcuni materiali per i tessuti in cui far penetrare l'elettrodo diventa un fattore estremamente importante, e per ciò limitante la scelta dei materiali medesimi. Proprio per tale ragione in questo caso non possono essere utilizzati gli elettrodi di Ag-AgCl. Fra gli altri materiali comunemente usati: indio, acciaio, tungsteno, platino, etc., nessuno può essere considerato il migliore per tutte, o per la maggior parte, delle condizioni di registrazione. In effetti, le caratteristiche elettriche degli altri metalli sono in pratica molto al di sotto di quelle dell'elettrodo di Ag-AgCl. Il problema maggiore è quello della costante di tempo, che nel caso degli altri metalli presenta valori relativamente bassi, sottoponendo in tal modo il segnale elettroencefalografico ad un filtro passa-alto prima di raggiungere l'amplificatore. Un altro problema è la presenza di un gradiente di potenziale poco stabile all'*interfacies* dell'elettrodo, il che provoca un rumore di fondo relativamente alto. Ambedue i fenomeni sono particolarmente evidenti nel caso degli elettrodi di acciaio. Con gli elettrodi di profondità, inoltre, l'area di contatto può essere molto piccola (a volte soltanto una frazione di millimetro quadrato) e ciò fa sì che la densità di corrente possa diventare un fattore molto importante nel determinare i valori dei componenti del circuito equivalente all'*interfacies* dell'elettrodo. E, infatti, quanto minore è la densità di corrente alla *interfacies* elettrodica, tanto maggiore sarà l'uniformità dell'impedenza dell'*interfacies* entro una certa gamma di frequenze per ogni tipo di elettrodo. Se la superficie dell'elettrodo è molto piccola, il solo modo per ridurre la densità di corrente è quello di aumentare l'impedenza di ingresso dell'amplificatore (per microelettrodi si deve giungere ad impedenze di ingresso pari a 10^{11} Ω e anche più per ottenere una soddisfacente registrazione del segnale).

Il problema delle terre

La maggior parte degli amplificatori elettroencefalografici, così come gli apparati che si usano in associazione ad essi, richiedono la connessione a terra, vale a dire una connessione elettrica che produca un contatto a bassa resistenza con la terra. Nel far ciò è molto importante ridurre al minimo la caduta di voltaggio fra lo strumento posto a terra e la terra medesima, il che significa che si deve usare un cavo di spessore sufficientemente elevato e il più corto possibile.

Artefatti

Sono di tre tipi: 1) interferenze generate dal soggetto sottoposto all'EEG; 2) interferenze non generate dal soggetto; 3) artefatti generati dalla strumentazione.

Interferenze generate dal soggetto sottoposto alla registrazione dell'EEG

a) **Artefatti muscolari:** possono essere rappresentati da segnali di frequenza relativamente alta (30-40 Hz e anche più) causati dai potenziali di azione dei gruppi muscolari attivi, oppure possono essere causati da interferenze di bassa frequenza provocate dal cambiamento di posizione di un elettrodo di registrazione dovuto alla contrazione di un muscolo sottostante ad esso, a campi elettrici creati da generatori di biopotenziali nel volume conduttore (come quelli prodotti dal movimento

ELETTROENCEFALOGRAFIA

dei globi oculari) o anche da campi elettromagnetici che si formano nell'ambiente ad opera della stessa azione muscolare;

b) *artefatti dovuti al battito cardiaco*: possono dipendere dalla posizione di un elettrodo in vicinanza di un'arteria, in tal modo causando un leggero movimento dell'elettrodo ad ogni pulsazione, ovvero dal campo di potenziale che si genera nel volume conduttore;

c) *artefatti cutanei*: sono dovuti al fatto che 1) la cute stessa può generare potenziali; 2) la resistenza del mantello cutaneo può variare (risposta galvanico-cutanea); 3) la sudorazione causa una variazione nell'elettrolita.

Interferenze non generate dal soggetto

Sono dovute principalmente a campi elettromagnetici. Essi si formano attorno ai conduttori che portano corrente alternata. Sono di due tipi: campi di induzione e campi di radiazione.

Campi d'induzione: possiedono due componenti: un campo elettrico e uno magnetico. La componente elettrica si fonda sul noto fenomeno per cui un oggetto caricato con elettricità statica, quando sia avvicinato ad un secondo oggetto scarico, indurrà su questo ultimo una carica elettrica di opposta polarità. Ora se il potenziale sul primo oggetto caricato elettricamente è alternante, anche la carica indotta sul secondo oggetto sarà alternante, se pure con polarità opposta. In sostanza, i due oggetti agiranno come le placche di un condensatore con lo spazio interposto fra loro (l'aria) che agisce come un dielettrico, e i due oggetti vengono definiti come «accoppiati capacitivamente».

La componente magnetica dipende dalla quantità di corrente che fluisce attraverso un conduttore, essendo tanto più forte il campo quanto è più intensa la corrente e se il flusso di corrente è alternante, anche i poli del campo di induzione magnetica saranno alternanti.

Campi di radiazione: in un conduttore che porta corrente alternata soltanto alle frequenze della linea di alimentazione vi è scarsa energia nel campo di radiazione. A parità di condizioni tuttavia, la potenza del campo di radiazione aumenta col quadrato della frequenza e con frequenze relativamente alte (per es. al di sopra dei 10 kHz) esso può avere sufficiente potenza da diventare una notevole sorgente di interferenza. Se un campo di radiazione, muovendosi nello spazio, incontra un conduttore, una piccola quantità di energia del segnale del campo viene sottratta, producendo un certo voltaggio nel conduttore.

La quantità di energia tanto nei campi d'induzione come in quelli di radiazione è in funzione inversa alla distanza. L'aumento della distanza fra la sorgente del campo e la sede di registrazione è, pertanto, il mezzo più semplice per ridurre questo tipo di interferenze. Tuttavia, giacché ciò non è sempre possibile, si possono applicare anche altri mezzi per ridurre queste interferenze. Essi sono: a) ridurre al minimo l'energia disponibile nel campo elettromagnetico e che può essere raccolta come interferenza; b) ridurre al minimo l'energia del campo elettromagnetico che è effettivamente raccolta; c) ridurre al minimo l'interferenza sull'EEG, una volta che l'energia del campo elettromagnetico sia stata raccolta dagli elettrodi di derivazione.

Per mettere in atto la possibilità a) ci si avvale della schermatura, vale a dire dell'interposizione di un metallo fra la sorgente di interferenza e il soggetto sottoposto all'EEG. Per conseguire la possibilità b) ci si avvale soprattutto della messa a terra del soggetto oltre che delle proprietà degli apparati di amplificazione (di cui già si è fatto cenno; v. sopra: *sistemi di amplificazione*) e di filtri opportuni.

Quanto a c) ci si avvale soprattutto di filtri opportuni, che, per altro, sono già previsti, generalmente, negli amplificatori stessi.

Artefatti generati dalla strumentazione

Possono essere costituiti dal livello del rumore di fondo degli amplificatori, dalla frequenza di risposta, dalla mancanza di linearità dell'amplificazione, da rumore di fondo causato da cattivo contatto degli elettrodi, da cavi non perfetti.

V. anche: BIOELETTRICITÀ (II, 2250); NERVOSO SISTEMA; SINAPSI; SONNO.

Bibliografia

- Beck A., *Thesis. Krakow Univ. Jagiellonski*, 1890.
Beck A., *Cbl. Physiol.*, 1890, 4, 537.
Berger H., *Arch. Psychiat.*, 1929, 87, 527.
Caton R., *Brit. Med. J.*, 1875, 2, 278.
Caton R., *Brit. Med. J.*, 1877, suppl. 62, 1.
Caton R., *Trans. Ninth Int. Med. Congr.*, 1887, 3, 246.
Chapman R. M., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1972, 33, 254.
Cohen M. W., Gerschenfeld H. M., Kuffler S. W., *J. Physiol. (London)*, 1968, 197, 363.
Deecke L., Becker W. et al., in McCallum W. C., Knott J. R. eds., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1973, suppl. 33, 87.
Gibbs F. A., Davis H., Lennox W. G., *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1935, 34, 1133.
Green J. A., Arduini A., *J. Neurophysiol.*, 1954, 17, 533.
Jasper H. H., *Unspecific Thalamocortical Relations*, in Field J., Magoun H. W., Hall V. E. eds., *Handbook of Physiology*, Sect. I, *Neurophysiology*, II, 1960, Amer. Physiol. Soc., Washington, p. 1307.
Jasper H. H., Andrews H. L., *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1938, 39, 96.
Jasper H. H., Penfield W., *Arch. Psychiat.*, 1949, 183, 163.
Kaplan H. A., Ford D. H., *The Brain Vascular System*, 1966, Elsevier, Amsterdam.
Kennedy J. L., Gottsdanker R. M. et al., *Science*, 1948, 108, 527.
Klemm W. R., *Animal Electroencephalography*, 1969, Academic Press, New York.
Kornhuber H. H., Deecke L., *Pflügers Arch. Ges. Physiol.*, 1965, 284, 1.
Kuffler S. W., Nicholls J. G., *Ergebn. Physiol.*, 1966, 57, 1.
Lindsley D. B., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1952, 4, 443.
Lindsley D. B., Cutts K. K., *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1940, 44, 1199.
Lindsley D. B., Henry C. E., *Psychosom. Med.*, 1942, 4, 140.
Low M. D., Borda R. P., Kellaway P., *Percept. Motor Skills*, 1966, 22, 443.
McAdam D. W., in McCallum W. C., Knott J. R. eds., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1973, suppl. 33, 79.
McSherry J. W., in McCallum W. C., Knott J. R., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1973, Suppl. 33, 53.
Offner F. F., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1950, 2, 213.
Thompson R. F., Patterson M. M. eds., *Bioelectric Recording Techniques*, Part A, *Cellular Processes and Brain Potentials*; Part B, *Electroencephalography and Human Brain Potentials*, 1973, Academic Press, New York.
Walter W. G., *Lancet*, 1936, II, 305.
Walter W. G., *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1937, 30, 579.
Walter W. G., *The Living Brain*, 1963, McMillan, New York.
Walter W. G., Cooper R. et al., *Nature*, 1964, 203, 380.

RUGGERO CORAZZA

Analisi automatica dei tracciati elettroencefalografici

La semplice ispezione visiva dei tracciati elettroencefalografici si è rivelata, fino dagli inizi di questa tecnica, non sempre sufficiente nell'estrarre dal segnale l'informazione desiderata circa l'attività cerebrale, soprattutto quando tale informazione necessita di dati «quantitativi» (che possano, ad es., fissare un definito confine tra normalità e anormalità).

I primi tentativi di quantizzare il segnale elettroencefalografico si concentrarono soprattutto su una caratteristica di esso: la frequenza. Per un'analisi di frequenza del segnale era infatti disponibile un potente metodo matematico: l'*analisi di Fourier*, anche se tale analisi si applica in realtà rigorosamente solo a funzioni perfettamente periodiche, e non è facilmente generalizzabile alla ripetitività solo parziale dell'EEG. Come risultato delle prime sperimentazioni divenne chiaro che ogni analisi dell'EEG deve essere un'analisi delle sue proprietà statistiche, cioè di quelle caratteristiche che tendono a stabilizzarsi al crescere del numero di campioni presi in esame, poiché esistono sempre irregolarità non significative, capaci di influenzare il singolo campione. L'EEG cominciò ad essere considerato come se fosse una serie temporale stazionaria rispondente a certe leggi probabilistiche e quindi i modelli matematici da usare per la sua analisi dovevano

essere basati su ciò che noi ora chiamiamo processi stocastici. Naturalmente, in certi casi queste analisi introdussero problemi, per es., relativamente alla lunghezza minima del campione, cioè del tracciato da esaminare, affinché l'analisi fosse matematicamente corretta.

Si è creduto ad un certo punto che l'analisi automatica, mediante calcolatore, o mediante strumenti analizzatori appositamente costruiti (Grey Walter, 1943), sarebbe diventata sostitutiva rispetto alla valutazione visiva delle registrazioni di routine dell'e., almeno per quanto riguarda l'attività di base. Tuttavia i risultati non sono stati del tutto soddisfacenti a causa dell'imperfetta correlazione tra i dati forniti dall'uno e dall'altro metodo, almeno prima dell'introduzione negli ultimi anni di metodi più complessi e ad alto costo di elaborazione. Fino ad oggi quindi l'analisi automatica ha portato frutti maggiormente nel campo del lavoro di ricerca relativo allo studio teorico dell'attività cerebrale che nel campo delle applicazioni cliniche di routine. Solo negli ultimissimi anni alcuni metodi di analisi in campi delimitati e parziali hanno cominciato a raggiungere un livello di efficienza tale da rendere plausibile la loro utilizzazione clinica in un tempo relativamente breve.

Nel lavoro di ricerca invece l'analisi automatica è stata un potente strumento di cui si è potuto profittare in due modi: in primo luogo, i dati, più qualitativi che quantitativi, ottenuti con l'ispezione visiva non permettevano un'effettiva elaborazione statistica dei risultati, inficiandone la significatività; in secondo luogo grazie alla quantificazione numerica delle osservazioni e delle scoperte sperimentali, si sono potute mettere in evidenza alcune caratteristiche dell'EEG non note in precedenza. In sintesi le applicazioni dei calcolatori in e. possono forse essere schematizzate in due categorie:

1) tentativi di estrarre dall'EEG un'informazione non accessibile ad una semplice ispezione visiva e di mettere tale informazione in forma più facilmente comprensibile da parte del clinico;

2) tentativi di emulare e automatizzare il procedimento di analisi adottato dal clinico per riconoscere e classificare i tracciati.

Mentre nei problemi del tipo 1) un notevole successo è stato conseguito, per la natura stessa del segnale elettroencefalografico, di difficile lettura e contenente una gran quantità di informazione « nascosta », nei problemi di tipo 2) non si sono ancora realizzate molte applicazioni in cui le prestazioni del sistema automatico siano concorrenziali rispetto a quelle del clinico, sostanzialmente a causa del fatto che l'analisi dell'EEG da parte di quest'ultimo, al fine della diagnosi, generalmente non è basata solo sulla analisi del semplice tracciato, bensì è integrata da tutta una serie di altri segni clinici e sintomi, non facilmente integrabili in un'unica informazione ad uso di un sistema diagnostico automatico.

Metodi di analisi

I metodi di analisi automatica degli EEG, quanto mai vari e assortiti, possono essere classificati secondo diversi punti di vista. Dal punto di vista del tipo di attività che si cerca di caratterizzare si possono distinguere:

1) metodi che tentano di caratterizzare l'attività di base, supposta stazionaria nel periodo in esame, mediante tecniche statistiche;

2) metodi che tentano di localizzare nell'EEG, generalmente mediante tecniche euristiche, eventi anormali e fenomeni transitori, spontanei o provocati da stimoli esterni, come per es. gli *spikes* dovuti all'epilessia o le risposte evocate.

Si può anche osservare che, l'attività del cervello essendo registrata come una distribuzione di ampiezze di potenziali elettrici in funzione del tempo, si può alternativamente:

1) considerare un intervallo di tempo fissato e valutare le variazioni di ampiezza;

2) fissare certe relazioni di ampiezza e osservarne le variazioni nel tempo.

Si distinguono in questo modo rispettivamente le analisi impropriamente dette nel « dominio della frequenza » e nel « dominio del tempo ».

Tuttavia conviene forse considerare le differenze tra i vari metodi soprattutto secondo due modalità:

1) i metodi possono concernere la misura di una sola curva elettroencefalografica, o di due curve, o di più numerose curve;

2) i metodi possono essere basati sulla osservazione di un certo parametro (o più) n di un altro parametro (o più).

La classificazione che segue riflette questo punto di vista.

1. Analisi di un singolo tracciato elettroencefalografico.

a) *Analisi dell'ampiezza.* - Consiste nell'integrare il segnale elettroencefalografico mediante appositi circuiti integratori o mediante un elaboratore digitale. Si ottiene per ogni piccolo intervallo di tempo il valore dell'area totale compresa tra l'EEG e la linea di base o livello zero e si può osservare l'andamento di tale valore in piccoli intervalli di tempo successivi.

Il metodo è probabilmente superiore a tutti gli altri in anestesiologia perché, nel monitoraggio della profondità della narcosi, la struttura in frequenza dell'EEG è di minore importanza rispetto all'ampiezza. È possibile in questo modo controllare automaticamente il dosaggio dell'anestetico, ma la difficoltà principale è costituita dagli inevitabili artefatti. È una tecnica semplice, facilmente comprensibile e sviluppata abbastanza da poter essere applicata con precisione; tuttavia le misure riguardano soprattutto l'attività dominante e l'informazione circa le componenti minori è soppressa. Inoltre, poiché l'informazione è limitata alle ampiezze, è necessario esaminare i risultati con molta cautela, potendo per es. una diminuzione generale di ampiezza accompagnare stati funzionali opposti, ed essendo trattate come equivalenti componenti dell'EEG di diversa frequenza, che hanno un differente significato, sia teorico che pratico.

b) *Analisi del periodo.* - L'analisi è basata sulla determinazione dei punti in cui la curva elettroencefalografica attraversa il livello zero o più in generale sulla misura della distanza tra punti caratteristici dell'EEG, ad es. i punti in cui la curva encefalografica attraversa certe isolinee di ampiezza. I metodi più avanzati misurano simultaneamente gli intervalli sulla curva elettroencefalografica a differenti livelli di ampiezza. Nella forma più semplice le ampiezze vengono trascurate, mentre il metodo di analisi più completo è quello sviluppato da Hjort, che ha matematicamente definito tre parametri principali diversi per la caratterizzazione di un tracciato. Tali parametri sono: l'*attività*, che dipende dall'ampiezza media del segnale; la *mobilità*, che dipende dalla frequenza media presente nel tracciato, e la *complessità*, che esprime la eterogeneità delle frequenze presenti.

L'analisi del periodo è stata usata, tra le altre applicazioni, per lo studio degli effetti dovuti a farmaci, per lo studio della dinamica del sonno fisiologico e per seguire le variazioni del livello di vigilanza durante varie attività mentali.

Il metodo, nelle sue varianti più semplici, è in genere di più facile applicazione rispetto agli altri, ma in questo caso viene scartata l'informazione relativa alle ampiezze e ciò costituisce una grave perdita d'informazione particolarmente nelle registrazioni relative agli stati patologici, in cui quasi sempre la distribuzione delle ampiezze si allontana dalla distribuzione gaussiana, caratteristica dell'EEG normale a riposo.

c) *Analisi della frequenza.* - Questa tecnica è stata una delle prime ad essere usata ed è ancora oggi la più diffusa. Il metodo è basato sulla separazione delle varie componenti di frequenza

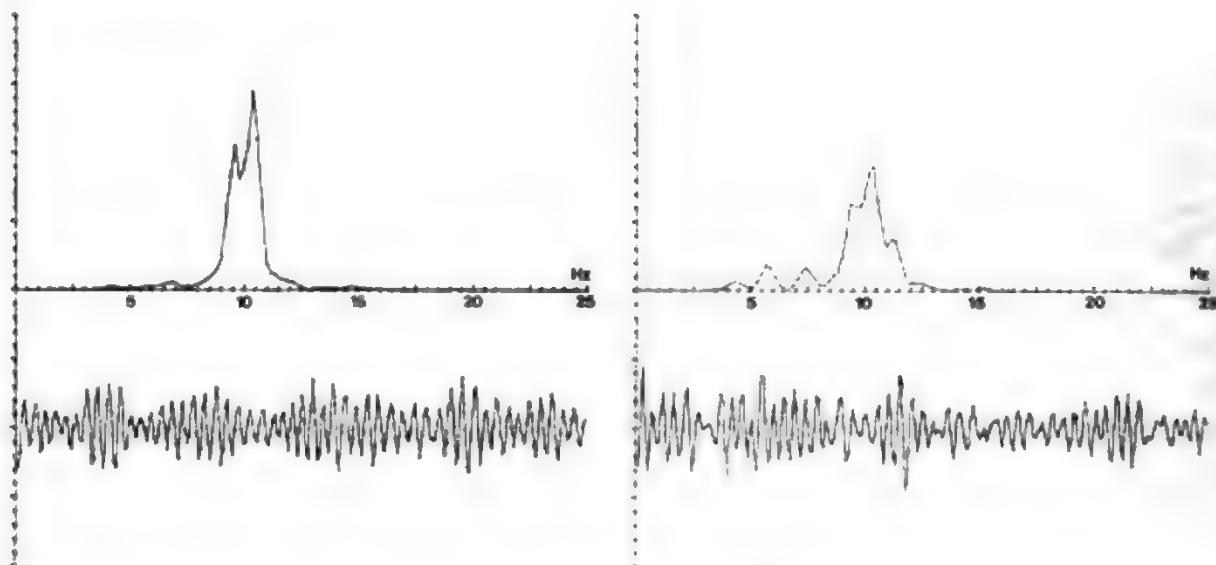


Fig. 9. Analisi spettrale. Due esempi di tracciato elettroencefalografico con relativo spettro di potenza che fornisce un'indicazione della potenza presente nella curva elettroencefalografica in funzione della frequenza.

presenti nell'EEG. La quantità di attività è in genere poi valutata separatamente in ogni banda di frequenza. Il metodo fornisce anche l'informazione relativa alle ampiezze. Quando la suddivisione in bande è molto fine si parla di « analisi spettrale » (fig. 9). La suddivisione in bande può avvenire con l'uso di filtri analogici attivi e passivi, oppure con una tecnica di filtraggio digitale mediante un calcolatore numerico. Tuttavia le tecniche più raffinate, anche se analiticamente più complesse, sono: la trasformazione diretta di Fourier del segnale originale e la trasformazione dell'autocorrelogramma (v. sotto). L'analisi della frequenza è particolarmente utile per studiare le componenti dell'EEG meno evidenti ad una semplice ispezione visiva, come le componenti ad alta frequenza eventualmente presenti e in certi casi anche l'attività beta o l'attività theta. È stata usata in particolare, tra le innumerevoli applicazioni, per caratterizzare gli EEG dei soggetti normali e individuare le differenze nell'EEG dovute all'età o al sesso. Le variazioni di

attività nelle varie bande dovute all'apertura degli occhi o allo svolgersi di particolari attività mentali sono state anche studiate con questo metodo.

Molti esperimenti sono stati fatti per osservare il comportamento dei vari ritmi cerebrali durante stimolazioni luminose intermittenti di varia frequenza e intensità. Infine è stata quantificata l'attività durante il sonno e si è riusciti a riconoscere automaticamente con buona approssimazione i vari stadi di questo.

La tecnica è ben sviluppata e i risultati visivamente evidenti, tuttavia la suddivisione dell'attività cerebrale in bande è artificiale, non esistendo in realtà un confine preciso tra una banda e l'altra.

d) *Analisi di autocorrelazione.* — La tecnica consiste nello sfasare gradatamente nel tempo un duplicato della curva elettroencefalografica originale rispetto alla curva stessa, e nel calcolare per ogni posizione relativa delle due curve, cioè per ogni valore dello sfasamento, il coefficiente di correlazione tra i due segnali. Se nella curva vi sono delle periodicità, il grado della correlazione varierà al variare dello sfasamento (autocorrelogramma) e sarà più alto in corrispondenza del valore dello sfasamento che corrisponde all'apparire della successiva onda periodica. In questo modo le periodicità e ripetitività regolari presenti sono enfatizzate, mentre l'effetto del rumore di fondo e di altre componenti non sistematiche è limitato. Questa tecnica è stata usata per lo studio dei ritmi dell'EEG normale e degli effetti della stimolazione ottica. In pazienti con tumori cerebrali e negli epilettici, si è trovata un'indipendenza relativa tra i ritmi normali e patologici essendo questi ultimi come fenomeni irregolari sovrapposti ad una più o meno regolare attività di base. È una tecnica utile per studiare le periodicità dell'EEG, ma la valutazione dei risultati è meno immediata anche per l'influenza prevalente su questi del ritmo fondamentale (fig. 10).

e) *Metodi per il riconoscimento di forme.* — S'intendono, sotto questo nome, tutte le tecniche euristiche tendenti a rilevare la presenza nel segnale elettroencefalografico di onde o complessi di onde particolari, essendo la selezione fatta in dipendenza della forma dell'onda e in modo generalmente indipendente dalla sua posizione temporale nel tracciato. Non vi sono tecniche generali, adatte a riconoscere ogni caratteristica voluta dell'onda, bensì per ogni tipo di problema può essere più adatta una particolare tecnica o un'altra. Sono state sviluppate per la rilevazione automatica degli eventi parossistici e in seguito usate per lo studio delle risposte evocate da

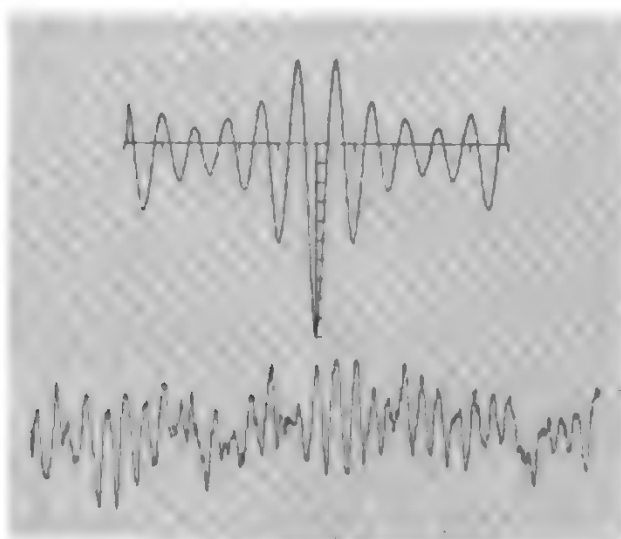


Fig. 10. Autocorrelazione. Autocorrelazione di 3 sec di ritmo alfa. La scala di tempo sul correlogramma è $\pm 0,5$ sec.

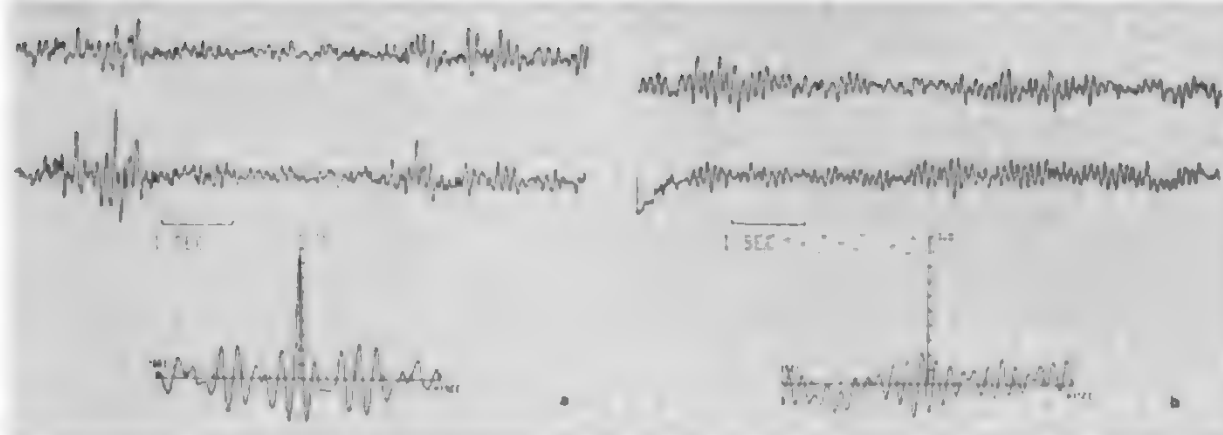


Fig. 11. Cross-correlazione. Due esempi di cross-correlazione tra due EEG che mostrano rispettivamente: a) una alta correlazione al tempo di sfasamento zero; b) una bassa correlazione al tempo di sfasamento zero.

stimoli esterni artificialmente prodotti. È un tipo di analisi diversa da quelle precedentemente esposte e offre quindi risultati non correlati e spesso complementari rispetto alle altre tecniche.

2. *Analisi simultanea di due segnali.* - Queste tecniche sono usate quando è necessario mettere in evidenza le mutue relazioni tra due segnali, potendo questi essere due diverse derivazioni di segnali elettroencefalografici oppure una derivazione elettroencefalografica e un evento elettrico di altra natura.

a) *Analisi della fase.* - Vengono analizzate due curve elettroencefalografiche e quantificate le relazioni di fase tra le onde che compaiono in queste.

È un metodo che permette l'osservazione di piccoli ritardi di tempo e quindi dell'apparente propagazione delle onde cerebrali; tuttavia le relazioni di fase tra le diverse onde sono spesso irregolari anche perché la velocità di propagazione non può ritenersi costante.

b) *Metodi per la registrazione dei potenziali evocati.* - Servono per analizzare simultaneamente un segnale elettroencefalografico e un segnale corrispondente alla stimolazione ed estrarre l'attività elettroencefalografica che ha una relazione di tempo costante con lo stimolo. Un metodo usato è quello in cui si sovrappongono su uno schermo oscillografico le varie curve dell'EEG corrispondenti ad uno stimolo ripetitivo: le risposte aventi la stessa costante di tempo rispetto alla stimolazione saranno registrate negli stessi punti dello schermo e saranno più evidenti. Fotografando lo schermo oscillografico si può avere una registrazione permanente utile per lo studio del fenomeno. Alternativamente si può ottenere mediante un elaboratore digitale una risposta media, in cui in ogni punto dell'onda risultante l'ampiezza è la media delle ampiezze dei punti corrispondenti nelle registrazioni individuali, o si possono usare i metodi di cross-correlazione esposti qui di seguito.

c) *Metodi di cross-correlazione.* - Le tecniche di autocorrelazione precedentemente esposte paragonano la curva elettroencefalografica con un duplicato di essa gradualmente sfasato nel tempo: nella cross-correlazione la procedura è simile, ma si ha in questo caso una interazione tra due diverse curve e ad intervalli periodici si osservano i valori risultanti dalla correlazione delle curve confrontate, cioè si osserva l'andamento del valore assunto dal prodotto integrale delle due onde al variare del valore dello sfasamento. Nel cross-correlogramma generato da questo procedimento sono enfatizzate le componenti che occorrono simultaneamente, o con uno sfasamento costante, in ambedue i segnali (fig. 11). Questi metodi sono anche stati usati come base per metodi matematici più complessi: mediante la trasformata di Fourier del cross-correlogramma si ottiene uno spettro di frequenza in cui sono evidenziate le componenti comuni alle due curve. L'uso più comune di questi metodi riguarda la propagazione dell'attività di base attraverso il cervello, lo studio

della correlazione tra i due emisferi cerebrali e lo studio delle relazioni funzionali tra differenti strutture e parti del cervello.

3. *Analisi simultanea di più di due segnali elettroencefalografici.* - Per l'analisi simultanea di numerose curve elettroencefalografiche, le tecniche sono simili a quelle descritte per l'analisi di due curve; ma in genere è necessaria una semplificazione, omettendo parte dell'informazione allo scopo di ridurre la quantità dei dati da elaborare. Uno degli usi più comuni di tale tipo di analisi riguarda l'osservazione della distribuzione topologica dell'attività cerebrale a riposo come è rilevata nei vari punti del cranio in diverse condizioni (sonno, eccitazione, condizioni patologiche). Si è anche studiata la distribuzione spaziale dei potenziali evocati da stimoli esterni.

Si è infine cercato di esaminare più curve elettroencefalografiche allo scopo di estrarre una opportuna combinazione di parametri che risultasse ben correlata con la normalità o anormalità dell'EEG, per fini diagnostici; ma il problema non è stato ancora risolto completamente.

Bibliografia

- Brazier M. A. B., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1961, Suppl. 20, 1.
 Brazier M. A. B., *The Application of Computers to Electroencephalography*, in Stacy R. W., Waxman B. D. eds., *Computers in Biomedical Research*, 1, 1965, Academic Press, New York, p. 295.
 Burch N. R., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1959, 11, 827.
 Cox J. R., Nolle F. M., Arth R. M., *Digital Analysis of the Electroencephalogram, The Blood Pressure Wave and the Electrocardiogram*, *Proc. I. E. E. E.*, 1972, vol. 60, n. 10.
 Knott J. R., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1953, Suppl. 4, 17.
 Matousek M., *Evaluation of Bioelectrical Data from Brain, Nerve and Muscle*, II - Frequency and Correlation Analysis, in *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1973, vol. 5A.
 Storm van Leeuwen W., Magnus O., *Rev. Neurol.*, 1961, 104, 177.
 Walter D. O., *Evaluation of Bioelectrical Data from Brain, Nerve and Muscle*, I - Digital Processing of Bioelectrical Phenomena, in *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1972, vol. 4B.
 Walter D. O., Brazier M. A. B., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1968, Suppl. 27, 1.

SERGIO MARIOTTI

ELETTROENCEFALOGRAFIA CLINICA

Brevi note di tecnica

Nel capitolo precedente sono stati esposti i metodi generali di derivazione e di registrazione dell'EEG e i relativi problemi, quali gli artefatti, il problema delle terre, etc. (v. sopra: *tecniche di derivazione e di registrazione*).

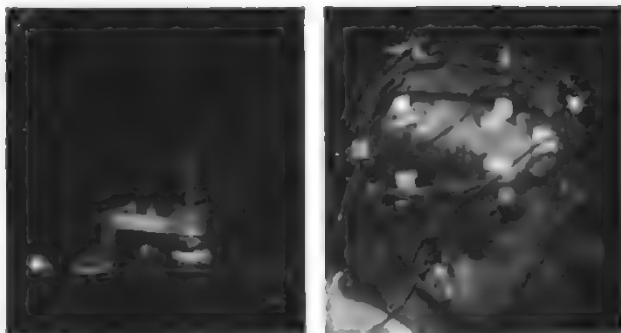


Fig. 12. A sinistra: 3 tipi di elettrodi: a placca, ad ago e a bottone col relativo sostegno. A destra: cuffia porta-elettrodi (a bottone) applicata al capo di un soggetto.

Aggiungiamo qui alcune notizie più strettamente concernenti l'esame elettroencefalografico clinico.

Per un esame elettroencefalografico è necessario, come già si è accennato, registrare simultaneamente un certo numero di tracciati derivati da punti diversi del capo (v. sopra: *tecniche di derivazione e di registrazione*). La registrazione, negli apparecchi per uso clinico, è fatta abitualmente con scrittura diretta a inchiostro. Per una registrazione di routine sono generalmente sufficienti gli apparecchi ad 8 canali; gli apparecchi a 12 o 16 canali consentono di registrare simultaneamente altrettanti tracciati, ognuno dei quali corrisponde a una coppia di elettrodi applicati sul soggetto in esame. Ogni apparecchio consente di poter modificare l'amplificazione e di regolare le risposte sia alle alte che alle basse frequenze.

Gli elettrodi possono essere di foggia diversa; ad ago, a placca o a bottone. Sono generalmente d'argento, opportunamente clorurato, e vengono applicati sulla cute dei diversi punti del capo previamente sgrassata mediante interposizione di un adatto elettrolita (elettrolita in pasta o, più semplicemente, bagno degli elettrodi in soluzione salina al 5%) per assicurare una buona conducibilità (v. sopra). Gli elettrodi vengono tenuti fermi sul cuoio capelluto da una cuffia elastica, oppure fissati con collodio (fig. 12).

Il collocamento degli elettrodi sulla superficie cranica può seguire diversi schemi.

Per una registrazione di routine si applicano generalmente 8-20 elettrodi sulle regioni frontali, precentrali, parietali, temporali e occipitali; in casi particolari, quando si chiede all'esame elettroencefalografico la localizzazione di un focolaio patologico, è necessario situare un maggior numero di elettrodi. La fig. 13 mostra alcune modalità di distribuzione degli elettrodi per una registrazione con 12 elettrodi (fig. 13, A) e per una esplorazione completa con 21 elettrodi (fig. 13, B).

Gli elettrodi vanno collegati all'entrata degli amplificatori. Ciò può essere fatto col metodo unipolare o col metodo bipolare (v. sopra). L'esperienza ha dimostrato che il metodo bipolare è più vantaggioso, soprattutto per la localizzazione di potenziali patologici, ed è perciò preferito dalla maggior parte dei ricercatori e più largamente usato.

Per le diverse derivazioni secondo il metodo bipolare, e le varie combinazioni sullo stesso tracciato, non esiste ancora un sistema standardizzato, quantunque la Federazione internazionale delle Società di E. abbia raccomandato particolari postazioni standard. Nella fig. 14 sono rappresentati alcuni tipi di combinazioni per esplorazioni di routine. Quando poi si debba, per mezzo dell'esame elettroencefalografico, giungere a una diagnosi di sede di un focolaio patologico, la distribuzione degli elettrodi e le derivazioni possono essere adattate caso per caso.

Possono essere adoperati, in singoli casi, elettrodi speciali (nasofaringei, elettrodi sfenoidali ad ago) per esplorare l'attività elettrica di regioni dell'encefalo che sfuggono all'indagine di routine.

Per quanto riguarda la registrazione, le velocità abituali di scorrimento della carta sono di 15 o, preferibilmente, di

30 mm per secondo, l'amplificazione di 1 mm = 10 μ V. Per una registrazione corretta è necessario accertare che la resistenza fra due coppie di elettrodi non superi un certo valore (ca. 5000 ohm) e che l'amplificazione sia identica in ogni circuito, cioè per ogni tracciato.

Un esame elettroencefalografico completo consta di più montaggi; ossia gli elettrodi applicati vengono collegati variamente fra di loro, manovrando opportunamente i relativi comandi di ogni canale dell'apparecchio, o secondo schemi già predisposti quale il sistema dieci-venti illustrato nella fig. 15.

Per eseguire l'esame elettroencefalografico il soggetto deve essere in condizioni di assoluto riposo, in posizione seduta o sdraiata. Non deve essere esposto a stimoli sensoriali, e cioè deve essere tranquillo, ad occhi chiusi, in ambiente silenzioso, e invitato a non concentrare l'attenzione.

Gli stimoli sensoriali, infatti, modificano il tracciato: essi, particolarmente quelli visivi (ad es. l'apertura degli occhi in ambiente illuminato), determinano l'immediata scomparsa delle onde alfa e la loro sostituzione con onde beta; quando il soggetto richiude gli occhi le onde alfa ricompaiono. Tale fenomeno (soprattutto la depressione o la scomparsa delle onde alfa, poiché la comparsa o l'aumento delle piccolissime onde beta non è sempre apprezzabile, almeno nei tracciati ottenuti con oscillografi a registrazione meccanica) è detto *reazione d'arresto* (fig. 16). Se però gli stimoli luminosi sono regolarmente intermittenti, ad es. quando sono ottenuti dalla ripetuta ritmica accensione di una lampada, anziché scomparire le onde alfa possono modificare il loro ritmo adattandolo a quello degli stimoli luminosi. La reazione d'arresto costituisce però la modalità di risposta più tipica e comune dei potenziali cerebrali agli stimoli sensoriali. Gli altri stimoli sensoriali sono assai meno efficaci di quelli visivi.

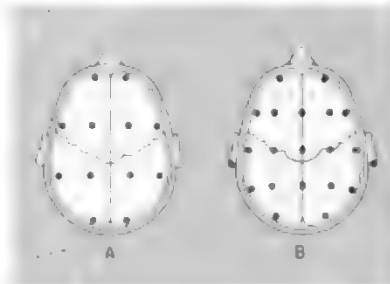


Fig. 13. Distribuzione degli elettrodi per una registrazione di routine con 12 elettrodi (A) e per una esplorazione completa con 21 elettrodi (B).

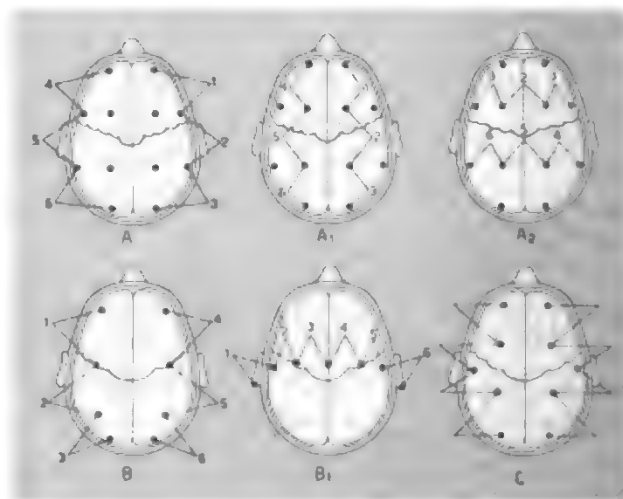


Fig. 14. Diverse modalità di distribuzione degli elettrodi: A, A₁, A₂) 3 combinazioni standard per apparecchio a 6 canali, secondo W. A. Cobb. B, B₁) 2 combinazioni suggerite da H. Jasper per le registrazioni di routine con apparecchio a 6 canali. C) Derivazioni standard secondo Jung.

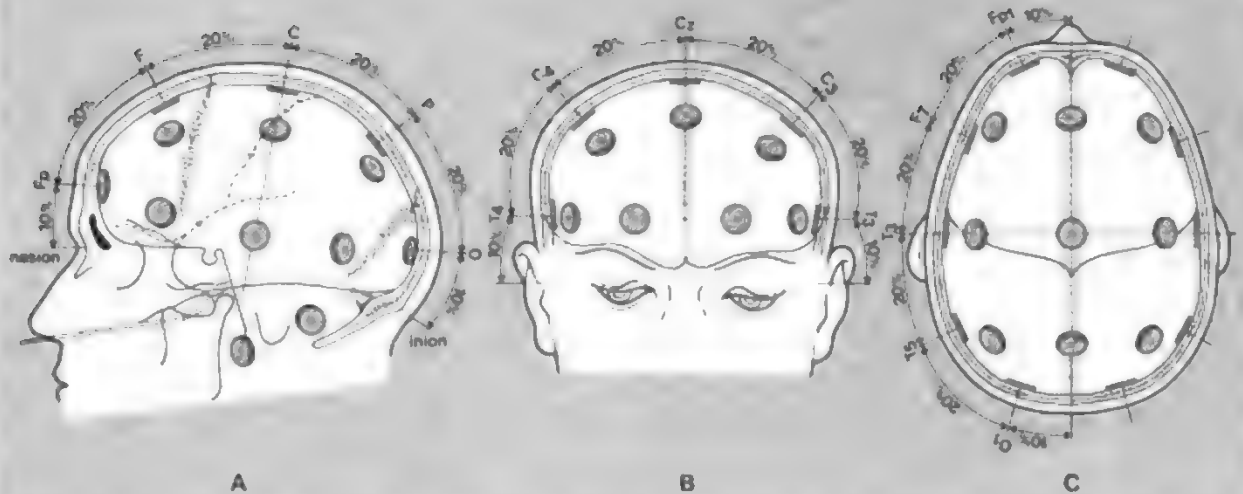


Fig. 15. Disposizione degli elettrodi secondo il sistema dieci-venti. A) Sulla linea mediana, misurata la distanza *nasion-inion*, viene fissato il punto Fp (polo frontale) ad una distanza dal nasion pari al 10% di quella totale. Si determinano quindi nell'ordine le linee di elettrodi frontale (F), centrale (C), parietale (P) e occipitale (O) procedendo dal punto Fp in senso anteroposteriore, lungo la linea mediana, a distanze pari al 20% di quella *nasion-inion* (da cui sistema dieci-venti). B) Sul piano coronario centrale, misurata la distanza tra i punti preauricolari di destra e di sinistra lungo la linea C, si determina la posizione degli elettrodi temporali T₃ e T₄ ad una distanza dai punti preauricolari pari al 10% della totale. L'elettrodo C₂ viene posto a metà di tale distanza. Gli altri elettrodi della linea centrale C₃ e C₄ sono distanziati rispettivamente da T₃-T₄, e da C₂ del 20% della distanza tra i due punti preauricolari. C) La posizione degli elettrodi situati lungo le due linee anteroposteriori passanti per gli elettrodi T₃ e T₄ viene calcolata in modo analogo alle precedenti. Gli elettrodi F₇ ed O₇ vengono posti a distanza dai punti Fp ed O pari al 10% di quella totale tra questi due punti; gli elettrodi F₈ e F₉ a metà della distanza tra T₃ e T₄, rispettivamente, F₇ e O₇. I rimanenti elettrodi mediofrontali e medioparietali vengono quindi collocati lungo le linee F e P, equidistanti da quelli già illustrati. Si determinano in tal modo, compresa una coppia di elettrodi auricolari per la quale due possibili disposizioni sono raffigurate in A, 21 posizioni standard.

Anche certe attività psichiche determinano il medesimo fenomeno: per es., è sufficiente la rappresentazione mentale della luce per far scomparire o attenuare le onde alfa, e lo stesso effetto si ottiene concentrando l'attenzione, per es., per eseguire un calcolo aritmetico (fig. 17).

Durante la registrazione di un tracciato si usa far aprire e chiudere al soggetto gli occhi più volte, appunto per saggiare la reazione di arresto.

Particolari situazioni emotive, poi, possono turbare i potenziali cerebrali: per es., in soggetti molto emotivi, la presentazione di talune tavole del test di Rorschach particolarmente ricche di elementi capaci di provocare uno « shock di colore », o la presentazione di certe tavole del T.A.T. di Murray capaci di suscitare in loro un gioco immaginativo di particolare significato, possono determinare una immediata reazione d'arresto o la comparsa di potenziali rapidi.

Il tracciato può essere alterato da condizioni di ipossia o di ipoglicemia: in questi casi si riscontra un rallentamento del ritmo dei potenziali cerebrali. Può variare anche in rapporto con altri fattori, ad es. in rapporto con il ciclo mestruale, con l'affaticamento. Più caratteristiche e importanti sono le modificazioni dovute all'alcalosi provocata dalla respirazione profonda e ripetuta per vari minuti (iperpnea). Tali modificazioni consistono nella comparsa di onde lente (3 cpsec) sinusoidali di alto voltaggio, prevalenti nelle regioni frontali, e più marcate nei bambini (fig. 18). L'iperpnea può facilitare la comparsa di alterazioni specifiche in epilettici con reperto elettroencefalografico altrimenti negativo.

Nel corso dell'indagine elettroencefalografica, soprattutto nel caso di una sospetta epilessia, si usano delle tecniche cosiddette di attivazione, cioè che favoriscono la comparsa di anomalie elettroencefalografiche. Esse sono la stimolazione luminosa intermittente, realizzata con apparecchi chiamati stroboscopi (lampade che si accendono periodicamente con frequenza variabile, da 5 a 20 lampeggiamenti al sec, e stimolano vivamente le retine attraverso le palpebre chiuse); l'iperpnea volontaria, alla quale poco sopra si è accennato, in genere

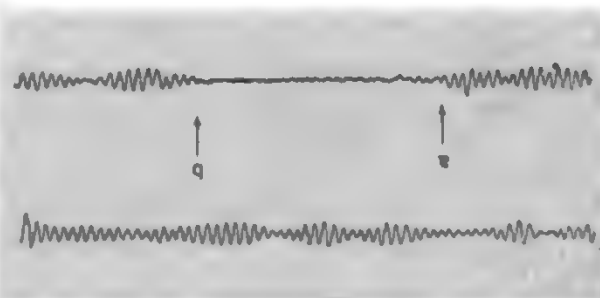


Fig. 16. Reazione d'arresto allo stimolo luminoso: in (a) il soggetto apre gli occhi, in (b) li chiude. (Originale Gozzano).

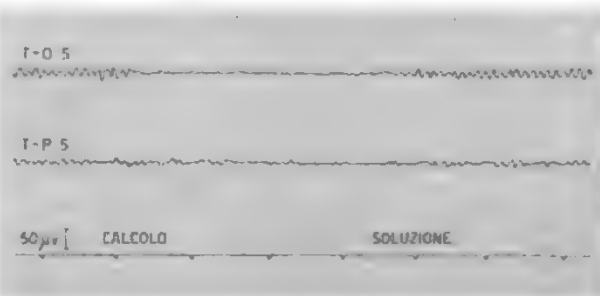


Fig. 17. Reazione d'arresto dell'attività psichica registrata in temporooccipitale sinistra (T-OS) e temporo-parietale sinistra (T-PS): il ritmo alfa scompare quando il soggetto compie mentalmente un calcolo aritmetico, riappare quando è stata trovata la soluzione. (Originale Gozzano).

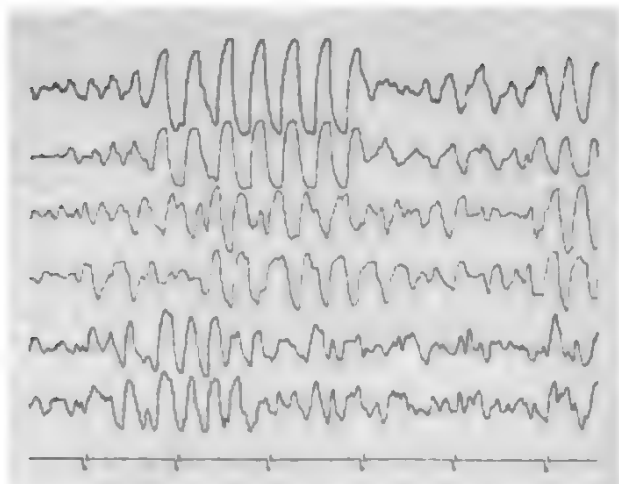


Fig. 18. Ipersincronismi da iperpnea in bambino normale. (Originale Gozzano).

della durata di 3 min, più efficace in soggetti giovani; l'iniezione endovenosa di sostanze convulsivanti (Cardiazol®, Megimide®); il sonno leggero, indotto con barbiturici.

Patologia elettroencefalografica

Le alterazioni anatomiche o funzionali del cervello possono modificare la frequenza, l'ampiezza o la forma dei

potenziali cerebrali. In generale, i potenziali più lenti (onde delta) sono dovuti a modificazioni metaboliche del cervello e sono espressione, oltre che del sonno fisiologico, di condizioni di sofferenza del tessuto nervoso. Essi compaiono in diverse malattie: nei tumori cerebrali, nel coma, nelle encefaliti e meningiti acute, nelle gravi cerebropatie infantili, nei traumi cranici recenti. Meno significativa, invece, è la diminuzione di ampiezza, cioè di voltaggio, quando non vengano modificate anche la frequenza e la forma dei potenziali. Le più comuni modificazioni di forma (fig. 19) sono le *cuspidi o punte (spikes)*, improvvise, brevissime deviazioni di potenziale in forma di aghi o cuspidi isolate o raggruppate, espressione di processi irritativi corticali (focolai epilettici); le *onde lente polimorfe*, frequenti nei tumori encefalici, nell'edema cerebrale, nell'ipertensione endocranica, nelle encefaliti acute; le *onde aguzze (sharp waves)* o *punte lente*, variazioni bifasiche di potenziale, per solito isolate e sporadiche, espressione anch'esse di epilessia; i *complessi punta-onda*, consistenti in una *punta* preceduta o seguita da un'ampia onda lenta, di solito raggruppati in serie, caratteristici del piccolo male epilettico; i *complessi polipunta-onda*, costituiti da due o più punte seguite da un'onda lenta, anche questi presenti negli epilettici.

Epilessia

Costituisce la malattia nella quale l'EEG offre i reperti più caratteristici, sia durante le manifestazioni cliniche accessuali, sia all'infuori di esse.

L'EEG dell'accesso convulsivo è caratterizzato dalla

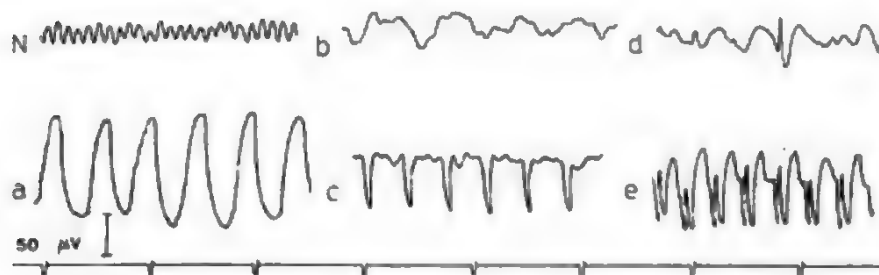


Fig. 19. Principali modificazioni di forma dei potenziali cerebrali. N) Ritmo alfa normale, per confronto. a) Onde lente sinusoidali (ipersincronismo). b) Onde lente polimorfe. c) Onde quadrate o trapezoidi. d) Punta (spikes). e) Complesso punta-onda. (La linea inferiore indica il tempo in sec). (Originale Gozzano).

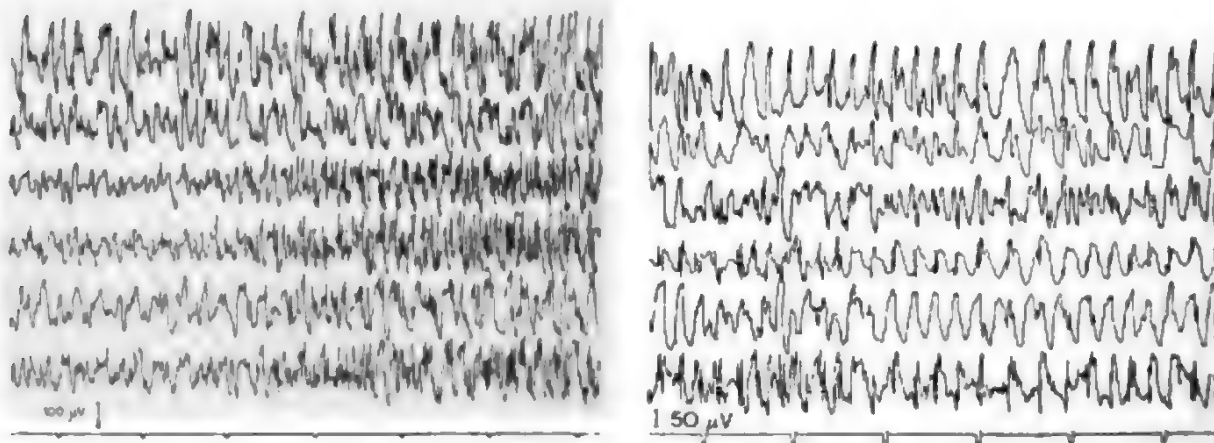


Fig. 20. A sinistra: fase tonica di accesso convulsivo epilettico. A destra: fase clonica di accesso convulsivo epilettico. (Originale Gozzano).

presenza di potenziali frequentissimi e molto ampi. All'inizio della crisi compaiono oscillazioni molto frequenti e irregolari, dapprima di piccolo potenziale, ma che ben presto si fanno più ampie fino a raggiungere ampiezze 10 e più volte maggiori dei potenziali normali. Tale quadro accompagna la fase tonica dell'accesso convulsivo (fig. 20, *a sinistra*). Al sopraggiungere della fase clonica compaiono oscillazioni più lente (3-4 cpsec) e molto ampie, diffuse, sincrone con le clonie muscolari, che si sostituiscono ai potenziali rapidi (fig. 20, *a destra*). Al termine della crisi il tracciato si appiattisce, i potenziali rapidi scompaiono, e durante il coma postconvulsivo il tracciato presenta soltanto ampie onde irregolari di basso potenziale (fig. 21).

L'EEG dell'assenza del cosiddetto *piccolo male* è contrassegnato dalla presenza del caratteristico *complesso punta-onda* consistente in un'onda ampia e lenta (per solito di 1/3 di sec), immediatamente preceduta o seguita da una rapida, breve e ampia oscillazione di potenziale cioè da una «punta». Codesti complessi *punta-onda* si susseguono a volte in treni di più complessi, possono presentarsi in tutte le regioni o soltanto nelle regioni frontali, e durano per tutta la durata della crisi (fig. 22).

Mentre i potenziali rapidi si riscontrano soltanto durante gli accessi convulsivi, i complessi *punta-onda* e le onde quadrate sono meno specifici, potendo riscontrarsi anche in altre forme di epilessia.

All'infuori delle manifestazioni cliniche accessuali l'EEG degli epilettici può presentare alterazioni più o meno caratteristiche, accessuali o permanenti. Le prime costituiscono vere e proprie crisi subliminari: si tratta di episodi bioelettrici, per solito consistenti in scariche improvvise di complessi *punta-onda*, talvolta soltanto di ipersincronismi di 3 cpsec, diffusi o limitati alle regioni anteriori, che non si accompagnano ad alcuna manifestazione clinica (fig. 23). Le alterazioni permanenti consistono in aritmie di diverso aspetto: presenza di un ritmo fondamentale piuttosto lento (5-6 cpsec) oppure irregolare, contenente onde lente frammiste ad onde alfa normali, presenza di improvvise, brusche e brevissime deviazioni di potenziale (*punte*) o *punte lente* per solito limitate ad una sola regione, comparsa di ipersincronismi o di disritmie di altro genere. Codeste alterazioni permanenti non sono specifiche né costanti, ma acquistano valore diagnostico se accompagnate da alterazioni accessuali.

Le alterazioni bioelettriche subliminari possono essere anche provocate o facilitate dalle prove di attivazione, aumentando così il valore diagnostico dell'EEG (v. sopra). Durante la iperpnèa spesso compaiono, anche in epilettici con manifestazioni cliniche molto distanziate e senza alterazioni elettroencefalografiche spontanee, ipersincronismi parossistici o vere crisi subliminari per solito sotto forma di scariche di complessi *punta-onda*. Dati utili possono dare anche l'iniezione endovenosa lenta di Cardiazol® e le stimolazioni luminose intermittenti. Nei bambini le disritmie epilettiche compaiono con facilità durante il sonno.

L'EEG costituisce il mezzo d'indagine più prezioso per la diagnosi di epilessia, e può essere di notevole utilità anche per il controllo delle condizioni biologiche del malato durante le cure (v. EPILESSIA).

Tumori cerebrali

L'EEG dei tumori cerebrali è caratterizzato dalla presenza di onde lente e ampie (onde delta), le quali possono essere dovute sia alla sofferenza del tessuto compresso dal tumore, sia all'ipertensione endocranica (v. anche: ENDOCRANICI TUMORI).

Per la diagnosi elettroencefalografica di sede dei tumori

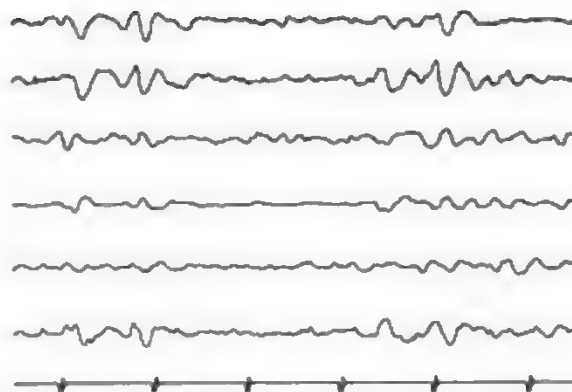


Fig. 21. Coma postconvulsivo. (Originale Gozzano).

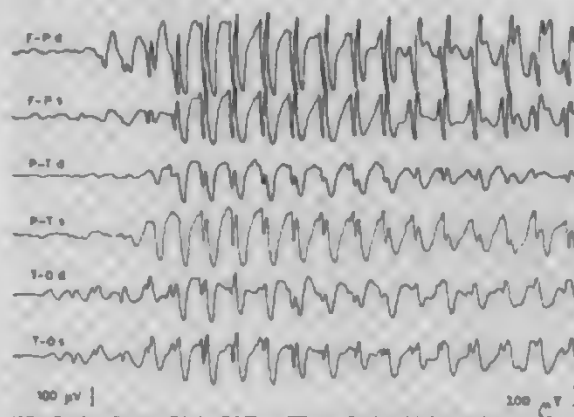


Fig. 22. Complessi punta-onda del piccolo male epilettico. (Originale Gozzano).

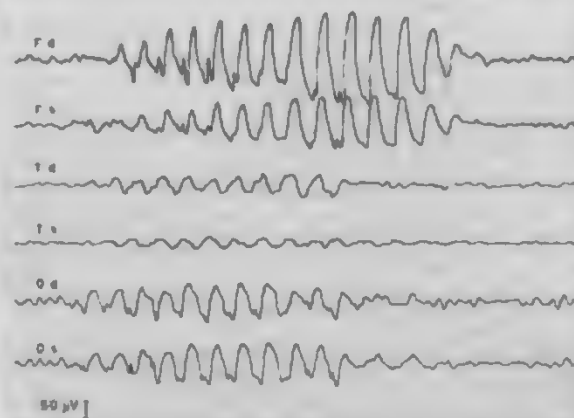


Fig. 23. Breve episodio epilettico subclinico spontaneo. (Originale Gozzano).

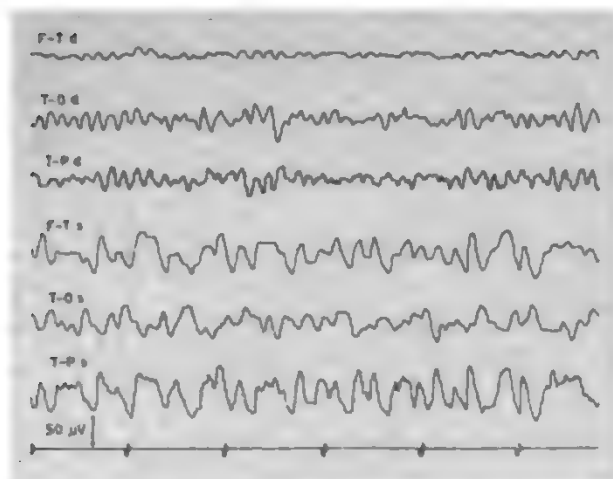


Fig. 24. Tumore frontale sinistro. Onde delta polimorfe in tutto l'emisfero sinistro. (Originale Gozzano).

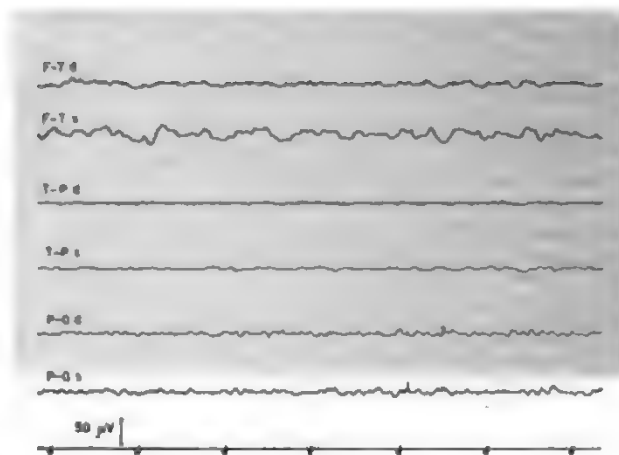


Fig. 25. Tumore frontale sinistro. Onde lente nella sola sede del tumore. (Originale Gozzano).

cerebrali si possono seguire due principi fondamentali: la constatazione della presenza, in un'area circoscritta, di caratteristiche differenti da quelle registrate in tutte le altre regioni, e la constatazione di un'inversione di polarità dei potenziali lenti fra due derivazioni vicine aventi un elettrodo in comune. Spesso le onde lente sono presenti in tutte le derivazioni di un emisfero, mentre mancano, o sono assai meno numerose e ampie, nell'altro emisfero (fig. 24). In questo caso la presenza delle onde lente, o la loro maggiore ampiezza, denuncia l'emisfero in cui è situato il tumore. Altre volte le onde lente si riscontrano soltanto in una derivazione, mentre in tutte le altre il tracciato ha aspetto pressoché normale: in questo caso il tumore è situato nelle vicinanze dell'uno o dell'altro degli elettrodi dai quali il tracciato è derivato (fig. 25). Significato localizzatore più preciso assume la presenza di una area di silenzio elettrico, cioè di assenza di attività elettrica registrabile.

Quando le onde lente sono presenti in tutte le derivazioni, o in tutto un emisfero, per la localizzazione precisa del focolaio tumorale può essere utilizzato il criterio dell'*opposizione di fase*, basato sul seguente principio.

Le oscillazioni di potenziale generate da un focolaio tendono a propagarsi in tutte le direzioni entro un ambito più o meno ampio e lungo linee di gradienti che vanno diminuendo a mano a mano che ci si allontana dal focolaio; se vengono derivate da punti esattamente simmetrici rispetto al focolaio, esse avranno forma e ampiezza uguali, ma polarità opposta. Per localizzare, mediante l'esame elettroencefalografico, il focolaio di origine di potenziali patologici (nel caso particolare, di potenziali tumorali), dobbiamo quindi cercare un punto rispetto al quale i potenziali derivati dalle regioni vicine presentano polarità opposta, cioè si trovano in opposizione di fase. Per far ciò occorre naturalmente esplorare sistematicamente diverse regioni cerebrali registrando simultaneamente i vari tracciati. Gli elettrodi vengono disposti in catena, cioè lungo linee continue, ad es. lungo la linea fronto-parieto-occipitale, a uguale distanza l'uno dall'altro, e si collegano fra di loro in modo che ciascuno di essi corrisponda al polo positivo di un oscillografo e al polo negativo dell'oscillografo successivo. Se il focolaio patologico è situato lungo la linea esplorata o nelle sue vicinanze, la registrazione simultanea dei tracciati ottenuti dalle diverse coppie di elettrodi permette d'individuare un punto nel quale le oscillazioni di potenziale originate dal focolaio appaiono invertite rispetto a quelle originate dai punti vicini (fig. 26). Ripetendo le registrazioni su punti sempre più ravvicinati e lungo linee perpendicolari alla pre-

cedente, si può giungere ad una localizzazione anche molto precisa del focolaio.

Non tutti i tumori cerebrali sono localizzabili mediante l'esame elettroencefalografico. Non lo sono, ad es., i tumori della fossa cranica posteriore, il cui tracciato può essere del tutto normale o mostrare soltanto i segni generici dell'ipertensione. Quasi tutti i tumori corticali o sottocorticali degli emisferi, invece, sono localizzabili con questo mezzo, ad eccezione dei meningiomi parasagittali. Quanto ai tumori centrali profondi (tumori del III ventricolo o dei nuclei della base), la loro presenza può essere svelata dalla constatazione di onde sinusoidali meno lente delle onde delta (onde theta di 4-7 cpsec) coesistenti con onde delta.

Va infine ricordato che, per l'esplorazione delle regioni profonde (pavimento diencefalico, faccia sfenoidale del lobo temporale), si possono utilizzare, come già si è detto, particolari elettrodi: ad es., faringei (che, attraverso le narici, vengono portati a contatto con la parete superiore della faringe), o auricolari (a contatto con la membrana del timpano).

Processi circolatori, infiammatori, degenerativi o di altra natura

Se l'epilessia e i tumori cerebrali sono il campo nel quale l'e. si è dimostrata un sussidio diagnostico prezioso, anche in altre affezioni essa può offrire informazioni di notevole utilità.

Nei traumi cranici si osserva, di solito, subito dopo il trauma e nelle prime ore successive ad esso, la scomparsa apparente di ogni attività elettrica corticale o la scomparsa del normale ritmo alfa, che viene sostituito da ampie e lente onde irregolari. Nei giorni successivi le alterazioni tendono ad attenuarsi, le onde alfa ricompaiono, sebbene più lente di quelle normali, e si apprezza generalmente una regione nella quale le alterazioni appaiono più gravi che nelle rimanenti parti. Se il trauma ha causato all'encefalo danni di particolare gravità, le alterazioni del tracciato elettroencefalografico possono diventare permanenti; altrimenti, dopo un certo tempo, il tracciato riprende i caratteri normali.

Potenziali lenti, per solito irregolari e ampi, ma talvolta anche con i caratteri dell'ipersincronismo, si osservano inoltre nelle meningiti acute e soprattutto nelle encefaliti.

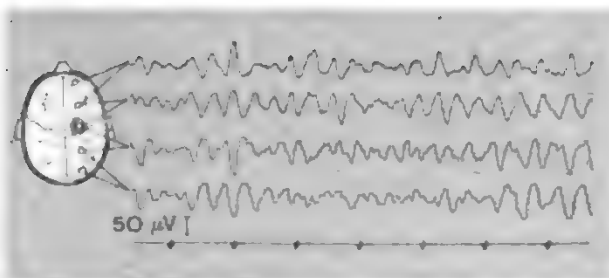


Fig. 26. Tumore profondo della regione centrale destra. Opposizione di fase tra i potenziali lenti derivati dalle coppie di elettrodi precentrale-centrale e centrale-postcentrale (2^a e 3^a curva). (Originale Gozzano).

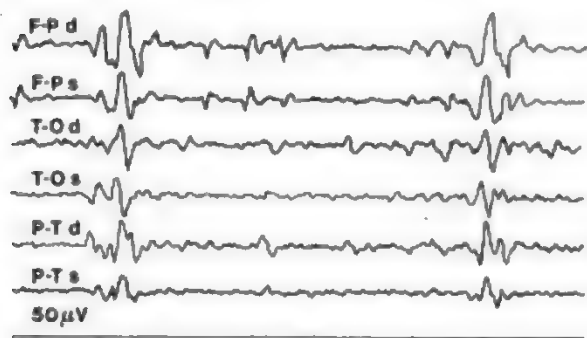


Fig. 27. Encefalite sclerosante subacuta. Caratteristici gruppi di potenziali lenti ed elevati, seguiti da brevi tratti di silenzio elettrico. (Originale Gozzano).

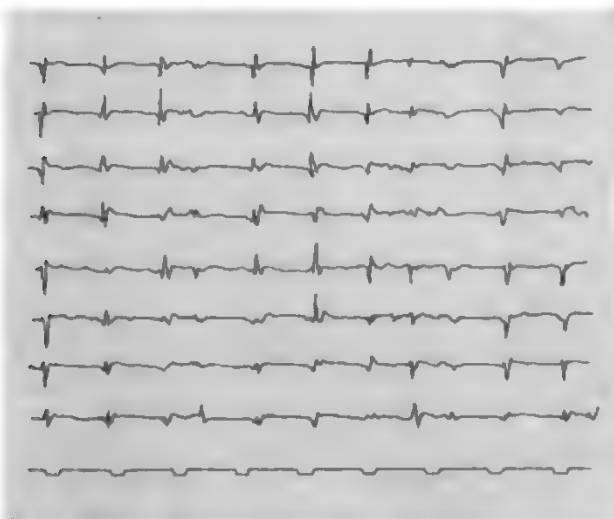


Fig. 28. Pseudosclerosi di Jakob-Creutzfeldt. Caratteristico reperto elettroencefalografico. (Originale Gozzano).

Nella malattia di Schilder il quadro elettroencefalografico mostra la presenza di ampie onde lente irregolari, talora anche scariche di potenziali epilettici. Reperti incostanti, e comunque non caratteristici, si trovano nella paralisi progressiva, nelle demenze senili, nell'arteriosclerosi cerebrale, persino nei vecchi focolai di rammollimento

profondo. Nell'ematoma sottodurale e intracerebrale, invece, la presenza di una regione nella quale i potenziali sono più lenti e irregolari che nelle rimanenti parti, o in corrispondenza della quale si osserva un'inversione di fase dei potenziali, analoga a quella di cui si è detto a proposito dei tumori, può essere un indice prezioso per la diagnosi di sede dell'ematoma.

Caratteristico è il reperto elettroencefalografico della narcolessia, in cui le crisi sono contrassegnate da un'improvvisa sostituzione del ritmo alfa con le onde delta, cioè dalla comparsa di un quadro analogo a quello del sonno fisiologico, dal quale differisce unicamente per il suo istituirsi improvviso. Nella picnolessia, invece, si vedono comparire improvvisamente tipici episodi di complessi punta-onda del tutto uguali a quelli del piccolo male epilettico, oppure episodi di ipersincronismi lenti. In taluni casi queste manifestazioni parossistiche compaiono con la chiusura degli occhi e s'iniziano nelle regioni occipitali.

Altrettanto caratteristico, ed importante ai fini diagnostici, è il reperto elettroencefalografico dell'encefalite sclerosante subacuta di Van Bogaert: esso consiste nella comparsa regolarmente periodica, ogni 5-15 sec, di complessi di 2-3 onde, di solito piuttosto lente, di alto potenziale, talvolta seguiti da una fase di pochi secondi di silenzio elettrico (fig. 27). Reperto analogo (regolare successione periodica di onde bifasiche di alto voltaggio sincrona in tutte le aree encefaliche) si riscontra, secondo Alemà, in una forma particolare di sclerosi cerebrale diffusa: la pseudosclerosi spastica di Jakob-Creutzfeldt (fig. 28).

Nelle malattie psichiatriche l'EEG non offre risultati di particolare importanza pratica. Sono state tuttavia registrate alterazioni consistenti generalmente in irregolarità del ritmo, nella presenza di qualche rara onda lenta o nella particolare ricchezza di potenziali rapidi, nella schizofrenia o nella psicosi maniaco-depressiva, e talvolta la comparsa improvvisa di alterazioni parossistiche in certe forme di catatonìa. Nelle psicosi acute confusionali il quadro elettroencefalografico non ha caratteri costanti: nei casi più tipici e particolarmente gravi si osserva una graduale riduzione delle onde alfa, che si fanno sempre meno regolari finché vengono sostituite completamente da onde delta ampie e irregolari, eventualmente con onde rapide di piccolo potenziale (onde beta) ad esse sovrapposte. In questa fase della malattia manca la reazione d'arresto agli stimoli sensoriali. Nei casi che volgono a guarigione il tracciato elettroencefalografico poco per volta riprende l'aspetto normale.

V. anche: ENCEFALICI ASCESSI; ENCEFALITI; ENCEFALOPATIE VASCOLARI; ENDOCRANICI TUMORI; EPILESSIA.

Bibliografia

- Bremer F., *L'activité électrique de l'écorce cérébrale*, 1938, Hermann, Paris.
 Cohn R., *Clinical Electroencephalography*, 1949, McGraw-Hill, New York.
 Gibbs F. A., Gibbs E. L., *Atlas of Electroencephalography*, 1941, Cummings, Cambridge, Mass.
 Gozzano M., Colombati S., *Guida pratica all'esame elettroencefalografico*, 1951, Rosenberg, Torino.
 Kornmüller A. E., *Klinische Elektroencephalographie*, 1947, Thieme, Leipzig.
 Laget P., Salbreux R., *Atlas d'électroencephalographie enfantine*, 1967, Masson, Paris.
 Perris C., *L'elettroencefalografia clinica*, 1957, Omnia Med., Pisa.
 Schwab R. S., *Electroencephalography in Clinical Practice*, 1951, Saunders, Philadelphia.
 Strauss H., Ostow M., Greenstein L., *Diagnostic Electroencephalography*, 1952, Grune & Stratton, New York.
 Walter W. G., Hill D. et al., *Electroencephalography. Symposium on its Various Aspects*, 1950, MacDonald, London.

MARIO GOZZANO

ELETTROENCEFALOGRAFIA NEL BAMBINO

Il comportamento dell'EEG nel corso dell'età, dalla nascita fino all'adolescenza, dimostra delle modificazioni che permettono di valutare l'evoluzione del processo di maturazione dell'attività bioelettrica cerebrale che inizia negli ultimi mesi fetali per completarsi nell'età pubere. La variabilità individuale del processo maturativo, la frequente incidenza specie nel bambino della prima infanzia di artefatti da suzione, da movimento, da pianto, da singulto, etc., richiedono una specifica competenza da parte dell'esaminatore per l'interpretazione dell'EEG in età pediatrica, soprattutto per quanto riguarda il giudizio di normalità. I criteri che si adoperano per valutare il grado di maturazione dell'elettrogenesi si basano sulla dominanza delle bande di frequenza nelle derivazioni posteriori che con l'età si spostano in ordine successivo dalle onde delta, alle theta ■ alle alfa.

EEG nella veglia

Nato pretermine. - Le ricerche della Dreyfus-Brisac e coll. hanno dimostrato l'esistenza di attività bioelettrica cerebrale a partire dal quinto mese fetale, in cui si registrano onde sub-delta intermittenti, con sovrapposta attività a 5 cpsec e 8-10 cpsec, di scarsa ampiezza, asincrone, intervallate da tratti appiattiti. Nel sesto mese i complessi delta intermittenti appaiono più accentuati e sincroni sullo stesso emisfero; nel settimo mese si osserva un aumento dell'interdipendenza emisferica e si registrano onde ampie polimorfe a 1 cpsec con sovrapposta attività rapida a 10-14 cpsec, di ampiezza sui 20 μ V.

Attualmente si è dimostrata la correlazione tra attività bioelettrica cerebrale ed età concezionale, mentre fattori meno importanti risultano il peso alla nascita e l'età valutata in giorni dalla nascita (fig. 29).

I tracciati registrati nella veglia e nelle varie fasi del sonno (v. sotto) dimostrano quadri tipici in rapporto all'età concezionale. Il nato alla 30^a settimana, ad es., presenta nelle settimane successive un'evoluzione maturativa del quadro elettroencefalografico corrispondente a quella che si riscontra, nel caso di gravidanza di normale durata, prima nel feto e poi nel neonato a termine nelle stesse settimane di età concezionale.

Neonato ■ termine. - Fino al secondo mese l'EEG è caratterizzato da attività di tipo delta e theta, polimorfa, di scarsa ampiezza, generalizzata, asincrona, sui 20-50 μ V, intervallata da tratti appiattiti.

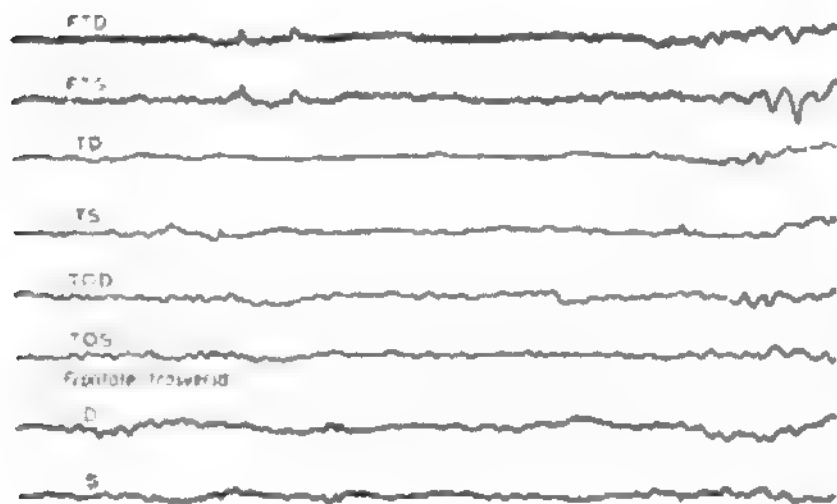


Fig. 29. Prematuro settimano, età 2 giorni, peso g 1450. EEG molto appiattito con presenza di attività sui 5 cpsec nelle regioni posteriori. (Originale Imperato e Landucci).

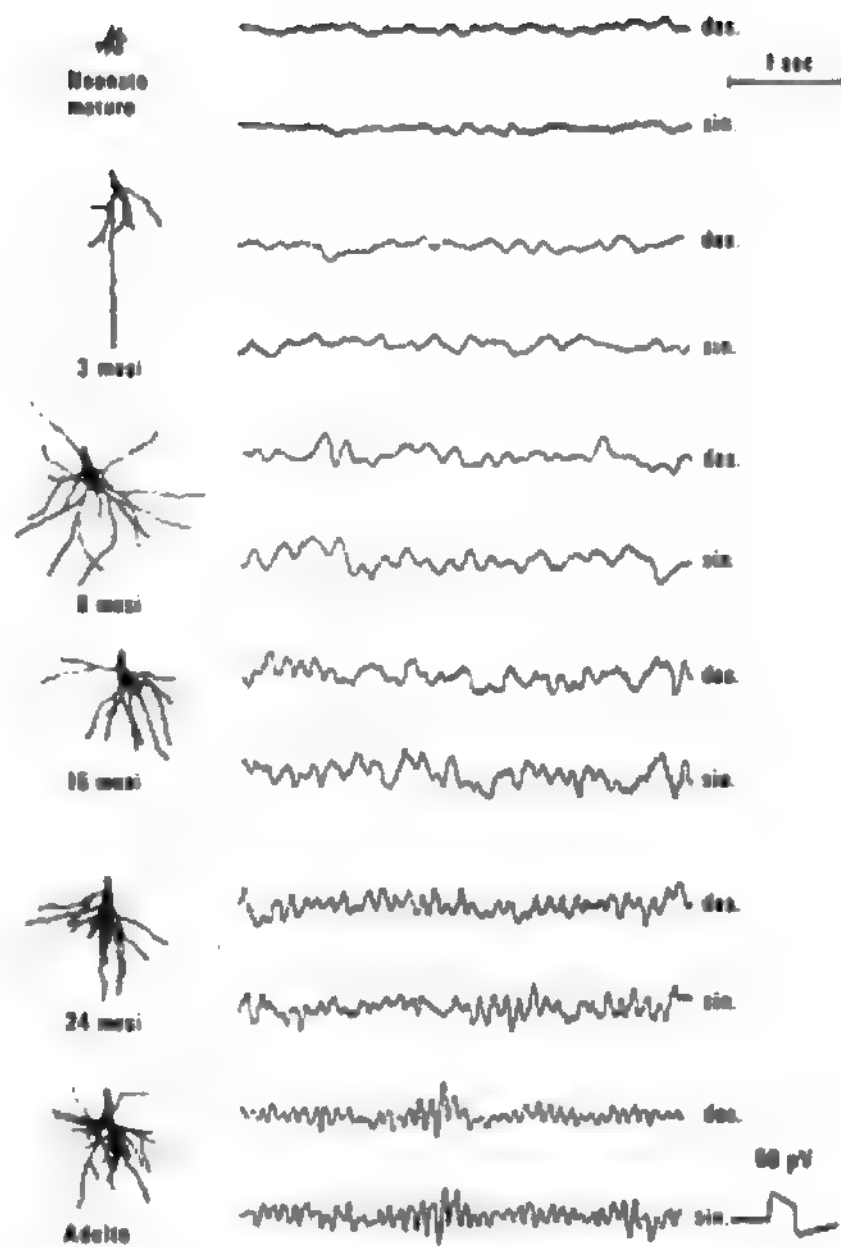


Fig. 30. Maturazione anatomica e bioelettrica del cervello. Contemporaneamente alla gemmazione dei dendriti si sviluppa, con crescente frequenza, l'attività bioelettrica ritmica del cervello. Lato sinistro della figura: cellule piramidali dell'ippocampo rappresentate schematicamente. Lato destro della figura: tracciati della derivazione temporo-occipitale dell'EEG di un bambino in stato di veglia. (Da G. Joppich e F. J. Schulte).

Nei nati di basso peso, i quadri elettroencefalografici dimostrano un ritardo maturativo che oggi viene considerato in rapporto allo stato di denutrizione fetale, non essendo più accettabile il concetto che la maturazione del S.N.C. non sia correlata allo stato nutrizionale del feto.

Lattante dal 3° al 12° mese. - Sulle derivazioni centrali e posteriori compare attività delta sui 50-100 μ V a 2-3,5 cpsec alternata a quella theta e ad un accenno di alfa. Nel corso del secondo semestre compare attività dominante theta che con l'età passa dalla banda più lenta (4-5 cpsec) a quella più rapida (5-7 cpsec).

Bambino dai 2 ai 5 anni. - In questa età l'attività dominante è di tipo theta, compare sulle derivazioni posteriori, di frequenza dai 5 ai 7 cpsec, abbastanza stabile, alternata all'attività alfa che cresce con l'età sino a divenire dominante.

L'evoluzione maturativa dell'EEG dipende dai processi di ramificazione dendritica e dalla formazione di sinapsi intracorticali assodendritiche. Secondo l'opinione corrente la trasmissione di impulsi da un neurone all'altro è resa possibile dai processi metabolici nella oligodendroglia. L'EEG, secondo Caspers, Purpura e altri, rappresenta la somma algebrica di tutti i potenziali sinaptici nella struttura dendritica della corteccia (fig. 30).

EEG nel sonno

A partire dal 1950 hanno avuto inizio ricerche sistematiche nei differenti stadi del sonno nel neonato ad opera di Dreyfus-Brisac, Fischgold e coll., ricerche in seguito estese e confermate anche da altre scuole, in Italia (Canova e Cossandi) e in altri paesi. Nei nati di età concezionale inferiore alle 26 settimane non è possibile riconoscere differenze tra lo stato di veglia e i diversi stadi del sonno. A 30 settimane il quadro elettroencefalografico indagato con metodo poligrafico nelle varie fasi del sonno presenta nel sonno attivo onde ampie e lente di tipo delta con sovrapposta attività rapida di scarsa ampiezza. Con l'aumentare dell'età concezionale scompare l'attività lenta, per cui i nati alla 38^a-40^a settimana dimostrano attività continua a 5-8 cpsec. A partire dalla 48^a-52^a settimana di età concezionale, nel sonno si registra attività sui 3-6 cpsec.

Nel sonno tranquillo l'attività appare discontinua sino alla 42^a settimana: alla 32^a settimana l'EEG dimostra fasi appiattite su cui si iscrivono scariche cicliche ogni 10-15 cpsec di attività ampia dell'ordine delle theta o delle delta con sovrapposta attività rapida di scarsa ampiezza.

Dalla 36^a alla 40^a settimana l'EEG acquista l'aspetto del tracciato alternante secondo la dizione della Dreyfus-Brisac, tracciato che dimostra aumento di ampiezza dei tratti appiattiti e riduzione di ampiezza delle scariche. Alla 50^a settimana, cioè 10 settimane dopo la nascita a termine, nell'EEG si riconoscono i fusi di attività rapida a 10-14 cpsec che insorgono in un'attività di fondo continua theta-delta.

Nei gravi stati di sofferenza cerebrale scompare ogni ciclicità nel sonno, e il comportamento è quello caratteristico del pretermine grave.

Stadi del sonno. - Dal punto di vista elettroencefalografico, al di là dell'età neonatale si possono distinguere: lo stadio A, sonnolenza; lo stadio B, addormentamento; lo stadio C, sonno leggero; lo stadio D, sonno di profondità media; lo stadio E, sonno profondo; la fase paradossa.

Nello stadio di *sonnolenza* si osserva un rallentamento della frequenza del ritmo di fondo che nel bambino più piccolo si associa ad aumento di ampiezza e alla scomparsa d'artefatti; nel bambino delle età successive si assiste al dissolvimento del ritmo di fondo e alla comparsa di scariche di onde lente (ritmi di addormentamento). Nella fase di *addormentamento* nel

bambino piccolo si registra con una certa frequenza attività rapida generalizzata; nel bambino di età scolare attività theta di scarsa ampiezza. Alla fine di questo stadio caratteristici sono i potenziali aguzzi al vertice (*bitemporal humps, vertex sharp waves*) che si osservano a partire dall'età del lattante fino alla prima età scolare. Nel successivo stadio di *sonno leggero* caratteristici sono i fusi della frequenza di 14 cpsec che dopo il primo anno di vita compaiono bilateralmente sulle proiezioni anteriori. Nello *stadio D* prevale attività delta polimorfa; nello *stadio E* attività delta ampia a 1 cpsec; nella *fase paradossa REM (rapid eyes' movements)* tanto nel bambino dell'età scolare come nell'adulto, si registra attività appiattita su cui si iscrivono ritmi alfa e beta, mentre nel bambino più piccolo si registrano attività theta diffusa e onde delta fronto-temporali. Al risveglio l'EEG è simile a quello dello stadio B con graduale ricomparsa dell'attività di fondo della veglia.

Particolarmente interessante si è rivelato negli ultimi anni lo studio del sonno in età neonatale distinto nelle fasi di sonno attivo (REM: con rapidi movimenti degli occhi) e quieto (NREM: senza movimento degli occhi). Nel pretermine grave non è possibile distinguere queste fasi del sonno; il primo a organizzarsi è il sonno attivo, successivamente si organizza il sonno quieto, che nel corso dello sviluppo postnatale va incontro a progressivo aumento. L'analisi del comportamento del sonno nel neonato si è dimostrata un mezzo prezioso di valutazione della maturazione del S.N.C. in quanto dalla 26^a alla 53^a settimana di età concezionale si osserva l'organizzazione del sonno REM e NREM: solo nelle ultime settimane prima del termine il neonato è capace di mantenere un sonno tranquillo con tutte le sue caratteristiche (respirazione regolare, pulsazioni cardiache regolari, assenza di movimenti corporali o oculari, attività tonica dei muscoli sottomentonieri).

In rare condizioni patologiche il neonato perde la sua capacità di mantenere il sonno quieto con tutti i suoi parametri per il periodo normale di 10-15 min.

EEG nell'iperpnea e nella fotostimolazione

È da considerarsi patologica nell'iperpnea la comparsa di potenziali anomali sotto forma di complessi punta-onda, punte e onde ritmiche, onde aguzze focali.

La fotostimolazione intermittente (FLI) a mezzo di stroboscopo elettronico nella maggior parte degli individui può provocare un ritmo modulato della frequenza, detto effetto di sincronizzazione, nelle regioni occipitali con estensione verso le temporali o parietali posteriori.

In ca. il 5-10% dei bambini in età scolare la FLI provoca la comparsa di onde delta singole o gruppi della ritmici. In caso di fotosensibilità anomala si osserva la comparsa di parossismi punta-onda generalizzati.

Elettroencefalografia clinica

Convulsioni neonatali

Le indagini sul comportamento elettroencefalografico in età neonatale durante una crisi convulsiva hanno messo in evidenza la presenza di potenziali anomali generalmente solo dopo la 36^a settimana di gestazione. La registrazione delle crisi dimostra nella prima settimana di vita una lateralizzazione emisferica mentre la tendenza alla diffusione controlaterale si manifesta nel corso delle settimane successive. La crisi s'inizia con attività di fondo ampia, inizialmente rapida e poi lenta, con comparsa di punte ritmiche (fase tonica) seguite da complessi punta-onda lenti intervallati da tratti appiattiti (fase clonica). Nel periodo intercritico il reperto è variabile, ma si possono riconoscere, accanto a tracciati normali, alterazioni sotto forma di: asimmetrie, per lo più dovute a lesioni organiche, ipersincronismi, punte plurifocali, iperattività o depressione dell'attività di fondo. Particolarmente grave dal punto di vista prognostico è il reperto di EEG inattivi. Il valore da attribuire alle anomalie elettroencefalografiche deriva dalle ricerche catamnestiche: in genere la maggior



Fig. 31. Sviluppo dell'attività bioelettrica cerebrale nel sonno dalla 28^a alla 52^a settimana di età dal concepimento. I tracciati riprodotti sono estratti da derivazioni poligrafiche (per la descrizione v. testo). (Da G. Joppich e F. J. Schulte).

parte degli AA. concorda almeno sul punto che un EEG molto alterato comporta una prognosi seria, quale insufficienza mentale, paralisi cerebrale, epilessia. Alterazioni focali transitorie possono invece derivare da turbe metaboliche che non comportano un danno strutturale permanente; né d'altra parte è possibile riconoscere la topografia di una lesione attraverso il comportamento focale dell'EEG nel bambino, perché i *foci* tendono a migrare da un emisfero all'altro e da una regione all'altra dello stesso emisfero. Così, per stabilire una correlazione tra lesione focale corticale e *focus*, rilevabile all'EEG, si richiede un'osservazione di parecchi anni. V. anche: CONVULSIONI, *convulsioni del bambino* (IV, 1035).

Convulsioni febbrili

L'EEG è stato raramente registrato nel corso dell'accesso, ma le osservazioni riportate in letteratura concordano nel riferire che le alterazioni corrispondono a quelle che si registrano in un attacco di grande male dimostrando in successione scariche di punta bilaterali, di complessi punta-onda e di ipersincronismi lenti. Gastaut in una bambina in cui aveva indotto la comparsa di una crisi, provocata artificialmente con ipertermia, ha riscontrato all'EEG una scarica bilaterale sincrona e simmetrica di onde sinusoidali di frequenza progressivamente più lenta, associate a ritmi più rapidi per cui assumevano l'aspetto di complessi punta-onda. Trascorso il periodo critico, l'EEG dimostrava un rallentamento con attività da 1 a 3 cps.

A distanza dell'accesso l'EEG può risultare nella norma, oppure dimostrare anomalie funzionali come *foci* di punta al vertice, onde lente posteriori oppure alterazioni di tipo epilettico sotto forma di parossismi, di scariche di complessi punta-onda atipici e tipici, di *foci* di punta.

Sul valore diagnostico e prognostico delle alterazioni elettroencefalografiche nelle convulsioni febbrili i dati dei numerosi AA. che se ne sono interessati sono discordanti: per notizie dettagliate rimandiamo alle pubblicazioni di Lennox e Buchtal, Tallandier e coll., Foix, Millichap. V. anche: CONVULSIONI (IV, 1040).

L'indagine elettroencefalografica riveste comunque notevole interesse: è consigliabile eseguire un primo tracciato ad una settimana di distanza dall'accesso per escludere la presenza di *foci* di onde lente, nel caso di sospetto di un ascesso, o di attività rapida generalizzata nel sospetto di intossicazione da farmaci. Sarà poi necessario un secondo tracciato a distanza nella veglia e nel sonno per evidenziare possibili alterazioni preesistenti o successive alla convulsione.

Il reperto di alterazioni parossistiche di tipo epilettico farà ipotizzare la comparsa di successive convulsioni, anche non febbrili; un EEG normale non esclude la comparsa di un'epilessia a distanza di mesi o anni.

Epilessia

1. *Epilessia nella prima infanzia.* - Le alterazioni che si rinvenivano all'EEG appaiono relative all'età (fig. 32). Nella prima infanzia si riscontrano con particolare frequenza nel grande male: scariche parossistiche lente; punte seguite da una componente lenta, che assumono l'aspetto di complessi atipici punta-onda; eccesso di attività rapida ampia, di tipo irritativo; *foci* di *sharp waves* o di punta nelle regioni posteriori, specie in quelle temporo-occipitali. La fotostimolazione dà un'attivazione in rari casi al disotto dei 3 anni (3,51% nelle nostre osservazioni).

a) *Ipsaritmia.* - Il termine di ipsaritmia è stato introdotto da Gibbs e Gibbs nel 1952 per classificare le anomalie elettroencefalografiche che si riscontrano nei bambini affetti da epilessia mioclonica dell'infanzia. (Quando l'ipsaritmia si associa agli spasmi in flessione [fig. 33]

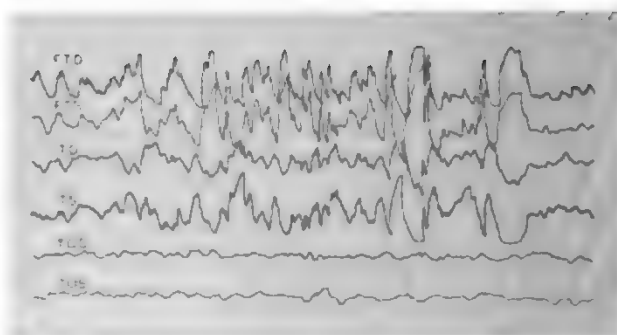


Fig. 32. Neonata di 7 giorni. Parto distocico strumentale con frattura parietale destra. Sindrome convulsiva. Scariche di potenziali epilettici di notevole ampiezza. (Originale Imperato e Landucci).

si ha il quadro clinico della sindrome di West [v. CONVULSIONI, IV, 1047]).

Gli AA. descrivono l'ipsaritmia come un quadro anomalo costituito da punte lente ed onde di notevole ampiezza diffuse su tutte le aree corticali e che variano di momento in momento per durata e localizzazione, per cui danno l'impressione di una pressoché totale disorganizzazione della regolazione del voltaggio corticale. Gli stessi AA. hanno stabilito che la scarica elettroencefalografica che si registra in immediato rapporto con lo spasmo è costituita da attività rapida e da punte di alto voltaggio. Le scariche ipsaritmiche dominano il quadro durante tutta la registrazione oppure possono essere intervallate da pause più o meno lunghe. Nel sonno le scariche tendono ad una sincronia bilaterale. L'ipsaritmia compare nel bambino della prima infanzia iniziando dal 4 al 7 mese di vita ed è riferibile ad una serie di condizioni che includono: turbe metaboliche, quali fenilchetonuria, malattia da sciropo d'acero, iperornitinemia, piridossinodipendenza, ipoglicemia leucinosensibile, gangliosidosi (GM₂) o malattia di Tay Sachs; inoltre, anomalie congenite: sclerosi tuberose, microgria, sindrome di Down, sindrome di Sturge-Weber, agenesia di una parte del cervello; encefalopatie acquisite: ipossica, ischemica, traumatica (ad es. ematoma subdurale), ipoglicemica, infettiva (encefalite virale); da immunizzazione con vaccini. Il quadro di ipsaritmia nei soggetti sottoposti a terapia ormonale (ACTH, cortisonici) dimostra per lo più una notevole riduzione del voltaggio di tutti gli elementi elettroencefalografici per cui il tracciato appare costituito da attività depressa lenta, anche le punte che ancora

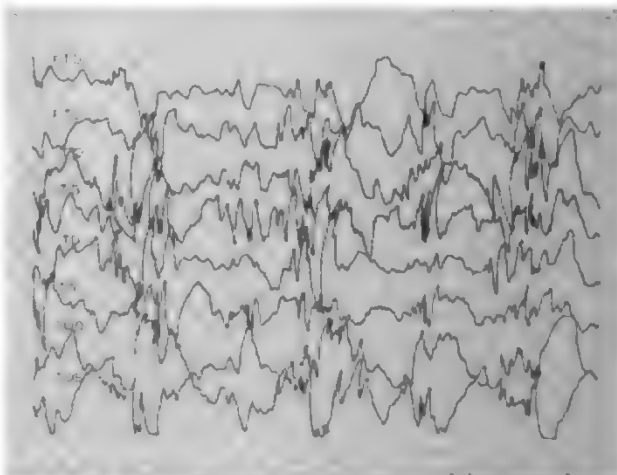


Fig. 33. Lattante di 5 mesi. Quadro clinico di spasmo in flessione. Tracciato di ipsaritmia. (Originale Imperato e Landucci).

persistono sono di scarsa ampiezza e lunga durata. Successivamente il tracciato aumenta di voltaggio e gli elementi ipsaritmici scompaiono, talvolta sostituiti da anomalie focali.

Con il progredire dell'età l'ipsaritmia scompare per essere sostituita da quadri elettroencefalografici di altro tipo quali le scariche di complessi punta-onda lenti (sindrome di Lennox) o le epilessie focali o plurifocali.

b) *Sindrome di Lennox e Gastaut*. - La sindrome di Lennox e Gastaut, come giustamente puntualizza Aicardi, è una sindrome clinica e non un quadro elettroencefalografico, anche se frequentemente il termine viene usato in questo senso. La prima descrizione di tracciati caratterizzati dall'alternanza di punte lente seguite da un'onda lenta risale a Gibbs e coll. (1939), che proponevano il termine *petit mal variant* per distinguerlo dal quadro di piccolo male, che è caratterizzato da scariche sincrone di complessi punta-onda a 3 cpsec.

Le caratteristiche di questo quadro consistono in scariche diffuse simmetriche o asimmetriche, della durata di pochi sec o min, di punte lente o *sharp waves* negative o punte trifasiche seguite da una componente lenta di forma variabile della frequenza da 1,5 a 2,5 cpsec, spesso irregolari per distribuzione e configurazione, con prevalente localizzazione anteriore, talora associate a parossismi di punte-onde rapide.

Tali scariche, che si riscontrano in periodo intercritico, sono insensibili agli stimoli (iperpnea, fotostimolazione), ma sono attivate dal sonno. Nelle fasi lente di esso si osserva la modificazione delle scariche, che assumono l'aspetto di complessi polipunta-onda molto più sincroni, con prevalenza delle componenti rapide sulle lente, sino ad originare scariche di punte accompagnate o no da crisi toniche (scariche di grande male di Gibbs).

Questo quadro elettroencefalografico si riscontra nella sindrome di Lennox e Gastaut, le cui caratteristiche cliniche sono rappresentate dagli attacchi di caduta del capo, assenze atipiche, brevi accessi tonici nel sonno. Caratteristica è l'alternanza di periodi in cui gli accessi sono molto frequenti con periodi esenti da crisi. Lo stesso quadro elettroencefalografico compare anche negli accessi psicomotori, nello stato di piccolo male e nelle epilessie miocloniche. V. anche: CONVULSIONI (IV, 1047); EPILESSIA.

2. *Epilessia del bambino al di là della prima infanzia*. - In questa età, le alterazioni elettroencefalografiche corrispondono sempre più a quelle che si rinvencono nell'adulto (v. sopra; v. anche: EPILESSIA); ci limiteremo quindi a considerare solo gli aspetti più caratteristici per l'età del bambino.

a) *Piccolo male*. - Il piccolo male puro inizia nella 2ª infanzia ed è caratterizzato clinicamente dall'assenza e, nell'EEG, da una scarica bilateralmente sincrona del complesso punta-onda, che insorge in un tracciato con attività di fondo corticale normale. Questo reperto è stato considerato specifico dell'epilessia tipo piccolo male, ma attualmente si ritiene che esso possa mettersi in evidenza anche in caso di epilessia con punto di partenza da un *focus* corticale ed immediata diffusione sottocorticale. In effetti la forma pura, ad un attento esame, risulta piuttosto rara. Dal punto di vista clinico, l'EEG è importante per differenziare la forma di piccolo male con automatismi, in cui il tracciato è analogo a quello della forma pura, dagli automatismi che si originano dal lobo temporale, nei quali si rinvencono alterazioni focali.

b) *Epilessia focale*. - Anche nel bambino si riscontrano, all'esame dell'EEG, alterazioni di carattere focale, ma i *foci* presentano un particolare comportamento, dimostrando la tendenza alla migrazione in altre sedi o alla scomparsa, come pure si può assistere alla trasformazione di *foci*

multipli in singoli e viceversa. D'altra parte, quadri clinicamente focali possono dimostrare inizialmente l'assenza all'EEG di *foci* epilettogeni, che possono mostrarsi solo in epoca successiva. Nell'età pediatrica, quindi, il reperto di focalizzazione dell'EEG andrà valutato con particolare prudenza e potrà essere valorizzato anche ai fini terapeutici solo in caso di persistenza dell'anomalia in una stessa sede in ripetuti controlli a distanza.

c) *Epilessia del lobo temporale*. - La ricerca elettroencefalografica si rivela particolarmente interessante qualora si riesca a porre in evidenza una focalizzazione, che non è però obbligatoriamente temporale, ma può essere reperibile anche in altre regioni: frontale, parietale, occipitale. L'attivazione da sonno si è rivelata meno utile nel bambino che nell'adulto, al fine di mostrare un *focus* epilettogeno nel lobo temporale.

d) *Epilessia a parossismi rolandici di Beaussart e Loiseau*. - Si tratta di una forma di epilessia dell'infanzia, che inizia fra i 3 e i 12 anni e in cui l'ereditarietà svolge un ruolo molto importante (tra i soggetti che ne sono affetti la percentuale di quelli che provengono da famiglie che contano un altro epilettico fra i loro componenti raggiunge il 13% dei casi).

Essa decorre con due tipi di crisi: a) crisi motorie tonico-cloniche, brachiofacciali o generalizzate, insorgenti nel sonno, che sono le più frequenti, e b) crisi diurne di breve durata senza perdita della coscienza interessanti un'emifaccia. L'interesse di questa forma di epilessia è costituito dal fatto che essa guarisce quasi sempre prima della pubertà, indipendentemente dal trattamento.

Il comportamento elettroencefalografico è caratteristico ed è costituito da parossismi intercritici stereotipi localizzati nella regione rolandica, nel 75% dei casi nella sua parte inferiore, oppure da *foci* di punte o *sharp waves* sulla derivazione medio-temporale con propagazione alle parietali. Sono segnalate anche onde monomorfe lente, a 2-3 cpsec, sempre sulle regioni rolandiche, che possono sostituirsi o coesistere con i *foci* di punte o con i parossismi. La normalizzazione elettroencefalografica avviene entro e non oltre la pubertà.

e) *Epilessia psicomotoria*. - Data la difficoltà del riconoscimento e inquadramento clinico è importante stabilire quale ruolo riveste l'EEG per la diagnosi. Il tracciato deve essere eseguito nella veglia e nel sonno; utile in alcuni casi la registrazione con applicazione di elettrodi nasofaringei. L'EEG può risultare normale o presentare anomalie aspecifiche o alterazioni focali in regione temporale sotto forma di *foci* di punte sulle derivazioni temporali anteriori e medie, specie nel sonno leggero, o *foci* di onde lente monolaterali.

Accessi di origine non epilettica

1. *Crampi affettivi respiratori e attacchi sincopali*. - L'EEG risulta normale in periodo intercritico. Nel corso dell'accesso il tracciato dimostra attività delta lenta generalizzata, seguita da un improvviso appiattimento al culmine della crisi della durata di pochi secondi e successiva ricomparsa dell'attività delta, che scompare con l'esaurirsi dell'accesso.

2. *Episodi neurovegetativi ricorrenti (vomiti ciclici, coliche addominali recidivanti, vertigini, cefalea)*. - I rapporti di queste forme con l'epilessia sono stati oggetto di numerosi studi e l'EEG non ha portato un contributo chiarificatore al riguardo, in quanto nel 34% delle sindromi neurovegetative l'EEG risulta alterato (Pampiglione). Le alterazioni sono di tipo aspecifico e in genere non focali. Le registrazioni effettuate in fase critica dimostrano reperti normali oppure (nella cefalea) possono presentare transitorie asimmetrie dell'attività di fondo o alterazioni

focali nelle regioni posteriori o raramente scariche ipersincrone. Dopo gravi accessi di emicrania, anomalie delta localizzate possono persistere per una o più settimane senza segni di deficit neurologici permanenti (Gomez e Klass). In questi casi la diagnosi differenziale va posta nei confronti di crisi focali associate a cefalea da lesioni organiche (anomalie vascolari, tumori). Sarà importante l'indagine elettroencefalografica seriale per documentare la regressione delle anomalie nella cefalea e la persistenza o la progressione delle alterazioni negli altri casi.

Turbe metaboliche

Le alterazioni elettroencefalografiche nel corso delle sindromi metaboliche che possono indurre una crisi non rivestono caratteri di specificità, ma il loro studio risulta interessante in quanto permette di indagare il substrato biochimico dell'alterazione elettroencefalografica e allo stesso tempo di riconoscere una lesione cerebrale indotta dalla turba metabolica.

L'ipoglicemia, indipendentemente dalla sua etiologia (glicogenosi epatorenale, galattosemia, intolleranza al fruttosio, adenoma del pancreas, etc.), determina un rallentamento dell'attività di fondo, rallentamento che si verifica in genere a partire da un tasso di glicemia sui 40 mg%, anche se esiste una notevole variabilità individuale di risposta. Nel coma ipoglicemico si osserva un rallentamento diffuso, quindi scariche di attività delta anteriore seguite nel coma profondo da completo appiattimento.

L'iperglicemia, quando raggiunge valori elevati sui 300-400 mg%, provoca un aumento della frequenza dei ritmi corticali. Nel coma iperglicemico sono state registrate alterazioni diffuse o focali che pare siano correlate con le turbe elettrolitiche più che con l'iperglicemia (Cadilhac).

L'ipossia acuta cerebrale provoca inizialmente scariche ipersincrone di attività delta, poi frequentemente un'alterazione diffusa dell'attività di fondo sino a totale scomparsa di attività registrabile. Se l'ipossia è di breve durata, come negli accessi sincopali e nell'arresto cardiocircolatorio, le alterazioni elettroencefalografiche sono reversibili.

Stati ipossici protratti per alcune ore possono provocare danni cerebrali permanenti denunciati all'EEG da scariche di elementi ipersincroni. L'ipossia cronica, quale si verifica nelle cardiopatie cianogene, induce la comparsa di alterazioni sia diffuse che focali, che possono scomparire a seguito di somministrazione di O₂ (Lesny, Howard e Bauer).

Ipocalcemia. - Nella spasmofilia la registrazione durante un accesso convulsivo generalizzato dimostra un quadro del tutto sovrapponibile a quello di una crisi di grande male. Nel periodo intercritico si riscontrano in ca. la metà dei casi parossismi lenti, foci di punta bilaterali o lateralizzati o scariche di complessi punta-onda. Frequente, secondo la nostra esperienza, un'iperecettività alla FLI con comparsa di scariche di complessi punta-onda atipici. La persistenza di anomalie elettroencefalografiche dopo la normalizzazione della calcemia può far sospettare sia un'epilessia, la cui prima manifestazione clinica sarebbe stata scatenata dall'ipocalcemia, che una cerebropatia preesistente.

La piridossinodipendenza e la carenza di Vit. B₆ provocano crisi convulsive con notevoli alterazioni elettroencefalografiche del tipo dell'ipsaritmia o sotto forma di foci di punta o di scariche di complessi punta-onda. Interessante al riguardo ricordare come la somministrazione intravenosa di piridossina nel corso della registrazione elettroencefalografica induce la scomparsa delle alterazioni a meno che non esistano turbe dell'assorbimento e della metabolizzazione della piridossina.

Nell'**oligofrenia fenilpiruvica** non trattata l'EEG risulta notevolmente alterato dimostrando un quadro di ipsaritmia nel lattante e alterazioni di tipo epilettico sotto forma di scariche di complessi punta-onda e di foci di punta nell'età successiva, con difetto di maturazione dell'attività alfa ed eccesso sia di attività theta lenta che di ritmi rapidi.

Nelle **mucopolisaccaridosi** l'EEG appare normale nelle prime fasi della malattia, successivamente compaiono anomalie aspecifiche sotto forma di rallentamento diffuso. In rari casi

sono stati osservati quadri del tipo dell'epilessia centroencefalica.

Turbe del metabolismo delle glicoproteine. - Nella mioclononepilessia familiare, caratterizzata dal punto di vista istologico da inclusioni di corpi di Lafora, l'EEG è caratterizzato da scariche bilaterali sincrone di punta.

Turbe del metabolismo lipidico. - Nella malattia di Tay-Sachs l'EEG dimostra alterazioni di tipo aspecifico sotto forma di scariche di onde lente e di ipersincronismo.

Oligofrenie

Le numerose indagini tese a ricercare un rapporto tra comportamento dell'attività alfa e Q.I. non hanno portato a risultati statisticamente significativi. Gibbs e coll. hanno descritto in bambini di età inferiore a 5 anni particolari fusi di attività rapida, dai 6 ai 18 cpsec, più abbondanti e di maggiore durata che nel soggetto sano.

Spesso si parla di difetto di maturazione, concetto non da tutti accettato, che pur tuttavia può essere ritenuto valido se risponde alle caratteristiche prospettate da Hill e cioè: ritmo dominante theta, ritmo alfa variante, foci di *sharp waves* nelle aree temporali posteriori. Il difetto di maturazione viene riscontrato sia negli oligofrenici che nei bambini affetti da labilità affettiva, ridotta tolleranza alle frustrazioni e incapacità ad affrontare alcune situazioni psicologiche (Ajuriaguerra). Più promettenti si stanno dimostrando le ricerche sui potenziali evocati, che in futuro potranno forse chiarire la natura dei processi che intervengono nella maturazione dell'elettrogenesi.

Processi psicopatologici

In un'alta percentuale di casi l'EEG appare anormale con alterazioni costituite da eccesso sia di attività rapida, sia di attività lenta, localizzata nelle regioni centrali ed anche posteriormente, frammista alle onde alfa. Abbastanza alta anche l'incidenza di foci temporali posteriori all'uno o all'altro emisfero. Queste alterazioni possono risultare reversibili, dimostrando una certa correlazione con il miglioramento clinico e vengono riferite ad un difetto di maturazione.

L'attribuzione di queste alterazioni all'epilessia non appare giustificata in assenza di una sintomatologia clinica.

Le alterazioni elettroencefalografiche per quanto non specifiche stanno a dimostrare una turba dell'elettrogenesi nei bambini psicotici (Pampiglione).

Studi effettuati nel sonno fisiologico hanno dimostrato differenze tra la popolazione normale e soggetti psicotici, in quanto la fase REM è notevolmente ridotta nei bambini autistici e nei mongoloidi.

Tale fenomeno viene attribuito ad una deficienza o inibizione delle funzioni vestibolari centrali. Negli schizofrenici e nei soggetti iperattivi è stata rilevata l'assenza della reazione d'arresto delle onde alfa in risposta a vari stimoli.

Nella sindrome di Down caratteristica è la presenza di attività dominante theta lenta monomorfa, poco reattiva agli stimoli, che scompare con l'età, per cui nell'adulto l'EEG appare nella norma.

Affezioni flogistiche del S.N.C.

1. **Meningiti**. - Nelle meningiti il tracciato dimostra un rallentamento dell'attività di fondo con comparsa di onde theta o delta che sono l'espressione di una sofferenza neuronale.

Tale attività lenta polimorfa, spesso asimmetrica, compare inizialmente sulle derivazioni posteriori per poi diffondersi anteriormente. Nelle meningiti purulente e virali il rallentamento regredisce con l'evolvere a guarigione della malattia, anche se spesso la guarigione clinica precede la normalizzazione dell'EEG. Se il processo flogi-

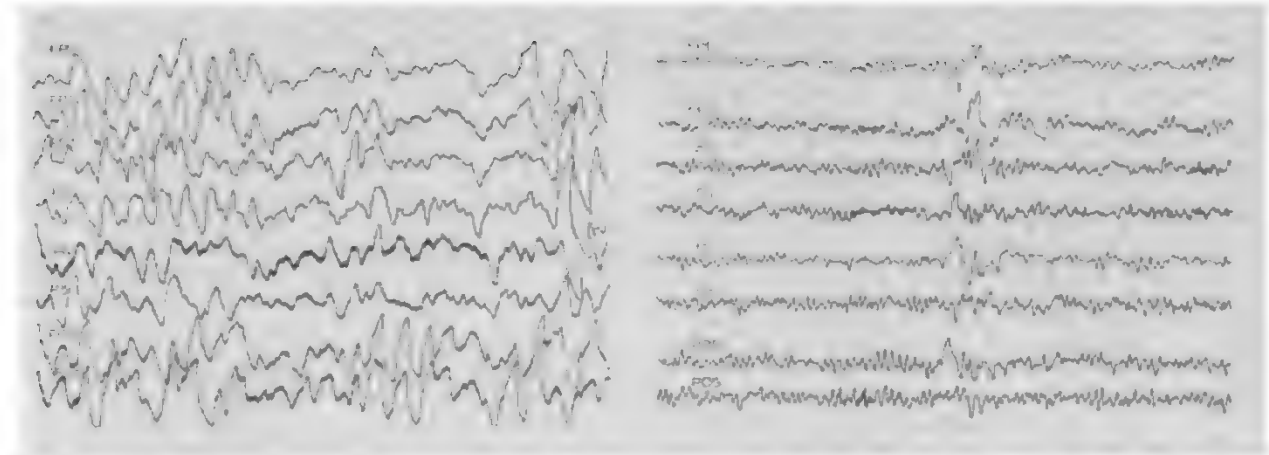


Fig. 34. Bambino di 7 anni e 4 mesi. Meningoencefalite poliomielitica. *A sinistra*: rallentamento diffuso dell'attività nella fase acuta della malattia. *A destra*: persistenza dopo 8 mesi di alterazioni caratterizzate da scariche parossistiche di attività lenta. (Originale Imperato e Landucci).

stico si estende dalle meningi all'encefalo, l'attività lenta poliritmica registrata nella fase meningitica si trasforma in attività ampia polimorfa generalizzata, che non risente come la precedente della reazione d'arresto.

2. *Encefaliti*. - Nelle encefaliti (v.) il reperto elettroencefalografico del bambino non si discosta da quello dell'adulto (fig. 34).

Tra le encefaliti primitive acute un gruppo importante è rappresentato da quelle virali, nelle quali si riscontra nella fase iniziale, una disritmia diffusa con prevalenza theta o delta e, nello stadio successivo, attività theta, talora sotto forma di scariche parossistiche: il tracciato va quindi progressivamente incontro alla normalizzazione.

Nella meningoencefalite tuberculare le alterazioni elettroencefalografiche appaiono in genere correlate alla gravità del quadro clinico. Il tracciato presenta un rallentamento di vario grado fino alla scomparsa del ritmo di fondo, che appare sostituito da attività lenta disorganizzata nelle forme più gravi. Dal punto di vista prognostico acquista un certo significato nella fase acuta la comparsa di scariche di onde delta sinusoidali nelle regioni frontali (segno di sofferenza basale) e nell'ulteriore evoluzione l'osservazione di un persistente focus di onde lente che

orienta verso l'esistenza di una lesione cerebrale localizzata (fig. 35).

Nelle encefaliti postinfettive il quadro dell'attività lenta delta nella fase acuta viene progressivamente sostituito da onde theta e infine da ritmo alfa. In casi particolarmente gravi si possono riscontrare nella fase acuta un estremo appiattimento del tracciato e, nella successiva evoluzione, reperti gravemente alterati con comparsa di foci di onde lente nelle regioni posteriori e anche di potenziali epilettici diffusi fino ad assumere transitoriamente l'aspetto dell'ipsaritmia. È soprattutto nell'encefalite post-morbillosa che si ripropongono le alterazioni più gravi e più persistenti.

Nella leucoencefalite sclerosante subacuta di Van Bogaert, nell'encefalite subacuta con inclusioni di Dawson e nella panencefalite di Pette-Dörning, l'EEG è caratterizzato dai cosiddetti complessi di Radermecker, o delta periodico, costituiti da onde lente molto ampie che formano complessi di 2-3 onde che compaiono periodicamente nel tracciato. In concomitanza di questi complessi compaiono mioclonie bilaterali massive.

Paralisi cerebrali

Nelle paralisi cerebrali infantili l'EEG riveste notevole importanza in quanto costituisce un mezzo per esplorare le condizioni funzionali dell'encefalo: il tracciato risulta normale in 1/3 dei casi; nei rimanenti si riscontrano anomalie sotto forma di appiattimento e asimmetria, attività rapida, alterazioni bilaterali, monofocali o plurifocali, ipsaritmia. È frequente il riscontro di alterazioni di tipo epilettico senza manifestazioni cliniche di comizialità. Le alterazioni elettroencefalografiche sono molto più frequenti nelle forme spastiche che in quelle discinetiche. Nelle emiplegie è caratteristico l'appiattimento controlaterale del tracciato. L'EEG nel sonno dimostra la presenza di fusi di attività rapida notevolmente ampia, specie nelle atetosi e nelle atassie.

Tumori cerebrali

Nei tumori cerebrali si registrano alterazioni elettroencefalografiche che dipendono dalla sede e dal tipo di tumore, a rapido o lento accrescimento, dall'edema cerebrale circostante e dal grado di compromissione della vascolarizzazione. Nei tumori sopratentoriali, rari in età pediatrica, nella maggioranza dei casi si riscontrano foci di onde

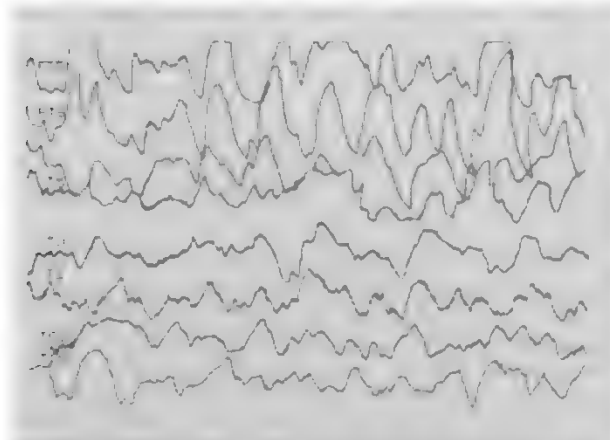


Fig. 35. Lattante di 13 mesi. Meningoencefalite tuberculare. Ampie onde sinusoidali frontali. (Originale Imperato e Landucci).

delta che però non consentono di stabilire sempre con certezza la localizzazione della neoplasia. Nelle neoplasie a lento accrescimento il tracciato può risultare normale o dimostrare anomalie di assai scarsa entità. I processi espansivi della linea mediana creano le maggiori difficoltà diagnostiche in quanto danno luogo ad alterazioni di tipo aspecifico. I tumori della base del cranio si associano ad alterazioni parossistiche bilaterali sulle derivazioni frontali e parietali. I tumori frontali e precentrali possono essere localizzati tramite l'EEG in ca. il 50% dei casi. I tumori in sede temporale dimostrano focolai al di sopra della sede del tumore nel 75% dei casi. Le neoplasie della fossa posteriore provocano già nella fase iniziale dell'evoluzione un aumento della pressione endocranica e conseguentemente un rallentamento diffuso dell'attività di fondo. I tumori a rapido sviluppo provocano già precocemente alterazioni lateralizzate sotto forma di foci di onde lente o alterazioni a distanza dovute a disturbi di irrorazione o a spostamenti di masse intracraniche che essendo di notevole entità portano a trascurare il focolaio.

In sintesi l'indagine elettroencefalografica nei tumori cerebrali, pur fornendo elementi interessanti per la diagnosi, va interpretata con molta prudenza tenendo presente che un EEG normale non esclude la presenza di un tumore (un EEG normale è, infatti, abbastanza frequente nei tumori profondi e in quelli a lento accrescimento); che i foci possono comparire sull'emisfero controlaterale o anteriormente alla lesione; che, infine, una lesione focale corticale in caso di tumori sopratentoriali può provocare alterazioni bilaterali o scariche di complessi punta-onda.

Bibliografia

- Bamberger Ph., Matthes A., *Anfälle im Kindersalter*, 1959, Karger, Basel.
 Degen R., *Das anfallsranke Kind in der Sprechstunde, Symptomatik, Diagnostik und Therapie der Anfallsleiden im Kindersalter*, 1970, Barth, Leipzig.
 Dumermuth G., *L'elettroencefalografia nel periodo dalla nascita all'adolescenza*, 1973, Piccin, Padova.
 Gastaut H., Roger J. et al., *Epilepsia*, 1966, 7, 139.
 Gomez M. R., Klass D. W., *Seizures and Other Paroxysmal Disorders in Infants and Children*, in *Current Problems in Pediatrics*, II, 6, 1972.
 Jasper H., Ward A., Pope A., *Basic Mechanisms of the Epilepsies*, 1969, Churchill, London.
 Kellaway P., Petersen I., *Clinical Electroencephalography of Children*, 1968, Ahnqvist & Wiksell, Stockholm.
 Livingston S., *Pediatrics*, 1974, 53, 542.
 Millichap J. G., *Febrile Convulsions*, 1968, McMillan-Collier, New York, London.
 Pachioli R., Cavazzutti G. B., *Le encefalopatie infantili con spasmi e ipsaritmia*, 1962, Minerva Medica, Torino.
 Sutherland J., Tait H., *The Epilepsies. Modern Diagnosis and Treatment*, 1969, Livingstone, Edinburgh, London.
 Walsh G. O., *Pediatrics*, 1974, 53, 548.

LAURA LANDUCCI RUBINI

ELETTROFISIOLOGIA

E. électrophysiologie. - I. electrophysiology. - T. Elektrophysiologie. - S. elettrofisiologia.

L'elettrofisiologia è una branca della scienza sperimentale che studia gli eventi elettrici generati dall'attività di alcuni tessuti. Essa, quindi, è l'insieme delle nozioni che si sono accumulate per l'applicazione di una metodologia — la registrazione dei fenomeni elettrici — allo studio della fisiologia di quei tessuti della cui attività le manifestazioni elettriche sono fra i segni più perspicui. Ne ha beneficiato essenzialmente la fisiologia dei tessuti *muscolare e nervoso*. Per l'importanza clinica di questi tessuti si è nettamente differenziata precocemente una *elettrocardiografia*

(v.), universalmente accettata nella pratica di tutte le branche cliniche come mezzo diagnostico e prognostico delle affezioni cardiache; poi una *elettroencefalografia* (v.), entrata nella pratica neurologica con le stesse finalità prognostiche e diagnostiche nel campo delle cerebropatie. Infine, si è delineata una *elettromiografia* (v.), utilizzata ancora principalmente dai neurologi nello studio delle miopatie. Nei laboratori di ricerca l'e. è in realtà d'uso comune e ha un più vasto campo d'applicazione, per la possibilità: 1) di intervenire con mezzi cruenti sugli animali, 2) di studiare i tessuti in questione isolati e 3) di giungere, affinando i mezzi di indagine, all'evidenziazione dei processi elementari alla base dei fenomeni elettrici. Da ciò sono scaturite, per alcuni rami della medicina, nuove possibilità di indagine funzionale quali, ad es., l'*elettroretinografia* (v.) nel campo dell'oculistica e la registrazione dei riflessi psicogalvanici nell'ambito della psicologia sperimentale o della medicina legale.

Le origini dell'e. vengono fatte risalire comunemente a Galvani (1737-1798), al quale va il merito d'aver scoperto e descritto l'« elettricità animale ». Tuttavia, non è che molto più tardi, quando i concetti stessi della natura dell'elettricità si sono meglio delineati, che la base dei fenomeni dell'elettricità animale viene chiarita nella esistenza di una differente polarizzazione tra interno ed esterno delle fibre muscolari e nervose. Matteucci (1811-1868) può così affermare che in condizioni di riposo l'esterno delle fibre è positivo rispetto alla superficie interna che è sempre negativa: una sorta di generatore di corrente continua. Il suo contemporaneo Du Bois-Reymond (1818-1896), dal canto suo, dimostra che questa differenza di polarizzazione scompare quando la fibra diviene attiva (oscillazione negativa della differenza di potenziale di riposo).

Sono questi i due grandi nomi cui si lega la storia della e. Dopo di essi l'indagine è proceduta più speditamente, volta allo studio dei meccanismi che permettono: 1) di mantenere una differenza di potenziale ai due lati della membrana delle fibre in riposo, 2) di generare i fenomeni elettrici durante il passaggio dell'eccitamento (*potenziale di azione*), 3) di indurre la « ripolarizzazione » della membrana nella fase post-eccitatoria e, infine, 4) di trasmettere l'eccitamento nelle giunzioni (sinapsi) neuromuscolari e neuro-neuronali (v. BIOELETTRICITÀ; NERVO; SINAPSI). Per questi scopi le tecniche di indagine si sono affinate fino a permettere di registrare i fenomeni elettrici a livello di singole fibre muscolari, prima, e di singole fibre e cellule nervose, poi, per mezzo di conduttori (filì metallici o tubi microcapillari di vetro riempiti di soluzioni saline) di diametro inferiore a quello delle fibre, portati in vicinanza degli elementi attivi o, meglio, introdotti all'interno di essi.

I fenomeni elettrici che si osservano quando si registra l'attività con elettrodi di grande superficie da più elementi attivi (in genere popolazioni di cellule e di fibre di centinaia di migliaia di unità per volta), pur essendo prodotti dagli stessi fenomeni di membrana sopra accennati, non presentano somiglianze con quelli registrati a livello delle singole unità a meno che l'eccitamento sia perfettamente sincrono nella maggior parte degli elementi e questi abbiano, per di più, le stesse caratteristiche di eccitabilità. La difficoltà di interpretazione incontrata nella registrazione di eventi elettrici dalla superficie di organi (come nel caso della elettroencefalografia) deriva dalla impossibilità di ricondurre tutto ad una semplice somma di fenomeni elementari di membrana. Le ragioni sono molteplici ma, principalmente, vi giocano la tridimensionalità nella diffusione delle correnti elettriche e la mancanza

di omogeneità dei tessuti, il diverso orientamento spaziale degli elementi attivi, la presenza di fenomeni di eccitamento di tipo « impulsivo » (potenziali d'azione) e di tipo « graduabile » (potenziali lenti) e infine, ma forse più importante, l'assenza di un'adeguata base matematica per l'analisi dei fenomeni elettrici in cui siano coinvolti centinaia di migliaia di elementi.

Il progresso tecnico ha notevolmente condizionato la rapidità di sviluppo dell'e. Fino all'avvento degli amplificatori a valvola (intorno al 1930), la registrazione dei fenomeni elettrici era affidata a galvanometri, di grande sensibilità ma, per l'intrinseca lentezza, del tutto inadatti all'osservazione dei fenomeni rapidi quali gli impulsi nervosi (che hanno una durata di meno di un millesimo di secondo). L'amplificatore a valvola, accoppiato all'oscillografo a raggi catodici, ha permesso in poco più di un decennio di chiarire i problemi fondamentali dell'eccitamento nelle membrane nervose e muscolari. Ma mentre l'attività di elementi isolati è riconducibile agli schemi chimicofisici del flusso di ioni attraverso le membrane, le cui formulazioni matematiche sono sufficientemente precise e sperimentalmente aperte alla verifica, l'e. delle grandi « popolazioni » non poggia invece su analoghe basi.

L'uso di modelli matematici adatti permette di fare misure, ma anche queste limitate all'attività globale, vale a dire ad un computo statistico di attività media, senza che si possa discriminare, come nel caso di elementi isolati, le diverse modalità di attività dei singoli. Lo studio elettrofisiologico delle grandi popolazioni si concentra, quindi, quasi totalmente sui casi in cui è possibile avere un'attività sincrona di tutti, o quasi tutti, gli elementi.

L'indagine elettroencefalografica ne ha tratto, tuttavia, vantaggio ponendo questo principio a base dei metodi di ricerca dei « potenziali evocati », del « trascinamento » e della « correlazione » dell'attività di una stessa o di aree diverse della corteccia cerebrale.

V. anche: BIOELETTRICITÀ (II, 2250); NERVOSO SISTEMA.

Bibliografia

- Pupilli G. C., Fadiga E., *The Origins of Electrophysiology, in Studies on Italian History-Journal of World History*, 1963, 7, 547.
Ruch T. C., Fulton J. F., *Fisiologia e biofisica medica*, 1962, Universo, Roma.

ARNALDO ARDUINI

ELETTROFOCALIZZAZIONE (electrofocusing): V. ELETTROFORESI.

ELETTROFORESI

F. *électrophorèse*. - I. *electrophoresis*. - T. *Elektrophorese*. - S. *electroforesis*.

SOMMARIO

Definizione e terminologia (col. 1013). - Cenni storici (col. 1015). - Elettroforesi a frontiere mobili (col. 1015): *Principi teorici*. - *Tecniche applicative*. - *Principi teorici dell'elettroforesi zonale* (col. 1023). - Elettroforesi su carta, su acetato di cellulosa e su gel d'agar (col. 1027). - Elettroforesi su gel d'amido e su gel di poliacrilamide (col. 1033). - Elettrofocalizzazione (col. 1038). - Moderne applicazioni dell'elettroforesi e dell'elettrofocalizzazione (col. 1041).

Definizione e terminologia

In senso restrittivo il termine *elettroforesi* indica il movimento di particelle colloidali cariche elettricamente o di ioni macromolecolari sotto l'influenza di un campo elettrico. In senso ampio, tale termine include anche la mi-

grazione, sotto l'azione di un campo elettrico, di virus, di cellule e di organelli subcellulari o quella di piccole molecole organiche come ad es. gli aminoacidi. Poiché il termine e. fu inizialmente associato alla migrazione di particelle colloidali, si è tentato di introdurre l'uso del termine *ionoforesi* per descrivere la migrazione di piccoli ioni. Questa distinzione, tuttavia, è arbitraria e il termine e. dovrebbe essere usato indipendentemente dalla grandezza delle particelle coinvolte nel fenomeno elettrocinetico.

La *mobilità elettroforetica* (μ) di una particella in una soluzione tampone di appropriato pH e forza ionica è la velocità (cm/sec) con cui essa si muove sotto il campo elettrico di 1 V/cm.

La maggior parte delle sostanze solide, sospese in una soluzione tampone allo stato di fine suddivisione, assume rispetto alla soluzione una carica elettrica che può essere positiva o negativa a seconda della natura delle particelle e delle caratteristiche del solvente, ma che, a differenza delle cariche associate agli ioni degli elettroliti (V. ELETTROLISI ED ELETTROLITI; IDROLISI), ha sempre lo stesso segno per tutte le particelle. A tale carica corrisponde, naturalmente, una carica di segno opposto nello strato perimicellare del solvente. Per quanto riguarda gli ioni macromolecolari, la elettrizzazione ha la stessa origine di quella di un qualunque elettrolita. Nel caso delle molecole proteiche bisogna, tuttavia, considerare che la carica elettrica netta della molecola dipende dalla dissociazione dei gruppi ($-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $=\text{NH}$) delle catene laterali degli aminoacidi costituenti la catena polipeptidica che è a sua volta influenzata dalla concentrazione idrogenionica del mezzo (pH). Ne consegue che, a seconda del pH della soluzione tampone, la carica netta della proteina potrà essere positiva, negativa o nulla. In quest'ultimo caso la mobilità elettroforetica è zero e il valore del pH, diverso a seconda della proteina in esame, a cui si verifica questa condizione, è detto punto isoelettrico (pI) della proteina. Ne consegue che se il pH della soluzione è minore del pI della proteina in esame, la macromolecola migrerà verso l'elettrodo negativo, mentre se è maggiore si muoverà verso l'elettrodo positivo (fig. 1).

Una distinzione può essere fatta a seconda che l'e. sia effettuata in assenza (*metodo delle frontiere mobili*) o in presenza (*metodo zonale*) di un mezzo poroso stabilizzante la migrazione degli ioni o delle particelle cariche. Uno dei primi nomi che fu usato per indicare l'e. su carta (il più antico metodo di e. zonale) fu quello di *elettrocromatografia*. Altri nomi che anche sono stati usati per indicare l'e. zonale sono quelli di *ionoforesi zonale*, *elettroferografia*, *ionografia*, *elettromigrazione* ed *elettrocromatoforesi*. Nondimeno, tutte queste denominazioni non appaiono giustificate sul piano teorico, e per contrassegnare l'e. zonale, è preferibile usare il nome generico di e. facendolo seguire da un'altra denominazione che indichi:

- 1) il tipo di mezzo poroso stabilizzante usato (carta, agar, amido, etc.);
- 2) oppure, il sistema elettroforetico usato (colonna, gel, striscia, blocco, etc.);
- 3) oppure, la direzione di applicazione della corrente (verticale, orizzontale, bidimensionale, etc.);
- 4) oppure, il metodo seguito nell'applicare il campione e nell'effettuare la separazione (e. continua, etc.);
- 5) oppure, il metodo adottato per la rivelazione delle molecole separate (immunoelettroforesi, etc.).

Talvolta, due o più di queste denominazioni possono essere usate contemporaneamente (ad es. e. orizzontale su carta).

In ogni dispositivo elettroforetico vi sono due elettrodi collegati ad un generatore di corrente continua. Il polo

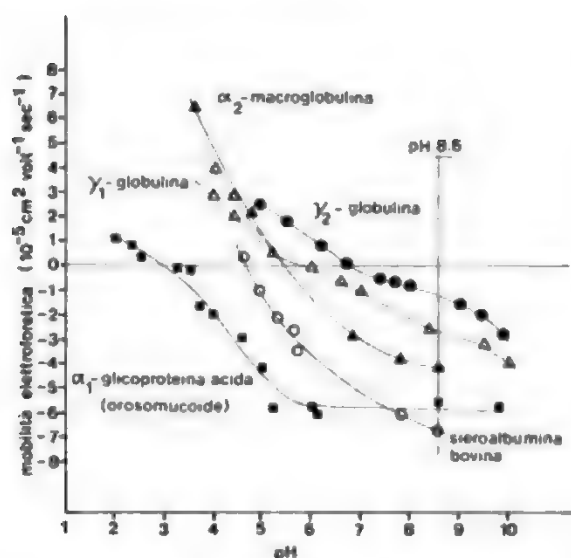


Fig. 1. Curve di mobilità elettroforetica di proteine sieriche umane purificate e della sieralbumina bovina a differenti pH. Ad es., a pH 8,6, maggiore del pI di tutte le proteine considerate, tali proteine migreranno verso l'anodo. (Da Zweig e Whitaker, ridisegnata).

positivo (+) è detto *anodo*; gli ioni carichi negativamente che vi migrano sono detti *anioni* e la migrazione stessa è detta *anaforesi*. Il polo negativo (—) è detto *catodo*, gli ioni carichi positivamente che vi migrano sono detti *cationi* e la migrazione stessa *cataforesi*.

Cenni storici

Benché l'e. sia stata scoperta fin dall'inizio del secolo scorso (Reuss, 1808; Quincke, 1861) e le ricerche di Helmholtz fra il 1879 e il 1888 avessero già posto le basi teoriche di questo fenomeno elettrocinetico, la diffusione dell'e. come prezioso mezzo di indagine in biochimica e medicina s'è iniziata soltanto dopo l'adattamento del metodo elettroforetico a *frontiere mobili* (senza mezzo di supporto stabilizzante la migrazione) allo studio delle proteine (Tiselius, 1937; Longworth, 1946). Per lungo tempo l'e. a *frontiere mobili* è stata universalmente accettata ed ha dato un importantissimo contributo allo sviluppo delle scienze biomediche. Ancora oggi questo tipo di e. è l'unico che fornisca valori di punti isoelettrici e di mobilità elettroforetiche che possano essere interpretati da un punto di vista teorico.

Da quando tuttavia, nel 1950, divennero evidenti (Cremer e Tiselius; Durrum; Grassmann e Hanning; Kraus e Smith; McDonald *et al.*; Turba ed Enkel) gli eccezionali risultati ottenibili con l'e. *su carta* nella separazione delle proteine, l'e. *zonale* è divenuta la tecnica di elezione in tutti i casi in cui il frazionamento delle miscele proteiche è obiettivo preminente rispetto a quello di ottenere precisi dati di caratterizzazione chimico-fisica relativi alle proprietà elettriche e dinamiche della particella o ione in esame.

Elettroforesi a frontiere mobili

Principi teorici

La comprensione dei parametri che regolano la mobilità elettroforetica in assenza di mezzo stabilizzante dipende dalla possibilità di stabilire una relazione teorica fra mobilità ed alcuni parametri molecolari, come la carica elettrica od il coefficiente di attrito, e dalla possibilità di chiarire la dipendenza di questi parametri dal mezzo

solvente. Per buona parte delle molecole proteiche si può ritenere che la forma sia sferica e che la struttura sia sostanzialmente rigida. Semplificando possiamo, quindi, trattare una proteina come una sfera carica di dimensioni notevolmente maggiori di quelle degli ioni e delle molecole del solvente che la circondano. Quando alla soluzione viene imposto un campo elettrico di forza costante, le macromolecole cariche si metteranno in moto verso gli elettrodi di segno opposto e, dopo una rapida accelerazione, si raggiungerà uno stato stazionario in cui la velocità del moto delle macromolecole nella direzione del campo elettrico applicato sarà costante nel tempo. Il sistema raggiunge, quindi, uno stato stazionario in cui la somma delle forze agenti sulla macromolecola carica è nulla (fig. 2).

Nell'e. sono da prendere in esame quattro tipi di forze (k_1 , k_2 , k_3 e k_4) che allo stato stazionario verificano l'equazione

$$k_1 + k_2 + k_3 + k_4 = 0 \quad (1)$$

Nella fig. 2, X è il valore del campo elettrico, v rappresenta la velocità costante a cui si muove la particella, Q è la carica elettrica della particella, k_1 è la *forza del campo elettrico*, k_2 è la *forza di attrito* (f_c — coefficiente di attrito), k_3 rappresenta il *ritardo elettroforetico* e k_4 l'*effetto di rilassamento*. Le due forze k_3 e k_4 che si oppongono al movimento della particella carica (ad es. negativamente) derivano dal fatto che nella vicinanza della macromolecola gli ioni del tampone sono distribuiti in modo ineguale con il risultato che il liquido intorno alla particella ha carica di segno opposto a quella della parti-

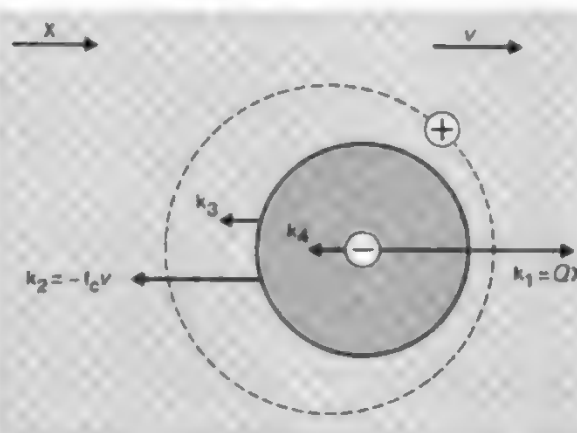


Fig. 2. Forze presenti nel processo elettroforetico. Per spiegazione v. testo. (Da Bier, ridisegnata).

cella costituendo intorno ad essa un'atmosfera ionica di segno opposto. In altri termini, intorno alla macromolecola esiste un doppio strato elettrico il cui potenziale decresce con la distanza dalla superficie della particella (fig. 3).

Per particelle solide (o di liquidi molto viscosi) sospese in un liquido si assume che nel doppio strato elettrico vi siano una parte fissa e una parte diffusa. La parte fissa del doppio strato elettrico è costituita dalla macromolecola e dal sottile strato di liquido ad essa aderente (parte punteggiata di fig. 3). È da notare che nella parte fissa del doppio strato possono restare adsorbiti ioni di segno opposto alla carica presente sulla proteina (in fig. 3, ad es., vi sono 2 ioni positivi adsorbiti) che tendono di fatto a diminuire la carica elettrica della macromolecola. La parte diffusa del doppio strato ionico si estende nella soluzione fin dove per effetto del campo elettrico della carica proteica vi è una distribuzione non uniforme degli ioni del tampone (fig. 3). In pratica, la migrazione di una particella carica nel campo elettrico deve essere più giustamente considerata

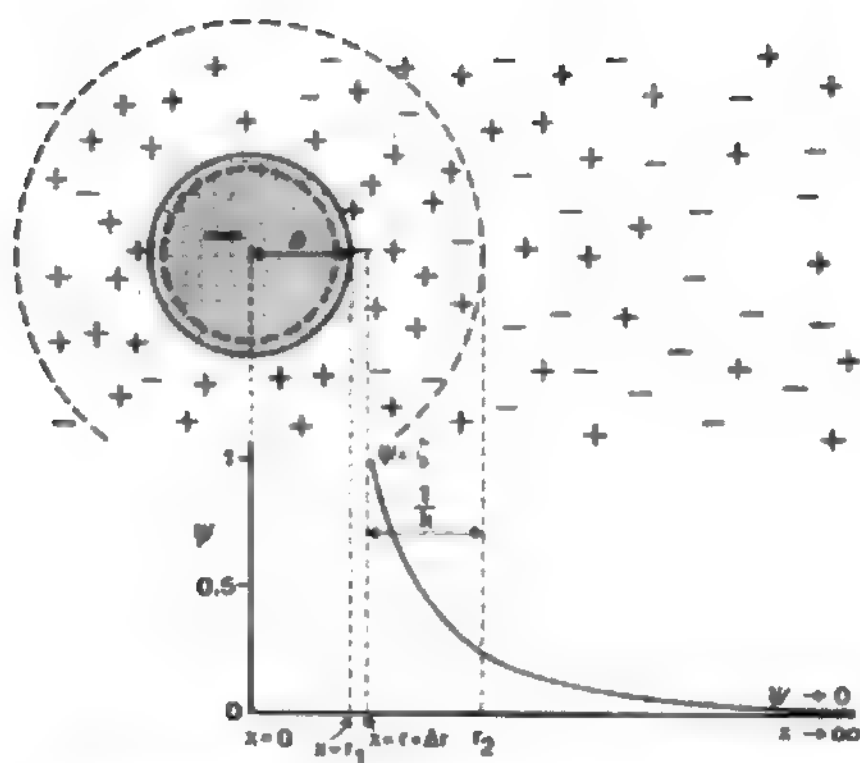


Fig. 3. Diagramma del doppio strato ionico intorno a una particella sferica carica. L'effettivo spessore del doppio strato è indicato in $1/k$. Per le spiegazioni v. testo. (Da Abramson *et al.*, ridisegnata).

uno slittamento delle due facce di un doppio strato elettrico l'una rispetto all'altra. Agli effetti dei fenomeni elettrocinetici, è fondamentale la differenza di potenziale esistente nella parte diffusa del doppio strato. Questa differenza di potenziale è il potenziale elettrocinetico ζ . In altri termini, sebbene la soluzione della proteina sia nel suo complesso neutra elettricamente, in essa esistono zone discrete di separazione di carica che possiamo immaginare come numerosi doppi strati elettrici. Al momento della migrazione elettroforetica, le due superfici del doppio strato devono slittare l'una rispetto all'altra. Il movimento degli ioni di segno opposto si trasferisce alle molecole di solvente ad essi legate e si traduce in uno slittamento di due strati liquidi l'uno rispetto all'altro. Ciò sviluppa una forza che si oppone alla migrazione degli ioni. Nella fig. 3, lo spessore del doppio strato è indicato dalla grandezza $1/k$, mentre la grandezza della molecola proteica è rappresentata dal raggio della sfera, a . Nella fig. 3 è anche mostrato il potenziale ζ il cui valore dipende dalla concentrazione e dalla valenza degli ioni.

Lo slittamento delle facce del doppio strato elettrico, che deve realizzarsi quando le molecole proteiche migrano sotto un campo elettrico costante, causa l'effetto denominato *ritardo elettroforetico*. Il ritardo elettroforetico dipende anche dalla forma del doppio strato elettrico alla superficie delle molecole proteiche. Questa forma varia da quella di un doppio strato a facce parallele ($a \gg 1/k$) a quella di un doppio strato perfettamente sferico ($a \ll 1/k$) come si verifica nel caso delle soluzioni degli elettroliti forti. Per le soluzioni degli elettroliti forti Hückel calcolò che:

$$k_2 = (D\zeta a - Q)X \quad (2)$$

dove D è la costante dielettrica.

Trascurando k_1 (di cui parleremo più avanti) e sostituendo nell'equazione (1) i valori di k_1 e k_2 riportati in fig. 2, e quello di k_3 , dato dall'equazione (2), si ottiene l'equazione (3) che è valida per gli elettroliti forti:

$$QX - f_c v + (D\zeta a - Q)X = 0 \quad (3)$$

da cui si ricava:

$$\frac{v}{X} = \frac{D\zeta a}{f_c} \quad (4)$$

Assumendo che la molecola proteica abbia forma sferica, si ha che $f_c = 6\pi\eta a$ in cui η = coefficiente di viscosità del li-

quido. Sostituendo questo valore di f_c nella equazione (4), si ottiene:

$$\frac{v}{X} = \mu = \frac{D\zeta}{6\pi\eta} \quad (5)$$

Poiché nel caso delle proteine la relazione $a \ll 1/k$ non è valida, per estendere la validità dell'equazione (5) (ottenuta per gli elettroliti forti) alle proteine è necessario introdurre una correzione per la forma del doppio strato elettrico, per cui la (5) diventa:

$$\mu = \frac{D\zeta}{6\pi\eta} g(ka) \quad (6)$$

dove

$$g(ka) = 1 + \frac{k^2 a^2}{16} - \frac{3k^3 a^3}{48} - \frac{k^4 a^4}{96} + \frac{k^5 a^5}{96} - \left(\frac{k^4 a^4}{8} - \frac{k^5 a^5}{96} \right) \exp(ka) \int_0^a \frac{\exp(-t)}{t} dt \quad (7)$$

e

$$k = (8\pi N e^2 / 1000 D I T)^{1/2} \Gamma^{1/2}$$

in cui e è la carica elettrica elementare, I è la costante di Boltzmann, N il numero di Avogadro e Γ la forza ionica della soluzione:

$$\Gamma = \frac{1}{2} \sum Z_i^2 C_i$$

in cui Z_i è la carica dello ione i -esimo (la cui concentrazione molare è C_i). I valori della funzione $g(ka)$ per diversi valori di ka sono riportati nella tab. I.

TAB. I.

(da Abramson *et al.*, 1942)

ka	$g(ka)$	ka	$g(ka)$
0	6,000	5	5,173
1	5,844	10	4,843
2	5,631	25	4,380
3	5,450	100	4,110
4	5,298	∞	4,000

Come risulta dalla tab. I, quando il valore ka tende all'infinito, cioè quando il doppio strato diventa a facce parallele, $g(ka) = 4,0$. In questo caso l'equazione (6) diventa:

$$\mu = \frac{D\zeta}{4\pi\eta}$$

che è anche nota come equazione di Helmholtz-Smoluchowski. Se invece il valore ka tende a 0, come è nel caso delle soluzioni di elettroliti forti, l'equazione (6) diventa:

$$\mu = \frac{D\zeta}{6\pi\eta}$$

che è anche nota come equazione di Hückel.

Nel caso di soluzioni proteiche è necessario conoscere in ogni caso il valore di a (che viene determinato con tecniche chimicofisiche indipendenti dalla e , come la diffusione della luce, etc.) e il valore di k , che si ottiene dalla (7). Per le proteine, le dimensioni molecolari sono fra 10-100 Å e i valori di k sono compresi fra 10^5 e $10^{7.5}$. Applicando l'equazione (6), mediante la determinazione della mobilità elettroforetica, è possibile calcolare il potenziale ζ , e dalla equazione (8), nota come equazione di Debye-Hückel, ottenere il valore della carica elettrocinetica Q , che è quella attiva nei fenomeni elettrocinetici.

$$Q = D\zeta a (1 + ka) \quad (8)$$

L'equazione (8) vale anche per valori modesti del potenziale ζ come spesso avviene per l'e. di proteine che vengono effet-

tuate a forza ionica elevata. In queste condizioni si può ritenere trascurabile anche la forza k_4 (effetto di rilassamento). L'effetto di rilassamento è dovuto al fatto che nel corso dell'e. si ha un continuo ricambio degli ioni dell'atmosfera ionica della proteina. Questo continuo ricambio distorce l'atmosfera ionica e ne turba la simmetria. Infatti, gli ioni che si avvicinano necessitano di un tempo finito prima che la loro distribuzione possa adeguarsi a quella degli ioni intorno alla particella proteica. Analogamente gli ioni che abbandonano l'atmosfera ionica non possono assumere una distribuzione casuale istantaneamente. Ne risulta che l'atmosfera ionica sarà trascinata dietro alla particella in movimento causando una forza elettrostatica di ritardo che tende a diminuire la velocità della particella stessa. Poiché sia il ritardo elettroforetico che l'effetto di rilassamento aumentano con la forza ionica della soluzione, la mobilità elettroforetica di norma diminuisce con l'aumentare della forza ionica.

La validità delle ipotesi semplificative alla base del trattamento teorico esposto è stata dimostrata confrontando i valori della carica elettrica ottenuti dalla mobilità elettroforetica e quelli ottenuti da misure di titolazione. Ad es. nel caso della β -lattoglobulina la carica elettrocinetica è pari all'85% della carica di titolazione. Non sempre, tuttavia, vi è una corrispondenza così buona. Ad es., nel caso della ovalbumina, i valori della carica elettrocinetica corrispondono al 60% ca. dei valori di carica ottenuti da misure di titolazione nell'intero intervallo di pH. Anche ove alla carica elettrocinetica sia apportata una maggiorazione del 3% ca. per tenere conto del fattore di rilassamento e del 20% ca. per tenere conto del fatto che la forma della molecola non è sferica ma cilindrica, resta una qualche discrepanza fra i due valori ottenibili con metodiche diverse. Queste differenze, come anche la differenza fra il punto isoelettrico e il punto isoionico, sono di norma interpretate in termini di legame alla proteina di ioni diversi da H^+ e OH^- . Infatti, la grandezza che controlla i fenomeni elettrocinetici è il potenziale dello strato diffuso ζ , che si misura dalla superficie della parte fissa del doppio strato elettrico. Specialmente quando la forza ionica aumenta, parte dei controioni sono presenti in questa parte del doppio strato e per effetto sterico diminuiscono la carica attiva nei fenomeni elettrocinetici (fig. 3), mentre non influenzano in modo sostanziale il valore della carica elettrica determinabile per titolazione.

Tecniche applicative

L'e. a frontiere mobili è l'unica metodica elettroforetica che fornisca valori della mobilità elettroforetica e di punti isoelettrici che possano essere interpretati dal punto di vista teorico su descritto, ma essa ha un limitato valore analitico per studiare l'eterogeneità delle miscele proteiche. L'e. a frontiere mobili viene realizzata con l'apparecchio di Tiselius illustrato in fig. 4.

La tecnica usata per ottenere la formazione delle frontiere nella cella elettroforetica ad U è mostrata in fig. 5. Poiché le proteine contribuiscono in modo sostanziale ad aumentare l'indice di rifrazione (n) delle soluzioni in cui si trovano, la migrazione delle frontiere proteiche può essere seguita mediante un dispositivo ottico che riveli la variazione dell'indice di rifrazione nei due rami della cella elettroforetica. I dispositivi ottici che si usano sono di due tipi: il sistema Schlieren e quello ad interferenza. Il primo si basa sulla diversa rifrazione (v . OTTICA) della radiazione che passa attraverso zone di soluzione a diversa concentrazione proteica, mentre il secondo sfrutta il ritardo che una radiazione subisce passando attraverso una soluzione a maggiore indice di rifrazione che viene rivelato ricongiungendo il raggio campione e quello di riferimento all'uscita della soluzione e lasciandoli interferire. Il sistema Schlieren fornisce il valore di dn/dh , cioè il valore della derivata di n , rispetto alla altezza della cella (h), mentre quello ad interferenza dà piuttosto una misura di n in funzione di h .

L'e. viene generalmente condotta ad una temperatura fra 0,5 e 2 °C per evitare indesiderabili effetti derivanti

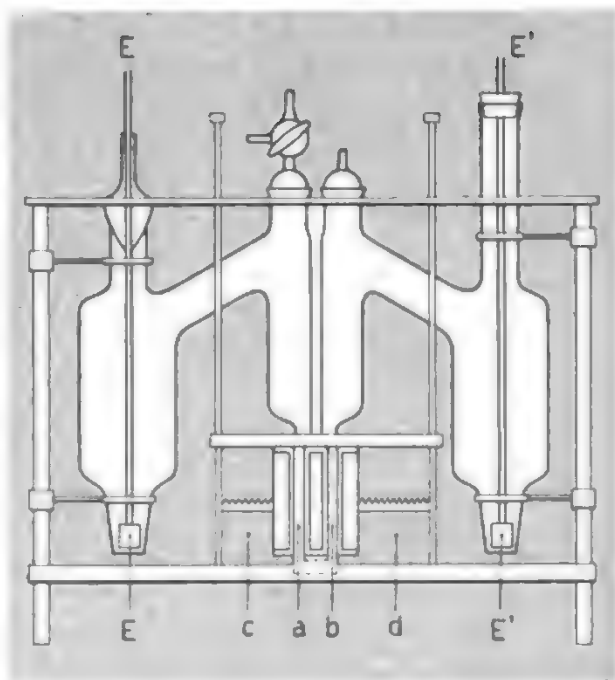


Fig. 4. Cella da e. di Tiselius per lo studio quantitativo delle frontiere mobili e l'isolamento dei componenti proteici. E) e E'): elettrodi d'argento-cloruro d'argento; a) e b): sezioni del recipiente ad U; c) e d): congegni meccanici per spostare i diversi scompartimenti di a) e b). (Da Bull, ridisegnata).

dalla convezione termica con campi elettrici fra 4 e 10 V/cm e tempi di e. compresi fra 1 e 6 h. Il campo elettrico deve essere continuo e viene ottenuto mediante un alimentatore di corrente continua che trasforma la corrente alternata fornita dalla rete di alimentazione.

La fig. 6 mostra il quadro elettroforetico di una soluzione di sieroalbumina bovina in tampone di dietilbarbiturato sodico. La figura mostra chiaramente alcune evidenti deviazioni dal comportamento previsto dalla teoria dell'e. Le deviazioni in questione sono:

- a) mancanza di enantiografia fra il quadro elettroforetico della frontiera ascendente e quello della frontiera discendente;
- b) sia nel quadro ascendente che in quello discendente vi è una frontiera, rispettivamente δ ed ϵ , che non è dovuta a proteine;
- c) l'area sotto la frontiera proteica ascendente (più sottile) è generalmente minore di quella sotto la frontiera discendente (più diffusa).

Al contrario, l'area sotto la frontiera δ è maggiore di quella sotto la frontiera ϵ .

Queste deviazioni dall'idealità derivano fondamentalmente dal fatto che gli ioni proteici in effetti contribuiscono alla conducibilità della soluzione. Ne consegue che la scomparsa di una specie proteica attraverso una frontiera è accompagnata da aggiustamenti delle concentrazioni di tutte le altre specie ioniche presenti. Simili fenomeni si possono anche osservare con gli elettroliti forti. Il riarrangiamento degli ioni dell'elettrolita tamponante che segue la migrazione di ogni frazione proteica determina un gradiente di elettroliti tamponanti che si traduce in notevoli difformità di pH e di campo elettrico nella cella elettroforetica. Una buona previsione teorica di questi fenomeni per una miscela di due ioni proteici carichi negativamente ed equilibrati per dialisi contro un tampone

barbital (pH 8,6) è stata ottenuta applicando la teoria di Dole (1945) (fig. 7).

In queste condizioni si possono prevedere 3 frontiere in ogni ramo della cella elettroforetica. Due sono frontiere relative a proteine, mentre la terza è in pratica una frontiera stazionaria attraverso cui non migrano proteine. I cambiamenti di conducibilità e di pH che si determinano a seguito della migrazione delle proteine producono frontiere ascendenti più sottili e frontiere discendenti più diffuse. Inoltre, la variazione dell'indice di rifrazione non esprime soltanto la variazione della concentrazione proteica, ma anche quella del gradiente salino sovrainposto. L'area sotto i picchi, quindi, permette di calcolare la composizione proteica della miscela solo con una certa approssimazione. Per il calcolo delle mobilità e delle concentra-

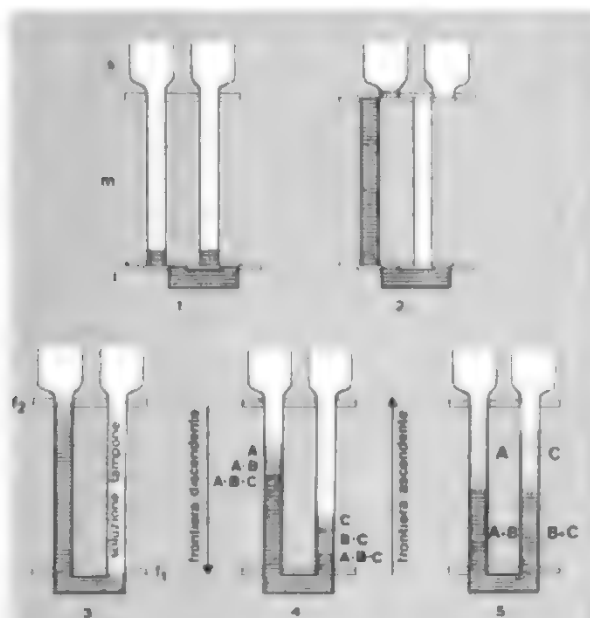


Fig. 5. *In alto*: procedimento adottato per ottenere la formazione di limiti netti (frontiere) tra soluzione proteica e soluzione tampone. Lo scompartimento inferiore (i) viene riempito con la soluzione proteica e poi spostato lateralmente per isolarlo dagli scompartimenti mediani (schema 1). Si riempie uno dei due scompartimenti mediani (m) con la soluzione proteica (nel caso della figura quello posto a sinistra dell'osservatore) e l'altro (quello a destra) con la soluzione tampone. Prima di riempire quest'ultimo è necessario allontanare i residui di soluzione proteica che vi sono contenuti (schema 1), risciacquando più volte con soluzione tampone. Si isola, quindi, lo scompartimento mediano dallo scompartimento superiore (s) (schema 2), che comunica con i vasi contenenti gli elettrodi (non riprodotti nella figura), riempiendolo di soluzione tampone; come nel caso precedente prima di fare questo è necessario rimuovere accuratamente i residui di proteina nello scompartimento superiore sinistro. Ristabilendo successivamente le comunicazioni tra gli scompartimenti superiore, medio e inferiore si ottiene (schema 3) il costituirsi di due frontiere, assai nette, tra proteina e soluzione tampone. *In basso*: scomposizione delle frontiere iniziali in frontiere secondarie nel corso della migrazione elettroforetica. Il senso in cui avverrà la migrazione delle frontiere dipende dalla posizione del segno degli elettrodi e dal pH del mezzo. Ad es., le proteine aventi pI a pH inferiore a quello del mezzo sono dissociate come acidi e, pertanto, migrano verso l'anodo. In tal caso il senso della migrazione è quello indicato negli schemi 4 e 5 (fasi successive della migrazione), supponendo che l'anodo sia posto nello scompartimento di destra, e il catodo in quello di sinistra. Le diverse proprietà elettrocinetiche dei costituenti (A, B e C) presenti nella soluzione proteica in esame fanno sì che la frontiera iniziale si divida in più frontiere.

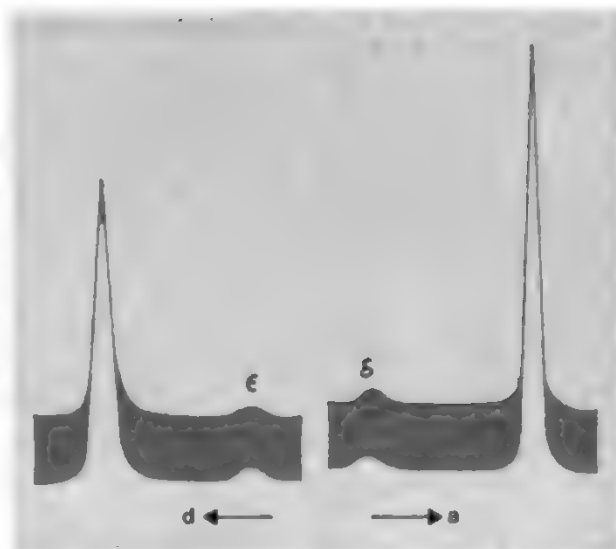


Fig. 6. Quadri elettroforetici ottenuti dall'analisi elettroforetica a frontiere mobili di una soluzione di sieroalbumina bovina (1% p/v) in tampone di dietilbarbiturato sodico (a destra: frontiera ascendente; a sinistra: frontiera discendente). (Da Cann, in Kolthoff e Elving, ridisegnata).

zioni è comunque preferibile usare il quadro elettroforetico del ramo discendente e usare come conducibilità della soluzione il valore determinato sperimentalmente e non quello della conducibilità iniziale. La grandezza del gradiente sovrainposto alla frontiera mobile aumenta con l'aumentare delle mobilità degli ioni salini che trasportano cariche identiche per segno alla carica netta dello ione macromolecolare. Inoltre, la teoria di Dole prevede che il gradiente sovrainposto diventi minore quando la concentrazione proteica diminuisce e la forza ionica aumenta. Un tipico diagramma derivante dall'analisi elettroforetica a frontiere mobili di un siero umano normale è mostrato in fig. 8.

È opportuno notare che se i picchi delle frontiere presenti sono simmetrici, conviene misurare la distanza di migrazione a partire dal massimo del picco. Nel caso i picchi siano asimmetrici, è preferibile misurare le distanze dall'origine a partire dalla base avanzata del picco. In ogni caso, prima di concludere per la eterogeneità di un campione che esibisce più frontiere in e., è sempre necessario prelevare le singole frontiere, concentrarle fino a raggiungere la concentrazione iniziale del campione analizzato, riequilibrarle contro il tampone di e. e sottoporle nuovamente a migrazione elettroforetica. L'e. a frontiere mobili spesso riesce a separare molecole proteiche che differiscono anche per un limitato numero di aminoacidi carichi. L'esempio di gran lunga più noto è quello offerto dalle ricerche di Pauling *et al.* (1949) che dimostrarono come l'emoglobina (Hb) in individui affetti da anemia falciforme esibisca un comportamento elettroforetico anomalo rispetto all'emoglobina umana normale. Successive ricerche di Ingram dimostrarono che la HbA e la HbS differiscono in effetti per un solo aminoacido su ca. 300 residui in mezza molecola. Per l'esattezza, un residuo di ac. glutammico nell'HbA è sostituito dalla valina nell'HbS.

L'e. a frontiere mobili, inoltre, rappresenta un mezzo assai efficace per lo studio delle interazioni proteina-proteina, come anche delle interazioni fra proteine e ioni o fra proteine e piccole molecole non cariche.

Fig. 7. Concentrazioni e spostamento delle frontiere per un ipotetico esperimento elettroforetico con una soluzione contenente eguali quantità di due proteine S e T, usando dietilbarbiturato sodico come tampone (pH 8,6, forza ionica 0,05 M). A) Concentrazioni delle proteine (linea continua) e del tampone (linea tratteggiata) in funzione dell'altezza della cella. La scala della concentrazione per le proteine è nella parte superiore e quella del barbiturato nella parte inferiore. B) Indice di rifrazione in funzione dell'altezza della cella. C) Quadro elettroforetico, cioè gradiente dell'indice di rifrazione in funzione dell'altezza della cella. D) pH e forza del campo elettrico E fra varie frontiere. Le differenze nella forza del campo riflettono le differenze di conduttanza. (Da Cann, in Kolthoff e Elving, ridisegnata).

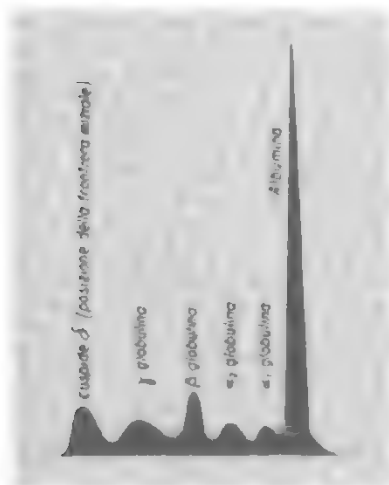
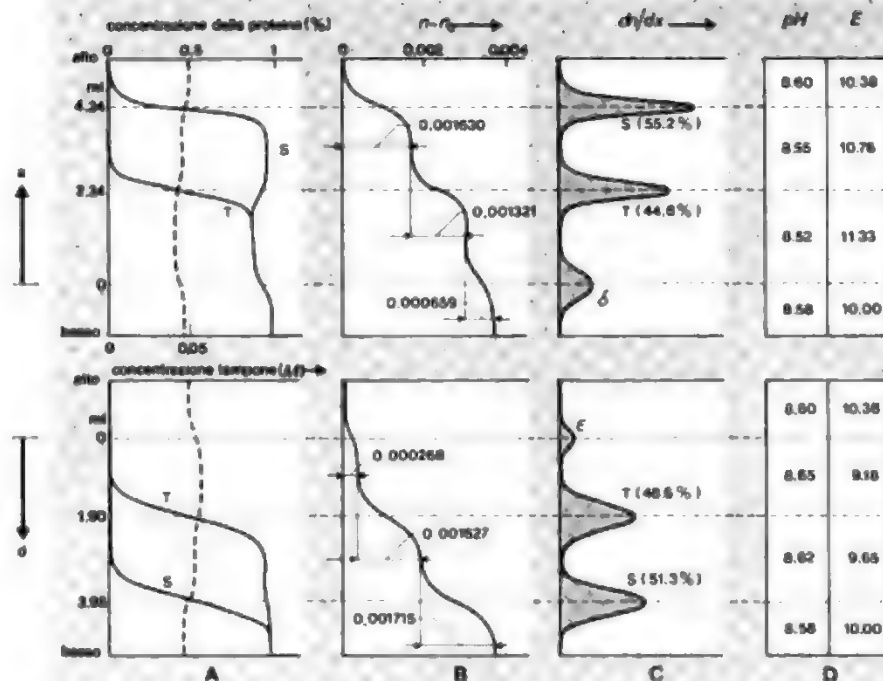


Fig. 8. Diagramma elettroforetico (ottenuto col metodo delle frontiere mobili) del siero di sangue umano normale (tampone al Veronal®: pH 8,6; forza ionica 0,1 M; durata dell'analisi: 7000 sec; intensità del campo: 7,52 V/cm). (Da Gartner, ridisegnata).

Principi teorici dell'elettroforesi zonale

Il principale limite dell'e. a frontiere mobili deriva dall'impossibilità di effettuare una completa separazione delle proteine con questo sistema. Anche le separazioni parziali possono essere ottenute solo se il rimescolamento delle proteine eventualmente separate può essere evitato. Inoltre, questo metodo non si presta per l'analisi di piccole quantità di campione. Queste difficoltà sono state in gran parte superate con l'e. zonale in cui la stabilizzazione contro la convezione gravitazionale viene ottenuta di solito mediante l'uso di un mezzo poroso solido di supporto (ad es. carta da filtro o gel d'amido). L'e. zonale (Bier, 1959; Block *et al.*, 1958; Bloemendal, 1963; Kunkel, 1954; Morris e Morris, 1964; Nerenberg, 1966; Ribeiro *et al.*, 1961; Tiselius e Flodin, 1953; Waldmann-Meyer, 1963, 1965; Wunderly, 1961) spesso consente di ottenere una completa separazione di zone contenenti componenti elettroforetici diversi. Gli effetti dannosi della convezione gravitazionale sono eliminati nella

e. in gradiente di densità (Olivera *et al.*, 1964; Svensson, 1960).

Oltre al maggiore potere analitico, l'e. zonale offre numerosi altri vantaggi. I più rilevanti sono:

a) l'e. zonale non richiede l'uso di complesse apparecchiature ottiche per rivelare la presenza delle frazioni proteiche. Infatti, nell'e. zonale, al termine della migrazione elettroforetica, le frazioni proteiche vengono precipitate nel supporto nelle posizioni raggiunte e visualizzate mediante trattamenti con opportuni coloranti che si legano ai componenti in esame.

I coloranti maggiormente usati derivano dall'istologia; i principali fra questi sono l'amido black 10 B e il blu di bromofenolo. Sono anche disponibili metodi di colorazione specifici per le glicoproteine (reagente ac. periodico-base di Schiff) e per le lipoproteine (rosso olio oppure Sudan black). Inoltre le proteine che contengono ioni metallici (Fe^{+2} , Fe^{+3} , Cu^{+2} , etc.) possono essere facilmente identificate mediante colorazioni impartite dagli ioni oppure mediante reattivi degli ioni stessi.

La rivelazione di proteine contenenti isotopi radioattivi (v. ISOTOP) del carbonio, iodio, zolfo, fosforo, etc. può essere effettuata agevolmente ponendo l'elettroferogramma ad intimo contatto con una pellicola sensibile alle radiazioni e lasciandola impressionare per il tempo necessario (v. AUTORADIOGRAFIA E AUTOISTORADIOGRAFIA). Per quanto riguarda le proteine enzimatiche (v. ENZIMI) esiste la possibilità di rivelarne la presenza sull'elettroferogramma, oltre che con i metodi generali di colorazione delle proteine, anche mettendone in evidenza l'attività al termine della migrazione elettroforetica. Questa tecnica viene detta metodo dello zimogramma. I problemi connessi alla determinazione dell'attività enzimatica direttamente sull'elettroferogramma sono gli stessi incontrati in istochimica.

Di norma vi sono tre modi per effettuare uno zimogramma: 1) mediante l'uso di substrati colorati o fluorescenti che vengano trasformati dall'enzima in prodotti incolori o non

fluorescenti. È anche possibile usare substrati incolori o non fluorescenti che diano prodotti colorati o fluorescenti.

2) Mediante l'uso di reattivi che trasformino il prodotto della reazione enzimatica in una sostanza colorata insolubile a mano a mano che si forma.

3) Mediante l'uso di reattivi da aggiungersi al termine della reazione enzimatica per rivelare il prodotto formatosi o il substrato scomparso per azione dell'enzima.

È facilmente intuibile che, ove effettuabile, il metodo a) è senz'altro preferibile.

Infine, per l'identificazione e il dosaggio delle sostanze separate mediante e. zonale esiste la possibilità di tagliare l'elettroferogramma in piccole parti, eluire le sostanze contenute nella zona tagliata, e procedere all'analisi del componente in esame sull'eluato così ottenuto.

b) In confronto all'e. a frontiere mobili, la strumentazione necessaria per l'e. zonale è di norma poco costosa e permette l'analisi contemporanea di numerosi campioni.

c) L'e. zonale molto spesso presenta un potere risolutivo superiore a quello prevedibile dalle differenze di carica elettrica fra i composti in esame. Ciò è dovuto agli effetti di setaccio molecolare o di adsorbimento (v. CROMATOGRAFIA) talvolta esplicati dal supporto usato per stabilizzare la migrazione elettroforetica, che amplificano le differenze fra le mobilità elettroforetiche delle molecole studiate. Per questa ragione, l'e. zonale può anche essere utilizzata per l'analisi di sostanze a basso peso molecolare che non è possibile nell'e. a frontiere mobili.

d) L'e. zonale, infine, è adattabile con facilità sia ad esperimenti su larga scala che su scala micro.

Per l'e. zonale, oltre ai principi generali già esposti (v. sopra: elettroforesi a frontiere mobili, col. 1015), devono essere presi in esame alcuni fattori peculiari che derivano dalla presenza del mezzo poroso stabilizzante. La mobilità degli ioni in presenza del mezzo stabilizzante (solido o gel) è sempre minore di quella osservata in soluzione libera. Due diverse teorie sono state sviluppate per spiegare questa diversità. Esse sono la *teoria del cammino tortuoso* e la *teoria della barriera*.

La *teoria del cammino tortuoso* descrive la diminuita mobilità nei mezzi stabilizzanti come una conseguenza dell'aumentata lunghezza del cammino che lo ione deve percorrere intorno alle particelle di supporto e della diminuzione della forza del campo elettrico applicato (fig. 9).

Secondo questa teoria, la mobilità osservata è legata alla mobilità in soluzione libera dalla relazione espressa dall'equazione:

$$\mu_{\text{oss}} = \left(\frac{l}{l'} \right)^2 \mu \quad (9)$$

dove l' è l'effettiva lunghezza del cammino tortuoso e l è la lunghezza del cammino diretto (fig. 9).

Nella *teoria della barriera* il supporto viene trattato come se fosse composto di ostruzioni distribuite a caso che rallentano la migrazione degli ioni a causa delle collisioni o delle restrizioni meccaniche presenti sul cammino. Il campo elettrico effettivo viene, in questo caso, considerato eguale a quello misurato. Secondo questa teoria il processo elettroforetico è considerato come composto di due stadi:

1) uno stadio in cui la migrazione dello ione procede in linea retta verso l'elettrodo di carica opposta;

2) uno stadio in cui lo ione, avendo incontrato un ostacolo, si deve fermare finché non vi abbia diffuso intorno.

Giddings e Boyack hanno dimostrato che, se anche la teoria della barriera può spiegare molte osservazioni sperimentali, la teoria del cammino tortuoso, opportunamente modificata, sembra essere quella migliore. Questi AA., inoltre, hanno modificato la teoria del cammino

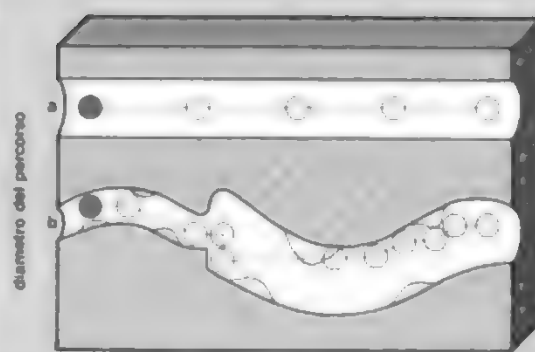


Fig. 9. Rappresentazione schematica dei concetti di tortuosità, di costrizione e di ritardo ionico. In a) è mostrato il cammino in linea retta di migrazione di uno ione in una soluzione senza mezzo stabilizzante. In b) è mostrato un cammino concettuale di migrazione in un mezzo stabilizzante solido. Il cammino effettivamente percorso dallo ione nel caso b) è maggiore di quello che lo ione avrebbe percorso in assenza di mezzo stabilizzante (fattore di tortuosità). Inoltre il percorso non è di diametro uniforme (fattore costrittivo) e lo ione deve passare attraverso o intorno alle irregolarità del cammino di migrazione (fattore di ritardo ionico). (Da Zweig e Whitaker, ridisegnata).

tortuoso introducendo due altri fattori (il *fattore di costrizione* e il *fattore di ritardo ionico*) che insieme concorrono a definire il *fattore ostruttivo*. Il significato di ciascuno dei termini è visualizzato in fig. 9. Il fattore ostruttivo non solo è diverso per diversi tipi di supporto, ma anche varia per diverse preparazioni dello stesso supporto.

Non è, inoltre, raro il manifestarsi di fenomeni di adsorbimento selettivo o differenziale sul supporto di ioni diversi. Questi fenomeni, se di moderata intensità, non sono indesiderabili e spesso rendono possibili separazioni altrimenti irrealizzabili. Un altro fenomeno da prendere in esame nell'e. zonale è quello dell'elettrosmosi (v. OSMOSI E PRESSIONE OSMOTICA) che si manifesta per tutti i supporti su cui siano fissate delle cariche elettriche che non possono migrare nel campo elettrico come gli ioni del tampone. La presenza di questi ioni fa sì che, a seguito dell'applicazione del campo elettrico, l'acqua si sposti attraverso i pori del diaframma poroso in senso inverso al movimento degli ioni. Nella carta da filtro, ad es., vi sono gruppi carbossilici (approssimativamente uno per 500 residui di glicosio) che determinano un movimento elettrosmotico del solvente verso il catodo che sarà più marcato a pH alcalini e massimo al pH a cui tutti i gruppi carbossilici sono ionizzati. Se il movimento degli ioni del soluto è diretto verso l'anodo, la velocità di migrazione degli ioni sarà diminuita dalla elettrosmosi, mentre se il movimento degli ioni è diretto verso il catodo, la loro velocità di migrazione sarà accelerata. La fig. 10 mostra l'influenza dell'elettrosmosi sulla separazione delle proteine sieriche mediante e. su carta in tampone dietilbarbiturato (pH 8,6).

Infine, bisogna considerare che, secondo la teoria della barriera, il fattore ostruttivo dovrebbe dipendere dalla grandezza dello ione. In effetti, con mezzi stabilizzanti porosi del tipo carta, acetato di cellulosa, agar oppure granuli di amido (v. sotto), vi sono ben poche evidenze di effetti tipo *setaccio molecolare* (v. CROMATOGRAFIA) anche con le proteine di peso molecolare più elevato e in tutti questi casi i parametri più importanti per la mobilità elettroforetica restano la carica elettrica dello ione

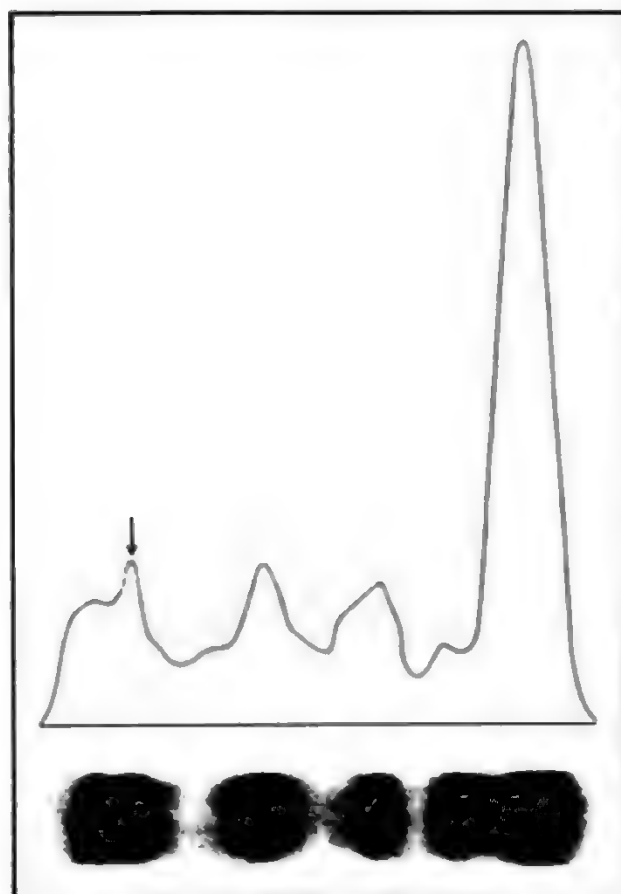


Fig. 10. Composizione elettroforetica del siero umano in tampone di dietilbarbiturato sodico (pH 8,6; forza ionica 0,05 M). E. su carta. Striscia di carta colorata e scansione densitometrica della stessa. L'anodo è a destra e la freccia verticale indica il punto di partenza. Il grande picco all'estrema destra è albumina. Durante l'e. la zona delle γ -globuline sull'estrema sinistra è migrata al catodo nonostante il fatto che queste proteine siano cariche negativamente al pH dell'esperimento. La migrazione, tuttavia, è stata anodica rispetto al fluido interstiziale che fluiva verso il catodo a causa dell'elettrosmosi. (Da Leach, ridisegnata).

e la forza del campo elettrico applicato. Tuttavia con mezzi stabilizzanti come gel di amido e di poliacrilamide (v. sotto), vi sono chiare evidenze che mostrano l'importanza della *filtrazione molecolare* sui processi separativi. Nei gel di amido e di poliacrilamide si osserva un rallentamento preferenziale delle molecole più grosse. In questi sistemi, quindi, la mobilità elettroforetica diminuisce con l'aumentare della grandezza molecolare. Nel caso del gel di Sephadex® si osserva, invece, l'effetto opposto; gli ioni più piccoli sono ritardati più di quelli più grandi. Come è ben noto ciò è dovuto al fatto che gli ioni più piccoli sono capaci di penetrare maggiormente nei pori dei granuli di destrano con un conseguente aumento dell'effettiva distanza di migrazione.

Elettroforesi su carta, su acetato di cellulosa e su gel di agar
Oltre ai fattori già presi in esame nella trattazione dei principi teorici della e. zonale, vi sono due altri fattori che presentano rilevanza nell'e. su carta:

1) il primo fattore riguarda l'evaporazione del liquido solvente dalla striscia di carta durante l'e. a causa dell'aumento della temperatura conseguente al passaggio

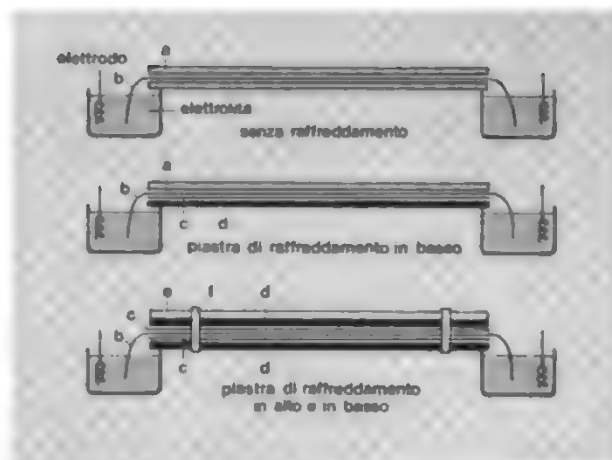


Fig. 11. Rappresentazione schematica dell'apparato per e. su striscia di carta inclusa. Il sistema può includere raffreddamento da ambo le parti dell'elettroferogramma, solo nella parte inferiore o può essere senza raffreddamento. a) Lastra di vetro siliconato o di plastica; b) elettroferogramma; c) film isolante di polietilene; d) lastra di alluminio cava attraverso cui può circolare il liquido di raffreddamento; e) camera d'aria di gomma gonfiabile per mantenere l'elettroferogramma a pressione costante; f) cerniere per bloccare il sistema. (Da Zweig e Whitaker, ridisegnata).

della corrente. Tale evaporazione causa un flusso idrodinamico che sposta componenti della sostanza da analizzare.

2) Il secondo fattore riguarda la mancanza di omogeneità del campo elettrico derivante dalla non trascurabile resistenza del sistema e dalla variazione della concentrazione salina lungo la striscia di carta.

Le tecniche operative dell'e. su carta si possono classificare in due gruppi come segue:

1) i dispositivi in cui si impedisce del tutto l'evaporazione del solvente come l'e. a striscia inclusa (fig. 11) e quella a striscia immersa (fig. 12).

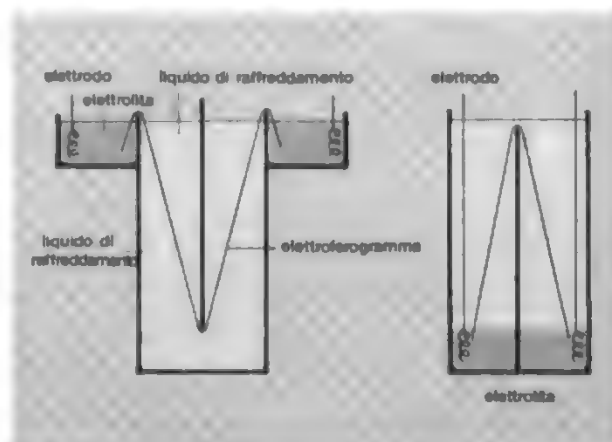


Fig. 12. Rappresentazione schematica dell'apparato per e. su striscia di carta immersa. L'elettroferogramma viene raffreddato mediante immersione della carta in un liquido di raffreddamento. Un ulteriore raffreddamento può essere ottenuto con l'uso di una serpentina di raffreddamento immersa nel liquido. Il dispositivo sulla sinistra è utile quando l'elettrolita ha una densità minore di quella del liquido di raffreddamento (ad es., tetracloruro di carbonio), mentre quello sulla destra è utile quando l'elettrolita è più denso del liquido di raffreddamento (ad es., Varsol®). (Da Zweig e Whitaker, ridisegnata).

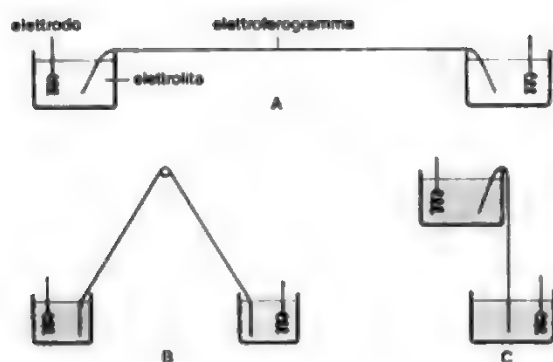


Fig. 13. Rappresentazione schematica dell'apparato di e. su striscia di carta sospesa: A) in modo orizzontale; B) a V capovolta; C) verticale. La camera per mantenere costante l'umidità dell'atmosfera è stata omessa. (Da Zweig e Whitaker, ridisegnata).

2) I dispositivi in camera umida ad evaporazione ridotta e controllata come l'e. a striscia sospesa (fig. 13) e l'e. a supporto aperto (fig. 14).

I dispositivi del gruppo 1) sono usati oggi quasi esclusivamente per l'e. ad alto voltaggio in cui l'evaporazione del solvente è molto abbondante. Fra questi, il metodo a striscia immersa non è applicabile all'analisi delle proteine che sono facilmente precipitate dal solvente organico usato per il raffreddamento. Questo metodo è però eccellente per l'analisi degli aminoacidi e peptidi come anche di altri composti a basso peso molecolare come zuccheri, purine, pirimidine, etc.

Le sostanze a basso peso molecolare, infatti, durante la separazione su carta in condizioni convenzionali a basso voltaggio (10-20 V/cm) per alcune ore, danno luogo ad eccessivi fenomeni di diffusione. Per questa ragione è stata sviluppata l'e. ad alto voltaggio in cui si usano campi elettrici dell'ordine di ca. 100 V/cm. Con valori del campo elettrico così elevati, il tempo necessario per il frazionamento è ridotto a ca. 1/10 e anche notevolmente ridotti sono i fenomeni diffusivi. In queste condizioni, quindi, è possibile ottenere macchie ben separate anche per le sostanze a basso peso molecolare.

Per l'effettuazione dell'e., la striscia di carta da filtro viene imbibita del tampone di e., quindi rapidamente asciugata fra due fogli di carta assorbente. Dopo l'applicazione del campione la striscia viene posta nella posizione opportuna nell'apparato per la e. ed equilibrata con il tampone per ca. 30 min prima di applicare la corrente. Alla fine dell'e., le estremità della striscia di carta, immerse nei compartimenti elettrodi, sono asportate e l'elettroferogramma viene opportunamente trattato per rendere visibili i componenti separati. Nel caso degli ioni minerali si usano gli stessi reattivi della chimica analitica, che danno reazioni di precipitazione e colorazione caratteristiche. Nel caso degli aminoacidi, le strisce di carta vengono spruzzate con una soluzione alcolica di ninidrina. Per le proteine i principali coloranti sono il blu di bromofenolo associato al bicloruro di mercurio, l'azocarminio in soluzione acida per ac. acetico e, soprattutto, l'amidoschwarz 10 B. Altri coloranti derivanti dalla istologia possono anche essere usati. Dopo rimozione dell'eccesso di colorante, i componenti frazionati appaiono come macchie colorate le cui intensità, in opportune condizioni sperimentali, sono proporzionali alla quantità

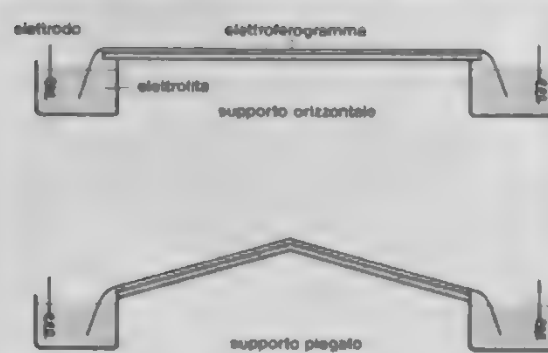


Fig. 14. Rappresentazione schematica dell'apparato per e. su striscia di carta a supporto aperto. L'elettroferogramma può essere raffreddato con circolazione di un liquido sopra o sotto il supporto. La camera per il mantenimento dell'umidità costante è stata omessa. (Da Zweig e Whitaker, ridisegnata).

di ogni componente. L'intensità delle macchie viene valutata mediante scansione densitometrica delle strisce di carta (v. FOTOMETRIA). L'e. su carta può anche essere effettuata in modo bidimensionale (fig. 15). Talvolta, il sistema bidimensionale è anche utilizzato per effettuare l'e. in una direzione e la cromatografia nell'altra. Il sistema di e. e di cromatografia è, ad es., il più usato per l'analisi dei peptidi ottenuti dall'idrolisi parziale di una proteina.

Il quadro delle macchie peptidiche risultanti è talmente specifico di ogni proteina da essere denominato *impronta digitale* (finger-print) o *mappe peptidiche* della proteina. Per quanto l'elettrocromatografia sia stata descritta molto tempo prima, è stato Ingram nel 1958 a dimostrarne le

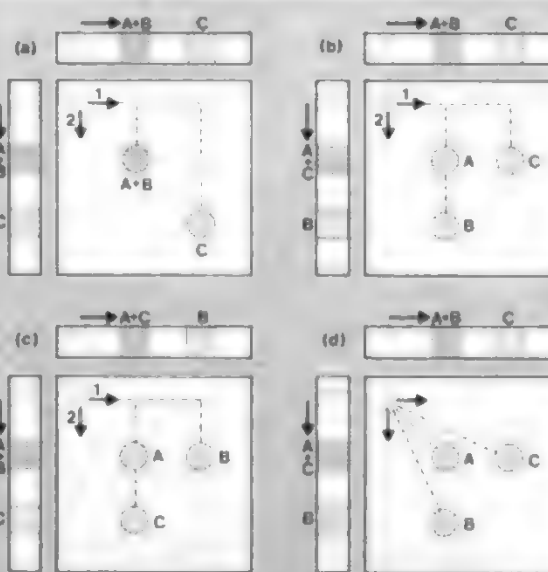


Fig. 15. Rappresentazione schematica di separazioni mono- e bidimensionali di molecole diverse. a) Separazione nelle stesse condizioni nelle due direzioni; in b) e c) la separazione fu effettuata nella direzione 1 sotto condizioni diverse da quelle usate per il frazionamento nella direzione 2. In d) la separazione fu effettuata simultaneamente sotto l'influenza di due forze traenti. (Da Zweig e Whitaker, ridisegnata).

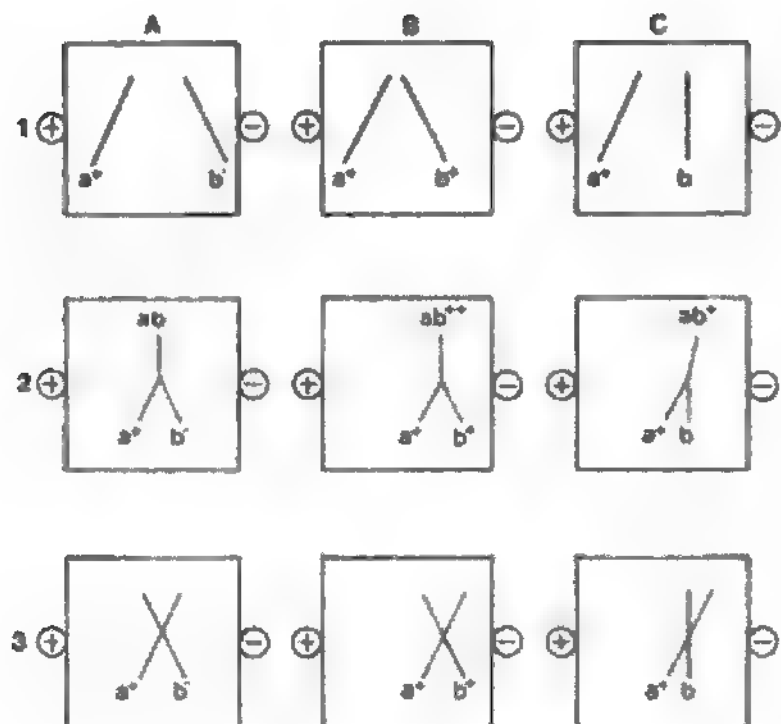


Fig. 16. Principi dell'e. incrociata. Sono riportati tre casi diversi. *In alto* (1) è indicata la posizione iniziale di a e di b (disposti a banda). *Al centro* (2) è indicato cosa può accadere se le due specie interagiscono ■ *in basso* (3) è indicato cosa accade se le due specie non interagiscono. In A) ciascuno dei due ioni migra verso l'elettrodo di segno opposto. In B) entrambi gli ioni migrano verso lo stesso elettrodo (nel caso della figura, il catodo), ma a^+ migra più velocemente di b^+ tanto da raggiungerlo e superarlo. In C) una delle specie è uno ione (a^+), mentre l'altra è una molecola neutra. (Da Zweig e Whitaker, ridisegnata).

elevate potenzialità analitiche che derivano essenzialmente dal poter usare nelle due migrazioni successive condizioni diverse di pH, forza ionica, etc., che permettono di magnificare la separazione delle sostanze in esame (fig. 15). Dal confronto delle mappe peptidiche della HbA e della HbS, Ingram dimostrò che esse differiscono soltanto per la posizione di una macchia peptidica su 26. I due peptidi in questione furono eluiti dalla carta ed analizzati. Essi risultarono diversi soltanto per la sostituzione di un residuo di ac. glutammico nella HbA con un residuo di valina nella HbS (v. EMOGLOBINOPATIE).

Un altro particolare tipo di e. su carta, molto utile

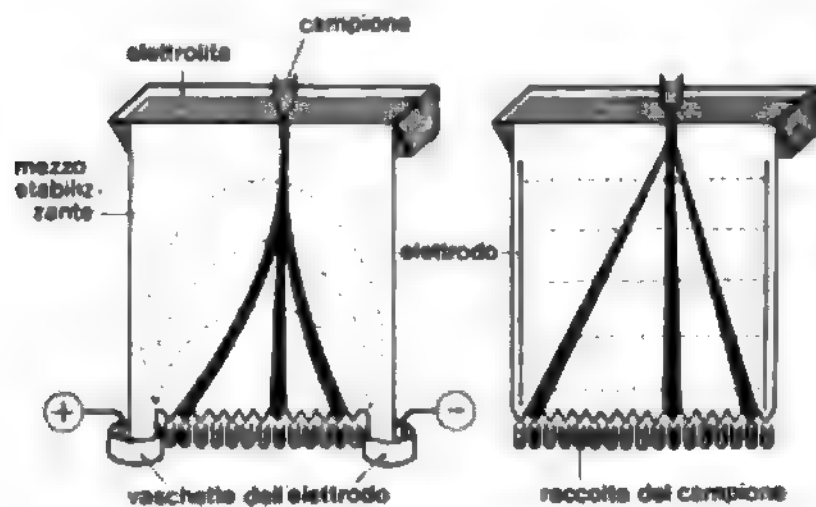


Fig. 17. Rappresentazione schematica dell'apparato per l'e. continua. I due dispositivi riportati in figura sono identici eccetto che per la posizione degli elettrodi. La natura del campo elettrico è mostrata dalle linee tratteggiate. (Da Zweig e Whitaker, ridisegnata).

per studiare le interazioni di sistemi antigene-anticorpo, enzima-inibitore, etc., è l'e. *incrociata* i cui caratteri distintivi sono illustrati in fig. 16.

L'e. *su carta* può anche essere realizzata in modo continuo su fogli di carta tenuti verticalmente (fig. 17). In questo caso il campione da analizzare viene fatto continuamente fluire in congrua quantità sulla carta in un punto della parte superiore del foglio. Una volta sulla carta il materiale risulta sottoposto a movimento verticale per spostamento del solvente e a movimento orizzontale per influenza del campo elettrico. Sommandosi i due effetti, ogni specie ionica giungerà al margine inferiore del supporto in un punto differente. Questo procedimento è stato largamente usato in passato per la purificazione della Vit. B₁₂, l'isolamento della sieralbumina umana, la separazione di alcaloidi, la preparazione del cortisone, etc.

Da quando nel 1957 Kohn introdusse l'uso dell'*acetato di cellulosa* come supporto per l'e. zonale, l'e. *su acetato di cellulosa* ha completamente sostituito l'e. su carta nell'analisi delle miscele proteiche. Nell'acetato di cellulosa e nel poliacetato di cellulosa, i gruppi ossidrilici della cellulosa sono in parte ■ del tutto acetilati. Ciò consente di eliminare quasi interamente le proprietà adsorbenti della cellulosa e, quindi, le separazioni su acetato di cellulosa richiedono ca. il 10% del tempo necessario per l'e. su carta da filtro. Inoltre, con l'acetato di cellulosa non è necessario come per l'e. su carta operare ad un pH superiore al punto isoelettrico delle proteine per prevenire i fenomeni di adsorbimento. Con l'acetato di cellulosa si ottengono di solito separazioni migliori che sulla carta. Di norma le procedure descritte per la carta possono anche essere usate per l'e. *su acetato di cellulosa*, ma nella pratica la metodica più usata è quella della *striscia in posizione orizzontale* che viene effettuata per 1-2 h a temperatura ambiente con densità di corrente compresa fra 0,2 e 0,4 mA/cm².

I principali vantaggi del *gel di agar* nell'e. zonale sono

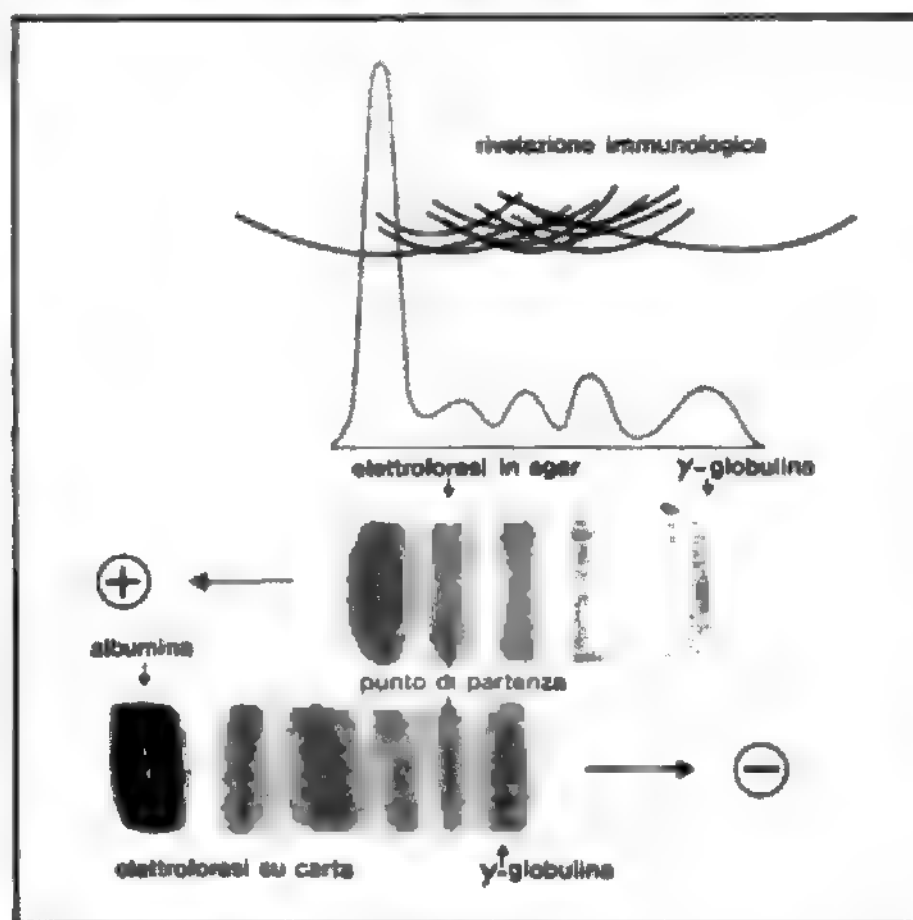


Fig. 18. Separazione delle proteine sieriche su carta da filtro e su gel di agar (al centro) a pH 8,6. Il diagramma superiore mostra una rivelazione immunochimica dei componenti separati mediante e. su agar. (Da Zweig e Whitaker, ridisegnata).

la sua bassa capacità adsorbente verso molte proteine e il fatto che esso può essere facilmente chiarificato per l'analisi densitometrica delle bande proteiche. Questo mezzo stabilizzante è, inoltre, l'ideale per l'analisi immunochimica delle proteine (v. IMMUNOELETTROFORESI) e le mobilità delle proteine in questo mezzo sono molto vicine a quelle osservate in assenza di mezzo stabilizzante. Fra gli inconvenienti vanno segnalati l'elevata elettrosmosi che fa sì che non solo le γ -globuline, ma anche le β -globuline e perfino parte delle α_2 -globuline tendano a migrare verso il catodo (fig. 18).

Un così elevato flusso endosmotico è essenzialmente dovuto ai gruppi solfato e carbossilici dell'agar. Allo scopo di contenere questo fenomeno, la frazione solfata e carbossilata dell'agar può essere rimossa, ottenendosi in tal modo l'agaroso che rappresenta la frazione neutra e mostra una moderata endosmosi ed un minore potere adsorbente delle proteine.

Elettroforesi su gel d'amido e su gel di poliacrilamide

L'e. su gel d'amido o su gel di poliacrilamide ha un potere risolutivo di gran lunga superiore alle tecniche elettroforetiche finora descritte. Ciò è dovuto al fatto che i pori capillari in questi due gel si avvicinano alle dimensioni delle macromolecole e, quindi, durante la migrazione elettroforetica si verificano effetti di filtrazione molecolare (v. CROMATOGRAFIA). La preparazione del gel d'amido si effettua sospendendo l'opportuna quantità di amido solubile nel tampone elettroforetico. La sospensione viene, quindi, riscaldata sotto continua agitazione. Poco prima di raggiungere la temperatura di ebollizione i granuli di amido gelatinizzano dando una soluzione viscosa e translucida. A questo punto il riscaldamento viene interrotto, la soluzione viene deaerata sotto vuoto per pochi secondi e versata in un apposito contenitore di plastica (fig. 19). La soluzione viene, quindi, coperta con un foglio di plastica e lasciata raffreddare e solidificare. Si

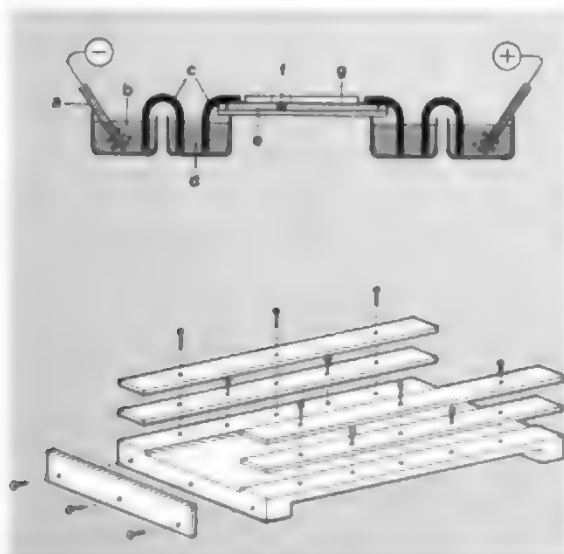
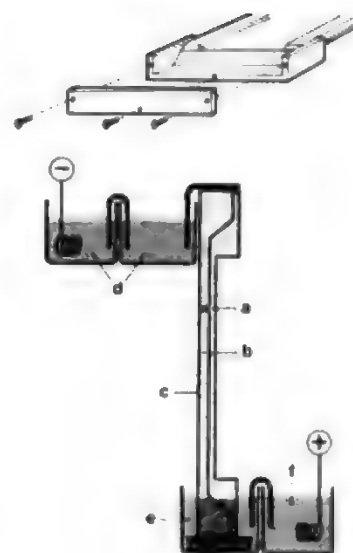


Fig. 19. In alto è schematizzato un apparato per l'e. su gel di amido orizzontale. a) Elettrodo; b) soluzione di NaCl concentrata nel compartimento elettrodo; c) ponte di carta da filtro imbevuta di tampone; d) tampone; e) gel d'amido nell'apposito contenitore di plastica (in basso); f) posizione dell'inserzione del campione; g) chiusura per prevenire la perdita di acqua a seguito di evaporazione durante l'e. (Da Zweig e Whitaker, ridisegnata).

Fig. 20. Apparato per l'e. verticale su gel d'amido. In alto: vista da un'estremità del contenitore di plastica con chiusura terminale smontabile. In basso: disposizione sperimentale dell'apparato. a) Posizione di carica del campione; b) gel d'amido; c) contenitore del gel; d) recipienti contenenti la soluzione catodica (i due recipienti sono collegati attraverso un ponte di carta da filtro); e) contenitore della soluzione anodica (le linee marcate indicano il supporto di carta da filtro della lastra d'amido); f) contenitore della soluzione anodica con elettrodo. (Da Zweig e Whitaker, ridisegnata).



ottiene in tal modo una lastra di amido di forma corrispondente al cavo del contenitore. Il campione da analizzare viene imbibito in un piccolo pezzo di carta da filtro che viene inserito in un taglio praticato nella lastra di amido con una spatola. L'e. può, quindi, essere effettuata orizzontalmente con il dispositivo descritto in fig. 19, applicando ca. 6 V/cm per 6-24 h a temperatura ambiente o a freddo a seconda della stabilità del campione.

Un'importante modificazione della tecnica di e. orizzontale su gel d'amido è la tecnica *verticale*, che permette di effettuare l'e. in un piano verticale (fig. 20), con il vantaggio di eliminare quasi completamente l'elettrosmosi a causa del fatto che il compartimento catodico è posto più in alto del compartimento anodico. Inoltre, con questa tecnica le bande proteiche risultano più sottili e meglio separate. Un tipico esempio di accoppiamento dell'e. su carta con l'e. di gel d'amido è mostrato in fig. 21 (e. bidimensionale).

Il gel di poliacrilamide fu introdotto nel 1959 come supporto per l'e. zonale con una tecnica simile a quella usata per il gel d'amido. In confronto al gel d'amido, il gel di poliacrilamide presenta i vantaggi di formare gel più flessibili e del tutto trasparenti. Inoltre, la concentrazione di acrilamide nel gel può essere variata dal 3 al 30% con conseguente variazione della flessibilità del gel e della grandezza dei pori del gel (tab. II). Come risulta dalla tab. III, in cui sono riportate le dimensioni di alcune proteine del siero, a seconda della percentuale di acrilamide usata alcune saranno ostacolate e altre no durante la migrazione elettroforetica. In questo supporto l'elettrosmosi è praticamente nulla. Anche i fenomeni di adsorbimento sono praticamente trascurabili.

L'e. su gel di poliacrilamide fu inizialmente effettuata principalmente su lastra in posizione verticale, ma oggi il metodo universalmente usato è quello *discontinuo* in tubicini di vetro. Un tipico dispositivo per l'e. discontinua su gel di poliacrilamide è mostrato in fig. 22.

L'e. discontinua su gel di poliacrilamide si basa sul fatto che stratificando l'una sull'altra due soluzioni con-

ELETTROFORESI

TAB. II. EFFETTO DELLA CONCENTRAZIONE DI ACRILAMIDE SULLA GRANDEZZA MEDIA DEI PORI DEL GEL DI POLIACRILAMIDE

(da Zweig e Whitaker)

Acrilamide (%)	Diametro medio dei pori (Å)
3	85
5	63
7,5	50
11	40
15	32
20	27
25	23
30	20

TAB. III. DIMENSIONI MOLECOLARI DI ALCUNE PROTEINE SIERICHE

(da Zweig e Whitaker)

Proteina	P. M.	Lunghezza (Å)	Diametro (Å)
Albumina	69.000	150	38
Transferrina	90.000	190	37
β_2 -Lipoproteina	1.300.000	185	185
γ -Globulina	156.000	235	44
Fibrinogeno	400.000	700	38

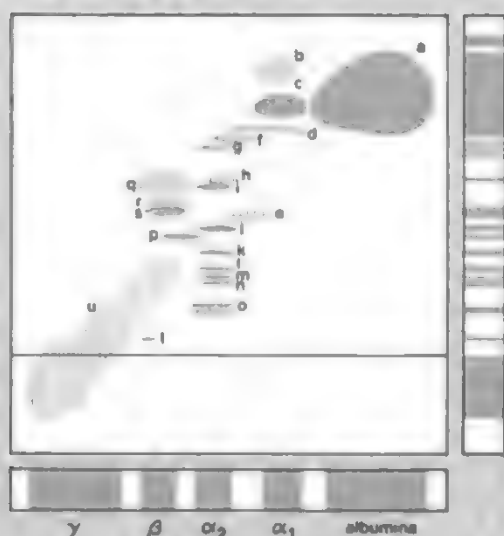


Fig. 21. E. bidimensionale di siero umano di aptoglobina tipo 2-I e transferrina C su carta da filtro seguita da gel d'amido. La separazione ottenuta mediante e. su carta è mostrata sotto il diagramma bidimensionale e la corrispondente separazione monodimensionale in gel d'amido è mostrata a destra. Le zone identificate sono: a) albumina; b) orosomucoidi; h, i, l, m, n) aptoglobine; o) S_2 -globulina; s) transferrina C; t) β -lipoproteine ad elevato peso molecolare; u) γ -globuline. (Da Zweig e Whitaker, ridisegnata).

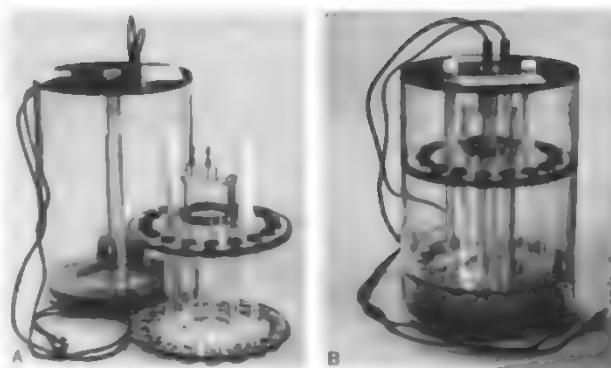


Fig. 22. Apparato per e. discontinua su gel di poliaccrilamide. In A) l'apparecchio è pronto per l'e., con i tubi in posizione verticale immersi nel tampone.

tenenti ioni dello stesso segno ma di mobilità diversa e aggiungendo un terzo ione dello stesso segno, ma di mobilità intermedia, quest'ultimo, sotto l'azione del campo elettrico, si dispone alla frontiera delle soluzioni summenzionate e sarà schiacciato in una strettissima zona. L'elettroforesi discontinua su gel di poliaccrilamide viene di solito effettuata in piccoli tubicini ($0,5 \times 7$ cm) di vetro in cui soluzioni di acrilamide e bis-acrilamide di opportuna concentrazione vengono lasciate polimerizzare sotto l'azione di idonei catalizzatori in 3 segmenti (fig. 23). Nella parte inferiore del tubicino vi è il *gel di migrazione* in cui la concentrazione del gel è tale da esercitare un effetto di filtrazione molecolare; nella parte intermedia, assai più corta, vi è il *gel spaziatore*, la cui concentrazione di acrilamide è minore di quella del gel di migrazione; nella parte superiore, infine, vi è il *gel campione* in cui viene inglobato durante la polimerizzazione il campione da analizzare per prevenirne la diffusione. Questi tre gel contengono un tampone in cui uno degli ioni ha elevata mobilità elettroforetica (ad es. Cl^- se le molecole del campione sono cariche negativamente, oppure K^+ se sono cariche positivamente). Questo ione che migrerà più veloce di tutti è denominato *ione di testa*. Fra i tamponi usati per la preparazione del gel di migrazione e del gel spaziatore vi è una differenza di pH che viene scelta in modo da assicurare che la mobilità dello ione anfotero usato per la preparazione del tampone elettrodoico sia inferiore a quelle delle molecole proteiche in esame. In tal modo lo ione anfotero nel gel spaziatore migrerà con una velocità minore di tutti gli altri ioni presenti; esso viene perciò indicato come *ione di coda*. Inoltre, le molecole proteiche, almeno finché si trovano nel gel spaziatore, avranno una mobilità intermedia fra lo ione di testa e lo ione di coda. Lo *ione di coda* è normalmente un aminoacido (β -alanina o glicina). Durante la corsa elettroforetica diverse cose possono accadere a seconda di come l'esperimento è stato predisposto. Se il pH del gel di migrazione è tale che la mobilità dello *ione di coda* aumenti fino a diventare maggiore degli ioni macromolecolari in esame, gli *ioni di coda* lasciano indietro queste macromolecole in un campo elettrico costante dove le molecole del campione possono essere separate solo sulla base della densità di carica (se la concentrazione del gel è bassa) o sulla base della grandezza molecolare e della densità di carica (se la concentrazione del gel è sufficientemente elevata per esercitare l'effetto di filtrazione molecolare). D'altra parte se, nel gel di migrazione, la mobilità dello *ione di coda* resta inferiore a quella delle macromolecole in esame, queste macromolecole continueranno

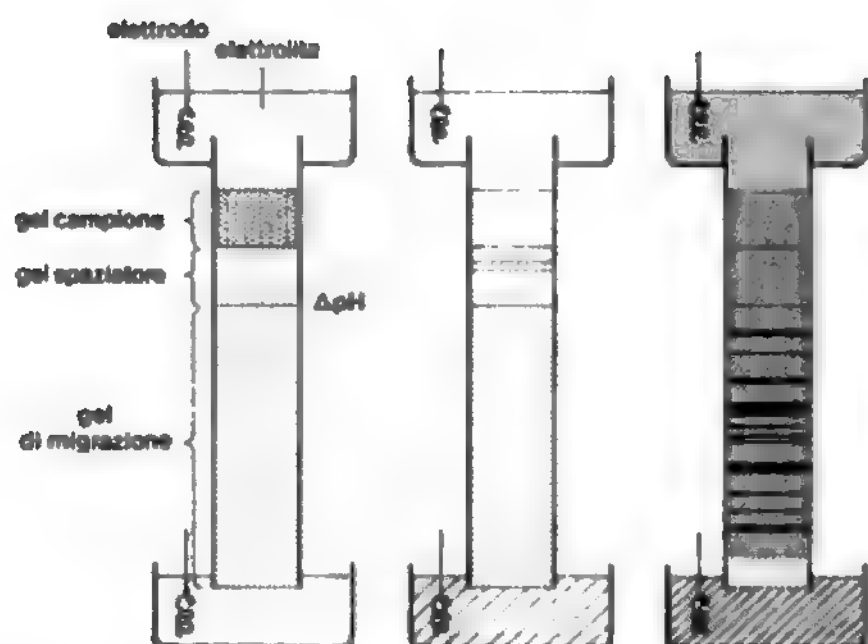


Fig. 23. Rappresentazione schematica del gel campione, del gel spaziatore, del gel di migrazione del campione, degli ioni di testa e degli ioni di coda nell'e. discontinua su gel di poliacrilamide. Le linee diagonali rappresentano la posizione degli ioni di testa, le linee verticali la posizione del campione, e le zone azzurre la posizione degli ioni di coda (inizialmente presenti solo nella soluzione della camera elettrodica). A sinistra: lo schema mostra la disposizione iniziale del sistema. Al centro: lo schema mostra il sistema poco tempo dopo l'inizio dell'e. con la concentrazione degli ioni del campione in una stretta banda prima di entrare nel gel di migrazione. A destra: lo schema mostra la separazione del campione in 11 bande distinte alla fine dell'e.

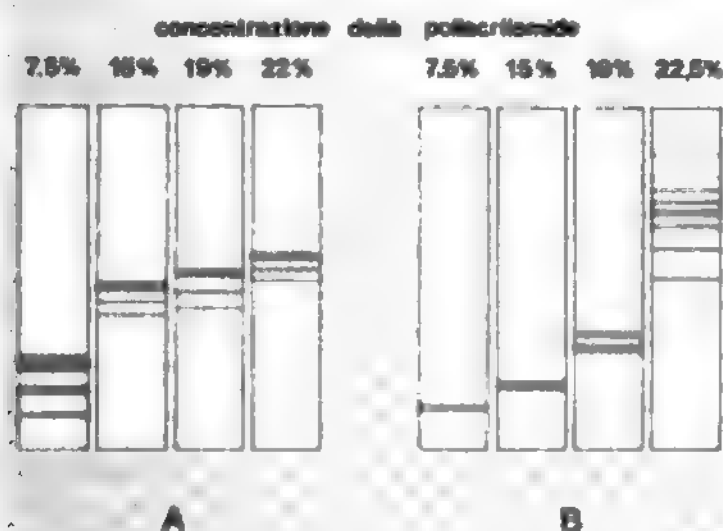


Fig. 24. Separazione delle proteine del lattice di fico mediante e. discontinua su gel di poliacrilamide sulla base della carica elettrica, della grandezza molecolare e di una combinazione della carica e della grandezza. A) La separazione fu effettuata a pH 3,8 usando un tampone di β -alanina; B) la separazione fu effettuata a pH 3,8 usando un tampone di glicina. In (A) la separazione è realizzata sulla base della carica elettrica solo nei gel preparati ad una concentrazione di acrilamide del 7,5, 15,0 e 19,0%. Nel gel al 22% di acrilamide la separazione è basata sia sulla carica elettrica che sulla grandezza molecolare delle proteine. In (B) la separazione è basata esclusivamente sulla grandezza molecolare. (Da Zweig e Whitaker, ridisegnata).

ad essere schiacciate fra gli ioni di testa e quelli di coda. In tali condizioni, se la concentrazione del gel è troppo piccola per aversi una filtrazione molecolare, non si avrà alcuna separazione. Se invece la concentrazione di acrilamide del gel è abbastanza elevata in relazione alla grandezza molecolare delle proteine in esame per aversi degli

effetti di filtrazione molecolare, la separazione avverrà sulla base della grandezza molecolare (fig. 24).

L'e. discontinua su gel di poliacrilamide viene effettuata con 2-5 mA per tubicino fino a che il colorante che viene aggiunto al campione in esame per indicare la fine dell'e. non raggiunge l'estremità inferiore del gel. Ciò avviene in ca. 60-120 min a seconda del sistema usato.

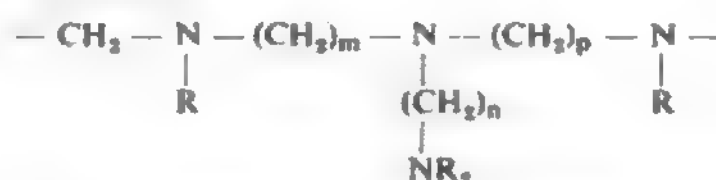
Sia l'e. su gel d'amido che quella su gel di poliacrilamide possono essere effettuate in tamponi contenenti agenti dissocianti (urea, etc.). Inoltre, esse possono essere agevolmente usate in versione *micro* (e. su capillare) che permette l'analisi di pochi μ g di campione oppure in versione *macro* (e. su colonna) per il frazionamento di decine di mg di proteine.

Elettrofocalizzazione

L'elettrofocalizzazione è molto più nota nella pratica di laboratorio con il nome inglese di *electrofocusing*. Numerosi altri nomi sono stati usati per indicare l'elettrofocusing, come ad es. *frazionamento isoelettrico*, *condensazione isoelettrica*, *elettrolisi stazionaria* o *allo stato stazionario*, e *all'equilibrio isoelettrico*.

L'elettrofocusing consiste nella migrazione delle molecole proteiche in un gradiente di pH, sotto l'influenza di un campo elettrico applicato, verso la regione in cui il pH è eguale al punto isoelettrico (pI) della molecola. Poiché ad un pH eguale al pI la carica della molecola proteica è nulla, essa si fermerà in questa regione (fig. 25).

Nel caso dell'analisi di una miscela di proteine, si avrà che i componenti si distribuiranno nel gradiente di pH, che viene normalmente preformato in un tubo verticale, in funzione dei loro punti isoelettrici. Questa distribuzione delle proteine viene detta *spettro isoelettrico*. È, dunque, evidente la differenza fra *spettro isoelettrico* e *spettro di mobilità* che si ottiene nell'e. Inoltre, a differenza di quanto si verifica in e., solo gli ioni anfoteri possono essere analizzati in *electrofocusing*. Il gradiente di pH necessario per l'elettrofocalizzazione può essere ottenuto *naturalmente*, in modo *artificiale*, oppure con *anfoliti trasportatori* (*carriers*). A causa della loro scarsa stabilità a seguito dell'applicazione del campo elettrico, i gradienti naturali di pH, che si ottengono stratificando e lasciando diffondere per un qualche tempo due soluzioni di densità e pH diversi, non hanno utilità pratica nella separazione delle molecole proteiche. Un gradiente naturale di pH viene di solito prodotto e stabilizzato mediante l'azione di un campo elettrico, come ad es. si verifica nell'elettrolisi di una soluzione salina in un mezzo privo di moti convettivi. Con il procedere dell'elettrolisi, l'acido si concentra all'anodo e la base al catodo. Si ottiene così un gradiente di pH crescente dall'anodo al catodo. Comunque, è stato soltanto con i lavori di Svensson, che suggerì di stabilizzare il gradiente di pH con un gradiente di densità, e con quelli di Vesterberg, che sintetizzò appositi *anfoliti carriers* per l'ottenimento del gradiente di pH, che l'elettrofocusing è diventata una tecnica di grande utilità nell'analisi delle proteine. Gli *anfoliti carriers* consistono di una miscela eterogenea di diversi acidi poliamminocarbossilici di basso peso molecolare, dalla seguente formula:



in cui —R rappresenta un atomo di idrogeno, oppure un gruppo $\text{—(CH}_2\text{)}_x\text{COOH}$, e dove m, n, p, e x sono minori di 5.

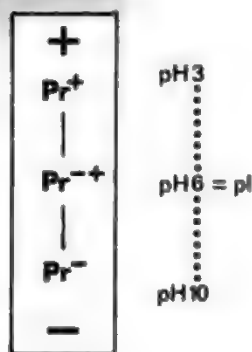


Fig. 25. Illustrazione del principio dell'elettrofocusing. (Da Wrigley, ridisegnata).

Miscele di *anfoliti carriers* con valori di pI fra 3 e 10 o relativi ad altri intervalli di pH possono essere attualmente ottenute dal commercio. Per produrre il gradiente di pH , la miscela è incorporata in un mezzo anticonvettivo come un gradiente di densità o un gel di poliacrilamide e, quindi, viene applicato il campo elettrico. Gli *anfoliti carriers* vicini alla soluzione anodica, che è fortemente acida, si caricano positivamente e sono respinti dall'anodo per essere sostituiti dagli anfoliti con pI più acidi. Analogamente, gli anfoliti più basici si concentrano vicino alla soluzione catodica che è basica e gli anfoliti con pI intermedi si dispongono fra gli elettrodi a seconda dei loro valori di pI . Il gradiente di pH così ottenuto è stabile fino a che il campo elettrico resta applicato. Il dispositivo più usato per l'elettrofocusing delle miscele proteiche a livello preparativo è quello su colonna in gradiente di densità di Vesterberg e Svensson (fig. 26).

L'elettrofocalizzazione avviene nel cilindro cavo D che contiene il gradiente di densità e gli *anfoliti carriers*. La soluzione elettrodica inferiore fa contatto con l'elettrodo E nel tubo centrale per consentire ai gas di elettrolisi di liberarsi senza disturbare il gradiente di densità. Due camicie raffreddanti, una interna (B) e una esterna (C), provvedono alla termostatazione della colonna. Al termine dell'elettrofocalizzazione, la porzione della soluzione elettrodica inferiore nel tubo interno viene esclusa

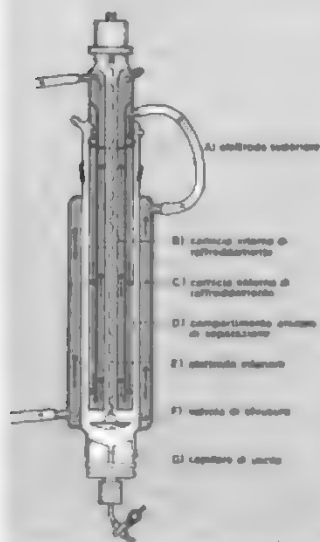


Fig. 26. Rappresentazione schematica della colonna di Vesterberg e Svensson per l'elettrofocusing in gradiente di densità. (Da Zweig e Whitaker, ridisegnata).

chiudendo la valvola F ed il gradiente di densità viene eluito insieme alle frazioni proteiche separate attraverso il capillare di uscita G. I risultati ottenuti con questo sistema nell'analisi dell'emoglobina umana sono mostrati in fig. 27.

Anche per l'elettrofocusing è necessario un alimentatore di corrente continua che dovrebbe essere capace di erogare differenze di potenziale fino a 1000 V. Poiché la resistenza elettrica della colonna aumenta durante l'elettrofocalizzazione, di solito il voltaggio viene gradualmente aumentato a seconda delle necessità durante l'elettrofocalizzazione. Di norma si parte con 400 V ca. e si au-

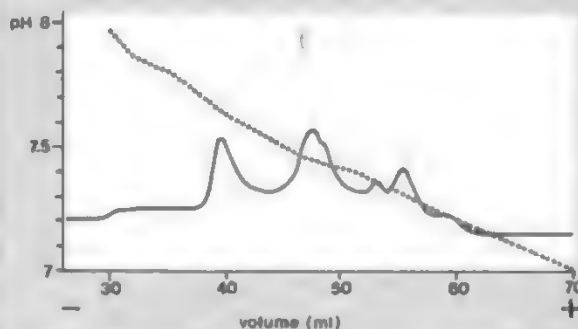


Fig. 27. Profilo di eluizione (assorbanza a 280 $m\mu$) dei componenti dell'emoglobina, frazionati nella colonna per elettrofocusing (fig. 26) in gradiente di densità (durata della separazione 6 h), e del gradiente di pH sovrainposto.

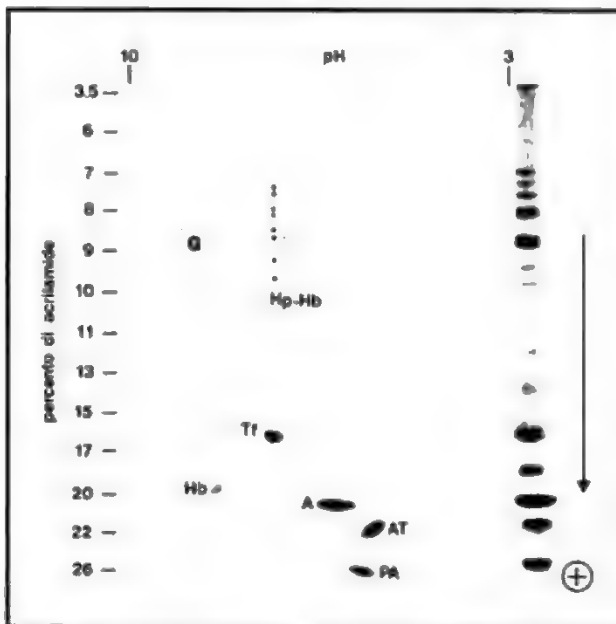


Fig. 28. Frazionamento bidimensionale di una miscela di proteine plasmatiche umane. Prima dimensione, gel elettrofocusing per 120 min in un gradiente di pH 3-10 (poliacrilamide 4,5%). Seconda dimensione, e, su gradiente di gel per 20 h a pH 8,3 in una lastra di gel in cui la concentrazione di poliacrilamide aumenta dal 3,5 al 26%. G) γ -globulina; Hp-Hb) serie polimerica di complesso aptoglobina-emoglobina; Tf) transferrina; Hb) emoglobina; A) albumina; AT) α -antitripsina; PA) prealbumina. Il quadro ottenuto mediante gel-e, soltanto è riportato sulla destra. (Da Zweig e Whitaker, ridisegnata).

menta fino a 700 V per anfoliti trasportatori che coprano larghi intervalli di pH e fino a 1000 V per anfoliti trasportatori che coprano più ristretti intervalli di pH.

Benché l'*electrofocusing su gradiente di densità* sia l'unica metodica di elettrofocalizzazione che dia risultati soddisfacenti a livello preparativo, questo sistema è troppo costoso e richiede troppo tempo per essere usato soddisfacentemente dal punto di vista analitico. La tecnica oggi generalmente usata per scopi analitici è quella di *electrofocusing su gel* (anche detta di *gel electrophoresis*) in cui la stabilizzazione del gradiente è ottenuta con gel di poliacrilamide. L'*electrofocusing su gel di poliacrilamide* può essere effettuato su tubicini verticali simili a quelli usati per l'e. discontinua su gel di poliacrilamide o su lastra di poliacrilamide. I dispositivi sperimentali per l'*electrofocusing su gel di poliacrilamide* sono identici a quelli usati per l'e. La differenza fondamentale consiste, naturalmente, nella presenza degli anfoliti carriers nel gel e nella natura delle soluzioni elettrodiche che per l'*electrofocusing* consistono di solito di H₂SO₄ al 0,2% al catodo e di etanolamina al 0,4% all'anodo.

Una raffinatissima ed efficacissima tecnica di analisi delle miscele proteiche è quella *bidimensionale di gel e di gel electrophoresis*. Fra l'altro, questa tecnica ha dato eccellenti risultati nella separazione delle proteine del siero la cui elevata eterogeneità rende difficile l'ottenimento di adeguate separazioni (fig. 28). Le proteine sieriche sono state prima separate mediante *electrofocusing* su tubicino di poliacrilamide e, quindi, trasferite sotto l'azione del campo elettrico dal gel usato per l'*electrofocusing* ad una lastra di poliacrilamide in cui vengono sottoposte ad e. Il quadro bidimensionale così ottenuto è molto utile per la diagnosi di numerose condizioni patologiche. Questa metodica è anche denominata di *mappatura proteica*.

Moderne applicazioni dell'elettroforesi e dell'elettrofocalizzazione

Le applicazioni dell'e. e dell'elettrofocalizzazione sono innumerevoli. Esse interessano i campi più disparati, dalla diagnostica medica all'analisi bromatologica, dalla chimica delle proteine al differenziamento cellulare, dalla genetica delle specie viventi al metabolismo cellulare, etc. Non essendo possibile tentare in questa sede un'esauriente trattazione delle applicazioni delle metodiche in questione, vengono qui riportati alcuni esempi a completamento di quelli precedentemente menzionati.

La principale applicazione in medicina delle tecniche in questione è la caratterizzazione analitica di fluidi biologici (plasma sanguigno, urina, saliva, etc.) e di estratti di tessuti a scopo diagnostico. A questo proposito vale ricordare che l'analisi elettroforetica del plasma sanguigno (v. PROTEINEMIA) è ormai il mezzo più comune per la diagnosi di numerosi stati patologici oltre che di alcuni tipi di tumore. Alla voce PROTEINEMIA si rimanda anche per la descrizione dettagliata delle tecniche elettroforetiche utilizzate nel quadro delle indagini chimicocliniche menzionate.

In biochimica, le metodiche elettroforetiche sono universalmente usate per la valutazione dell'omogeneità delle proteine purificate oltre che come mezzo per il frazionamento e la purificazione delle proteine. Con l'impiego di radioelementi (v. ISOTOPI) l'e. e l'*electrofocusing* hanno dato modo di approfondire importantissimi problemi del metabolismo. Usando, ad es., gli isotopi radioattivi dello iodio, del fosforo e di altri elementi, sono stati studiati, fra l'altro, la velocità di degradazione delle proteine sieriche, il meccanismo di formazione dell'insulina, il meta-

bolismo del fosforo degli eritrociti umani e altri problemi relativi ai rapporti esistenti fra gli oligoelementi e le proteine del siero.

In chimica-fisica, l'e. rappresenta un indispensabile metodo di indagine per lo studio delle interazioni proteina-proteina, proteina-piccoli ioni, e proteina-piccole molecole non cariche, oppure per lo studio della denaturazione delle proteine ad opera di agenti fisici, chimici ed enzimatici (v. DENATURAZIONE DELLE PROTEINE).

In genetica, il confronto dei quadri elettroforetici degli estratti proteici è uno dei mezzi più usati per stabilire relazioni tassonomiche e filogenetiche nel regno vegetale ed animale. Questa applicazione dell'e. ha dato, in qualche caso, origine a tassonomie e filogenesi alternative a quelle classiche fondamentalmente basate su criteri morfologici o citogenetici.

Nel campo della merceologia, l'e. e l'*electrofocusing* permettono da una parte di svelare alcune sofisticazioni alimentari (ad es. presenza di frumento tenero o di orzo in paste alimentari, aggiunta di farine di cereali o di leguminose al pepe in polvere, miscele non consentite di lattici di diversa origine nella preparazione dei formaggi, etc.) e dall'altra di effettuare numerose analisi per verificare la conformità degli alimenti alle norme previste dalla legge (ad es. dosaggio del contenuto di uova nella pasta all'uovo, etc.).

Non è possibile, infine, omettere in questa pur brevissima trattazione il contributo fondamentale dato dalle metodiche elettroforetiche alla chimica analitica, oltre che nel campo del frazionamento delle proteine, dei peptidi e degli aminoacidi, nel campo del frazionamento di acidi nucleici, nucleotidi, nucleosidi, basi puriniche e pirimidiniche, di monosaccaridi, oligosaccaridi, polisaccaridi neutri e acidi, zuccheri fosfati, amminozuccheri, acidi organici e derivati, fenoli e derivati, alcaloidi, antibiotici, coenzimi, vitamine, pigmenti naturali e ioni inorganici.

Bibliografia

- Abramson H. A., Moyer C. S., Gorin M. H., *Electrophoresis of Proteins and the Chemistry of Cell Surface*, 1942, Reinhold, New York.
- Audubert R., de Mende S., *Les principes de l'électrophorèse*, 1957, PUF, Paris.
- Bier M. ed., *Electrophoresis: Theory, Methods and Applications*, 1959, Academic Press, New York.
- Bier M. ed., *Electrophoresis: Theory, Methods and Applications*, 1967, Academic Press, New York.
- Block R. J., Durrum J. L., Zweig G., *A Manual of Paper Chromatography and Paper Electrophoresis*, 1955, Academic Press, New York.
- Bloemendal H., *Zone Electrophoresis in Blocks and Columns*, 1963, Elsevier, Amsterdam.
- Florkin M., Stotz E. M., *Comprehensive Biochemistry*, VII, part I, 1963, Elsevier, Amsterdam.
- Kolthoff I. M., Elving P. J., eds., *Treatise on Analytical Chemistry*, Part. I, II, 1961, Interscience, New York.
- Leach S. J. ed., *Physical Principles and Techniques of Protein Chemistry*, 1969, Academic Press, New York.
- Lewis L. A., *Electrophoresis in Physiology*, 1950, Thomas, Springfield.
- Moore D. H., *Electrophoresis in Physical Methods of Organic Chemistry*, II, 1949, Interscience, New York.
- Neurath H. ed., *The Proteins*, 1964, Academic Press, New York.
- Niederwieser A., Pataki G. eds., *New Techniques in Amino Acid, Peptide and Protein Analysis*, 1971, Ann Arbor Science Publ.
- Porath J., Hjerten S., in Glick D. ed., *Methods of Biochemical Analysis*, IX, 1962, Interscience, New York.
- Ribeiro L. P., Mitidieri E., Affonso O. R., *Paper Electrophoresis: a Review of Methods and Results*, 1961, Elsevier, Amsterdam.
- Smith I., *Chromatography and Electrophoretic Techniques*, II, 1960, Interscience, New York.
- Svensson H., in Alexander P., Block R. J. eds., *A Laboratory Manual of Analytical Methods of Protein Chemistry Including Polypeptides*, I, 1960, Pergamon, New York.

- Whipple H. E. ed., *Gel Electrophoresis*, in *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1964, 121, 305.
 Whitaker J. R., *Electrophoresis in Stabilizing Media*, 1967, Academic Press, New York.
 Wieme R. J., *Agar Gel Electrophoresis*, 1965, Elsevier, Amsterdam.
 Wunderly C., *Principles of Paper Electrophoresis*, 1961, Elsevier, Amsterdam.
 Zweig G., Whitaker J. R., *Paper Chromatography and Electrophoresis*, 1967, Academic Press, New York.

VITTORIO SILANO

ELETTROLISI E ELETTROLITI

f. électrolyse. - i. electrolysis. - т. Elektrolyse. - s. electrólisis; f. électrolytes. - i. electrolytes. - т. Elektrolyte. - s. electrólitos.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 1043): *Dissociazione elettrolitica. - Leggi dell'elettrolisi ed equivalente elettrochimico. - Natura e classificazione dei vari tipi di elettroliti* (col. 1044): *Elettroliti solidi. - Fenomeni determinati dal passaggio della corrente nelle soluzioni di elettroliti* (col. 1045): *Potenziale di deposizione. - Conducibilità elettrolitica* (col. 1047). - *Equilibrio ionico* (col. 1048). - *Teorie moderne della dissociazione elettrolitica* (col. 1048): *Attività degli ioni. - Fenomeni svolgentisi in miscugli di elettroliti* (col. 1050). - *Prodotto ionico* (col. 1050). - *Rapporti tra elettroliti e colloidi* (col. 1050): *Carica elettrica dei colloidi. - Coagulazione dei colloidi liofili. - Coagulazione dei colloidi liofili. - Relazioni tra gel ed elettroliti.*

Definizione e generalità

Si chiamano *elettroliti* quei conduttori di elettricità in cui il passaggio della corrente (v. CORRENTI ELETTRICHE) determina un reale trasporto di materia; essi sono detti anche *conduttori di seconda specie*. Sebbene di solito sia impiegato per soluzioni liquide conduttrici, il termine elettroliti è ugualmente applicabile a *sali fusi* o *sali solidi* che conducono la corrente. Attualmente, nel caso delle soluzioni liquide il termine è riservato al soluto capace di condurre la corrente quando sciolto in un opportuno solvente. Il liquido conduttore che ne risulta viene chiamato *soluzione elettrolitica*.

Ci occuperemo qui essenzialmente di questi ultimi conduttori limitando la trattazione alle soluzioni acquose. D'altra parte va notato che i fenomeni che si svolgono negli elettroliti fusi sono abbastanza simili a quelli che avvengono nelle soluzioni.

Col nome di *elettrolisi* viene indicato il complesso dei fenomeni costituiti dal passaggio di corrente elettrica sotto l'azione di una tensione elettrica (*f.e.m.*) applicata dall'esterno a lamine di opportuno metallo (*elettrodi*) immerse in una soluzione elettrolitica e dalle concomitanti reazioni chimiche che hanno luogo alla superficie di separazione fra elettrodo ed elettrolita. L'elettrolisi è quindi un processo per produrre una trasformazione chimica di un sistema con consumo di energia elettrica fornita da un generatore esterno.

Dissociazione elettrolitica

Collegando i poli di una sorgente elettrica, la cui tensione sia sufficiente, agli elettrodi immersi in un elettrolita, costituito ad es. da una soluzione di HCl, si osserva che i componenti della molecola migrano in parte (cloro) verso l'elettrodo collegato col polo positivo (*anodo*) ed in parte (idrogeno) verso l'elettrodo collegato col polo negativo (*catodo*), ove rispettivamente si svolgono sotto forma di molecole elementari allo stato gassoso. Si nota che il passaggio di corrente è immediato all'applicazione della

tensione elettrica. Queste osservazioni aggiunte a considerazioni di carattere energetico (la legge di Ohm che governa la conducibilità elettrolitica non sarebbe verificata se, al passaggio della corrente, parte della energia dovesse essere utilizzata per scindere la molecola negli ioni; misure del calore di neutralizzazione di soluzioni diluite di acidi o di basi contenenti un ugual numero di equivalenti che presentano uguali valori indipendentemente dalla specie dell'acido o della base) dimostrano che nelle soluzioni sono presenti particelle cariche di elettricità rispettivamente positiva e negativa (*ioni*) cioè, nel caso specifico, ioni Cl^- (*anioni*) e H^+ (*cationi*), preesistenti all'applicazione della tensione elettrica (ipotesi già avanzata da Arrhenius nel 1887).

Quando gli ioni giungono alla superficie di contatto tra soluzione ed elettrodo reagiscono con le cariche elettriche ivi presenti scaricandosi e formando rispettivamente atomi di cloro e di idrogeno i quali, a loro volta, reagiscono tra loro originando le rispettive molecole gassose.

Leggi dell'elettrolisi ed equivalente elettrochimico

1. *Leggi dell'elettrolisi.* - Sono state enunciate da Faraday (1830) nella forma seguente:

a) *la quantità di elettrolita decomposta da una corrente elettrica è proporzionale alla quantità di elettricità che ha attraversato l'elettrolita;*

b) *la quantità dei diversi elementi depositata, o liberata, agli elettrodi da una stessa quantità di elettricità è proporzionale ai rispettivi pesi equivalenti (il peso equivalente, o equivalente chimico, di un elemento è il quoziente del peso atomico diviso per la valenza).*

La quantità di elettricità necessaria per liberare il peso equivalente di una sostanza è 96.500 *coulomb* (C) e viene designata col nome di *faraday* (F).

2. *Equivalente elettrochimico.* - Il passaggio di 1 C attraverso un elettrolita determina quindi la liberazione di 1/96.500 di equivalente chimico a ciascun elettrodo. A questa quantità, espressa in grammi, si dà il nome di *equivalente elettrochimico dell'elemento*.

Natura e classificazione dei vari tipi di elettroliti

In base al modo di formazione delle particelle conduttrici (*ioni*), attualmente vengono considerati due tipi di elettroliti, definiti rispettivamente *elettroliti potenziali* ed *elettroliti intrinseci*.

Fra gli elettroliti potenziali vengono incluse le sostanze che allo stato puro non esistono nella forma ionica (o di cariche separate), ma dalle quali hanno origine particelle conduttrici quando vengono disciolte, per mezzo di una reazione col solvente o con un'altra sostanza in soluzione. È il caso, ad es. dei gas HCl e NH_3 , che sono molecole non ionizzate allo stato puro (gassoso), ma che reagiscono prontamente con l'acqua secondo le reazioni:



dando origine a soluzioni conduttrici contenenti ioni. Analogamente, acidi deboli (v. sotto) come l'ac. acetico, in soluzioni acquose subiscono un processo di ionizzazione:



grazie al quale conducono la corrente. L'equilibrio della prima reazione, sia per concentrazioni diluite che elevate, è spostato verso destra e la soluzione è fortemente con-

dottrice, mentre l'equilibrio dell'ultima reazione è spostato verso sinistra e la reazione è debolmente conduttrice.

Gli elettroliti intrinseci sono sostanze che già allo stato puro si trovano come particelle cariche o ioni. La maggior parte dei sali fa parte di questa categoria in quanto costituiti da reticoli cristallini ionici allo stato solido ($\text{Na}^+ \text{Cl}^-$, $2\text{Na}^+ \text{SO}_4^{2-}$, $\text{Mg}^{2+} \text{SO}_4^{2-}$). Queste sostanze allo stato solido normalmente non conducono la corrente in modo significativo (v. sotto). Allo stato fuso, tutti gli elettroliti intrinseci conducono molto bene la corrente perché nel fluido esiste una grande concentrazione di cariche in continuo movimento. I sali fusi spesso sono i migliori conduttori di elettricità conosciuti.

In riferimento alle due categorie di elettroliti ora definite vengono usati anche i termini *elettroliti forti* e *elettroliti deboli*, con riferimento al grado di dissociazione elettrolitica delle sostanze in un dato solvente. Ad es. l'ac. acetico è un elettrolita debole in acqua, ma è un elettrolita forte in ammoniaca liquida dove la reazione:



è fortemente spostata verso destra. In soluzioni acquose sono elettroliti forti la maggior parte dei sali inorganici, gli acidi e le basi forti. Sono elettroliti deboli gli acidi inorganici deboli, la maggior parte degli acidi organici, i fenoli, le basi amminiche e alcuni sali inorganici come HgCl_2 , $\text{Hg}(\text{CN})_2$. Tuttavia è impossibile raggruppare tutti gli elettroliti in queste due classi giacché esistono numerosi esempi di elettroliti intermedi.

Elettroliti solidi

Gli elettroliti solidi appartengono alla categoria dei solidi ionici che nel corso degli ultimi decenni sono stati studiati per le loro proprietà di semiconduttori (v. ELETTRONICA) oltre che per le loro proprietà di conduttori di seconda specie. Inoltre più recentemente i solidi ionici hanno richiamato interesse di carattere applicativo per la loro utilizzazione come elettroliti di celle a combustibile e in batterie allo stato solido.

Elemento di sostanziale differenza fra elettroliti solidi e soluzioni elettrolitiche è la coesistenza nei primi, come regola, di fenomeni di conducibilità ionica ed elettronica.

La conducibilità elettronica ha in genere origine da deviazioni dalla stechiometria o da soluzione di impurezze nel solido. La conducibilità ionica, implicando essenzialmente solo il moto di ioni nel reticolo, immaginato come salto da una posizione reticolare ad un'altra, può aver luogo solo se il solido contiene un'apprezzabile concentrazione di difetti reticolari (vacanze ioniche o ioni interstiziali e disordini attribuibili a presenza di ioni estranei) o se ogni ione nel reticolo ha a sua disposizione più di una posizione energeticamente equivalente.

Tipici elettroliti solidi sono lo ioduro d'argento, alcuni ioduri complessi d'argento, alcuni tungstati e solfati alcalini, la β -allumina, soluzioni solide di fluoruri e di ossidi con struttura cristallina del tipo di quella del fluoruro di calcio.

Gli elettroliti solidi possono presentare conducibilità puramente cationica. Composti di questo tipo hanno una struttura cristallina caratterizzata dalla presenza di un reticolo rigido di grossi anioni ordinati in maniera tale da lasciare disponibile ai piccoli cationi un notevole numero di posizioni energeticamente equivalenti che essi occupano in maniera del tutto disordinata (ad es. AgI, ioduri complessi di Ag, β -allumina).

Altre volte gli elettroliti solidi presentano conducibilità puramente anionica. I composti con questa caratteristica hanno formula generale MX , dove X rappresenta F^- , Br^- , Cl^- , O^{2-} (ad es. CaCl_2 , PbF_2 , ThO_2 , BaCl_2 , PbCl_2).

Fenomeni determinati dal passaggio della corrente nelle soluzioni di elettroliti

Quando si applica una *f. e. m.* sufficientemente grande a due elettrodi immersi in una soluzione di elettroliti, ad es. un sale MA , tutti gli ioni presenti si muovono

istantaneamente: i cationi verso il catodo, gli anioni verso l'anodo. Questo movimento di ioni costituisce il flusso elettrico attraverso il conduttore elettrolitico. Gli elettroni dal polo negativo della sorgente di *f. e. m.*, lungo il filo di connessione, vanno verso il catodo. Questi elettroni vengono sottratti dai cationi M^+ che al catodo divengono atomi neutri:



Simultaneamente gli anioni A^- si scaricano cedendo un elettrone all'anodo:



Questi elettroni, poi, ritornano attraverso il filo di connessione al polo positivo della dinamo. In questo modo viene mantenuto un flusso di elettroni tra i poli della sorgente di *f. e. m.* come è illustrato in fig. 1.

Potenziale di deposizione

Tutto ciò vale solo da un punto di vista molto generale. In realtà, nel meccanismo dell'elettrolisi è necessario distinguere chiaramente tra gli ioni che portano la corrente agli elettrodi e quelli che in realtà si scaricano agli elettrodi. La quantità di corrente trasportata è determinata dalle concentrazioni e dalle velocità delle varie specie ioniche presenti nella soluzione, mentre lo scaricarsi di un determinato ione dipende dal potenziale dell'elettrodo. In altri termini, perché uno ione si scarichi è necessario che il potenziale dell'elettrodo sia superiore al potenziale di scarica dell'ione, potenziale che ha un valore proprio per ogni ione; tale valore, è, tuttavia, influenzato dalla natura dell'elettrodo e da altri fattori. Così, in una soluzione acida di solfato di rame, la corrente è portata verso l'anodo quasi esclusivamente da SO_4^{2-} , e verso il catodo soprattutto da H^+ e in parte da Cu^{2+} . Tuttavia al catodo, se la densità di corrente non è troppo alta, solo gli ioni rameici si scaricano e si depositano come rame metallico; a potenziali catodici più alti anche l'idrogeno si può scaricare e svolgersi come idrogeno molecolare gassoso. Se l'anodo è di platino, si scaricano su di esso gli ioni ossidrilici provenienti dalla, sia pur debole, dissociazione dell'acqua (v.); le reazioni all'anodo sono in questo caso:



e sull'anodo si svolge ossigeno gassoso. Se l'anodo è di rame, la reazione anodica è la seguente:



un atomo di rame passa in soluzione come ione, lasciando 2 elettroni sull'anodo. La scarica dell' SO_4^{2-} richiede, probabilmente, potenziali molto alti.

Analogamente nell'elettrolisi dell'ac. solforico, e di tutti

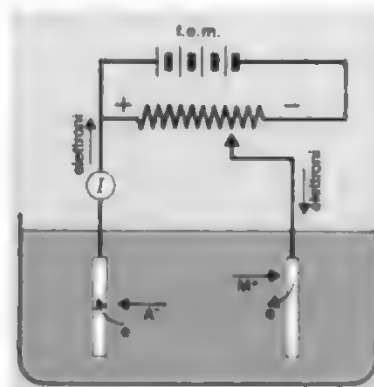


Fig. 1. Schema di un processo di elettrolisi.

ELETTROLISI E ELETTROLITI

gli acidi ossigenati, gli ioni H^+ , i soli cationi presenti, si scaricano al catodo; gli anioni più abbondanti nella soluzione sono gli ioni SO_4^{2-} e sono indubbiamente essi che portano la corrente verso l'anodo, ma sono gli ioni OH^- che si scaricano nonostante la loro bassa concentrazione.

I prodotti dell'elettrolisi delle soluzioni degli *acidi alogenati*, tra elettrodi di platino sono, invece, idrogeno e alogeno, e non ossigeno; evidentemente la scarica degli ioni alogeno avviene più facilmente di quella degli ioni OH^- , e il processo elettrolitico definitivo è la decomposizione dell'idracido e non dell'acqua. Solo continuando l'elettrolisi, raggiunto il potenziale di scarica dell' OH^- , sull'anodo si svolge anche ossigeno.

Similmente, in una soluzione di $NaOH$, o di un sale di Na o di altri metalli alcalini, sono gli H^+ che si scaricano al catodo nonostante che la loro concentrazione sia molto bassa. Tuttavia su un catodo di mercurio si può avere la scarica degli ioni di sodio o di altri metalli alcalini.

Conducibilità elettrolitica

La *conducibilità specifica* (γ) delle soluzioni può essere calcolata dalla resistenza specifica determinata sperimentalmente col ponte di Kohlrausch (v. CONDUCEBILITÀ ELETTRICA).

1. *Conducibilità equivalente*. - Per gli elettroliti è conveniente definire una quantità chiamata *conducibilità equivalente* (Λ), rappresentante il potere conduttore di tutti gli ioni prodotti da un grammo-equivalente di un elettrolita in una data soluzione. La conducibilità equivalente è uguale, in valore numerico, al prodotto della conducibilità specifica per il volume in ml che contiene un grammo-equivalente della sostanza disciolta. Cioè: $\Lambda = \gamma V$.

La *conducibilità equivalente* di una soluzione può essere facilmente determinata quando se ne conosca la conducibilità specifica e la concentrazione. I risultati sperimentali indicano chiaramente che la conducibilità equivalente di ogni elettrolita aumenta diminuendo la concentrazione, fino a raggiungere un valore limite in soluzione molto diluita. Questo valore limite è detto *conducibilità equivalente a diluizione infinita*, Λ_{∞} , dell'elettrolita.

Secondo la teoria di Arrhenius, questo aumento della conducibilità con la diluizione dipende dal fatto che il grado di dissociazione del soluto aumenta con la diluizione. Attualmente questa spiegazione soddisfa solo per gli *elettroliti deboli*. Per le teorie moderne (v. sotto) gli *elettroliti forti* sono completamente dissociati a tutte le diluizioni; la diminuzione della conducibilità alle forti concentrazioni dipende dalla diminuita mobilità degli ioni per le *interazioni interioniche*; gli elettroliti forti, però, raggiungono il valore limite della conducibilità equivalente a diluizioni facilmente determinabili.

2. *Conducibilità e mobilità ionica*. - La quantità di elettricità che può passare attraverso un elettrolita dipende dal numero degli ioni, dalla carica portata da ciascuno di essi, e dalla velocità con cui gli ioni si muovono.

A diluizione infinita, le molecole sono tutte dissociate e le soluzioni che contengono un grammo-equivalente di diversi elettroliti conterranno, in queste condizioni, numeri equivalenti di ioni. In altri termini, la carica totale portata dagli ioni sarà la stessa per tutte le soluzioni; Λ_{∞} dipende, allora, solamente dalla velocità con cui si muovono gli ioni. Se u e v cm/sec rappresentano la velocità del catione e dell'anione sottoposti a un gradiente di potenziale di 1 volt, si ha:

$$\Lambda_{\infty} = (u + v) k \quad (1)$$

essendo k una costante, uguale per tutti gli elettroliti. Le quantità u e v dette *mobilità degli ioni*, sono grandezze caratteristiche per ogni ione. In altri termini, il valore della conducibilità equivalente a diluizione infinita degli

elettroliti deve essere puramente addittivo. È questa la *legge della migrazione indipendente degli ioni* già dedotta sperimentalmente da Kohlrausch.

3. *Rapporto di conducibilità e grado di dissociazione*. - Se la soluzione contenente un grammo-equivalente è abbastanza concentrata, solo una frazione α del grammo-equivalente è dissociata in ioni; se le mobilità ioniche sono costanti, la conducibilità equivalente Λ di questa particolare soluzione sarà:

$$\Lambda = k (u + v) \alpha \quad (2)$$

Dalla (1) e dalla (2) si ha:

$$\frac{\Lambda}{\Lambda_{\infty}} = \frac{\alpha k (u + v)}{k (u + v)} \quad (3)$$

così il *grado di dissociazione*, α , può essere calcolato mediante misure di conducibilità.

L'errore fondamentale, in questa deduzione, consiste nel fatto che le velocità ioniche non sono costanti, a causa delle mutue interazioni degli ioni a concentrazioni abbastanza forti. Tuttavia nelle soluzioni di *elettroliti deboli* il numero di ioni è relativamente piccolo e sono, quindi, piccole le interazioni ioniche che riducono le velocità degli ioni; per tali soluzioni le mobilità non cambiano molto con la concentrazione e il rapporto di conducibilità dà praticamente una buona misura del grado di dissociazione. Per gli *elettroliti forti*, invece, α ha il solo significato di *rapporto di conducibilità* dato che, come si è detto, essi sono, oggi, ritenuti completamente dissociati anche a forti concentrazioni; il loro grado di dissociazione è, perciò, uguale all'unità.

Equilibrio ionico

Secondo la teoria di Arrhenius il grado di dissociazione di un elettrolita dipende dalla concentrazione della soluzione. Ad ogni diluizione corrisponde un equilibrio tra le molecole non ionizzate e gli ioni dissociati; per un elettrolita MA , che si dissocia in ioni M^+ e A^- , si può rappresentare l'equilibrio così:



Secondo Arrhenius a questo equilibrio si può applicare la *legge d'azione di massa*:

$$\frac{[M^+][A^-]}{[MA]} = K \quad (4)$$

cioè: il rapporto tra il prodotto delle concentrazioni degli ioni e la concentrazione delle molecole indissociate deve essere una costante a qualunque diluizione venga determinato.

La *costante di dissociazione*, K , ha valori caratteristici per i diversi elettroliti e per uno stesso elettrolita varia con la temperatura, la pressione e con la natura del solvente. Essa può essere determinata con misure di conducibilità (v. CONDUCEBILITÀ ELETTRICA), con misure potenziometriche (v. POTENZIOMETRIA), etc. I risultati sperimentali confermano la teoria di Arrhenius per gli elettroliti deboli, ma, per gli elettroliti forti, K non risulta affatto costante, e varia con la concentrazione dell'elettrolita.

Venne pertanto invalidata, per gli elettroliti forti, la teoria della dissociazione parziale di Arrhenius. Sorsero, così, per opera di Milner, Ghosh e soprattutto Debye e Hückel, le *teorie della dissociazione completa* degli elettroliti.

Teorie moderne della dissociazione elettrolitica

Debye e Hückel presuppongono che gli elettroliti forti siano completamente dissociati a tutte le concentrazioni.

Tuttavia, specialmente a forti concentrazioni, esistono ancora interazioni elettrostatiche tra ioni e ioni.

Come risultato delle attrazioni interioniche uno ione positivo, o negativo, in soluzione sarà circondato da un'atmosfera ionica costituita prevalentemente di ioni di segno contrario al suo. Tale atmosfera può avere un centro di simmetria finché non ne sia turbato l'equilibrio; quando la soluzione è attraversata da corrente la simmetria si rompe, e l'atmosfera, che ha carica diversa da quella dello ione, ne diminuisce la velocità; la conducibilità equivalente Λ è pertanto inferiore alla conducibilità limite Λ_{∞} . L'equazione di Debye e Hückel, modificata da Onsager, per il calcolo della conducibilità Λ è la seguente:

$$\Lambda = \Lambda_{\infty} - \left[\frac{29,15 (z_+ + z_-)}{(\epsilon T)^{1/2} \eta} + \frac{9,90 \cdot 10^5}{(\epsilon T)^{3/2}} \Lambda_{\infty} w \right] \sqrt{c(z_+ + z_-)}$$

dove: ϵ e η sono, rispettivamente, la costante dielettrica e il coefficiente di viscosità del solvente, c è la concentrazione in equivalenti, w è una grandezza che dipende dallo stato di ossidazione z_+ e z_- degli ioni e dalle mobilità ioniche a diluizioni infinite, T è la temperatura assoluta.

Diluendo la soluzione, la distanza tra gli ioni aumenta fino a che, a basse concentrazioni, gli ioni si trovano a distanze tali che le loro attrazioni mutue sono insignificanti e prevale una distribuzione disordinata. La conducibilità equivalente della soluzione tende allora al valore limite.

Attività degli ioni

Si intende per *attività* di una sostanza, o di uno ione, la sua *concentrazione apparente*, valutata dall'effetto chimico o elettrochimico. L'*attività* è uguale alla *concentrazione* quando la concentrazione si avvicina a zero. In soluzioni concentrate le interazioni tra ioni, o tra molecole, ne riducono l'attività a valori inferiori alle relative concentrazioni. Via via che la soluzione diventa più diluita il soluto tende ad assumere il suo comportamento ideale.

La legge d'azione di massa è sempre valida quando è espressa in termini di *attività* invece che di *concentrazioni*. Così se a_{M^+} , e a_{A^-} sono le attività del catione e dell'anione di un elettrolita forte MA, e a_{MA} l'attività del soluto indissociato, l'equilibrio tra le varie specie, molecolare e ioniche, è rappresentato da:

$$\frac{a_{M^+} a_{A^-}}{a_{MA}} = K$$

e K è effettivamente una costante.

1. *Il coefficiente di attività*. - È l'espressione del rapporto tra attività e concentrazione, e si indica con f :

$$f = \frac{\text{attività}}{\text{concentrazione}}$$

Evidentemente f tende a 1 quando aumenta la diluizione.

I coefficienti di attività si calcolano dall'espressione di Debye e Hückel, funzione della carica degli ioni e della forza ionica della soluzione.

2. *Forza ionica*. - Si indica con μ e misura l'intensità del campo elettrico esistente in una soluzione. Si definisce come:

$$\mu = \frac{\sum c_i z_i^2}{2}$$

dove c_i e z_i sono, rispettivamente, la concentrazione e la carica del generico ione *iesimo*; la sommatoria è estesa a tutti gli ioni esistenti nella soluzione.

Lewis e Randall hanno avanzato l'ipotesi che il coefficiente di attività di uno ione abbia un valore costante in tutte le soluzioni di uguale forza ionica. Questa regola rende più agevole

il calcolo dei coefficienti di attività in soluzioni diluite di miscugli di elettroliti.

Fenomeni svolgentisi in miscugli di elettroliti

La ionizzazione di un elettrolita diminuisce quando alla sua soluzione si aggiunga uno ione comune all'elettrolita; ciò deriva chiaramente dall'applicazione della legge d'azione di massa. Così, mescolando soluzioni di due acidi di forza molto diversa, il grado di dissociazione dell'acido più forte è pochissimo influenzato per effetto del miscuglio, mentre quello dell'acido più debole è ridotto ad un valore molto più basso di quello che si misura nelle soluzioni contenenti solo quest'ultimo.

Ma se si mescolano soluzioni di due acidi ad uguale pH, il grado di dissociazione di entrambi gli acidi non muta affatto.

Questo perché il valore di $[H^+]$ nell'equazione: $K = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$

rimane invariato mentre i valori di $[A^-]$ e $[HA]$ variano per entrambi gli acidi nello stesso modo.

Le soluzioni di elettroliti con uno ione comune, il cui grado di dissociazione resta invariato all'atto del miscuglio, sono dette *soluzioni isoioniche*, o *isodriche* nel caso di acidi.

Prodotto ionico

Per l'introduzione di questo concetto si deve considerare un sistema eterogeneo e, in particolare, un sistema costituito da due fasi fisiche: solida e liquida.

In una soluzione satura di un elettrolita MA, le molecole indissociate sono in equilibrio sia con l'elettrolita solido che con i suoi ioni:



In accordo con la legge d'azione di massa, per l'equilibrio tra molecole indissociate e ioni, si ha:

$$K = \frac{[M^+][A^-]}{[MA]}$$

Poiché la presenza dell'elettrolita solido conserva la soluzione in condizione di saturazione, la concentrazione delle molecole indissociate in soluzione resta costante. Quindi:

$$[M^+][A^-] = \text{costante} \cdot K = L$$

La costante L è chiamata *prodotto di solubilità*, o *prodotto ionico*, dell'elettrolita ed è eguale al prodotto delle concentrazioni dei suoi ioni in una soluzione satura. Esso fornisce la misura della solubilità di un elettrolita.

Nel caso particolare che l'elettrolita sia l'acqua (v.) si dice *prodotto ionico* la costante:

$$K_{H_2O} = [H^+][OH^-],$$

che a + 25 °C è uguale a $1,008 \cdot 10^{-14}$.

Rapporti tra elettroliti e colloidi

Carica elettrica dei colloidi

Nelle soluzioni colloidali (v. COLLOIDALE STATO), le particelle disperse sono portatrici di carica elettrica di segno contrario a quella del mezzo disperdente; a tale carica si deve, in gran parte, la stabilità di queste soluzioni.

Le teorie relative all'origine della carica elettrica dei colloidali sono due.

a) *Ionizzazione*. - Tale teoria è stata sviluppata soprattutto da Pauli. Se la particella, o la superficie di essa, possiede gruppi dissociabili (chiamati da Pauli *complessi ionogeni*), la ionizzazione di questi gruppi produce ioni normali e uno ione di dimensioni colloidali. Ad es., le proteine debbono la loro carica soprattutto alla ionizzazione dei *gruppi aminici* e di quelli *carbossilici*.

Tali *complessi ionogeni* possono anche formarsi per una rea-

zione tra le particelle colloidali e le piccole quantità di elettroliti che sono quasi sempre presenti nel sistema colloidale. In molti casi, le tracce di ioni presenti nei sol sono responsabili della carica e della stabilità della particella colloidale, poiché è stato osservato che se essi vengono allontanati per dialisi (v.) continuata, o con altri mezzi, il colloide diventa instabile e le particelle precipitano.

b) *Adsorbimento*. — La superficie di una particella colloidale può diventare carica per un adsorbimento (v.) preferenziale di cationi, o di anioni, dalla soluzione. Ad es., facendo reagire AgNO_3 e KI si può ottenere AgI in forma colloidale, carico negativamente se è in eccesso KI , o positivamente se è in eccesso AgNO_3 . Le due forme si possono rappresentare così:



Nel primo caso la particella adsorbe I^- , e K^+ resta nella soluzione come *contro-ione*; nel secondo caso adsorbe Ag^+ , ed NO_3^- è il *contro-ione*.

In generale si crede che le particelle colloidali siano di preferenza stabilizzate per adsorbimento di ioni già presenti nella propria molecola. In certi casi, però, lo ione adsorbito sarebbe formato per reazione della particella colloidale con l'elettrolita peptizzante. L'interpretazione della formazione di questi colloidali coincide allora, in sostanza, con quella di Pauli della formazione di un *complesso ionogeno* dissociabile sulla superficie di una particella colloidale.

In pratica per molti fenomeni il risultato finale è lo stesso, sia che si ammetta la teoria dell'adsorbimento, sia che si ammetta quella della dissociazione. In generale la teoria della dissociazione si adatta più completamente ai colloidali *liofili* tipo *proteine*, *saponi*, *coloranti acidi* o *basici*, mentre, per alcuni sistemi tipicamente *liofobi*, tipo *olio*, o *celluloso*, o *colesterolo* in contatto con acqua, debbono prendersi in considerazione, almeno in parte, fenomeni di adsorbimento.

L'esistenza di una carica elettrica sulle particelle colloidali e il suo segno possono essere messi facilmente in evidenza mediante l'elettroforesi (v.).

Coagulazione dei colloidali liofobi

La stabilità dei sol *liofobi* è dovuta, soprattutto, alla loro carica; in qualunque modo venga interpretata l'origine di questa carica essa dipende dalla presenza di tracce di elettroliti. Ma in quantità un po' maggiore gli elettroliti, anziché stabilizzare il colloide, ne determinano la *coagulazione*.

Per molte coagulazioni vale la *regola di Schulze e Hardy* secondo cui lo ione efficace nel provocare la coagulazione è quello di segno opposto a quello della particella colloidale, e il potere coagulante aumenta considerevolmente aumentando la valenza dello ione.

La presenza di quantità sufficiente di ioni di segno contrario a quello delle particelle colloidali determina, in definitiva, una perdita totale, o parziale, della carica della particella colloidale, scompaiono le forze elettriche di repulsione tra le singole particelle, il colloide perde la sua stabilità, le particelle si riuniscono in aggregati sempre più grossi e *coagulano*.

La *coagulazione per aggiunta di elettroliti* può essere interpretata come un adsorbimento, sulla particella colloidale, di ioni di segno opposto a quello della particella stessa. Questo accumulo di ioni diminuisce il numero di cariche libere e, quindi, la densità di carica sulla particella colloidale.

Secondo la teoria della dissociazione, invece, la coagulazione sarebbe dovuta a interazione elettrostatica tra *contro-ioni* e particelle colloidali. Aumentando la concentrazione elettrolitica i *contro-ioni* risultano via via sempre più inattivati così che diventa sempre più probabile un'associazione delle particelle colloidali con diminuzione della carica libera; ciò sarebbe confermato dal fatto che quegli ioni che possono formare composti insolubili col *complesso ionogeno*, scaricando così la particella colloidale, provocano più facilmente la coagulazione.

La teoria della dissociazione spiegherebbe più esattamente certe anomalie della regola di Schulze e Hardy e le differenze, che a volte si verificano, tra le azioni precipitanti di ioni della stessa carica; infatti si potrebbe dire che le proprietà caratteristiche di ogni singola specie ionica possono, in casi limite,

vincere anche l'influenza della maggiore carica degli ioni a diversi stati di ossidazione.

Coagulazione dei colloidali liofili

Il segno della carica di un *colloide liofilo*, specialmente di una proteina o di una sostanza analoga di natura anfotera, dipende dal pH del mezzo disperdente. Se la soluzione è relativamente *acida* (v. ACIDI E BASI), la sostanza liofila si comporta come una *base* e, assumendo un protone, diventa *positiva*; in soluzione *alcalina* la sostanza si comporta come un acido, tende, cioè, a cedere un protone e ne risulta un *sol negativo*.

Piccole quantità di elettroliti indubbiamente diminuiscono la carica delle particelle colloidali liofile, come è dimostrato dai loro effetti sulla viscosità (v.), tuttavia esse non determinano la coagulazione. I sol *liofili* devono la loro stabilità, non solo alla loro carica, ma anche a un altro fattore che è l'*idratazione del gruppo polare*. Infatti si può ottenere la coagulazione addizionando al colloide *alcol* o *acetone* o un'altra sostanza organica capace di disidratare le particelle liofile, e piccole quantità di elettroliti che agiscono sulla particella disidratata come su un colloide *liofobo* (annullando, cioè, l'effetto della carica elettrica).

La coagulazione di un colloide liofilo si può ottenere anche per addizione di grandi quantità di elettroliti; il fenomeno è sostanzialmente diverso da quello osservato con i colloidali liofobi ed è detto *salatura*. Gli elettroliti, in forte concentrazione, disidratano le particelle e riducono la loro carica elettrica. L'effetto della *salatura* dipende dalla natura degli ioni, che possono essere ordinati secondo la loro abilità decrescente a far coagulare una sostanza liofila; sono queste le *serie di Hofmeister*, dette, più in generale, *serie liotrope*. L'ordine per i cationi è:



e per gli anioni:



Di regola l'allontanamento dell'elettrolita provoca la ridissoluzione della sostanza in forma colloidale. È probabile che l'effetto precipitante di un elettrolita sia da attribuire a un'idratazione degli ioni dell'elettrolita aggiunto; indubbiamente la posizione di uno ione nelle serie liotrope dipende dalla sua maggiore o minore idratazione, dipendente a sua volta dall'intensità del campo elettrostatico dello ione: ioni più piccoli hanno un campo più intenso degli ioni più grandi di uguale stato di ossidazione.

Relazioni tra gel ed elettroliti

a) *Imbibizione*. — Quando venga posto in un liquido opportuno, un gel può imbibirsi di una notevole quantità di liquido aumentando il volume. L'influenza dei sali sul *rigonfiamento* è stata studiata da Hofmeister il quale trovò che l'influenza di vari anioni varia secondo la serie liotropica. Gli anioni *solfato*, *tartrato*, *citrato* e *acetato* inibiscono il rigonfiamento di gelatina, o di gel-simili, e l'effetto inibitore diminuisce secondo l'ordine dato. D'altra parte gli ioni Cl^- , ClO_3^- , NO_3^- , Br^- , I^- , SCN^- favoriscono l'imbibizione di acqua in modo via via crescente secondo l'ordine dato. Quando il rigonfiamento è considerevole, come in soluzione di ioduri, il gel, spesso, si disperde già a temperatura ambiente e forma il sol spontaneamente; in altri casi il sol si forma per riscaldamento del gel imbibito. Con ciò si spiega il termine *liotropo* (= che ha tendenza a liquefarsi) usato per la serie di anioni.

b) *Tixotropia*. — Si indica con tal nome un fenomeno presentato da certi gel formati addizionando piccole quantità di elettroliti ad un sol concentrato di ossido ferrico, oppure a sol di allumina, pentossido di vanadio, biossido di zirconio, ossido stannico, o a certi sol di gelatina; questi gel hanno la proprietà di liquefarsi per scuotimento, o per azione degli ultrasuoni (v.) e di ogni altro mezzo che provochi agitazione meccanica interna; lasciati in riposo essi tornano a gelificare.

La *tixotropia* dipende dall'adatta concentrazione di elettroliti; se la concentrazione è troppo alta il sol precipita in forma flocculenta che non può più essere dispersa per scuotimento.

Bibliografia

- Bakris J. O'M., Drazic D. M., *Electrochemical Science*, 1972, Taylor & Francis, London.
 Falkenhagen H., *Theorie der Elektrolyte*, 1971, Kitzel, Leipzig.
 Hamer W. J., *The Structure of Electrolytic Solutions*, 1959, Wiley, New York.
 Harned H. S., Owen B. B., *The Physical Chemistry of Electrolytic Solutions*, 1958, 3 ed., Reinhold, New York.
 Kortüm G., *Trattato di elettrochimica*, 1968, Piccin, Padova.
 Noncollas G. H., *Interactions in Electrolyte Solutions*, 1966, Elsevier, Amsterdam.
 Resibois P. M., *Electrolyte Theory*, 1968, Harper & Row, New York.
 Robinson R. A., Stokes R. H., *Electrolyte Solutions*, 1968, 2 ed., Butterworths, London.
 Samoilow O. Y., *Structure of Aqueous Electrolyte Solutions and the Hydration of Ions*, 1965, Consultants Bureau, New York.

CARLO ALFONSO ROSSI*

Elettromagnetismo: V. Magnetismo ed Elettromagnetismo.

Elettromiografia

f. *électromyographie*. - t. *electromyography*. - t. *Elektromyographie*. - s. *electromiografia*.

SOMMARIO

BASI FISILOGICHE DELL'ELETTROMIOGRAFIA

col. 1053

Definizione (col. 1053). - Muscoli scheletrici (col. 1053). - Muscoli lisci (col. 1055)

Elettromiografia Clinica

col. 1056

Generalità (col. 1056). - Apparecchiature (col. 1057). - Elettromiografia elementare (col. 1058). - L'elettromiografia nella valutazione della velocità di conduzione delle fibre nervose (col. 1060). - Elettromiografia nel danno miogeno (col. 1062). - Elettromiografia nel danno neurogeno (col. 1063). - Elettromiografia nella miastenia e nelle sindromi miasteniche (col. 1065). - Elettromiografia nelle sindromi miotoniche (col. 1066). - Elettromiografia nei disturbi metabolici (col. 1066). - Elettromiografia nella tetania e spasmodifilia (col. 1066). - Elettromiografia nei disturbi motori a patogenesi centrale (col. 1066).

BASI FISILOGICHE DELL'ELETTROMIOGRAFIA

Definizione

Si indica col nome *elettromiografia* quel metodo di indagine elettrofisiologica che è fondato sulla derivazione dei potenziali bioelettrici muscolari. Al tracciato relativo, ottenuto mediante appositi apparecchi di registrazione, si dà il nome di *elettromiogramma* (EMG).

Muscoli scheletrici

Lo studio delle manifestazioni elettriche di un muscolo può fornire informazioni, non solo sullo stato funzionale del muscolo stesso, ma anche su quello dei centri nervosi, delle fibre nervose e delle giunzioni neuromuscolari che con esso hanno rapporto.

I potenziali di origine muscolare si diffondono nei tessuti circostanti fino alla superficie cutanea (analogamente ai potenziali cardiaci) e possono essere derivati da questa con elettrodi metallici a piastra. Si può così stabilire con facilità quali muscoli prendono parte a determinati movimenti e avere in tal modo indicazioni sugli effetti, ad es., dell'allenamento, della fatica, di farmaci e di altri fattori.

Una derivazione più discriminativa dei potenziali elettrici dal muscolo *in situ* si effettua, generalmente, per mezzo di *elettrodi ad ago*, di cui esistono vari tipi (v. sotto). Questi possono essere infissi nella massa del muscolo, o

poggianti sulla superficie di questo. Si ammette di derivare con essi i potenziali elettrici da alcune fibre di una o di poche unità motrici.

Il muscolo scheletrico normale, allo stato di completo rilassamento, è elettricamente silente. Si chiama *fibrillazione* l'attività della singola fibra muscolare, e *fascicolazione* l'attività della singola unità motrice. Nella *contrazione tetanica volontaria* di modico grado si registrano potenziali a punta che differiscono per altezza e per frequenza; aumentando l'intensità della contrazione tetanica si vede aumentare l'altezza e la frequenza delle punte; aumentando ancora l'intensità della contrazione tetanica l'EMG diventa del tutto indecifrabile per l'integrazione e l'interferenza dell'attività elettrica delle fibre muscolari appartenenti a molte unità motrici (v. sotto: *elettromiografia clinica*; *elettromiografia elementare*).

L'indagine elettromiografica ha permesso di accertare che della graduazione della risposta tetanica è responsabile, non solo il *reclutamento* di unità motrici, ma anche la variazione della frequenza di scarica della singola unità; ci sono anche indizi che nei tetani sostenuti si abbia, nell'ambito della singola unità motrice, una certa alternanza di attività delle fibre costituenti.

L'esame della forma dell'EMG dei muscoli scheletrici permette, in condizioni sperimentali opportune, e con l'ausilio dell'oscillografia catodica, di distinguere 3 componenti.

1. *Potenziale di placca motrice*. - (Potenziale di soglia o potenziale di giunzione neuromuscolare, *endplate potential* [e.p.p.]). S'inizia dopo un ritardo molto breve (nei muscoli dei mammiferi ca. 0,55 msec). È un potenziale di natura locale, non propagato. Il suo decremento spaziale dalla regione della placca motrice segue un andamento presso a poco esponenziale e un andamento simile ha pure il suo decremento nel tempo in un determinato punto. L'e.p.p. presenta, quindi, le caratteristiche spaziali e temporali dell'*elettrotono* con il quale si tende a omologarlo completamente. Nel preparato unitario (fibra motrice + fibra muscolare) si è riusciti a isolare l'e.p.p. puro lavorando su muscoli completamente curarizzati, o durante il periodo refrattario della fibra muscolare, ottenuto con il metodo della stimolazione antidromica. Si è riusciti pure, in tale maniera, a studiare il corso degli eventi intermedi dallo stato normale allo stato completamente curarizzato: il

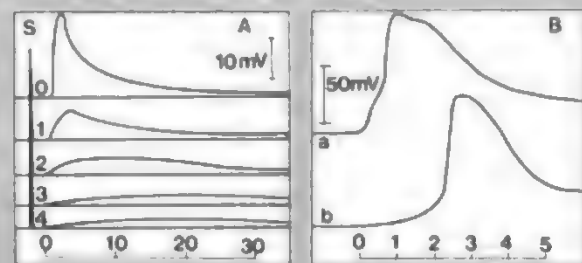


Fig. 1. Nascita del potenziale d'azione dal potenziale di placca nella fibra muscolare di rana. A) Potenziale di placca nella fibra muscolare curarizzata. Registros intracellulari (0, 1, 2, 3, 4) a cinque diverse distanze (0, 1, 2, 3, e 4 mm) dalla giunzione neuromuscolare. S, segnale di applicazione dello stimolo. B) La registrazione intracellulare a livello della placca non curarizzata mostra la brusca salita del potenziale d'azione quando il potenziale di placca raggiunge un livello critico (a). A 2,5 mm dalla placca (b) la registrazione intracellulare dà solo il potenziale d'azione. Scale del tempo in msec (in basso) e calibrazioni dell'oscillogramma in mV. (Da Fatt e Katz, *ridisegnata*).

potenziale a punta (*spike*) che s'impiana sull'e.p.p. cade progressivamente più tardi rispetto al potenziale di placca motrice, il quale diminuisce pure progressivamente di voltaggio. Quando l'e.p.p. si è ridotto a ca. il 30% del potenziale totale del muscolo normale, manca la risposta propagata. Il potenziale di placca motrice ha proprietà sommative nel senso che, se una serie di stimoli è applicata in successione al nervo motore di un muscolo curarizzato, gli e.p.p. provocati si sommeranno, e se l'e.p.p. sommato raggiungerà il voltaggio critico, si avrà la risposta propagata (fig. 1).

2. *Potenziale a punta.* - Questo potenziale rapido è propagato nei due sensi ai lati della placca motrice (stimolazione indiretta), o del punto in cui si applica la stimolazione diretta. Derivato fra due punti illesi del muscolo ha andamento difasico, mentre si riduce a un'onda negativa monofasica quando è derivato fra un punto sano e un punto leso. La velocità della sua propagazione è quella della propagazione dell'eccitamento; il suo voltaggio si aggira sui 20-30 mV, sebbene non si possa stabilirne il valore esatto dato l'effetto non controllabile degli *shunts* tessutali. Si ritiene che il potenziale ricavabile da un muscolo *in toto*, o da una frazione di esso, non possa essere mai maggiore del potenziale derivabile dalla singola fibra, dato l'accoppiamento in parallelo degli elementi. La durata del potenziale rapido derivato dal muscolo *in toto* è sempre maggiore della durata dello *spike* nella singola fibra; ciò è dovuto alla desincronizzazione delle azioni delle singole fibre.

Nella successione di scosse semplici, a frequenza tale da non dare luogo a fenomeni di sommazione, e anche nel tetano, è spesso dimostrabile una *scala*, nell'EMG, che in genere viene interpretata come conseguenza di una successiva entrata in azione di fibre fino ad un massimo.

La *fatica* (v.) si rivela nell'EMG con un progressivo abbassamento del potenziale d'azione e la seconda onda (derivazione difasica) si riduce tanto che negli ultimi stadi non è più apprezzabile.

3. *Potenziali postumi.* - Sono potenziali lenti che seguono i potenziali a punta e che, in certe condizioni, prolungano questi ultimi in maniera tale che ogni distinzione diventa arbitraria. La classificazione dei diversi tipi di potenziali lenti è stata tentata in base alla loro durata rispetto al meccanogramma. Tali potenziali dimostrano una particolare sensibilità rispetto ad agenti diversi, e, sotto l'azione degli acidi monoalogenati, si riducono a un tipo fondamentale che ha un decremento esponenziale. Come tutti i potenziali lenti, presentano proprietà sommative. Si ritengono, in genere, più direttamente legati ai processi metabolici del muscolo.

Muscoli lisci

Le manifestazioni elettriche della muscolatura liscia di tipo viscerale derivate con elettrodi extracellulari sono costituite da potenziali ordinariamente polifasici di difficile interpretazione. Il muscolo liscio non possiede, come il muscolo scheletrico, un definito stato di riposo; in conseguenza del suo automatismo e della sua facile influenzabilità da fattori umorali ed esterni esso è sempre in uno stato di eccitamento mal definibile. Le misure del *potenziale di membrana* eseguite con microelettrodi intracellulari danno valori oscillanti fra 35 e 80 mV, con una media fra 50 e 60 mV, fatto questo imputabile a una più alta concentrazione interna e a una più elevata permeabilità di quella del muscolo striato rispetto al Na^+ ; anche il Cl^- ha probabilmente un'influenza più determinante sul valore del potenziale di membrana. Caratteristica di questo è l'estrema instabilità, presentando oscillazioni spontanee

lente, anche della durata di minuti, forse dipendenti da variazioni del metabolismo cellulare influenzabile da ormoni e da azioni esterne. I potenziali a punta derivati intracellularmente non hanno una forma caratteristica; spesso non ritornano alla linea di potenziale 0 e talvolta presentano, durante la ripolarizzazione, un *plateau* somigliando così ai potenziali d'azione delle fibre miocardiche. I potenziali a punta possono nascere dalla sommità di onde sinusoidali simili ai pre-potenziali, accompagnandosi di solito a contrazione muscolare. Avvalendosi di elettrodi metallici extracellulari, si può talora mettere in evidenza in un viscere, ad es. l'uretere, l'esistenza di *pacemakers* e seguire la diffusione dell'eccitamento in questi originato.

V. anche: BIOELETTRICITÀ (II, 2250).

Bibliografia

Fatt P., Katz B., *J. Physiol.*, 1950, **111**, 46.
Moruzzi G., *Fisiologia della vita di relazione*, 1975, UTET, Torino.

PIETRO PERUZZI

ELETTROMIOGRAFIA CLINICA

Generalità

Lo studio dell'attività elettrica del muscolo ha ormai trovato larga diffusione nella pratica clinica poiché consente l'esplorazione ad un livello istologico dell'attività motoria in condizioni normali e patologiche. Consente inoltre, con l'opportuna combinazione del metodo di stimolazione e del metodo di registrazione, lo studio dell'attività elettrica evocata, lo studio della velocità di conduzione del nervo, lo studio dei riflessi mono- e polisinpatici.

L'unità motoria è costituita dal motoneurone, dal suo cilindrasse e dalle fibre muscolari da questo innervate secondo un quoziente di innervazione variabile in rapporto alla finalità funzionale del muscolo (fig. 2). L'impulso originatosi nel motoneurone determina a livello muscolare tanti potenziali elettrici quante sono le fibre muscolari innervate dallo stesso. La somma di tali potenziali costituisce il potenziale di unità motoria e poiché le fibre muscolari della medesima unità motoria non si attivano nella stessa frazione di tempo, il suddetto potenziale si prolunga nel tempo (da 5 ad 8 msec).

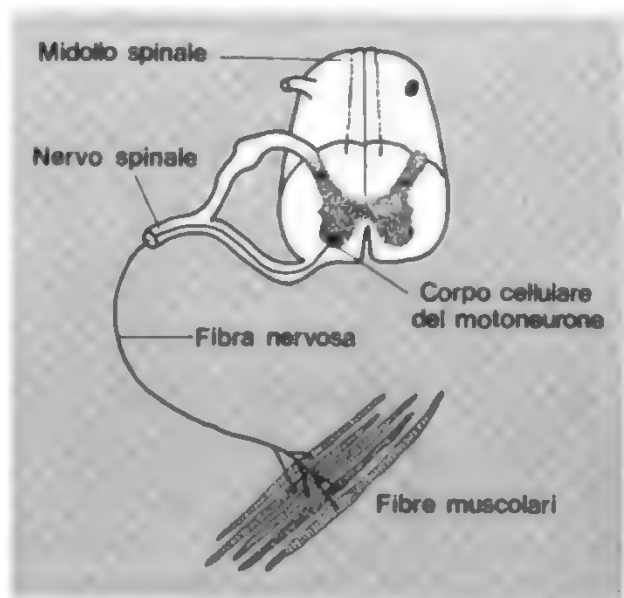


Fig. 2. Schema illustrante un'unità motoria. (Da Best e Taylor, ridisegnata).

Il muscolo è costituito da un grande numero di unità motorie ed è stato dimostrato che le fibre muscolari di queste non hanno disposizione omogenea, ma sono raccolte in fasci disposti a graticciata dispersi nel muscolo stesso (subunità motorie).

Ogni causa che alteri il funzionamento dell'unità motoria o dei suoi costituenti determina alterazioni del relativo potenziale elettrico. Le alterazioni hanno aspetto diverso a seconda che la malattia abbia colpito l'intera unità motoria o solo i suoi elementi muscolari (mioni). Per lo studio di tali alterazioni vengono applicate tecniche elettromiografiche diverse, ma in sostanza, ferme restando le apparecchiature di amplificazione e di registrazione, i risultati sono diversi a seconda del tipo di elettrodi usati.

Apparecchiature

Gli elettrodi a placca applicati sulla superficie cutanea consentono solo uno studio globale dell'attività elettrica del muscolo esplorato perché permettono di raccogliere la somma dell'attività elettrica dei gruppi muscolari sottostanti. Non consentono lo studio analitico delle singole unità motorie mentre riescono utili per lo studio dei disturbi motori a patogenesi centrale. Gli elettrodi ad ago permettono lo studio approfondito delle singole unità motorie. Sono aghi ipodermici all'interno dei quali viene posto un filo isolato, la cui punta agisce come elettrodo mentre l'altro elettrodo è rappresentato dall'ago stesso. In pratica vengono usati tre tipi di elettrodi ad ago: 1) l'elettrodo concentrico, consistente in un filo di platino isolato per tutta la sua lunghezza dall'ago d'acciaio che lo contiene e che consente di misurare il potenziale tra la punta del filo di platino e la camicia dell'ago che funziona da elettrodo indifferente. Il diametro della cannula è di 0,65 mm, l'angolo della punta è di 15-20°. Per l'esame dei muscoli oculomotori, laringei e facciali è preferibile usare aghi elettrodi con diametro inferiore (0,42 mm); 2) l'elettrodo bipolare, costituito da due fili di platino isolati l'uno dall'altro e dall'ago cannula, del diametro esterno di 0,65 mm, che li contiene. Misura il potenziale tra le punte dei due fili di platino che distano tra loro 0,5 mm; 3) l'elettrodo unipolare, che è un ago metallico isolato: misura il potenziale d'azione tra la punta dell'ago stesso e un elettrodo indifferente a placca applicato sulla cute.

Per ricerche particolari vengono impiegati aghi elettrodi multipolari. Quello più comunemente impiegato è costituito da una cannula d'acciaio del diametro di 1 mm, che contiene 12 elettrodi registratori separati tra loro. È stato calcolato che 6

di questi elettrodi hanno un'area registratrice circolare di 50 μ di diametro con una distanza di 0,3 mm tra i vari centri registrati. I potenziali di azione vengono registrati come differenza di potenziale tra ogni elettrodo dell'ago cannula e un elettrodo indifferente, il quale deve trovarsi al di fuori della regione dalla quale è registrabile il potenziale di punta. Gli studi effettuati con tale elettrodo hanno consentito di chiarire che lo *spike* dell'unità motoria è l'espressione della scarica sincronizzata di un gruppo di fibre muscolari, fino a 30, che costituiscono la subunità (Erminio, Buchthal e Rosenfalek) e che le modificazioni d'ampiezza dello *spike* stesso, nelle affezioni neurogene e miogene, sono strettamente correlate alle relative modificazioni istofisiologiche dell'unità motoria.

Gli eventi elettrici registrati dagli elettrodi hanno un voltaggio così debole e una durata così breve da rendere necessaria, per poterli adeguatamente studiare, l'applicazione di metodi particolari diversi da quelli usati in elettroencefalografia e in elettrocardiografia. I problemi dell'inerzia del sistema scrivente sono stati superati ricorrendo all'oscillografo a raggi catodici; quelli relativi all'amplificazione hanno richiesto l'uso di amplificatori differenziali, capaci di riprodurre una gamma di frequenza da 10 a 20.000 Hz con una potenza tale da tradurre sul tubo catodico un segnale di 100 μ V in una traccia di 4 cm di altezza.

Elettromiografia elementare

Se s'inserisce un ago elettrodo nel muscolo da esaminare, si rileva in condizioni normali una debole attività di inserzione (fig. 4), costituita da brevi potenziali di fibra, conseguente all'introduzione dell'ago nel muscolo che ne viene meccanicamente stimolato. Se successivamente il muscolo viene debolmente contratto, compaiono sullo schermo dell'oscillografo i potenziali di una o poche unità motorie sotto forma di punte isolate che interrompono la linea di base. Se la contrazione viene mantenuta senza aumento dello sforzo, i singoli potenziali possono essere facilmente seguiti nella loro frequenza di scarica poiché si ripetono con identica morfologia. Tale aspetto elettromiografico è stato definito da Buchthal *tracciato di tipo semplice*. Con il progressivo aumento dello sforzo, ma senza raggiungerne il massimo, si assiste al progressivo arricchimento dell'attività elettrica, in piccola parte per aumento della frequenza di scarica delle unità motorie

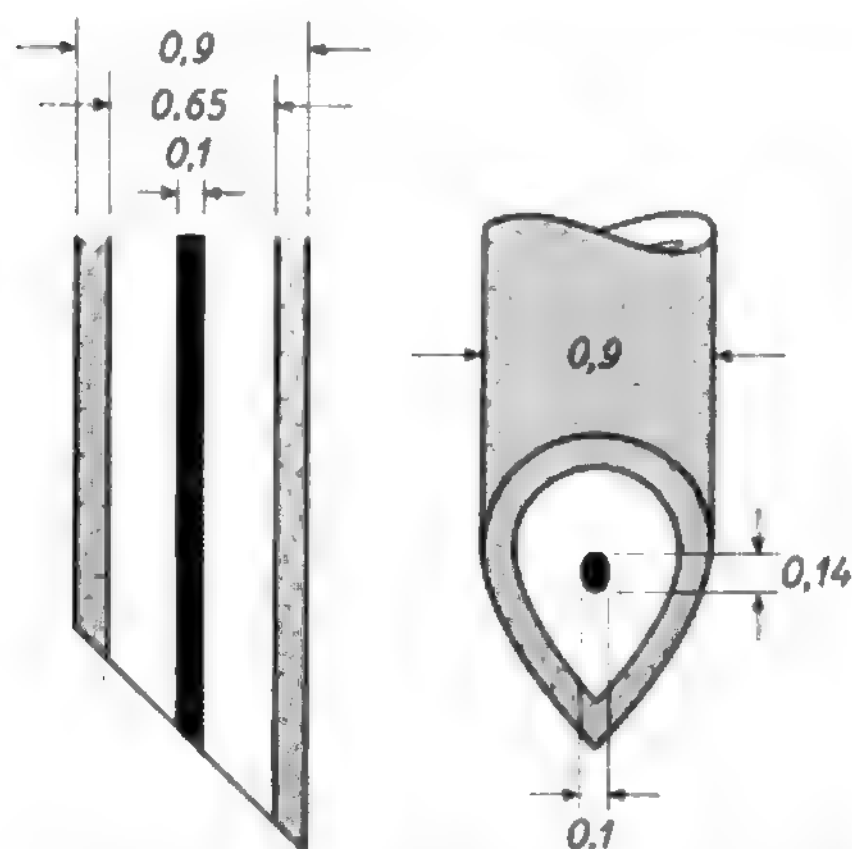


Fig. 3. Schema di un tipo di elettrodo ad ago per e. (v. testo).



Fig. 4. Potenziali di inserzione: attività elettrica evocata dalla inserzione dell'elettrodo nel muscolo normale; una breve scarica che dura un po' più del movimento dell'ago. Tempo: 100 cpsec. (Da Mayo Clinic e Mayo Foundation, *L'esame clinico in neurologia*, ridisegnata).

già attive, in gran parte per il reclutamento di nuove unità. Sullo schermo dell'oscillografo compaiono molte unità motorie e diviene impossibile seguire la frequenza di scarica di ognuna di esse. La linea di base tende a scomparire, per il coincidere nel tempo della scarica di più unità motorie e l'ampiezza generale del tracciato tende ad aumentare (*stadio intermedio* secondo Buchthal). Quando la contrazione muscolare raggiunge il massimo grado, il numero delle unità motorie in attività diviene talmente alto che le relative correnti di azione interferiscono l'una con l'altra perdendo la loro individualità morfologica (*stadio interferenziale*). Il tracciato diventa ancora più

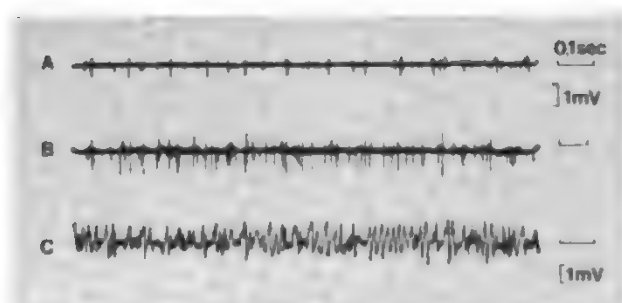


Fig. 5. EMG umano normale. In A, *tracciato semplice* ottenuto nel corso di una contrazione volontaria debole; sono presenti i potenziali relativi all'attivazione di poche unità motorie; questi potenziali, in media, si presentano a cadenza di 4-10 per sec, hanno un voltaggio di ca. 1 mV, una durata di 4-10 msec e sono difasici o trifasici (solo raramente monofasici o polifasici). In B, *tracciato intermedio* ottenuto con contrazione media: aumenta il numero delle unità motorie attivate e si ha una parziale sovrapposizione dei potenziali; la linea isoelettrica diviene irregolare. In C, *tracciato interferenziale* ottenuto con una contrazione massimale; non sono più riconoscibili i potenziali delle singole unità motorie; i potenziali sono di alto voltaggio, hanno una frequenza di 30-60 per sec e forma più o meno arrotondata (*ritmo o onde di Piper*). Da notare che nel muscolo normale, in assenza di contrazione, si ha silenzio elettrico. (Da Fidanza e La Grutta, ridisegnata).

ampio e sullo schermo dell'oscillografo compaiono grandi onde ad andamento grossolanamente sinusoidale con frequenza intorno ai 50 cps che sarebbero l'espressione del sincronismo funzionale delle unità motorie del muscolo durante lo sforzo massimale (*ritmo di Piper*; fig. 5).

Per poter studiare nei singoli dettagli parametrici e morfologici il singolo potenziale di unità motoria è necessario che il muscolo esplorato venga mantenuto in uno stato di contrazione leggera. Ciò consentirà di conoscere la frequenza di scarica della singola unità motoria oltre ai suoi valori di durata e di ampiezza, dati che sono di grande importanza pratica per le variazioni che presentano in condizioni patologiche (elettromiogramma elementare).

Durante la contrazione graduata la frequenza di scarica delle singole unità motorie varia da 3 a 50 per sec. Nel muscolo normale il reclutamento spaziale impedisce di seguire una singola unità motoria oltre 8-10 scariche per sec. Si vedrà in seguito che ciò è possibile invece nel danno neurogeno dove, per lo spopolamento in unità motorie del muscolo, il reclutamento spaziale è deficitario e la tendenza all'interferenza dei potenziali di unità motoria notevolmente ridotta.

Il potenziale di unità motoria ha un'ampiezza media normale che varia tra i 100 e gli 800 μV in condizioni ottimali di registrazione, quando cioè l'ago elettrodo viene situato in posizione ottimale rispetto al campo elettrico che si diffonde intorno all'unità motoria esplorata. Quanto più l'ago elettrodo si avvicina alla posizione corretta, tanto più lo *spike* raggiungerà i suoi massimi valori di ampiezza e più forte diventerà il rumore della sua scarica. La durata del potenziale di unità motoria ha una grande importanza pratica perché è pressoché costante nel muscolo normale e può variare abbastanza caratteristicamente in condizioni patologiche in quanto dipende prevalentemente dal numero e dal grado di sincronizzazione delle correnti di azione delle singole fibre muscolari dell'unità motoria. Il potenziale di unità motoria avrà quindi durata maggiore quanto maggiore sarà il numero delle fibre muscolari che costituiscono l'unità motoria stessa; ne deriva che il parametro durata è condizionato dal coefficiente di innervazione e risente relativamente della posizione dell'ago elettrodo. La durata del potenziale di unità motoria varia in rapporto all'età, come è stato dimostrato da Buchthal: aumenta con l'età fino a raggiungere, nell'età avanzata, valori medi doppi di quelli rilevati nel bambino di 2 anni.

La forma del potenziale di unità motoria è variabile. Con maggiore frequenza è trifasico, ma può essere bi-tri-polifasico. Poiché la forma rispecchia la sincronia maggiore o minore dei potenziali delle singole fibre muscolari dell'unità motoria, una marcata tendenza alla prevalenza di potenziali polifasici ha significato patologico. È stato calcolato che nel muscolo normale i potenziali polifasici sono minori del 10%. Per poter affermare che esiste una tendenza all'aumento della durata dei potenziali di unità motoria e all'aumento dei potenziali polifasici bisogna studiare molte unità motorie in condizioni ottimali di registrazione. Secondo Pinelli, nella ricerca di routine può bastare ai fini diagnostici il rilievo dei potenziali di una decina di unità motorie.

L'elettromiografia nella valutazione della velocità di conduzione delle fibre nervose

Se si stimola con impulsi elettrici adeguati un nervo in un punto qualsiasi del suo decorso e si raccoglie l'attività elettrica evocata in uno dei muscoli più distali da questo innervati, si possono avere tutti i ragguagli sulla conduzione del nervo stesso, nonché sullo stato d'innervazione del muscolo esplorato. La risposta, raccolta dall'ago elettrodo o dall'elettrodo a placca situati sul muscolo, si designa col nome di potenziale d'azione M ed è dovuta all'attivazione delle fibre motorie α del tronco nervoso. Il potenziale M ha un'ampiezza oscillante fra 1-2 e 20 mV con grande variabilità da soggetto a soggetto e da muscolo a muscolo con durata variabile e morfologia omogenea. Il tempo che intercorre tra l'applicazione dello stimolo e la comparsa della risposta M si chiama *tempo di latenza*. Se si stimola il nervo in due punti a sufficiente distanza l'uno dall'altro si può calcolare la velocità di conduzione delle fibre nervose sul tratto di nervo situato tra il punto di stimolazione prossimale e quello di stimolazione distale in base alla differenza tra i rispettivi tempi di latenza ed essendo nota la distanza tra i due punti stimolati. La velocità di conduzione motoria così calcolata è necessariamente approssimativa; va tenuto presente che già in condizioni normali può presentare variazioni notevoli in rapporto alla temperatura corporea e all'età del soggetto. Thomas e Lambert hanno asserito che quella dell'adulto è ca. il doppio di quella del bambino al di sotto dei 3 anni. Inoltre intervengono nella misurazione parecchi fattori di errore fra i quali l'impossibilità di misurare con esattezza per via extracutanea il tratto di nervo studiato, la possibilità di anomalie d'innervazione, la propagazione dello stimolo alle strutture nervose circostanti e la possibilità di registrare l'attività elettrica dei muscoli vicini normalmente innervati. Vengono così forniti, dai diversi AA., valori differenti per gli stessi nervi e per nervi diffe-

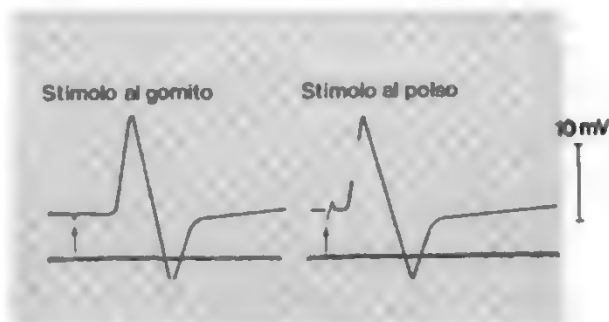
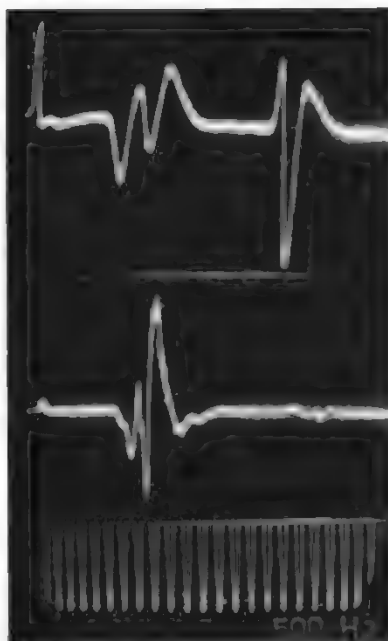


Fig. 6. Misurazione della velocità di conduzione del nervo ulnare in un soggetto normale. Tempo: 1000 cps. Nell'esempio riportato in figura il tempo di conduzione dal gomito al polso risulta di 5 msec, la distanza tra i due punti di 27 cm, per cui la velocità di conduzione è di 54 m/sec. (Da Mayo Clinic e Mayo Foundation, *L'esame clinico in neurologia*, ridisegnata).

Fig. 7. Risposte del muscolo adduttore del pollice alla stimolazione delle fibre motorie e di quelle propriocettive del nervo ulnare. In alto si ha un riflesso di tipo H, in basso di tipo F.



renti, con velocità di conduzione massima oscillante da 47 a 73 m/sec per il nervo ulnare (fig. 6) e da 40 a 55 m/sec per lo sciatico popliteo esterno, etc. Notevole importanza riveste lo studio della morfologia, ampiezza e durata del potenziale elettrico evocato con la tecnica di stimolo-derivazione essendo le variazioni dei suddetti parametri dipendenti dalle condizioni del nervo e dallo stato di innervazione del muscolo.

In condizioni patologiche le variazioni della velocità di conduzione del nervo possono essere segmentali o riguardare il nervo in tutta la sua lunghezza e dipendono dalle strutture anatomiche prevalentemente interessate.

Nella *neuraprassia*, che provoca blocco della conduzione, la stimolazione al di sopra della lesione non determina risposta evocata, la quale compare invece, e con caratteri normali, se il nervo viene stimolato al di sotto della lesione. Quando la lesione del nervo assume il tipo anatomico dell'*assonostenosi*, la velocità di conduzione risulta rallentata in tutto il nervo colpito. Inoltre, poiché il ritardo della conduzione stessa non è uguale per tutte le fibre nervose interessate, la stimolazione al di sotto della lesione determina un allungamento nel tempo della risposta evocata. Quando intervengono fenomeni di *assonocachessia*, il rallentamento della velocità di conduzione coinvolge tutta la porzione distale delle fibre colpite. Ne risulta aumento della soglia di stimolazione del nervo a valle della lesione con invariato aumento del tempo di latenza e notevole allungamento nel tempo della risposta evocata.

Nell'*assunotmesi* la stimolazione a monte della lesione non determina risposta evocata; la scomparsa di questa per stimolazione a valle della lesione sta a significare *degenerazione walleriana* con assenza di rigenerazione (malposizione dei monconi, stenosi cicatriziale, etc.).

Lo studio della velocità di conduzione motoria, se correttamente applicato e quando il decorso del nervo in esame lo renda possibile, consente di localizzare esattamente la sede della lesione di un nervo e la sua gravità, permettendone, se opportuna, l'esplorazione chirurgica.

La misura della velocità di conduzione delle *fibre sensitive* solleva problemi di difficile soluzione pratica. Vengono suggeriti diversi metodi (Dawson e Scott; Gilliat e Sears; Liberson e Skordil).

1) La stimolazione di un tronco nervoso misto eccita, oltre alle fibre motorie, le fibre propriocettive, che possono così dare

origine a una risposta riflessa, la quale potrà ottenersi per stimoli sottomassimali solo se la soglia delle fibre propriocettive sarà più bassa di quella delle motrici (*riflesso tipo H*), e per stimoli massimali solo se l'impulso afferente arriverà alla cellula del corno anteriore un po' più tardi degli impulsi motori antidromici (*riflesso tipo F*) (fig. 7). Le latenze dei riflessi sono molto variabili e la loro interpretazione discutibile. Il tronco nervoso in esame deve essere stimolato in due punti, cosa non sempre agevole agli arti inferiori e in soggetti obesi.

2) Il nervo può essere stimolato a livello di un punto di repere prossimale e il potenziale elettrico raccolto all'estremità cutanea distale mediante due elettrodi anulari, posti ad es. sul pollice o sull'indice se si esplora il nervo mediano (*conduzione antidromica*). Si può eseguire la stimolazione in due punti dello stesso tronco nervoso per calcolare la velocità di conduzione del tratto compreso tra questi. L'intensità dello stimolo deve essere minore di quella necessaria per evocare la risposta motoria.

3) Se si sfrutta invece la *conduzione ortodromica* gli elettrodi stimolanti si applicano distalmente, mentre quello di derivazione è applicato sul nervo al polso o al gomito, se ad es. si studia il nervo ulnare. Gli artefatti muscolari sono sempre numerosi. Risultati attendibili si ottengono solo con l'applicazione di un computer che permetta di raccogliere le risposte elettriche mascherate dal rumore di fondo.

Viene ritenuta normale una velocità di conduzione di 40-60 m/sec.

Elettromiografia nel danno miogeno

Gli aspetti elettromiografici nel danno miogeno sono deviazioni dalla norma che si ritrovano nelle varie forme di distrofia muscolare propriamente detta, in grado diverso in rapporto alla fase della malattia.

Quando il numero di fibre muscolari colpite dalla malattia è scarso, come nelle forme iniziali, la tendenza all'interferenza rapida delle unità motorie potrà essere appena accennata o addirittura mancare; quando invece le fibre sono interessate in altissimo numero, potranno aversi aspetti elettromiografici con il carattere delle oscillazioni singole; quando il tessuto muscolare è completamente sostituito dal connettivo fibroso si ha di regola silenzio elettrico. Le alterazioni di tipo globale del tracciato, e quelle elementari dell'unità motoria singola riconoscono nelle malattie muscolari primitive un unico denominatore fisiopatologico che è essenzialmente rappresentato dal depauperamento in fibre muscolari dell'unità motoria. La mancata attivazione di un certo numero di queste nell'ambito della subunità esplorabile con l'ago elettrodo determina

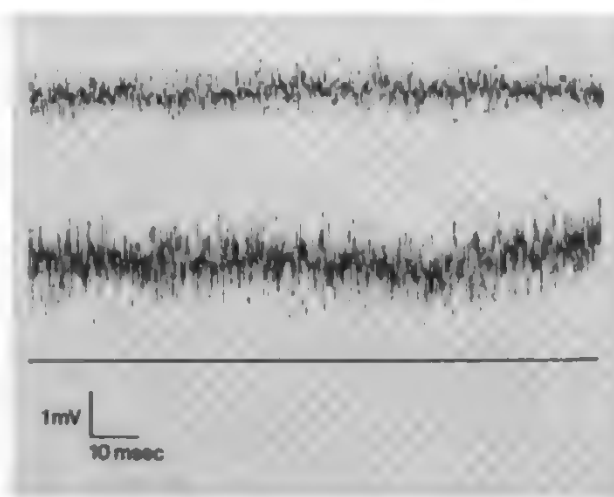


Fig. 8. Tracciato interferenziale da danno miogeno ottenuto con sforzo minimo: reclutamento di tutte le unità motorie che appaiono ridotte in altezza e durata (muscolo sopraspinoso in miopatia del cingolo scapolare).

una riduzione della durata del potenziale elettrico complessivo, mentre lo sfoltimento di quelle rimaste attive è causa di una maggiore dispersione temporale dei singoli potenziali di fibra che giustifica le irregolarità morfologiche del potenziale somma della subunità. Inoltre poiché a formare la parte iniziale e quella finale del potenziale della subunità motoria raccolta dall'ago elettrodo intervengono anche i potenziali di subunità più lontane, essendo anche questi ridotti di ampiezza non arrivano ad essere registrati, il che contribuisce notevolmente ad accorciare la durata del potenziale della subunità stessa (ridotta ampiezza dei tracciati) (fig. 8).

In sostanza gli aspetti del danno miogeno, in grado diverso, possono essere rilevati quando un processo morboso colpisce isolatamente e primitivamente i singoli costituenti muscolari dell'unità motoria, come accade nella distrofia muscolare progressiva propriamente detta, nelle miopatie disormoniche, dismetaboliche e tossiche, nelle miositi, nelle polimiositi, etc. Va segnalato che in caso di neuropolmiosite possono aversi aspetti più complessi, con le caratteristiche del danno di tipo misto, miogeno e neurogeno.

Elettromiografia nel danno neurogeno

Un danno che interessi a qualsiasi livello il motoneurone periferico ha immediate ripercussioni sulle fibre muscolari da questo innervate. Ne risultano aspetti elettromiografici che possono essere comuni a tutte le lesioni neurogene, e aspetti caratterizzati da una prevalenza di elementi che possono orientare per una determinata sede di lesione. Saranno prese qui in considerazione: l'attività elettrica di riposo, l'attività elettrica durante la contrazione muscolare graduata, le modificazioni parametriche e morfologiche della singola unità motoria. Precedentemente abbiamo trattato gli aspetti del danno neurogeno alle prove di stimolo-derivazione.

Quando i motoneuroni sono colpiti in maniera così grave da non poter più condurre impulsi nervosi ai muscoli, l'ago elettrodo in questi inserito non raccoglie, durante lo sforzo, alcuna attività elettrica (silenzio elettrico delle paralisi totali). In tale condizione tuttavia, e spesso in fase molto precoce, si rilevano eventi elettrici riconducibili ad aumento dell'eccitabilità meccanica delle fibre muscolari, ad attività autoctona delle fibre stesse, a fenomeni di riorganizzazione delle unità motorie. L'inserzione dell'ago elettrodo nel muscolo colpito determina spesso una vivace e sostenuta attività rappresentata da piccoli treni di potenziali di fibra che si rinnovano ai piccoli spostamenti dell'elettrodo stesso e, in condizioni di pieno rilassamento muscolare, compaiono sullo schermo dell'oscillografo piccoli potenziali bi- o trifasici, di durata intorno ai 3 msec, di ampiezza molto ridotta (50-200 μ V) con suono secco all'audio (*potenziali di fibrillazione*; fig. 9). Le singole fibre si scaricano con frequenza diversa (che può variare da ca. 0,5 a 15 cps) e quindi in maniera asincrona, talora con intervalli costanti. Con minore frequenza possono osservarsi potenziali monofasici con fase iniziale positiva verticale e a caduta più lenta (*potenziali di Jasper*). L'attività di fibrillazione deve essere sempre attentamente ricercata per il suo significato fisiopatologico. È accentuata dallo stiramento passivo, dalla percussione, dal riscaldamento, dal movimento, dalla prostigmina e dalla stimolazione elettrica del nervo. Compare quando è avvenuta la degenerazione walleriana e può testimoniare, anche dopo anni dall'evento morboso, l'esistenza di tessuto muscolare. Non si verifica quando il danno neurogeno ha il semplice carattere di blocco della conduzione senza sofferenza assonale (neuraprassia), donde l'importanza prognostica del suo mancato rilievo in alcune paralisi di moto; si riduce fino a scomparire durante i processi di reinnervazione, non scompare con l'anestesia del nervo. Il meccanismo della fibrillazione da cause neurogene sembra diverso da quello della fibrillazione che non raramente può verificarsi nelle miopatie protopatiche per alterazione degli scambi ionici tra fibra muscolare e ambiente.

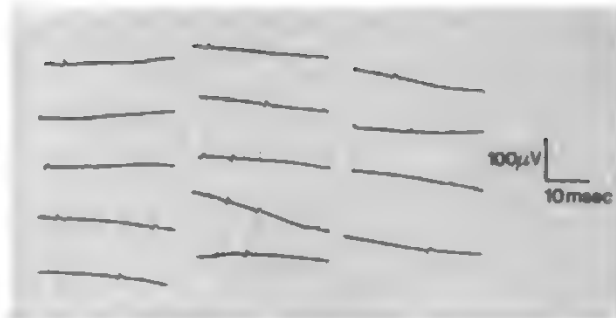


Fig. 9. Attività spontanea di tipo fibrillare da danno neurogeno: potenziali singoli asincroni di brevissima durata (muscolo tibiale anteriore in polinevrite).

Anche se si ammette che la fibrillazione può rinvenirsi in ca. il 10% dei muscoli normali e nelle miopatie primitive, la si deve considerare come uno dei segni più sicuri di denervazione. Va tenuto presente che alcune condizioni, come l'ipossia e l'ipotermia muscolare, possono impedirla.

Nel muscolo denervato può essere evidenziata con l'e., anche quando non è apprezzabile clinicamente, l'attività elettrica di *fascicolazione*, la quale è decisamente più frequente nelle lesioni prossimali della via motoneuronale. Si tratta di solito di potenziali elettrici che rappresentano la somma dei potenziali di 2-3 unità motorie, i quali si susseguono ad una frequenza molto bassa, ad intervalli irregolari e che danno all'audio un suono gracchiante. Morfologicamente sono unità motorie di aspetto normale, oppure più o meno spiccatamente polifasiche, che si scaricano con frequenza variabile di 4-12 cps.

Vengono rilevate con grande frequenza nelle malattie croniche del grigio midollare: nella sclerosi laterale amiotrofica, nella malattia di Werdnig-Hoffmann, nelle compressioni midollari o radicolari da tumori e da ernie discali. Con frequenza possono rilevarsi in muscoli privi di motilità volontaria. La fisiopatogenesi delle fascicolazioni è riconducibile ad uno stato di ipereccitabilità del motoneurone con conseguente attività spontanea dello stesso. L'attivazione sincrona di più motoneuroni ne spiegherebbe l'aspetto frequentemente polifascico. Si tende tuttavia ad avvalorare, nella genesi della fascicolazione, l'importanza di meccanismi periferici quali soprattutto l'ampliamento delle unità motorie residue dovuto alla reinnervazione, da parte di unità motorie sane circostanti, di alcune fibre di altre unità motorie rimaste prive di innervazione (Wohlfart; *unità motorie giganti*).

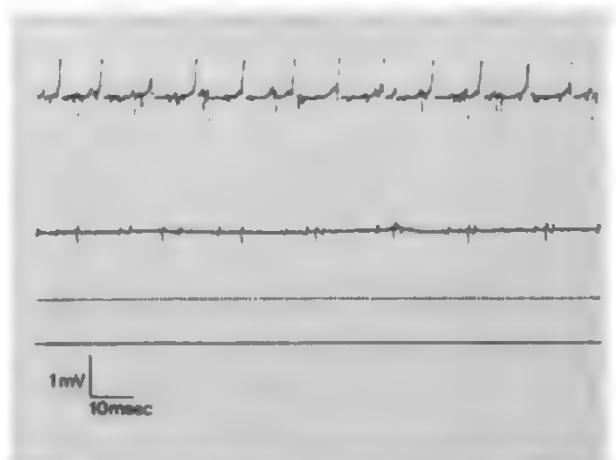


Fig. 10. Tracciato di tipo semplice da danno neurogeno: attivazione di singole unità motorie al massimo sforzo (muscolo tibiale anteriore in polinevrite).

È dimostrato comunque che il blocco anestetico o il taglio del nervo non abolisce le fascicolazioni (Forster, Borkowski e Alpers). I potenziali di fascicolazione hanno importanza, nella denervazione, solo se riscontrati insieme ad altri potenziali di denervazione e in particolare a quello di fibrillazione, in quanto è noto che possono riscontrarsi in persone con apparato motore integro, specie in sindromi neurodistoniche con prevalenza del tono vagale.

Le modificazioni del tracciato elettromiografico durante la contrazione volontaria di muscoli interessati da un'affezione neurogena sono di grado diverso a seconda dell'entità e della distribuzione del danno anatomico: dal silenzio elettrico alla maggiore o minore povertà di unità motorie anche per sforzi massimi del muscolo in esame. Tali modificazioni sono condizionate dal tipo della lesione. Ad es., nella sezione completa di un tronco nervoso motore, al di fuori di eventuali fenomeni reinnervatori, il silenzio elettrico durante lo sforzo è la regola, mentre nelle lesioni parziali del nervo, nelle lesioni delle corna anteriori e delle radici, che interessano di solito parcellarmente uno o più muscoli, è più frequente l'impoverimento del tracciato con aspetti che vanno dalla mancanza di interferenza delle unità motorie a contrazioni di singole unità motorie ben riconoscibili sullo schermo dell'elettromiografo.

Anche la morfologia delle singole unità motorie subisce delle variazioni rispetto al modello normale, nel senso soprattutto della tendenza all'aumento della loro durata media e maggiore complessità, risultando decisamente aumentata la percentuale di unità motorie polifasiche. Nelle malattie croniche che colpiscono la sostanza grigia midollare e le radici motorie o in pazienti colpiti in precedenza da poliomielite anteriore acuta, si rilevano, con alta frequenza, unità motorie polifasiche giganti di grande ampiezza (fino a 5 mV) e di grande durata (Wohlfart, Coers) che si ritengono legate all'ampliamento delle unità motorie residue per reinnervazione, mediante gemmazione terminale, di fibre delle unità motorie inattivate dalla malattia.

Fisiopatologicamente le modificazioni di ampiezza e di durata dei potenziali dell'unità motoria, nelle malattie muscolari neurogene, sono essenzialmente riconducibili alle modificazioni del substrato istologico caratterizzato dallo spopolamento di unità motorie attive e dall'incremento delle unità motorie residue conseguente alla reinnervazione per opera degli assoni preterminali di parte delle fibre rimaste denervate. Si ritiene tuttavia, per quanto riguarda il parametro durata, che abbiano importanza anche fenomeni fisici inerenti alla maggiore dispersione spaziale delle unità motorie residue e l'accentuazione di componenti lente del potenziale di unità motoria dovute a subunità attive che vengono a trovarsi a maggiore distanza dall'ago elettrodo. Pinelli ritiene importanti, inoltre, le modificazioni funzionali della fibra reinnervata (conduzione più lenta nelle fibre nervose collaterali immature, nelle fibre muscolari neoinnervate, allungamento del tempo di placca, maggiore dispersione delle nuove placche motorie).

Sempre nel corso dei processi di denervazione possono derivarsi potenziali polifasici del tipo dei potenziali raggruppati. Sono potenziali di grande ampiezza (spesso oltre 1 mV), di durata superiore a 20 msec, di forma polifasica, che si ripetono con frequenza variabile da 20 a 30 al sec, che danno all'audio un suono basso, rude e crepitante. Si rinvenivano con frequenza nelle lesioni neurogene di antica data midollari, radicolari e troncolari e sono da ricondursi ad alterazioni della sincronizzazione dei potenziali di azione dovute a disturbi di conduzione nelle ramificazioni terminali.

Di grande importanza prognostica, infine, sono i potenziali di reinnervazione perché consentono, anche in assenza di altri segni, di prevedere il recupero funzionale del muscolo colpito. Compaiono di solito quando viene effettuato un tentativo di contrazione volontaria del muscolo in esame. Sono potenziali polifasici di scarsa ampiezza (da 50 a 500 μ V) e di lunga durata (da 5 a 500 msec) che sono stati denominati unità motorie nascenti (*nascent motor units*).

Elettromiografia nella miastenia e nelle sindromi miasteniche

L'aspetto elettromiografico globale di queste sindromi è caratterizzato da un più o meno rapido decremento dell'ampiezza del tracciato durante lo sforzo, mentre la

frequenza di scarica delle unità motorie sembra rimanere immutata. Il riposo e alcuni farmaci (prostigmina, cloruro di edrofonio) ridanno per breve tempo all'attività elettrica da sforzo l'aspetto iniziale praticamente normale. Si osserva talora che durante lo sforzo il tracciato può assumere gli aspetti del danno miogeno. Ciò si deve al fatto che, per l'inattivazione temporanea di parte delle fibre muscolari attive nell'ambito dell'unità motoria, s'incorre in condizioni elettrofisiologiche simili a quelle delle malattie protopatiche del muscolo.

Elettromiografia nelle sindromi miotoniche

I quadri elettromiografici sono diversi a seconda della presenza o meno dell'elemento miodistrofico. Nella miotonia vera o di Thomsen si ha l'aumento dell'attività d'inserzione e il rilievo delle caratteristiche raffiche miotoniche costituite da improvvise salve di attività elettrica rappresentata da potenziali di fibre frammentari a potenziali di unità motoria normali e a potenziali di Jasper, che insorgono per piccoli movimenti dell'ago elettrodo, per percussione del muscolo e talora in maniera apparentemente autoctona. Le suddette raffiche, caratterizzate all'audio dal « rumore di bombardiere in picchiata », possono durare dai 2 ai 4 sec; possono talora manifestarsi in successione quasi ritmica e possono accompagnare la contrazione muscolare. Nelle miotonie distrofiche tipo Steinert, invece, oltre alla suddetta peculiare attività elettrica, si evidenziano gli aspetti elettromiografici propri del danno miogeno più o meno spinto a seconda del periodo di osservazione. Attività elettrica che richiama il tipo della raffica miotonica può riscontrarsi nella sindrome « dell'uomo rigido » (*stiff man syndrome*) e in alcune polimiositi.

Elettromiografia nei disturbi metabolici

Nelle sindromi da ipotiroidismo si rileva frequentemente un accorciamento della durata dei potenziali delle unità motorie e un'aumentata frequenza di scarica delle stesse. Nell'ipertiroidismo, invece, tanto la durata che la frequenza di scarica delle unità motorie appaiono ridotte e con adeguata disposizione degli elettrodi si registra tremore sotto forma di un ritmo da 10 a 20 cpsec sui muscoli distali e da 8 a 10 cpsec su quelli prossimali.

Elettromiografia nella tetania e spasmofilia

Nel 1943 gli AA. francesi identificarono nella « doppietta » la caratteristica elettromiografica della tetania; si tratta di un doppio evento elettrico costituito dalla ripetizione, con un intervallo di ca. 12 msec, di due punte trifasiche elementari. Le doppiette possono ripetersi con un intervallo di ca. 130 msec. Successivamente, nel corso di indagini più dettagliate, Alajouanine e coll. precisarono che può essere rilevata a riposo sia un'attività ripetitiva (più frequente) sia un'attività non ripetitiva tendente però ad assumere andamento ritmico. La prima è riconducibile ad un'alterazione del potenziale di unità motoria, che appare come un complesso di due o più punte che si scaricano con frequenza di 85-250 cpsec; la seconda è rappresentata da unità motorie che si scaricano con ritmo normale o con ritmo accelerato a salve. Questi fenomeni possono rilevarsi in condizioni normali; tuttavia a volte si rendono necessarie manovre facilitanti, come la prova del laccio e l'iperpnea.

Elettromiografia nei disturbi motori a patogenesi centrale

Nata come mezzo d'indagine essenzialmente rivolta allo studio delle lesioni neuroperiferiche, l'e. fornisce utili ragguagli anche nelle sindromi neurologiche a patoge-

ELETTROMIOGRAFIA

nesi centrale, come nelle emiplegie, nelle sindromi coreo-atetotiche, nel morbo di Parkinson e nel parkinsonismo in genere, nei tremori attitudinali e cerebellari, nel tremore da fatica, nel tremore nevrotico, etc. Ovviamente in tali casi l'apporto dell'e. assume più il valore di una fine precisazione fisiopatologica che di un sostanziale contributo diagnostico.

V. anche: MOTORIO SISTEMA; MUSCOLO; NEUROMUSCOLARE GIUNZIONE.

Bibliografia

- Best C. H., Taylor N. B., *The Physiological Basis of Medical Practice*, 1966, 6 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
Buchthal F., *An Introduction to Electromyography*, 1957, Gyl-dedal, Copenhagen.
Buchthal F., *Amer. J. Phy. Med.*, 1959, 38, 125.
Dawson G. D., Scott J. W., *J. Neurosurg. Psychiat.*, 1949, 12, 259.
Erminio F., Buchthal F., Rosenfalek P., *Riv. Neurol.*, 1959, 2, 194.
Fidanza A., La Grutta G., *Elementi di fisiologia*, 1973, UTET, Torino.
Gilliat R. W., Sears T. A., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1958, 21, 109.
Liberson W. T., *Arch. Phys. Med.*, 1963, 44, 313.
Mayo Clinic & Mayo Foundation, *L'esame clinico in neurologia*, 1968, Piccin, Padova.
Pinelli P., in Introzzi P., *Trattato italiano di medicina interna, Malattie del sistema nervoso*, I, 1973, USES, Firenze, p. 379.
Thomas J. E., Lambert E. H., *J. Appl. Physiol.*, 1960, 15, 1.

MARCELLO MILLEFIORINI

ELETTRONARCOSI: V. ANESTESIA CHIRURGICA, *anestesia generale « elettrica »* (I, 2159).

ELETTRENE: V. ELEMENTI CHIMICI; LEGAMI CHIMICI; MATERIA.

ELETRONICA

F. *électronique*. - I. *electronics*. - T. *Elektronik*. - S. *electrónica*.

SOMMARIO

Definizione e principi generali (col. 1067). - **Tubi a vuoto** (col. 1068): *Emissione di elettroni nei tubi a vuoto*. - *Catodi per l'emissione termoionica*. - *Il diodo*. - *Il triodo*. - *Il tetrodo*. - *Il pentodo*. - *Poliodi*. - **Tubi a gas** (col. 1073): *Tubo regolatore di tensione*. - *Il thyratron*. - **Dispositivi a semiconduttore** (col. 1074): *Semiconduttori*. - *Giunzioni PN*. *Diodo a stato solido*. - *Il transistor*. - *Il diodo Zener*. - *L'SCR*. - *Il FET*. - *Il MOST*. - **Componenti passivi** (col. 1079): *Resistori*. - *Condensatori*. - *Induttori*. - **Circuiti integrati** (col. 1081). - **Apporto dell'elettronica alle scienze mediche** (col. 1082).

Definizione e principi generali

L'elettronica è lo studio dei dispositivi (tubi a vuoto e a gas, semiconduttori) per mezzo dei quali è possibile controllare correnti e tensioni nei circuiti in cui i suaccennati dispositivi sono inseriti. Essa comprende lo studio dei circuiti stessi e delle loro applicazioni.

Il principio comune fondamentale è il seguente: in questi dispositivi si ha una regione non conduttrice e, mediante opportuni artifici, si ottiene che questa regione venga attraversata da un flusso di elettroni. Tale flusso può essere controllato mediante un *segnale* (tensione o corrente) applicato ad un elemento del dispositivo.

La potenza necessaria al controllo è molto minore di quella erogabile dal dispositivo e si ha quindi un'amplificazione del segnale. Anche con i comuni *relais* elettromeccanici una piccola potenza è sufficiente a controllare l'apertura o la chiusura di un circuito attraverso il quale è erogabile una potenza notevole, ma con i tubi a vuoto e con

i transistor la potenza erogata in uscita può essere una funzione continua e sensibilmente lineare del segnale di controllo applicato all'entrata; inoltre, non essendovi alcuna inerzia meccanica, i dispositivi elettronici consentono di amplificare segnali con frequenze altissime, in qualche caso fino a migliaia di MHz, mentre i *relais* non possono aprire e chiudere un circuito con frequenza maggiore di qualche volta o qualche decina di volte al secondo.

I primi dispositivi elettronici atti ad amplificare segnali sono stati i triodi, realizzati in vista della loro applicazione alle telecomunicazioni per amplificare i segnali provenienti da stazioni trasmettenti lontane.

Le telecomunicazioni hanno avuto un immenso sviluppo e costituiscono oggi un importantissimo ramo dell'ingegneria; ma i dispositivi elettronici e le tecniche relative hanno dimostrato un'eccezionale versatilità e possibilità d'impiego non solo nelle telecomunicazioni e nei campi affini, come, ad es., il radar o gli amplificatori grammofonici, ma anche nei campi più diversi come i calcolatori, la medicina, la biologia, la chimica, i sistemi di controllo e di automazione.

I tubi elettronici sono poi stati sostituiti in quasi tutte le applicazioni dai dispositivi a semiconduttori (diodi, transistor, etc.) che presentano grandi vantaggi sui primi: maggior rendimento, ingombro minimo e, soprattutto, grande affidabilità, cioè grande sicurezza di funzionamento e durata.

Tubi a vuoto

Emissione di elettroni nei tubi a vuoto

È noto che per estrarre elettroni da un metallo occorre compiere un lavoro, detto appunto *lavoro di estrazione*, dipendente dal metallo e dal particolare trattamento della sua superficie. È quindi possibile estrarre elettroni da un metallo se viene loro fornita un'energia maggiore del lavoro di estrazione. Questa energia può essere fornita in vari modi: a) riscaldando a temperatura convenientemente elevata il metallo, aumenta l'energia cinetica media degli elettroni; questi escono fuori dal metallo, alcuni atomi del quale in tal modo si ionizzano; tale effetto è detto appunto *effetto termoionico*; b) bombardando la superficie mediante radiazioni o particelle si ha emissione di elettroni; se la radiazione incidente è luminosa, si ha la *fotoemissione*; se invece il bombardamento è effettuato mediante elettroni, detti *elettroni primari*, si ha emissione di elettroni *secondari* dal metallo; gli elettroni secondari emessi possono essere sensibilmente più numerosi degli elettroni primari incidenti.

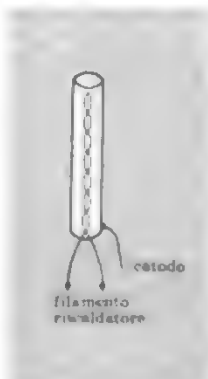


Fig. 1. Catodo a riscaldamento indiretto.

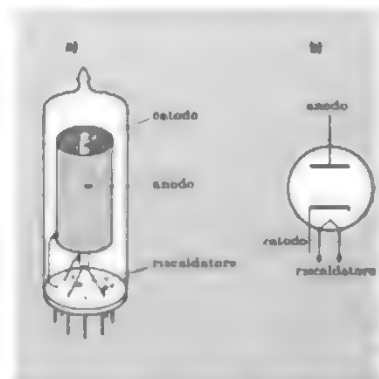
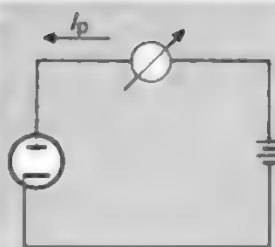


Fig. 2. Diodo: a) vista di insieme; b) rappresentazione schematica.

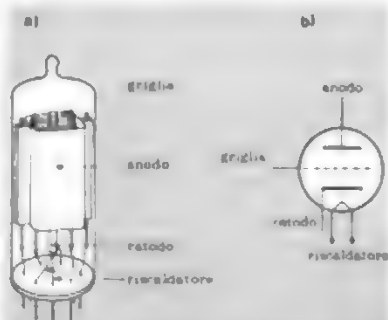
Fig. 3. Circuito comprendente un diodo con l'anodo polarizzato positivamente.



Catodi per l'emissione termoionica

Il riscaldamento del metallo costituente il catodo, cioè l'elettrodo dalla cui superficie devono essere emessi elettroni per effetto termoionico, è ottenuto per effetto Joule facendo passare una corrente attraverso il catodo stesso. Questo è costituito da un filamento di tungsteno toriato o rivestito da ossidi o, più raramente, di tungsteno puro. Anziché riscaldare il catodo direttamente con il passaggio della corrente, in generale si ricorre al riscaldamento indiretto. Il catodo è per lo più di nichel, rivestito di ossidi di bario o di stronzio per fornire un'emissione termoionica notevole ad una temperatura di funzionamento non troppo alta ed ha la forma di un tubetto (fig. 1). Il tubetto è riscaldato da un filamento di tungsteno posto internamente al tubetto stesso, isolato da questo e funzionante solo come riscaldatore. Con questo si ottengono due importanti vantaggi: 1) tutti i punti del catodo sono allo stesso potenziale; 2) data l'inerzia termica del catodo stesso, la corrente che alimenta il riscaldatore può essere sia continua che alternata; quindi, essendo il catodo equipotenziale, la potenza necessaria al riscaldamento può essere fornita dalla rete.

Fig. 4. Triodo: a) vista d'insieme; b) rappresentazione schematica.



Il diodo

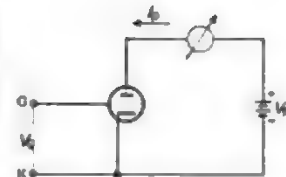
In un tubo in cui si ha un vuoto molto spinto si trovano un catodo termoionico e un altro elettrodo detto anodo o placca, che circonda il catodo (fig. 2).

Attorno al catodo si forma una nube di elettroni emessi dal catodo stesso (carica spaziale). Se l'anodo è portato ad un potenziale positivo rispetto al catodo (fig. 3), una parte degli elettroni lascia la carica spaziale e raggiunge l'anodo; quindi il diodo conduce e nel circuito in cui il diodo è inserito circola una certa corrente I_p . Se invece l'anodo è negativo rispetto al catodo, il diodo non conduce e il circuito non è percorso da corrente.

Il triodo

Il triodo (fig. 4) è costituito, come il diodo, da un tubo nel quale è fatto il vuoto spinto e nel quale sono posti un catodo e un anodo; ma, in più, vi è un terzo elettrodo,

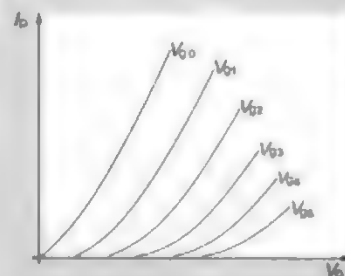
Fig. 5. Circuito comprendente un triodo e l'alimentazione anodica.



interposto tra i primi due, consistente in una reticella o griglia metallica, sufficientemente rada per lasciar passare attraverso le sue maglie il flusso di elettroni e contemporaneamente abbastanza fitta per determinare l'andamento del campo elettrico nella regione di spazio tra il catodo e l'anodo.

Si consideri ora il circuito di fig. 5: se tra griglia e catodo (cioè tra i punti G e K) non viene applicata alcuna differenza di potenziale, nel circuito comprendente la batteria di alimentazione anodica, il milliamperometro ed il triodo si ha una certa corrente I_p . Questa dipende, come nel caso del diodo, dalla differenza di potenziale V_p applicata tra l'anodo e il catodo. Se ora la griglia viene portata ad una potenziale V_g debolmente negativo rispetto al catodo, un numero minore di elettroni lascia la carica spaziale esistente attorno al catodo e raggiunge l'anodo attraverso le maglie della griglia, perché questa stabilisce un campo elettrico che riduce l'azione di attrazione che l'anodo, polarizzato positivamente, esercita sugli elettroni della carica spaziale. Se poi la griglia è ancor più negativa, nessun elettrone arriva a raggiungere l'anodo perché l'azione di sbarramento della griglia diviene prevalente sull'azione attrattiva effettuata dalla placca. La corrente

Fig. 6. Caratteristiche di un triodo. Le tensioni di griglia V_{g0} , V_{g1} , V_{g2} , V_{g3} , V_{g4} , V_{g5} sono via via più negative.



I_p in tal caso è nulla e il triodo è *interdetto*.

Se, viceversa, la griglia è portata ad un potenziale positivo rispetto al catodo, all'azione attrattiva che l'anodo esercita sugli elettroni della carica spaziale si aggiunge l'azione concomitante della griglia e la corrente di placca aumenta. Se però la griglia è positiva rispetto al catodo, un certo numero di elettroni che lascia la carica spaziale viene raccolto dalla griglia anziché dalla placca e si ha una corrente nel circuito di griglia: in questo caso, quindi, il generatore della tensione V_g deve erogare una certa potenza. Se invece alla griglia sono applicate solo tensioni più o meno negative, il generatore della tensione di griglia non eroga, approssimativamente, alcuna potenza: cioè è possibile controllare la corrente che circola nel circuito di placca (circuito dal quale è possibile erogare potenza) senza che nel circuito di controllo venga assorbita alcuna sensibile potenza.

In fig. 6 sono riportate le caratteristiche del triodo,

cioè l'andamento della corrente I_p in funzione della tensione di placca V_p e della tensione di griglia V_g .

La fig. 7 mostra uno stadio di amplificazione con triodo, utile nella banda di frequenza da zero a qualche decina di kHz.

Il segnale da amplificare V_e viene applicato tra la griglia ed il catodo del triodo, in serie ad una tensione di polarizzazione V_1 che impedisce alla griglia di diventare positiva e di assorbire corrente: si evita così che il generatore del segnale eroghi potenza. Le piccole variazioni della differenza di potenziale tra griglia e catodo, corrispondenti al segnale V_e applicato in entrata (poniamo ad es. di 0,1 V) danno luogo a delle sensibili variazioni della corrente di placca I_p (ad es. di 0,2 mA) e quindi a delle variazioni abbastanza grandi di caduta di potenziale ai capi della resistenza di carico R_L : se questa, sempre a titolo di esempio, è di 15 kohm, le variazioni di caduta V_o , costituenti il segnale amplificato in uscita, saranno di 3 V: si sarà quindi ottenuta un'amplificazione $V_o/V_e = 30$. Oltre all'amplificazione in tensione del segnale in uscita rispetto al segnale in entrata, si ha una notevolissima amplificazione in potenza, in quanto in uscita si può assorbire una certa potenza mentre il generatore del segnale in entrata, se la griglia non diviene negativa rispetto al catodo, come si è visto, non eroga, almeno in prima approssimazione, una sensibile potenza.

Il tetrodo

La capacità elettrostatica esistente tra la griglia e l'anodo del triodo è causa di alcuni inconvenienti soprattutto negli amplificatori ad alta frequenza. È stato pertanto studiato un tubo elettronico simile al triodo ma nel quale è stata introdotta una seconda griglia tra quella di controllo e l'anodo (fig. 8, a). Questa seconda griglia è tenuta ad un potenziale costante rispetto al catodo, in modo da agire come uno schermo elettrostatico e da annullare gli effetti dannosi della capacità tra la griglia controllo e l'anodo: per questo la seconda griglia è detta *griglia schermo*. Il potenziale costante della griglia schermo è positivo rispetto al catodo perché l'anodo, essendo schermato rispetto alla griglia e quindi anche rispetto al catodo, può esercitare solo in misura molto ridotta la sua azione

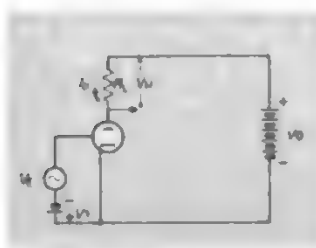


Fig. 7. Stadio di amplificazione con triodo.

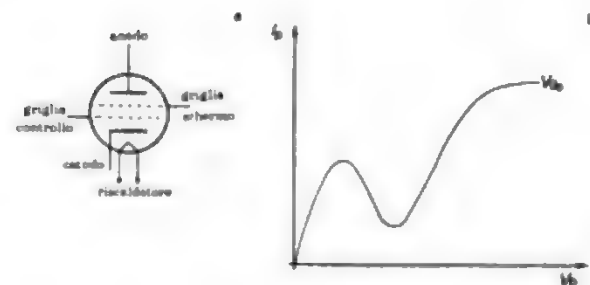


Fig. 8. Tetrodo: a) rappresentazione schematica; b) caratteristiche di un tetrodo.

attrattiva sugli elettroni della carica spaziale e quindi, altrimenti, non si avrebbe corrente anodica.

Nelle caratteristiche del tetrodo (fig. 8, b) la corrente anodica, al variare della tensione dell'anodo, dapprima cresce perché aumenta il numero di elettroni (nell'unità di tempo) che, attraversate le maglie della griglia controllo e della griglia schermo, vengono raccolti dall'anodo anziché dalla griglia schermo; poi, con l'aumentare dell'energia cinetica degli elettroni incidenti sull'anodo, aumenta l'emissione

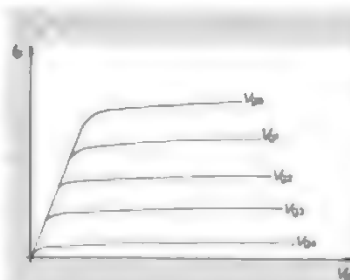


Fig. 9. Caratteristiche di un pentodo. Le tensioni di griglia V_{g1}, \dots, V_{g4} sono via via più negative.

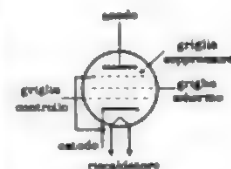


Fig. 10. Rappresentazione schematica di un tubo pentodo.

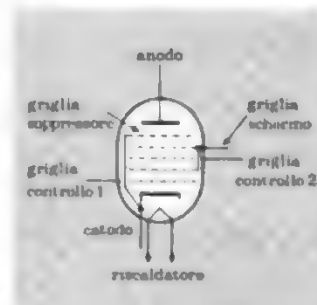


Fig. 11. Rappresentazione schematica di un tubo mescolatore pentagriglia.

secondaria di elettroni da parte della placca; gli elettroni secondari vengono raccolti dallo schermo, che è ancora l'elettrodo a potenziale più alto entro il tubo. Pertanto la corrente I_p decresce e può addirittura cambiare di segno. Aumentando ancora la tensione V_p oltre il valore della tensione applicata alla griglia schermo, gli elettroni secondari emessi nell'unità di tempo sono ancora più numerosi, ma essi ritornano sull'anodo che è ora l'elettrodo a potenziale più alto entro il tubo, e quindi la corrente anodica riprende ad aumentare.

Il pentodo

Per realizzare un tubo elettronico avente i vantaggi del tetrodo, ma curve caratteristiche più regolari, si è introdotta in questo tubo un'ulteriore griglia, detta *soppressore*, tra la griglia schermo e l'anodo. Il soppressore, connesso al catodo, impedisce agli elettroni secondari emessi dall'anodo di essere raccolti dallo schermo, e le caratteristiche di questo tubo (fig. 9) sono più regolari di quelle del tetrodo. Lo schema del pentodo è rappresentato in fig. 10.

Polidodi

Sono stati realizzati numerosi tipi di tubi elettronici aventi un numero di elettrodi maggiore di quelli del pentodo, destinati a vari usi; ma in generale servono per applicazioni nelle quali si vuole ottenere che la corrente anodica sia funzione di ciascuno dei segnali applicati separata-

mente a due griglie di controllo, mentre le griglie alle quali sono applicati i segnali sono schermate tra loro per evitare un accoppiamento capacitivo. In fig. 11 è mostrato lo schema di un tubo pentagriglia.

Tubi a gas

Tubo regolatore di tensione

È possibile realizzare tubi regolatori di tensioni, detti VR



Fig. 12. Caratteristica della scarica in un gas.

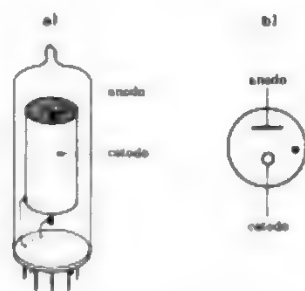


Fig. 13. Tubo regolatore di tensione: a) vista di insieme; b) rappresentazione schematica.

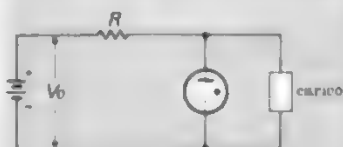


Fig. 14. Circuito di alimentazione comprendente il tubo stabilizzatore di tensione.

(*voltage regulators*), sfruttando le caratteristiche della scarica nei gas (fig. 12). In questi tubi (fig. 13) si ha un anodo costituito da un pezzetto di filo metallico e un catodo freddo cilindrico coassiale con l'anodo. Tra l'anodo e il catodo è applicata, tramite una resistenza R (fig. 14), una differenza di potenziale, e nel tubo si ha una corrente. Dato l'andamento della corrente in funzione della differenza di potenziale applicata tra anodo e catodo, se la differenza di potenziale applicata al tubo tende, ad es., ad aumentare per un aumento della tensione di alimentazione V_0 o per una diminuzione della corrente assorbita dal carico, la corrente I_s assorbita dal tubo cresce notevolmente, in modo che aumenta la caduta nella resistenza R e così si compensa quasi perfettamente la tendenza iniziale all'aumento della differenza di potenziale tra anodo e catodo del tubo.

Con il circuito di fig. 14 è possibile mantenere costante la differenza di potenziale ai capi del carico anche se la tensione V_0 o la corrente assorbita dal carico variano entro limiti abbastanza ampi.

Il thyatron

Si consideri un triodo nel quale, anziché aversi il vuoto spinto, vi è la presenza di un gas.

Se il triodo è alimentato con una tensione anodica non eccessivamente alta e la griglia è sufficientemente negativa perché il triodo sia interdetto, non si ha alcuna corrente. Se però la griglia diviene meno negativa e il triodo entra

in conduzione, gli elettroni emessi dal catodo e accelerati dal campo elettrico ionizzano il gas e si ha nel tubo una scarica a valanga.

A questo punto, anche se la griglia ritorna negativa, la scarica non s'interrompe perché la griglia, portata a potenziali negativi, viene circondata da ioni positivi che neutralizzano l'azione della griglia stessa sugli elettroni.

Il thyatron è utilizzato sia come un raddrizzatore capace di condurre per una porzione controllabile del periodo della tensione alternata applicata, sia come un particolare *relais* che, una volta chiuso, non si apre se non viene interrotta la sua alimentazione.

Dispositivi a semiconduttore

Semiconduttori

Gli elementi semiconduttori usati generalmente sono il germanio e il silicio.

Allo stato purissimo questi elementi, che appartengono al IV gruppo del sistema periodico, presentano una conduttività intrinseca molto piccola ma, con l'aggiunta di impurità, cioè di minime quantità controllate di altri elementi *droganti*, appartenenti al III o al V gruppo, il silicio o il germanio, così drogati, divengono sensibilmente più conduttori.

Gli atomi dell'elemento drogante del V gruppo (ad es. l'arsenico), diffusi nel reticolo cristallino del semiconduttore (ad es. il silicio), formano con gli atomi di quest'ultimo legami covalenti (fig. 15, a), come quelli esistenti tra gli atomi del semiconduttore, ma in tali legami un elettrone dell'atomo a stato di ossidazione + 5 resta libero e, alla normale temperatura ambiente, può muoversi liberamente entro il reticolo cristallino e consentire così la conduzione. Gli elementi droganti, che forniscono elettroni liberi, sono detti *donatori* e il semiconduttore così drogato è detto *semiconduttore del tipo N* perché i portatori di carica liberi sono elettroni, cioè portatori di carica negativa.

Se invece vengono fatti diffondere nel semiconduttore degli elementi droganti appartenenti al III gruppo del sistema periodico (ad es. alluminio o indio), gli atomi dell'impurità che si diffondono entro il reticolo cristallino stabiliscono legami covalenti con gli atomi del semiconduttore e catturano così un elettrone (fig. 15, b): pertanto introducono una mancanza o *lacuna* dell'elettrone. Un altro elettrone appartenente ad un atomo vicino può spostarsi in modo da colmare quella lacuna, ma in tal modo appare una lacuna nell'atomo vicino: in altri termini si è avuto lo spostamento di una lacuna da un atomo a un altro. Le lacune, introdotte nel reticolo cristallino dall'e-

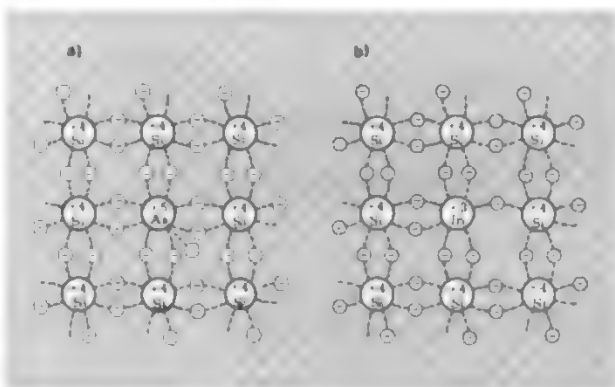


Fig. 15. Reticolo cristallino di un semiconduttore: a) drogato con un elemento donatore; b) drogato con un elemento accettore.

mento drogante a stato di ossidazione + 3, alla temperatura ambiente si spostano entro il reticolo stesso e vengono così a costituire dei portatori di carica positiva. In questo caso l'elemento drogante è detto *accettore* e il semiconduttore così drogato è detto *semiconduttore del tipo P*.

Giunzioni PN. Diodo a stato solido

Si consideri ora un semiconduttore monocristallino, formato da una porzione drogata del tipo P e da una porzione drogata del tipo N. Tra le due porzioni si ha una *giunzione*. Nelle immediate vicinanze della giunzione le lacune della porzione P e gli elettroni della porzione N si combinano tra loro e pertanto in corrispondenza della giunzione si produce una regione (*regione di deplezione*) in cui non esistono praticamente più né lacune né elettroni liberi.

Nella porzione della regione di tipo N, in cui parte degli elettroni liberi è stata neutralizzata dalle lacune provenienti dalla regione P e parte è passata dalla regione N

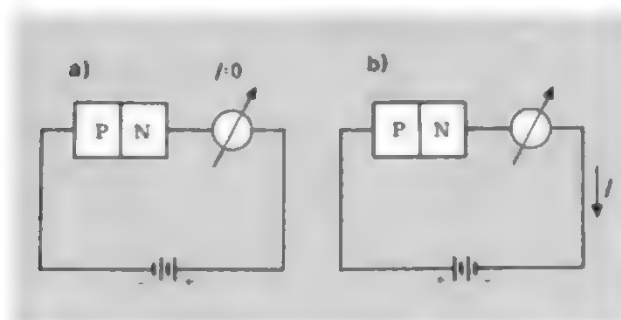


Fig. 16. Giunzione PN: a) giunzione con polarizzazione inversa; b) giunzione con polarizzazione diretta.

alla P, si ha una carica positiva e, analogamente, la regione di tipo P che ha perduto lacune ed ha ricevuto elettroni si carica negativamente. La differenza di potenziale che si ha tra la porzione P (carica negativamente) e la N (carica positivamente) fa sì che nella regione di deplezione esista un campo elettrico, che impedisce ulteriori ricombinazioni tra elettroni e lacune.

Se la giunzione tra le due porzioni P ed N viene polarizzata dall'esterno mediante una differenza di potenziale (fig. 16, a), in modo che la porzione P sia negativa rispetto alla porzione N, il campo prodotto nella regione di deplezione impedisce il passaggio di elettroni e di lacune, cioè non si ha passaggio di corrente.

Se invece la giunzione viene polarizzata in senso inverso (fig. 16, b), gli elettroni della regione N passano attraverso la giunzione, attratti dalla porzione P, ora positiva, e le lacune di questa porzione passano attraverso la giunzione,

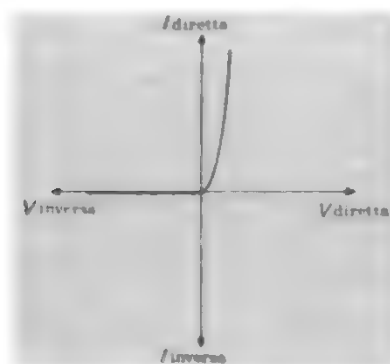


Fig. 17. Caratteristica di un diodo.

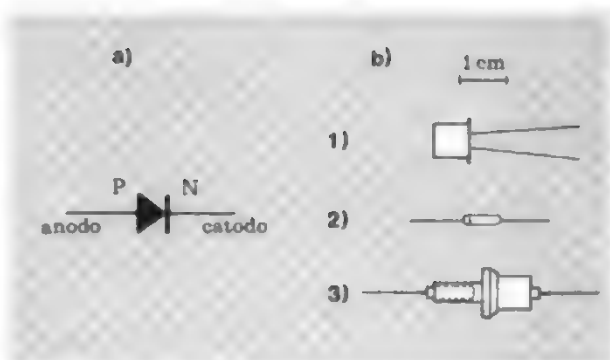


Fig. 18. Diodi a stato solido: a) rappresentazione schematica; b) alcuni tipi di diodi: 1) e 2) diodi di piccola potenza; 3) diodo di potenza.

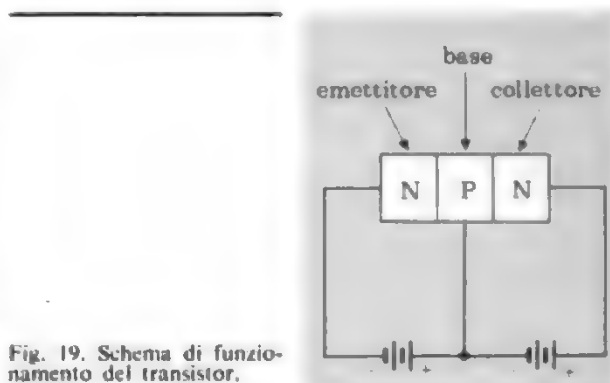


Fig. 19. Schema di funzionamento del transistor.

attratte dalla regione N, ora negativa. Quindi la giunzione, così polarizzata, lascia passare la corrente.

In fig. 17 è rappresentata la caratteristica di un diodo, cioè l'andamento della corrente in funzione della tensione di polarizzazione della giunzione.

In fig. 18 sono mostrati alcuni tipi di diodo e la rappresentazione schematica del diodo a stato solido, cioè costituito da semiconduttore.

Il comportamento del diodo a stato solido è assai simile a quello del diodo realizzato con tubo a vuoto ma, come si è precedentemente accennato, i sistemi a semiconduttori presentano sui tubi a vuoto fondamentali vantaggi di rendimento, affidabilità, ingombro, peso e durata.

Il transistor

Si consideri un blocchetto monocristallino di semiconduttore (fig. 19), costituito da tre porzioni in successione: una drogata del tipo N, una del tipo P e una del tipo N. Una tale struttura può essere ottenuta partendo da un blocchetto di materiale semiconduttore di tipo P e drogando con un donatore le due estremità del blocchetto in modo che in queste porzioni il materiale si trasformi da P ad N. Tra i materiali P ed N si vengono così a formare due giunzioni.

Una delle porzioni di tipo N è detta *emettitore*, la parte centrale, di tipo P, è detta *base* e l'ultima porzione, di tipo N, è detta *collettore*. A ciascuna porzione è poi connesso un conduttore. Un tale sistema costituisce un transistor a giunzione del tipo NPN. È possibile altrettanto bene realizzare un transistor del tipo PNP utilizzando un blocchetto con le porzioni estreme drogate del tipo P e la porzione centrale drogata del tipo N.

Si immagini ora di inserire un transistor (del tipo NPN)

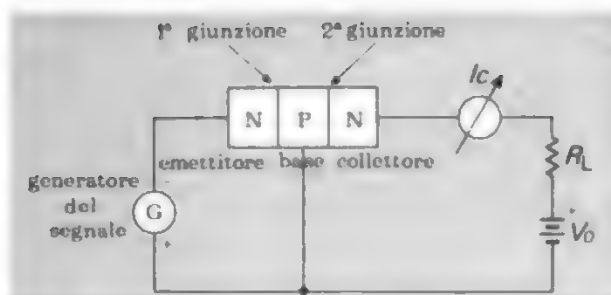


Fig. 20. Circuito comprendente il transistor e la resistenza di carico R_L .

nel circuito rappresentato in fig. 20. Se il generatore del segnale rende sufficientemente negativo l'emettitore rispetto alla base, si ha un passaggio di elettroni attraverso la giunzione. Siccome la base, nella reale geometria del transistor, ha uno spessore estremamente sottile, gli elettroni iniettati dall'emettitore nella base attraverso la prima giunzione si trovano in prossimità della seconda giunzione, esistente tra la base stessa e il collettore e polarizzata inversamente dalla tensione V_0 . Allora gli elettroni, attratti dal collettore, arrivano ad attraversare anche la seconda giunzione e passano nel circuito del collettore, comprendente la resistenza di carico R_L e la batteria che fornisce la tensione di polarizzazione V_0 .

Viceversa, se il generatore del segnale non inietta elettroni nella sottile regione della base, non si ha alcuna corrente nel circuito del collettore dato che, come si è visto, la giunzione base-collettore è polarizzata inversamente.

Si ottengono così le condizioni necessarie per controllare una corrente: cioè, esiste una regione isolante, costituita dalla regione di deplezione della giunzione base-collettore, attraverso la quale è possibile far passare dei portatori di carica controllandone il numero nell'unità di tempo.

In fig. 21 è riportato il disegno schematico di un transistor del tipo NPN e di un transistor del tipo PNP. Il funzionamento di quest'ultimo è del tutto analogo a quello del transistor NPN, descritto sopra, ed è immediatamente interpretabile pensando che l'emettitore inietti lacune anziché elettroni, attraverso la prima giunzione, nella sottile regione della base, e che la polarizzazione delle giunzioni

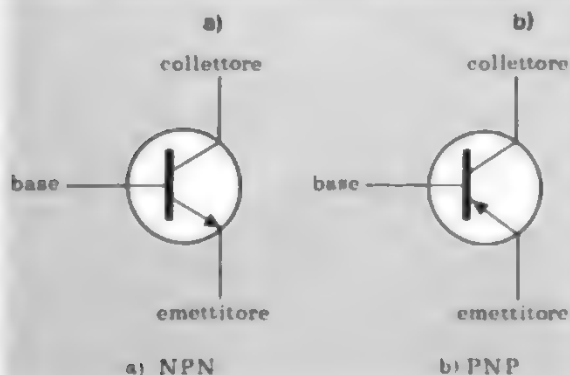


Fig. 21. Rappresentazione schematica di un transistor NPN (a) e di un transistor PNP (b).

sia invertita. L'esistenza di transistor complementari, cioè di transistor aventi caratteristiche simili ma di tipo NPN e PNP, consente di progettare circuiti molto più agevolmente di quanto si possa fare con i tubi elettronici.

In fig. 22 è mostrato uno stadio di amplificazione a transistor, adatto per frequenze comprese tra zero e qualche decina di kHz. Questo circuito è formalmente simile a quello dello stadio amplificatore a triodo di fig. 7. Il transistor utilizzato è del tipo NPN. La tensione V_1 serve a polarizzare la giunzione base-emettitore in modo da mantenerla in conduzione. Il segnale da amplificare, I_e , inserito nel circuito comprendente la base, l'emettitore e la tensione di polarizzazione V_1 , produce delle variazioni della corrente I_c nel circuito del collettore. Le variazioni della corrente di base vengono amplificate dal transistor qualche decina o qualche centinaio di volte, dipendentemente dal tipo di transistor usato. Tale amplificazione è do-

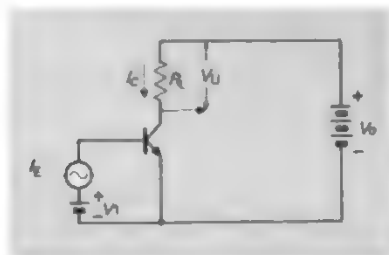


Fig. 22. Stadio di amplificazione con transistor.

vuta al fatto che in un transistor la corrente di base è uguale alla differenza tra la corrente di emettitore e quella di collettore: queste due correnti sono quasi uguali tra di loro e quindi sono molto maggiori della corrente di base; conseguentemente anche le variazioni di queste correnti, e in particolare della corrente di collettore, sono molto maggiori delle variazioni della corrente di base, corrispondenti al segnale I_e .

Le variazioni della corrente I_c producono poi una variazione di caduta di potenziale ai capi della resistenza di carico R_L e conseguentemente oltre all'amplificazione di corrente e di potenza si ha anche un'amplificazione di tensione tra il segnale di uscita V_0 e quello d'entrata che si ha ai capi del generatore del segnale.

Il diodo Zener

Se un diodo al silicio viene polarizzato inversamente con una tensione maggiore di una certa soglia, detta *tensione di Zener*, la barriera di potenziale che impedisce il passaggio di cariche si rompe, la regione di deplezione viene attraversata da cariche liberate per effetto di campo o per



Fig. 23. Rappresentazione schematica del diodo Zener.

effetto valanga e il diodo diviene conduttore. La rottura dell'isolamento è un fenomeno reversibile e se la tensione inversa si riduce, il diodo ritorna ad essere non conduttore.

Per questo comportamento, assai simile a quello dei tubi a gas regolatori di tensione, i diodi Zener sono usati come stabilizzatori di tensione. In fig. 23 è mostrato lo schema di un diodo Zener.

L'SCR

L'SCR (*Silicon Controlled Rectifier*) è un dispositivo a tre giunzioni il cui comportamento ricorda quello dei thyatron sopra descritti sebbene, ovviamente, il principio di

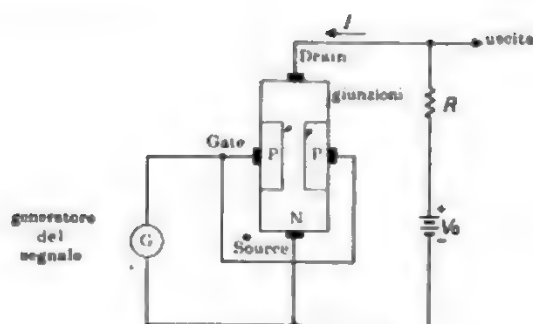


Fig. 24. Schema di funzionamento del FET.

funzionamento sia del tutto diverso. Come il thyatron, l'SCR è usato come raddrizzatore controllato e come relays.

Il FET

Il FET (*Field Effect Transistor*) è un dispositivo in cui la corrente percorre un canale costituito da un sottile spessore di semiconduttore posto tra due giunzioni (fig. 24).

Le giunzioni sono polarizzate inversamente, e quindi il generatore del segnale non eroga corrente. Più cresce la tensione inversa fornita dal generatore del segnale, più le regioni di deplezione delle giunzioni si allargano e quindi si restringe lo spessore del canale tra le giunzioni. Per una tensione inversa sufficientemente alta il canale risulta strozzato e la corrente si annulla. Le variazioni di corrente nel circuito comprendente il canale, il resistore R e la tensione di alimentazione V_0 producono ai capi di R variazioni di caduta che corrispondono al segnale amplificato. Poiché il segnale è applicato ad una giunzione contropolarizzata, la resistenza di entrata è altissima rispetto alla resistenza di entrata dei transistor.

Il MOST

Il MOST (*Metal Oxide Semiconductor Transistor*) o MOSFET (*Metal Oxide Semiconductor Field Effect Transistor*) è un dispositivo semiconduttore il cui funzionamento è abbastanza simile a quello del FET. Il sottile strato che porta la corrente e la giunzione che provoca il restringimento del canale formato dallo strato sono controllati per induzione elettrostatica nel blocchetto semiconduttore; pertanto la resistenza d'entrata è praticamente infinita.

Componenti passivi

I diodi sono detti elementi non lineari, in quanto la corrente non è una funzione lineare della tensione applicata. I triodi, i tetrodi, i pentodi e i transistor sono elementi attivi, in quanto danno luogo ad un'amplificazione di potenza. Oltre a questi elementi, già descritti, nei circuiti sono impiegati altri componenti, detti passivi, già noti in elettrotecnica; ma il loro uso in e. ne ha profondamente condizionato la struttura, per l'altissimo livello tecnologico raggiunto insieme con un'estrema miniaturizzazione.

Questi componenti circuitali sono fondamentalmente i resistori, i condensatori e gli induttori.

Resistori

I resistori hanno in generale la funzione di dar luogo ad una differenza di potenziale proporzionale alla corrente

che li attraversa. Essi sono caratterizzati dal valore della loro resistenza ohmica e dalla potenza massima che sono in grado di dissipare.

Com'è noto, ai capi di una resistenza ideale, ad una certa temperatura, si ha un rumore, uniformemente ripartito su tutte le frequenze, dipendente dall'agitazione termica degli elettroni. Una resistenza reale presenta, a quella temperatura, un rumore maggiore: ciò è dovuto a vari motivi, ad es. a imperfezioni di contatto tra i granuli del materiale costituente il resistore. Sotto questo riguardo, i migliori resistori sono ottenuti depositando un sottile film metallico su un cilindretto di materiale vetroso. Di qualità intermedia sono i resistori costituiti da un sottile film di carbone depositato su un cilindretto isolante. Più rumorosi sono invece i resistori a impasto di carbone. Un'altra importante qualità dei resistori è la stabilità della loro resistenza in funzione della temperatura, dell'umidità e dell'invecchiamento. Altra importantissima qualità dei resistori, come di tutti i componenti, è l'affidabilità. Infine, sul piano industriale, anche il costo è un elemento importante.

I resistori sono rappresentati schematicamente come in fig. 25, a.

Un particolare tipo di resistori sono i potenziometri. Questi sono costituiti da un elemento resistivo su cui si può spostare un contatto detto cursore: in tal modo, a seconda della posizione, il contatto stesso può assumere qualunque potenziale compreso tra i potenziali dei due estremi dell'elemento resistivo. I potenziometri trovano una tipica applicazione per variare l'ampiezza di un segnale.

I potenziometri sono talvolta utilizzati anche come resistori variabili (reostati), utilizzando il tratto di resistenza compreso tra un estremo e il cursore.

Condensatori

La principale funzione dei condensatori nei circuiti è quella di lasciar passare i segnali e bloccare il passaggio delle tensioni continue.

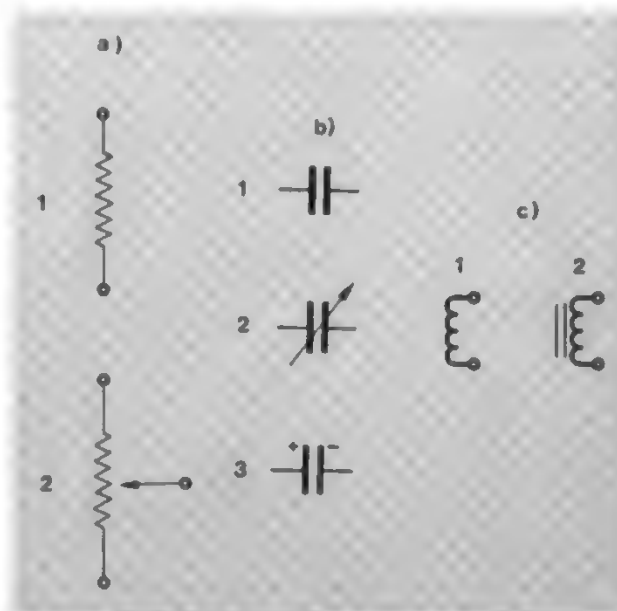


Fig. 25. Rappresentazione schematica dei componenti passivi di un circuito. a) Resistori: 1) resistore; 2) potenziometro. b) Condensatori: 1) condensatore fisso; 2) condensatore variabile; 3) condensatore elettrolitico. c) Induttori: 1) induttore senza nucleo in ferro; 2) induttore con nucleo in ferro.

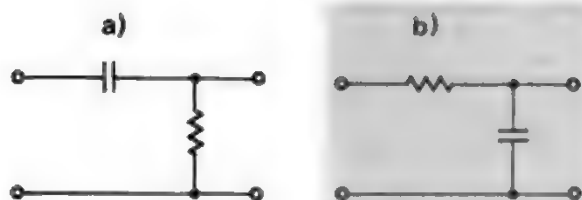


Fig. 26. Circuiti semplici realizzati con un resistore e un condensatore. (a) Circuito differenziatore; (b) circuito integratore.

In fig. 25, *b* è riportata la rappresentazione schematica di un condensatore fisso, quella di un condensatore variabile, e quella di un condensatore elettrolitico.

I condensatori, assieme ai resistori, consentono di realizzare semplici circuiti per differenziare e per integrare le forme d'onda (fig. 26).

I condensatori sono caratterizzati principalmente dal valore della loro capacità e dalla massima differenza di potenziale applicabile tra le armature. Essi vengono costruiti con differenti tipi di dielettrici (vuoto, aria, mica, ceramica, milar, carta, etc.) a seconda delle applicazioni alle quali sono destinati. Si costruiscono condensatori a capacità variabile, generalmente usati per variare la frequenza di circuiti accordati (costituiti dal condensatore in parallelo ad un induttore) per variare la sintonia dei radioricevitori. I condensatori variabili sono realizzati mediante un insieme di lamine o armature fisse (statore) tra le quali, mediante la rotazione di un asse, può entrare più o meno un insieme di lamine o armature mobili (rotore). Tra le armature fisse e le mobili si ha come dielettrico l'aria o, nei componenti miniaturizzati, foglietti di dielettrico solido.

Quando si devono usare condensatori di grande capacità e di ridotte dimensioni, si ricorre ai condensatori elettrolitici. Essi sono costituiti da armature di alluminio tra le quali vi è un elettrolita. Le armature sono polarizzate e l'armatura positiva è ricoperta da un sottilissimo strato di ossido di alluminio, che funziona da dielettrico.

Induttori

La loro funzione è quella di bloccare il passaggio di segnali e di lasciar passare la componente continua. Frequentemente poi essi vengono usati in parallelo ad un condensatore per realizzare un circuito accordato su una certa frequenza (cioè un circuito che ad una certa frequenza presenta un'impedenza quasi infinita). In qualche caso invece l'induttore è posto in serie ad un condensatore, realizzandosi così un circuito che su una certa frequenza presenta un'impedenza quasi nulla. In questo modo è possibile esaltare, come nei radioricevitori, segnali utili aventi una certa frequenza, o sopprimere segnali indesiderati aventi una frequenza determinata.

Gli induttori sono costituiti da avvolgimenti di filo di rame generalmente ricoperto da uno strato isolante di smalto; a seconda delle applicazioni l'avvolgimento è effettuato su un nucleo di materiale ferromagnetico o non vi è alcun nucleo.

In fig. 25, *c* sono rappresentati schematicamente un induttore con nucleo di ferro e un induttore senza nucleo.

Circuiti integrati

La moderna tecnologia consente di realizzare sulla faccia di una piastrina di silicio avente una superficie di pochissimi millimetri quadrati un circuito completo comprendente numerosi diodi e transistor, le resistenze e i collegamenti

tra i vari componenti. Si realizzano così elementi *integrati*, cioè comprensivi di tutti i componenti necessari al funzionamento, capaci di svolgere funzioni complesse, e aventi dimensioni esterne uguali o poco superiori a quelle dei normali transistor.

Le funzioni dei circuiti integrati sono sostanzialmente di due tipi: funzioni logiche e funzioni lineari. I primi svolgono le funzioni tipiche della matematica binaria come, ad es., la memoria e il conteggio e costituiscono oggi gli elementi base per la costruzione dei calcolatori elettronici numerici, dei calcolatori tascabili, delle sveglie e degli orologi elettronici. I circuiti lineari inizialmente erano soprattutto amplificatori differenziali utilizzati variamente per la realizzazione di amplificatori di altissima qualità. Più recentemente, agli amplificatori differenziali si sono aggiunti circuiti per le applicazioni più varie come amplificatori completi per giradischi, circuiti per i contagiri elettronici per motori a scoppio, amplificatori a radio e a media frequenza per ricevitori, circuiti speciali per televisori, etc.

Ai circuiti integrati devono esser collegati esternamente i condensatori e gli induttori eventualmente necessari, non realizzabili in forma integrata, oltre, ovviamente, all'alimentazione.

La realizzazione dei circuiti integrati è stata resa possibile dalla tecnica di produzione dei semiconduttori a strati sottili (tecnica planare), basata sull'uso di varie maschere forate in successione: attraverso la foratura di ciascuna maschera vengono effettuati i successivi trattamenti delle varie parti della piastrina di silicio, per il drogaggio, la metallizzazione e l'ossidazione delle diverse zone della piastrina. I circuiti integrati si avvalgono oggi in notevole misura delle tecniche dei FET e soprattutto dei MOST.

La mentalità dei progettisti elettronici ha subito una notevole evoluzione quando i tubi elettronici hanno ceduto il posto ai transistor: infatti, la progettazione e la messa a punto di circuiti con tubi erano fondamentalmente analitiche, cioè i circuiti venivano visti stadio per stadio, mentre la progettazione e la messa a punto di un circuito complesso a transistor devono essere più sintetiche: in altre parole, data l'interazione tra i vari stadi, un apparato a transistor va studiato in modo più unitario e globale.

L'introduzione dei circuiti integrati ha portato ad una nuova evoluzione del modo di pensare del progettista: infatti, il progettista non è più, come era prima, un circuitista ma è divenuto un sistemista. Cioè il progettista, avendo a disposizione, già pronti, gli elementi capaci di effettuare tutte le funzioni principali, è liberato dai problemi circuitali di dettaglio e può concentrare la propria attenzione sul sistema nel complesso, in relazione agli scopi da raggiungere.

Apporto dell'elettronica alle scienze mediche

Nessuna scienza o tecnica ha avuto in questi anni lo sviluppo che ha avuto l'e. Il motivo è evidente: l'e. si è dimostrata particolarmente adatta alla simbiosi con praticamente tutte le altre scienze e tecniche.

Si è scritto simbiosi non a caso. L'e. infatti non si è sviluppata solo come scienza ausiliaria, nel senso che non si è limitata a fornire una strumentazione, come, ad es., ha sempre fatto la meccanica; ma ha interagito con le altre discipline fornendo a queste ultime nuove visioni dei problemi e soprattutto una nuova e più rigorosa metodologia, e assorbendo in cambio informazioni e conoscenze nuove. In più, l'e., avendo contatti con tante altre discipline, ha dato luogo ad una continua circolazione di idee, contribuendo in modo sostanziale alla formazione

della mentalità moderna che considera fondamentale l'interdisciplinarietà della ricerca scientifica e della stessa scienza.

Fra tutte le scienze con cui l'e. ha interagito, la medicina è certamente quella con cui l'interazione è stata più proficua e feconda.

Anzitutto, l'e. ha portato alla medicina una vastissima strumentazione: amplificatori per i deboli segnali bioelettrici, sensori di ogni tipo per trasformare le grandezze di natura biologica originariamente non elettriche, come temperatura, pressioni, etc., in grandezze elettriche, molto più facilmente elaborabili. L'e. ha fornito i calcolatori che permettono l'elaborazione e la correlazione di numerosissimi dati e informazioni. Infine, l'e. entra oggi in modo più o meno preponderante nella maggior parte della strumentazione diagnostica e terapeutica. La strumentazione è stata certamente il mezzo attraverso il quale i medici hanno conosciuto l'e. ma, come si è detto prima, il fatto più vivo è che l'e. ha grandemente avvicinato la mentalità dei medici alla tecnica e al rigore del concetto di misura. E il concetto di misura è il fondamento di ogni progresso scientifico.

V. anche: AUTOMAZIONE (II, 1612); CALCOLATORI IN MEDICINA (III, 519); STRUMENTAZIONE BIOMEDICA.

Bibliografia

- Chirlian P. M., *Electronic Circuits: Physical Principles, Analysis and Design*, 1971, McGraw Hill, New York.
 Greiner R. A., *Semiconductor Devices and Applications*, 1961, McGraw Hill, New York.
 Guillien R., *Electronique*, 1960, PUF, Paris.
 Hibberd R. G., *Integrated Circuits*, 1969, McGraw Hill, New York.
 Malmstadt H. V., Enke C. G., *Digital Electronics for Scientists*, 1969, Benjamin, New York.
 Millman J., Taub H., *Circuiti impulsivi e digitali*, 1964, Bizzarri, Roma.
 Romanowitz H., Puckett R. E., *Introduction to Electronics*, 1968, Wiley, New York.
 Todd C. D., *Zener and Avalanche Diodes*, 1970, Wiley-Interscience, New York.
 Watkins J., *Modern Electronics Materials*, 1971, Butterworth, London.

MARCO FRANK

ELETTRONISTAGMOGRAFIA

F. *électronystagmographie*. - I. *electronystagmography*. - T. *Elektronystagmographie*. - S. *electronistagmografia*.

Definizione e generalità

L'elettronistagmografia è un metodo di indagine elettrofisiologica fondato sulla registrazione grafica della scossa nistagmica (v. NISTAGMO). L'esame analitico del nistagmo non può infatti venir attuato che con la registrazione dei movimenti che l'occhio compie sugli assi di rotazione del bulbo (nistagmogramma). Le variazioni dell'ampiezza, del ritmo e della velocità di tali movimenti oculari, traducendosi in altrettante modificazioni del nistagmogramma, possono così costituire altrettanti elementi semeiologici per la diagnosi delle malattie labirintiche e neurologiche.

I primi tentativi di riprodurre graficamente l'andamento della scossa nistagmica risalgono a Raehlmann (1878), i cui studi furono ripresi da Högges (1881), von Knoll (1885), Berlin, Nieden, Ewald e altri. La prima registrazione del movimento nistagmico, per mezzo di un apparecchio a leva, fu ottenuta da von Knoll, che riproducesse su carta il tracciato delle scosse nistagmiche provocate, nel coniglio, mediante stimolazione elettrica del S.N.C.

Metodi di registrazione grafica del nistagmo

I metodi proposti dai vari AA. per ottenere la registra-

zione grafica del nistagmo possono essere riuniti in tre grandi gruppi che cronologicamente, in relazione al successivo perfezionarsi dei mezzi tecnici, comprendono i metodi meccanici, i metodi ottici e i metodi elettronici.

I *metodi meccanici*, piuttosto semplici, attuavano l'amplificazione e la registrazione della scossa a mezzo di leve, applicate in vario modo alla superficie del bulbo oculare o ai suoi muscoli. Gli apparecchi basati su questi principi fornivano risultati piuttosto grossolani, in quanto erano provvisti di una notevole inerzia. Escogitati con lo scopo di eseguire esperienze sugli animali, potevano con molta difficoltà essere applicati all'uomo (Buys, Ohm, Wotzilka, etc.).

Successivamente con il perfezionarsi della tecnica, vennero impiegati i *metodi di registrazione ottica* che permettevano di eliminare o, almeno, di ridurre grandemente gli inconvenienti del sistema di registrazione meccanica, e meglio si prestavano a un'applicazione clinica.

Con questi metodi la registrazione dei movimenti oculari avveniva o fotografando (su pellicola cinematografica) direttamente l'occhio, opportunamente illuminato, oppure impressionando la carta sensibile in movimento con un raggio di luce riflesso da uno specchio molto piccolo fissato sul bulbo oculare o sulla palpebra superiore.

Le ricerche con questo metodo, iniziate nel 1901 da Dodge e Cline, apportarono una cospicua messe di osservazioni: tuttavia, i vari apparecchi proposti, sebbene presentino indubbi vantaggi rispetto a quelli a registrazione meccanica, non si sono dimostrati del tutto idonei alla corretta riproduzione dei movimenti nistagmici, per le difficoltà rappresentate dalla riflessione del raggio luminoso, dalla sua registrazione, e soprattutto perché lo stimolo ottico che così si crea può interferire sul riflesso nistagmico.

Il *metodo elettronico* di registrazione del nistagmo oculare (di più recente introduzione) è di gran lunga il più esatto e il più sensibile dei metodi che possediamo, anche se di esecuzione complicata data la necessità di servirsi di un'apparecchiatura complessa. Tale metodo è oggi il più utilizzato e dalla sua applicazione si sono dedotte importanti nozioni di fisiologia e di fisiopatologia dell'apparato vestibolare.

Questo metodo di registrazione si distingue in: a) metodo elettronico con prelievo fotoelettrico del nistagmo; b) metodo elettronico con prelievo del potenziale corneo-retinico.

Il primo metodo è basato sull'effetto fotoelettrico e consiste nel provocare, ai carichi anodici di una fotocellula applicata davanti all'occhio, delle differenze di potenziale [d.d.p.] che sono in diretto rapporto col grado di spostamento dei bulbi oculari e che vengono amplificate da adatti apparati elettronici, per essere subito registrate. La cellula fotoelettrica viene stimolata dalla luce riflessa di un raggio luminoso, inviato eccentricamente in modo da illuminare il limite iride-sclera: movimenti oculari anche modesti provocheranno variazioni dell'intensità della luce riflessa, che diminuisce quando aumenta l'area dell'iride illuminata e, viceversa, aumenta quando l'iride abbandona il cono di luce e in esso entra la sclera. In realtà, questo metodo rappresenta un perfezionamento della nistagmografia ottica, in quanto realizza una più perfetta modalità di registrazione: esso però non si sottrae agli inconvenienti ad essa connessi, cioè all'interferenza sul nistagmo dello stimolo luminoso. Tale metodo, proposto da Török e Guillemin (1951), è stato successivamente perfezionato da Pfaltz e Richter (1956).

Il secondo metodo si basa sull'osservazione di Schott (1922) che, applicando nel sacco congiuntivale di animali due piccoli elettrodi collegati con un galvanometro, osservò oscillazioni in concomitanza dei movimenti oculari. Queste variazioni di potenziale non dipendono da un'attività bioelettrica dei muscoli oculari, ma sono invece

l'espressione della d.d.p. che esiste, a riposo, nel dipolo corneo retinico (*Bestand-potential* di Mowrer, Ruch e Miller). Tale condizione è determinata, precipuamente, dall'attività bioelettrica della retina: infatti si è potuto notare tra la sua superficie anteriore e quella posteriore una d.d.p. di ca. 0,5 mV.

La possibilità di derivare le d.d.p. del dipolo corneo-retinico mediante l'applicazione di elettrodi opportunamente sistemati a contatto con la cute della regione periorbitale, differenze che, adeguatamente amplificate, vengono registrate mediante apparecchi elettronici (elettroencefalografi, elettrocardiografi), viene sfruttata nelle varie metodiche d'indagine oggi in uso, per applicazioni sperimentali e cliniche.

Su tali principi si basa il metodo di registrazione ideato nella Clinica otorinolaringoiatrica dell'Università di Padova e che qui descriviamo brevemente: con tale metodo sono state eseguite tutte le serie di ricerche elettronistagmografiche di Megighian, autore dell'opera «Elettronistagmografia» (1959), che costituisce la prima e più completa pubblicazione sull'argomento.

L'apparecchiatura è costituita da un preamplificatore a due canali, collegato a un elettrocardiografo a due penne. La d.d.p., dovuta ai dipoli corneoretinici, viene rilevata nel modo seguente: tra l'elettrodo 1 e l'elettrodo indifferente, collegato a terra e posto in un punto qualunque del capo, esiste una d.d.p. V_1 ; tra l'elettrodo 2 e il medesimo elettrodo indifferente esiste la d.d.p. V_2 . La d.d.p., che viene inviata all'elettronistagmografo, per essere amplificata e registrata, è la $V_1 - V_2$. Ne deriva che, sia l'amplificatore principale, sia il preamplificatore debbono essere progettati a caratteristica differenziale. Il circuito di preamplificazione è costituito da due stadi accoppiati fra loro direttamente, mentre l'accoppiamento con l'elettrocardiografo è a resistenza-capacità.

Il preamplificatore è accoppiato a un elettrocardiografo Polman utilizzando due sue derivazioni per i due canali. La registrazione avviene su carta (2 velocità di scorrimento: 2,5 e 5 cm/sec) a mezzo di penne scriventi ad inchiostro.

Poiché non esiste la possibilità di applicare gli elettrodi direttamente a contatto con la superficie del globo oculare, senza che i suoi movimenti ne risultino notevolmente influenzati, è necessario prelevare il potenziale applicando gli elettrodi sulla cute periorbitale, in posizione idonea a captare la variazione di potenziale conseguente allo spostamento angolare del bulbo.

A tale scopo sono stati usati da Megighian e coll. elettrodi a coppa, di argento clorurato, che possono contenere una piccola quantità di pasta elettrolitica, per realizzare con la cute un contatto elettricamente attivo, senza comprimere eccessivamente il tessuto. L'elettrodo è collegato al cavo schermato che lo connette al preamplificatore.

La posizione degli elettrodi è a livello bitemporale, per la registrazione del nistagmo nel piano orizzontale; per la registrazione del nistagmo verticale, quasi tutti gli A.A. usano applicare gli elettrodi sopra e sotto l'occhio, lungo l'asse che passa per il centro della pupilla.

Valore clinico dell'elettronistagmografia

Scopo della registrazione elettronistagmografica è, come si è detto, quello di riprodurre, con assoluta fedeltà dimensionale, tutti i caratteri formali della scossa nistagmica, rispecchiando quel processo cinematico che i bulbi oculari compiono nel loro ritmico moto. Tali caratteri formali sono: 1) la *direzione* della scossa nistagmica, che per universale convenzione è indicata dalla direzione della componente rapida della scossa nistagmica; 2) la *forma* del movimento che in un certo piano spaziale il nistagmo im-

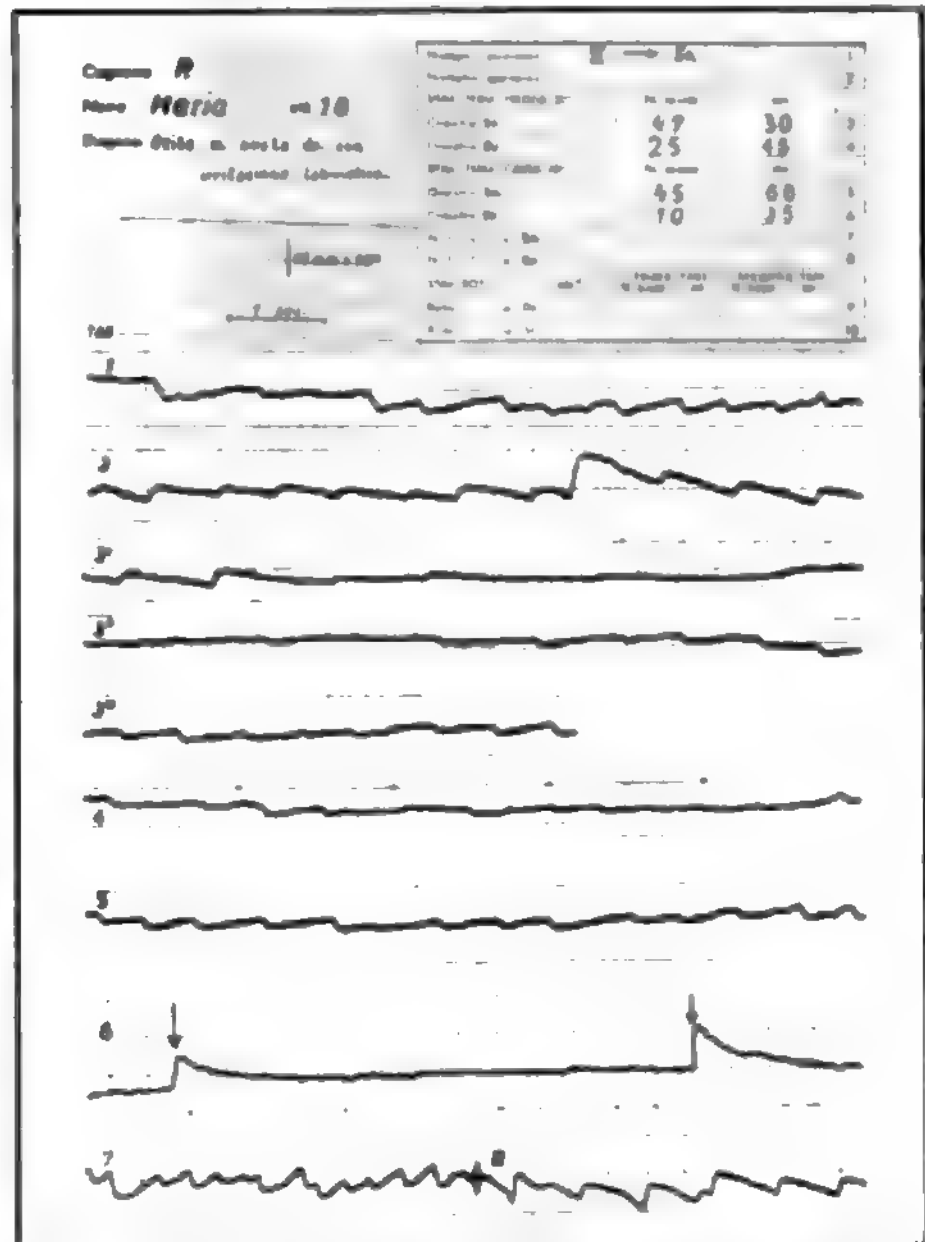


Fig. 1. Quadro elettronistagmografico di lesione labirintica acuta, unilaterale (otite media acuta destra, con irritazione labirintica). È presente un nistagmo spontaneo, di 2° grado, diretto verso sinistra (tracciato 1) con i tipici caratteri del nistagmo di origine periferica, cioè a scosse ampie, di breve durata, con valori elevati della velocità angolare della fase lenta. I tracciati 3-3'-3''-3''' si riferiscono al nistagmo ottenuto con la stimolazione termica fredda dell'orecchio sinistro (lato sano). La registrazione nistagmografica permette di cogliere con evidenza i fenomeni di interferenza tra il nistagmo spontaneo e il nistagmo da stimolo termico. I nistagmi da stimolazione termica dell'orecchio destro (lato leso) sono riportati nel tracciato 4 (stimolazione fredda) e nel tracciato 6 (stimolazione calda), che evidenziano una notevole iporeflettività. La stimolazione termica calda dell'orecchio sinistro provoca un nistagmo di alta frequenza (tracciato 5) che si somma con il nistagmo spontaneo verso sinistra. Fenomeni di sommazione (tracciato 7) e d'inibizione (tracciato 8) si rilevano anche nel nistagmo otocinetico nel piano orizzontale. (Da Megighian).

prime ai bulbi oculari (orizzontale, rotatorio, verticale, obliquo); 3) la *durata* del nistagmo, cioè il numero delle scosse che lo compongono; 4) la *frequenza* delle scosse nistagmiche nell'unità di tempo (in media da 1 a 3 scosse al sec); 5) l'*ampiezza* della scossa, che corrisponde alla grandezza dello spostamento che la scossa nistagmica fa compiere ai bulbi oculari; 6) la *velocità* di quella componente della scossa nistagmica definita fase lenta: la velocità della fase lenta è strettamente collegata col fattore «ampiezza».

L'impiego della nistagmografia ha permesso, inoltre, la valutazione della soglia nistagmica (Montandon, Greiner, etc.), del *recruitment*, dell'adattamento e della fatica vestibolari. Col metodo nistagmografico che si basa sul prelievo fotoelettrico del nistagmo, Pfaltz e coll. hanno fornito ulteriori dati semeiologici del nistagmo

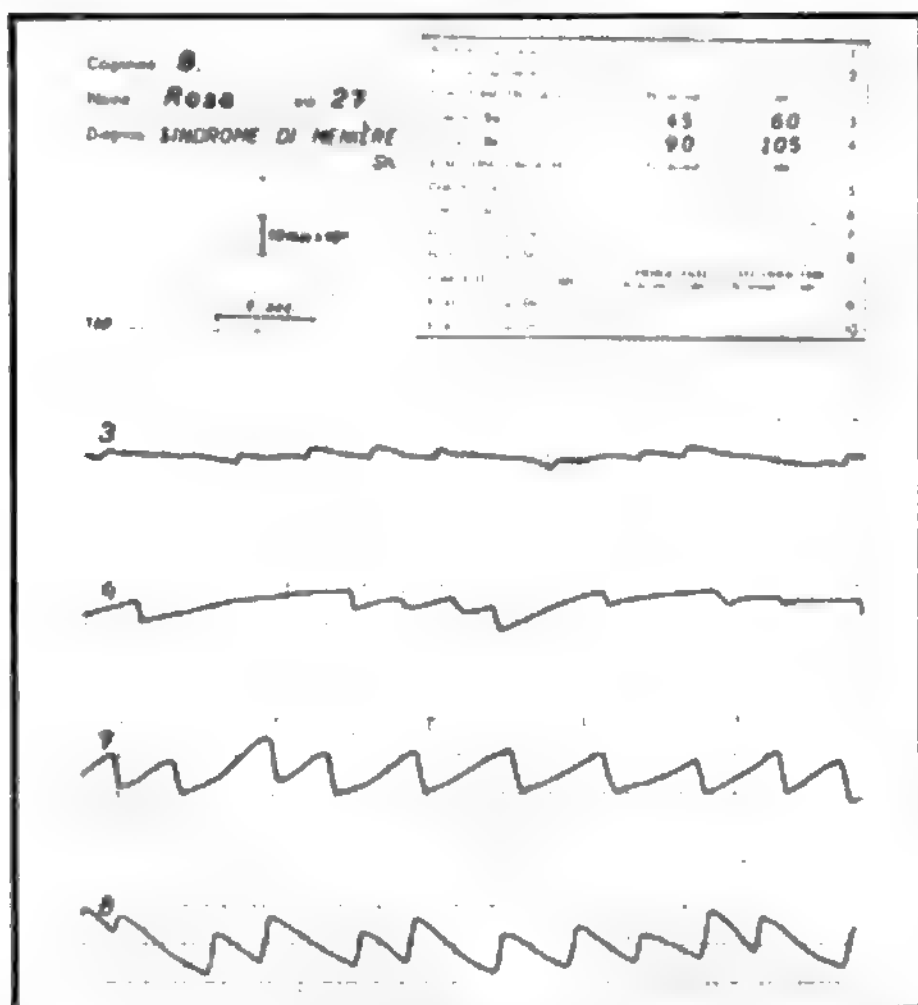


Fig. 2. Quadro elettronistagmografico di lesione labirintica unilaterale (sindrome di Menière sinistra). Stimolazione termica fredda a 20 °C, secondo Veits, dell'orecchio sinistro (tracciato 3) e dell'orecchio destro (tracciato 4); nistagmo otocinetico corticale verso destra (tracciato 7) e verso sinistra (tracciato 8). La registrazione grafica pone in evidenza la riduzione dei valori dell'ampiezza e della velocità angolare della fase lenta del nistagmo provocato, nel lato interessato dalla lesione (tracciato 3). (Da Megighian).

da stimolazione galvanica che si sono dimostrati di particolare importanza nella diagnosi di sede di alcune lesioni a livello dei distretti nervosi periferici.

Nella valutazione del grafico del nistagmo è sempre necessario valutare le variazioni dovute a fattori diversi da quello che venne messo in atto per provocarlo a scopo clinico dimostrativo.

Poiché il nistagmo è un riflesso nervoso, la cui stimolazione afferente può essere diversa (eccitazione retinica, dei propriocettori vertebrali cervicali, di certe aree corticali, etc.), è da tener sempre presente che il tracciato elettronistagmografico può subire alterazioni in tutti i suoi parametri. Secondo Pfaltz, l'ampiezza della scossa nistagmica, che costituisce il carattere più significativo del riflesso, può essere modificata dai seguenti fattori: 1) fissazione oculare; 2) motilità oculare volontaria; 3) età; 4) farmaci di diversa natura; 5) aumento dell'attività mentale; 6) stato di eccitazione dei vari centri nistagmogeni (determinate aree corticali, cervelletto, formazione auricolare, etc.). Tali fattori d'« interferenza » nel nistagmo possono manifestarsi anche negli altri caratteri formali del tracciato nistagmico (durata, frequenza, etc.).

Recentemente è stata applicata la sistematica computerizzazione del tracciato nistagmico. L'analisi dei caratteri dell'elettronistagmogramma permette di assolvere con facilità, come osserva Arslan, una delle più importanti esigenze richieste dalla semeiologia vestibolare moderna: la separazione cioè fra i caratteri quantitativi e quelli qualitativi del nistagmo, sia esso spontaneo o provocato, dall'uno o l'altro dei vari tipi di stimolazione vestibolare. In tal modo potremo ottenere dati di fonamen-

tale interesse sia in campo fisiologico o fisiopatologico, sia in campo clinico.

Se si considera che la scossa nistagmica, come fenomeno-unità del nistagmo, esprime tutte le fasi dell'eccitazione del recettore vestibolare, secondo valori cinematici perfettamente proporzionali a quelli che caratterizzano la flessione cupolare, si può comprendere quale possibilità offra la registrazione nistagmografica: quella, cioè, di cercare di riprodurre il movimento della cupola del recettore cupolare (V. VESTIBOLARE APPARATO) nei suoi valori spaziali e temporali (Arslan): accelerazione, velocità, inerzia, tensoelasticità, etc.

Oltre al numero e alla durata delle scosse del nistagmo, la loro frequenza nell'unità di tempo, le variazioni di ampiezza, il ritmo, il modo di raggrupparsi, le intermissioni, etc., costituiscono altrettanti aspetti del riflesso nistagmico che l'e. può misurare ben più esattamente di quanto non faccia l'esame a occhio nudo dell'osservatore. La definizione dei caratteri qualitativi del nistagmo, quale solo l'e. consente, completa quindi efficacemente la valutazione semeiotica del quadro clinico e contribuisce alla diagnosi della lesione vestibolare o neurologica (figg. 1, 2, 3, 4).

La valutazione del nistagmo eseguita direttamente sul grafico risulta assai meno complessa grazie a sistemi elettronici analizzatori del tracciato elettronistagmografico (Conraux, Montandon, Max e coll.; Oman e coll.; Anzaldi e Mira; etc.), che facilitano il calcolo dei vari parametri della scossa nistagmica. Essi possono essere automatici o semiautomatici (cioè con il controllo di un

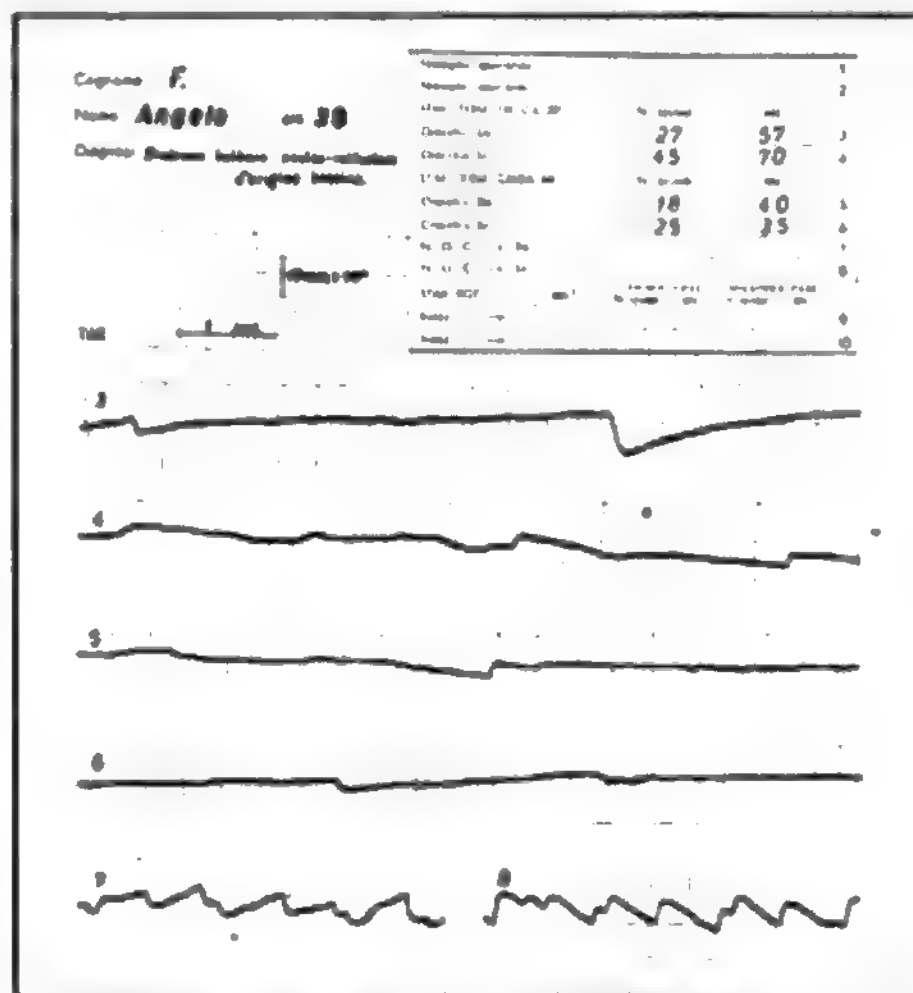


Fig. 3. Quadro elettronistagmografico di lesione delle vie vestibolari, in sede nucleoreticolare (sindrome bulbare nucleoreticolare cronica, d'origine tossica). Registrazione del nistagmo provocato dalla stimolazione fredda a 20 °C (tracciati 3 e 4) e dalla stimolazione calda a 44 °C (tracciati 5 e 6), secondo il metodo di Veits. Nistagmo otocinetico corticale verso destra (tracciato 7) e verso sinistra (tracciato 8). L'elemento più caratteristico dei nistagmogrammi ottenuti dopo stimolazione termica è rappresentato dall'evidente rallentamento del ritmo del nistagmo, con riduzione della durata della fase lenta, che rivela la profonda sofferenza delle strutture nucleoreticolari. Il nistagmo otocinetico corticale presenta un ritmo normale nelle due direzioni. (Da Megighian).

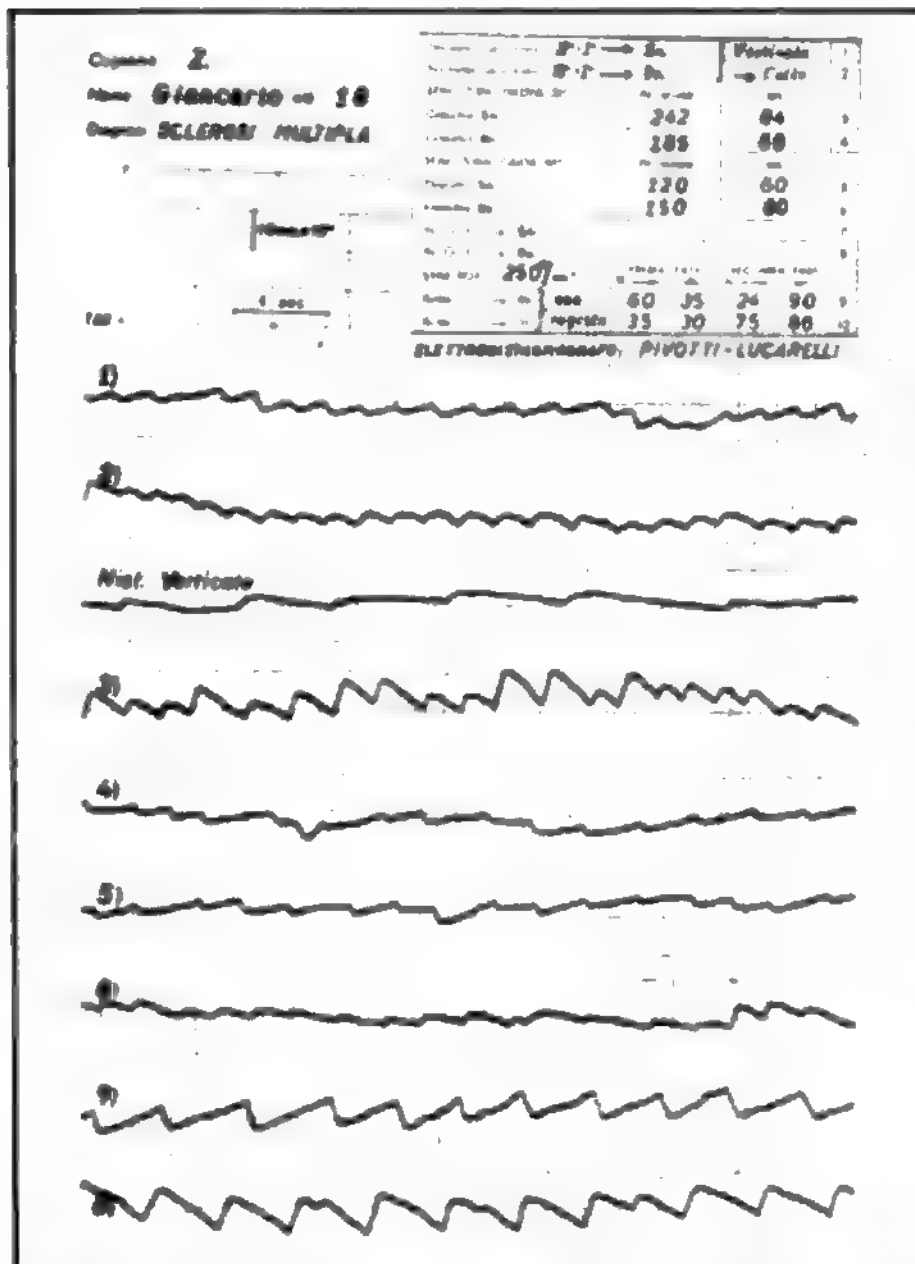


Fig. 4. Quadro elettronistagmografico di lesioni encefaliche diffuse (sclerosi multipla, forma diffusa). Le scosse del nistagmo spontaneo (tracciati 1 e 2) presentano forma «a cupola», caratteristica delle lesioni delle strutture vestibolari in sede mesencefalica. La stimolazione termica fredda (tracciati 3 e 4) provoca un nistagmo con scosse di notevole frequenza, con valori relativamente piccoli dell'ampiezza, ma con aumento della velocità angolare della fase lenta. La stimolazione termica calda a 44 °C (tracciati 5 e 6) provoca un nistagmo d'ampiezza ridotta, ma con le stesse caratteristiche. Il nistagmo otocinetico corticale nel piano orizzontale si presenta con scosse regolari nel ritmo e nella forma in ambedue le direzioni (tracciati 7 e 8), poiché il nistagmo spontaneo aveva la stessa intensità nelle due direzioni laterali dello sguardo. (Da Megighian).

operatore qualificato) e si distinguono per le loro caratteristiche tecniche in sistemi *analogici* (i valori numerici dei vari parametri vengono direttamente trascritti su carta perforata) e *digitali* (i segnali del nistagmo vengono registrati prima su nastro magnetico e successivamente trasformati in valori numerici dal calcolatore elettronico). Il convertitore analogico digitale (CAD) è quindi in grado di determinare per ciascun parametro del nistagmo da esaminare le variazioni quantitative ad intervalli di tempo durante tutta la reazione vestibolare. Malgrado sia vivo l'interesse per tale nuovo indirizzo metodologico, non tutti gli AA. sono concordi nel ritenere che il calcolo elettronico del riflesso nistagmico apra veramente una nuova strada al futuro della vestibulometria clinica generale.

V. anche: NISTAGMO.

Bibliografia

- Doufur A., Mira E., *La funzione vestibolare nella patologia del sistema nervoso centrale*, in LXII Congr. Naz. Soc. Ital. LOR e Pat. Cervico-Facciale, Capri, 1973, pp. 415.
Godde - Jolly, Larmande A., *Les nystagmus*, 1973, Masson, Paris.

Megighian D., *Elettronistagmografia*, Collana Monogr. Minerva Otolaring., 1959, Torino, bibl.

MICHELE ARSLAN E DAVIDE MEGIGHIAN

ELETTRORETINOGRAPHIA

F. *electrorétinographie*. - I. *electroretinography*. - T. *Elektroretinographie*. - S. *electroretinografia*.

SOMMARIO

Definizione (col. 1090). - Cenni storici (col. 1090). - Tecnica (col. 1090). - Fisiologia (col. 1091). - Clinica (col. 1094).

Definizione

L'elettroretinografia è la registrazione della risposta elettrica della retina agli stimoli luminosi, e consiste in una serie di oscillazioni di potenziale che traducono i fenomeni elettrici che vi si svolgono; il tracciato che ne risulta è detto elettroretinogramma [ERG].

Cenni storici

Gli studi fondamentali di Du Boys Reymond (1848) sul potenziale di riposo dell'occhio precedono di circa una ventina di anni la prima dimostrazione dell'esistenza nella retina di oscillazioni di potenziale evocate da stimoli luminosi, che dobbiamo a Holmgren (1865), il quale adoperò un occhio di rana e solo cinque anni più tardi dette una corretta interpretazione del fenomeno. Indipendentemente Dewar e McKendrick (1873) ne segnalavano l'esistenza e più tardi Dewar (1877) riuscì, per primo, a registrare le oscillazioni di potenziale della retina umana, che successivamente furono classificate da Einthoven e Jolly (1908). La registrazione dell'ERG, come metodo di indagine clinica, fu tentata da Kahn e Löwenstein (1924). Sachs (1929) fu il primo che studiò il comportamento dell'ERG in relazione con i diversi parametri dello stimolo e Cooper, Creed e Granit (1933) effettuarono la prima registrazione dell'ERG umano con amplificazione elettronica. Bernhard (1940) e successivamente Spielbergova (1944) studiarono i rapporti tra ERG e elettroencefalogramma (EEG). Riggs (1941) introdusse il sistema di derivazione con elettrodo montato in vetro a contatto e Motokawa e Mita (1942) scoprirono l'onda X, mentre Adrian (1944) introdusse il sistema di registrazione a penna scrivente e studiò il rapporto tra ERG e composizione spettrale dello stimolo, dimostrando la presenza delle componenti scotopica e fotopica (v. sotto). L'introduzione dell'e. come mezzo di indagine clinica di comune esecuzione avvenne tuttavia solo nel 1945, per merito soprattutto di Karpe.

Tecnica

Applicando un elettrodo «attivo» all'occhio e un elettrodo «indifferente» o di riferimento in un punto della testa sufficientemente distante, orecchio o fronte, si possono derivare i potenziali elettroretinici. L'elettrodo oculare più moderno è quello di Ladwill-Burian (1966), costruito in resina sintetica incorporante un dischetto di metallo, che assicura il contatto elettrico corneale, e una superficie di contatto per l'elettrodo indifferente; una sporgenza superiore funge da blefarostato per evitare l'ammiccamento palpebrale. I potenziali così derivati sono amplificati da circuiti elettronici con particolari caratteristiche, in modo da portare il segnale dai pochi μV a livello degli elettrodi alla tensione o corrente necessaria per il funzionamento dell'apparecchiatura terminale di visualizzazione o di registrazione (v. ELETTRONICA; STRUMENTAZIONE BIOMEDICA).

Per diminuire le influenze dei fenomeni elettrici perturbatori esterni (scariche elettriche, tubi al neon, apparecchiature a raggi X, etc.) il sistema di amplificazione e il preparato generatore del segnale in esame (o soggetto) debbono essere posti in una camera schermata (gabbia di Faraday). La stanza contenente la gabbia schermata deve avere le pareti opache con porte e finestre protette da tende scure.

Quale sorgente luminosa si usano attualmente gli stimolatori

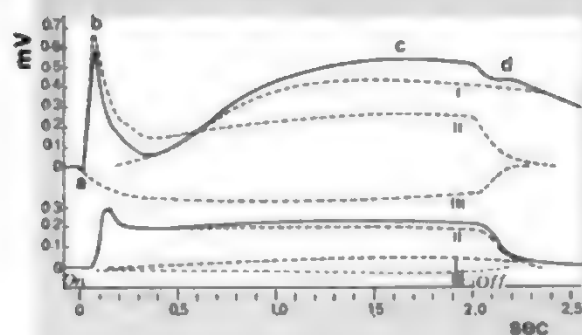


Fig. 1. Analisi dell'ERG secondo Granit, per due intensità in rapporto di 100:1.

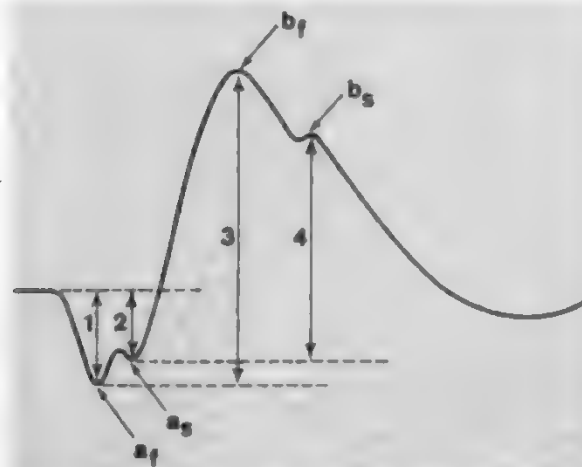


Fig. 2. Figura schematica delle fasi iniziali (a, b) dell'ERG fotopico (r) e scotopico (s) ottenuto con stimolo di elevata intensità e all'inizio dell'adattamento all'oscurità. (Da Auerbach e Burian, ridisegnata).

elettronici con flash di elevata intensità e breve durata (stroboscopi). Il soggetto da esaminare viene posto, supino o seduto, a 50 cm dalla sorgente luminosa.

Secondo Einthoven e Jolly (1908) le oscillazioni di potenziale componenti l'ERG possono venire classificate in: a, b, c, d e a tale terminologia ci riferiremo, anche se più tardi Granit (1933) l'ha modificata in P_1 , P_2 e P_3 , corrispondenti all'ordine di scomparsa dei processi per effetto dell'anestesia con etere. L'ERG è costituito da una rapida deflessione iniziale negativa (onda a), seguita da una rapida onda positiva (onda b) alla quale fa seguito una seconda lenta elevazione (onda c) che termina con una breve onda di deflessione (onda d; off-effect) (fig. 1).

Fisiologia

La suddivisione dell'ERG in due tipi fondamentali, tipo I (Inhibitory) e tipo E (Excitatory), secondo Granit (1935) dipendenti dal contributo prevalente dei coni e bastoncelli, è stata più tardi (1962) riveduta e sostituita dallo stesso A. con quella di ERG dei coni e ERG dei bastoncelli (cone e rod ERG), che appaiono frequentemente sostituiti in letteratura con la terminologia di ERG fotopico

e ERG scotopico, indicanti la risposta dei sistemi a differenti livelli di luminanza (fig. 2).

A seconda dei vari livelli di luminanza, ai quali l'occhio viene adattato, si ha una diversa risposta elettroretinografica, come è facile rilevare dalla fig. 3 dove schematicamente sono rappresentate le risposte elettroretinografiche durante le fasi dell'adattamento.

Oltre allo stato di adattamento, al quale viene sottoposto l'occhio, altre variabili regolano la risposta elettroretinografica, quali l'intensità, la durata, l'intermittenza, la composizione spettrale e il gradiente dello stimolo, mentre minore importanza riveste l'area stimolata, in quanto per la dispersione e la diffrazione della luce nei mezzi diottrici oculari, è praticamente impossibile localizzare lo stimolo solo in una data zona della retina. L'area di stimolazione ha invece importanza in fisiopatologia comparata dove è possibile la stimolazione selettiva di una piccola area e in condizioni particolari di sperimentazione, come nella microspettrofotometria, anche di singoli elementi retinici.

Per quanto riguarda il parametro intensità si registra un ERG completo, fotopico e scotopico, solo con intensità elevate (energia istantanea da 0,5 a 1 J emessa da uno stimolatore luminoso posto a 50 cm). Per stimoli molto intensi ma brevi l'onda b presenta diverse oscillazioni sovrapposte denominate oscillatory potentials (fig. 4).

La durata dello stimolo ha anch'essa effetto sulla forma dell'ERG in quanto è possibile evidenziare la componente fotopica solo per stimoli brevi inferiori a 0,02 sec, sia in adattamento al buio che alla luce; in questa ultima condizione d'adattamento si registra per stimoli inferiori anche una componente lenta, verosimilmente scotopica. Infine, nell'adattamento all'oscurità si può evidenziare con stimoli brevi una componente iniziale rapida che precede l'onda b, chiamata onda x o bf.

L'intermittenza della luce produce il fenomeno del flicker, sensazione che scompare quando, ripetendo la stimolazione a intervalli sempre più brevi, si percepisce la sorgente luminosa come continua (frequenza critica di fusione = FCF). I limiti di fusione elettroretinografici raggiungono i valori ottenuti con stimoli subiettivi, quando si aumenta l'intensità dello stimolo fino a valori appropriati (Dodt, 1957), mentre lo spostamento da valori scotopici a quelli fotopici richiede differenti intensità di stimolazione nelle varie retine, essendo la quantità di luce necessaria per ot-

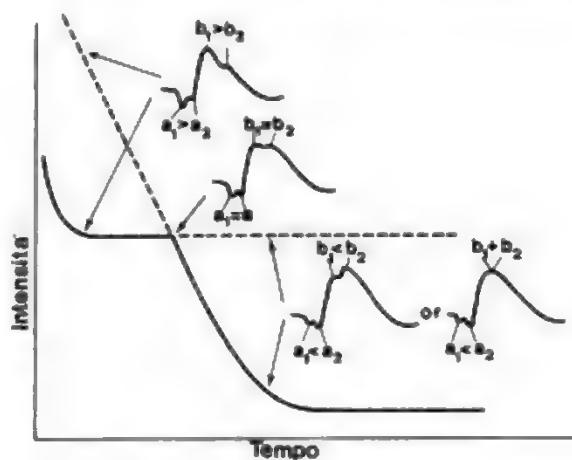


Fig. 3. Disegno schematico della curva di adattamento all'oscurità e delle risposte elettroretinografiche ai diversi livelli di adattamento. (Da Burian, modificata).

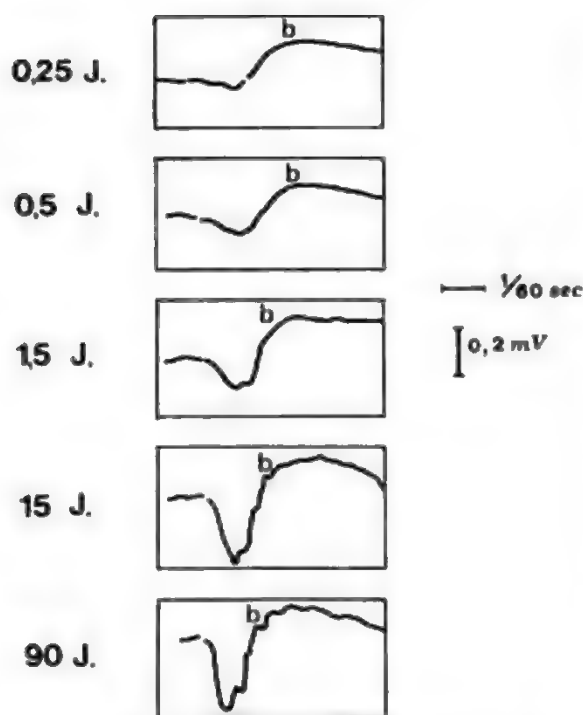


Fig. 4. Figura schematica rappresentante l'effetto di stimoli di elevata intensità sull'onda b dell'ERG; *oscillatory potentials* per stimoli a partire da 15 J. (Da Yonemura, Tsuzuki e Aoki, ridisegnata).

tenere un *flicker* fotopico in relazione al rapporto numerico dei due tipi di recettori. La sommazione di *on* e *off-effect* si ha con una frequenza al di sopra di 30 cpsec, ma in questo fenomeno si deve tener conto della durata dei periodi luce-buio, se si usa uno stimolatore stroboscopico.

La *composizione spettrale* dello stimolo modifica la forma dell'ERG (fig. 5). Lo stimolo arancione (o rosso) serve a mettere in evidenza particolarmente la componente fotopica. Per uno stimolo monocromatico d'intensità elevata o intermittente a certe frequenze si hanno nell'onda b oscillazioni multiple che sono state interpretate quali risposte dei diversi tipi di coni.

Benché sia da tempo noto che la salita estremamente lenta dello stimolo luminoso può deprimere la risposta

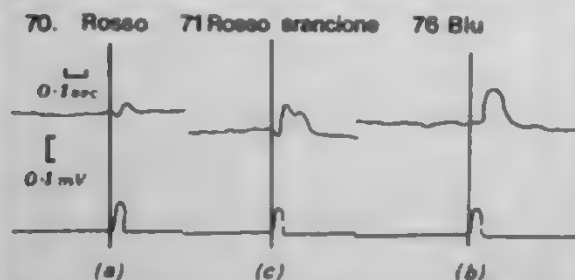


Fig. 5. Risposte elettroretinografiche con luce rossa (a) difasica, rosso-arancione (c) composta e blu (b) monofasica. (Da Adrian, ridisegnata).

elettrica dell'occhio di rana, lo studio sistematico di questo parametro, cioè del *gradiente* con cui lo stimolo luminoso raggiunge l'intensità massima, è del tutto recente e con risultati alquanto contraddittori.

Origine e significato dell'ERG. — È ancora controverso se nell'uomo l'ERG sia già presente alla nascita o compaia successivamente nell'evoluzione postnatale della retina; tuttavia i più recenti contributi sull'argomento sembrano a favore della presenza nell'uomo di un ERG già rilevabile alla nascita. Negli animali, dove la maturazione retinica avviene più tardivamente, il fenomeno compare in un secondo tempo, il che confermerebbe, tra l'altro, che l'ERG è in diretto rapporto con gli strati più esterni della retina. Gli studi farmacologici e microelettrodi hanno permesso di localizzare l'origine dei potenziali elettrici negli strati retinici compresi tra l'epitelio pigmentato e le cellule bipolari.

Per l'onda c può ritenersi ormai stabilita un'origine dall'epitelio pigmentato, per variazioni della concentrazione ionica e scambio di ioni. Per quanto riguarda l'onda a c'è una minore sicurezza, ma sembra che la sua origine si possa localizzare con una buona approssimazione nel segmento esterno dei fotorecettori, struttura che contiene pigmento fotosensibile ed è perciò fotochimicamente eccitabile.

La zona retinica che può dare origine all'onda b dell'ERG è stata individuata in quella che si estende dal segmento esterno dei fotorecettori alle cellule ganglionari, senza che finora si sia potuto distinguere con assoluta precisione se si tratti del segmento interno dei fotorecettori, della regione sinaptica o delle cellule bipolari. Gli studi più recenti tendono tuttavia ad attribuirne la genesi allo strato nucleare interno e più precisamente alle cellule bipolari o alle cellule di Müller. È necessario però che lo strato plessiforme esterno e nucleare interno siano integri perché si generi l'onda b. L'onda b non ha alcun rapporto con la trasmissione del messaggio visivo in quanto risulta a potenziale più lento rispetto all'attività delle cellule ganglionari e perciò raggiunge la sua massima espressione ad eccitazione delle fibre ottiche già avvenuta; è possibile invece che rappresenti un fenomeno collaterale, derivato da processi retinici di recupero.

Clinica

Nella pratica clinica viene comunemente usata la tecnica con stimoli intensi e di breve durata applicati al soggetto adattato all'oscurità. Con tale tecnica di registrazione (fig. 6) vengono ottenuti ERG limitati alle onde a e b, le cui variazioni sono riportate nella fig. 7.

Le indagini elettroretinografiche sono state inizialmente limitate allo studio delle affezioni dell'apparato oculare e soltanto in un secondo tempo sono state allargate ad altri campi della medicina.

Nei casi di *persistenza di fibre mieliniche* e nelle concrezioni ialine (*drusen*) della papilla ottica l'ERG è risultato normale, mentre nel *coloboma* e nell'*aplasia* del nervo ottico sono stati registrati ERG assente, negativo o subnormale quando vi è associato un danno retinico. L'ERG è presente nei casi di *ritardo di mielinizzazione delle fibre del nervo ottico*.

Nella *nevrite ottica* e nella *papilla da stasi* l'ERG è di solito normale; tuttavia in alcuni casi si è avuta una risposta supernormale da mettere in relazione con la stasi venosa. Nella *pseudopapillite vascolare* l'ERG è normale, se non coesiste un danno retinico secondario a insufficienza circolatoria, nel qual caso si presenta negativo o subnormale.

Nell'*atrofia ottica primaria* e in quella *postnevrítica* l'ERG è prevalentemente normale nei casi recenti, mentre in quelli di vecchia data è stato rilevato ERG subnormale oppure

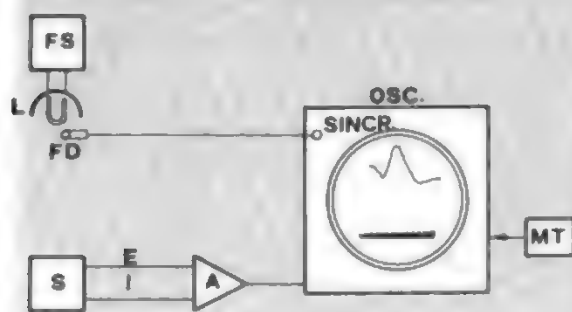


Fig. 6. Schema del dispositivo per la registrazione dell'ERG in uso presso la Clinica oculistica di Pisa. Il soggetto (S), adattato all'oscurità, riceve da un fotostimolatore (FS) con lampada a scarica nel gas (L) lo stimolo luminoso. Questo viene anche rivelato da un fotodiodo (FD) sincronizzando lo spazzolamento del raggio dell'oscilloscopio (OSC). L'elettrodo attivo è corneale (E) e quello indifferente (I) è applicato alla fronte del soggetto. Il segnale (ERG) è visualizzato sull'oscilloscopio dopo essere stato preamplificato (preamplificatore differenziale A con costante di tempo di 1 sec). Una camera fotografica registra l'ERG insieme ad un segnale di 50 Hz generato da un marcatempo (MT).

supernormale, quest'ultimo interpretato come dovuto a liberazione del controllo inibitore centrale. Nell'*atrofia ottica ereditaria di Leber* l'ERG è normale.

Nelle *vasculopatie retiniche di tipo occlusivo* (dell'arteria e della vena centrale o dei loro rami) è stato frequentemente registrato un ERG subnormale per riduzione dell'onda *b* esclusivamente (di tipo negativo) o prevalentemente rispetto all'onda *a*, con compromissione delle componenti fotopica e scotopica. Tali variazioni elettroretinografiche assumono un significato prognostico sfavorevole, essendo più frequenti nelle occlusioni arteriose. Invece in presenza di un ERG normale, subnormale semplice oppure supernormale la prognosi funzionale è migliore, essendo questi reperti elettroretinografici più frequenti nelle occlusioni parziali e prevalentemente venose. Talvolta tali modificazioni elettroretinografiche compaiono solo tardivamente e possono presentarsi anche nell'occhio controllato, supposto sano perché privo di apprezzabili alterazioni oftalmoscopiche, dimostrando così la presenza di un comune substrato patogenetico. Nella *retinopatia ipertensiva* e in quella *aterosclerotica* è possibile registrare modificazioni dell'ERG (onda *b* supernormale oppure subnormale) in assenza di chiare lesioni oftalmoscopiche, espressione di un danno retinico da insufficienza circolatoria, come rilevato anche nell'età senile e confermato tra l'altro dalle variazioni dell'onda *b* dopo terapia antiipertensiva (riduzione di ampiezza) o con vasodilatatori (aumento di ampiezza).

Nella *retinopatia diabetica* sono stati riscontrati valori subnormali dell'onda *b* negli stadi più avanzati della malattia, in diretto rapporto con le lesioni retiniche; nelle forme con modesta retinopatia l'ERG è frequentemente normale e talvolta anche supernormale; in quest'ultimo caso per la presenza di un'accentuata stasi venosa. Importante è che nelle fasi più avanzate della retinopatia diabetica sono assenti le oscillazioni sovrapposte sull'onda *b* (*oscillatory potentials*), mentre nelle retinopatie lievi o di modesto grado tali oscillazioni possono essere assenti o ridotte, ma con normale ampiezza delle onde *a* e *b*. Soltanto in ca. il 50% dei casi di diabetici senza retinopatia, evidenziabile oftalmoscopicamente, le oscillazioni sovrapposte sono assenti. È stato dimostrato con l'indagine elettro-

retinografica che esiste una retinopatia diabetica specifica e indipendente dalle forme ipertensive e aterosclerotiche, in quanto le oscillazioni sovrapposte sono quasi o del tutto assenti nelle retinopatie diabetiche, mentre risultano per lo più immodificate nelle ipertensive e aterosclerotiche.

Nell'*arterite temporale di Horton* i dati riportati dalla letteratura sono controversi perché in rapporto alle polimorfe lesioni retiniche da scompenso vascolare retino-coroideale e pertanto si può trovare un ERG con onda *b* normale o subnormale oppure estinta, mentre l'onda *a* si presenta frequentemente più ampia del normale e rappresenta, per qualche A., il dato elettrofisiologico più caratteristico dell'affezione.

Nella *periflebite retinica di Eales* l'ERG è normale nelle fasi iniziali della malattia, mentre nelle fasi più avanzate si assiste a una progressiva riduzione della risposta elettroretinografica, interessante in particolare l'onda *b*.

Nelle *degenerazioni ialine della regione papillo-maculare* (coroidite guttata di Hutchinson-Tay, degenerazione maculare di Holthouse-Batten, degenerazione di Doyne) l'ERG è risultato normale, così come nelle *strie angioidi* e nelle concrezioni ialine (*drusen*) della lamina vitrea.

Le degenerazioni retiniche da accertata o da probabile lesione del neuroepitelio appartengono a quel capitolo della patologia oculare più studiato dal punto di vista elettroretinografico. Nella *retinite pigmentosa diffusa* l'ERG è assente o comunque notevolmente compromesso, differenziando così le forme primarie da quelle secondarie (luetica, tubercolare, da tifo, da brucellosi, da rosolia, etc.) dove l'ERG è sempre presente, normale oppure subnormale in rapporto al danno retinico.

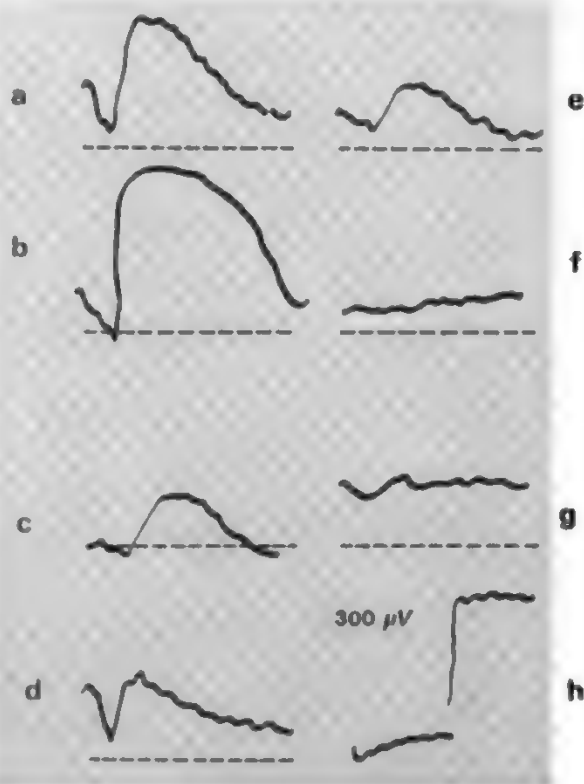


Fig. 7. Disegno schematico di ERG normale e patologici. a) Normale; b) supernormale; c) subnormale semplice; d) subnormale prevalentemente negativo; e) subnormale prevalentemente positivo; f) assente; g) negativo; h) taratura 300 µV.

Nella *retinite pigmentosa a settore* l'ERG è ridotto in proporzione all'area interessata quando la lesione del neuroepitelio è strettamente localizzata a quel settore retinico, mentre è assente quando la lesione è diffusa oltre la zona evidenziata oftalmoscopicamente. Interessante è il fatto che l'ERG è assente in alcuni familiari di pazienti affetti da retinite pigmentosa primaria ereditaria, anche in assenza di manifestazioni obiettive e subiettive, assumendo così detto rilievo elettroretinografico un notevole significato diagnostico e prognostico.

Nella *retinite pigmentosa inversa* l'ERG può essere normale; risulta subnormale o negativo quando il processo degenerativo è esteso oltre la zona delimitata oftalmoscopicamente.

Nell'*amaurosi congenita di Leber* l'ERG è assente, differenziandosi così tale forma dalle amaurosi da *atrofia del nervo ottico* e da *idiotia amaurotica infantile* dove l'ERG è normale. In altri casi di cecità congenita, quali la *disgenesia neuroepiteliale di Waardenburg* e l'*aplasia neuroepiteliale di Sorsby e Williams* l'ERG è assente, mentre nella *disfunzione retinica congenita di Karpe e Zetterström* si ha all'inizio un ERG assente e in periodi successivi una risposta elettroretinografica sempre più marcata fino a raggiungere la normalità. L'ERG è assente in alcune *sindromi neurooftalmologiche* quando vi è associata degenerazione retinica, come nelle idiotie amaurotiche giovanili, nella malattia di Pelizaeus-Merzbacher, nella malattia di Hurler, nella sindrome di Laurence-Moon-Bardet-Biedl, nella eredoatassia, nella malattia di Refsum e nella malattia di Sjögren-Larsson.

Nella *retinite puntata albescente* l'ERG è assente, mentre nella *degenerazione albescente con distrofia microcristallina della cornea di Bietti* l'ERG può essere normale nella fase iniziale della malattia, ma è negativo o assente nelle fasi più avanzate. L'ERG è assente anche nei casi più evoluti di *degenerazioni coriorretiniche ereditarie*, mentre nelle fasi iniziali della malattia, benché sempre alterato, si può anche registrare un ERG con aumento dell'onda a.

Nelle *degenerazioni retiniche centrali ereditarie* (congenita o infantile di Best, giovanile di Stargardt, adulta o presenile, essudativo-emorragica di Sorsby e Joll-Mason) si ha un ERG fotopico normale se le lesioni sono limitate alla regione maculare, subnormale invece se sono più estese.

Tra le anomalie funzionali del neuroepitelio (François) abbiamo che nel *fundus albipunctatus cum hemeralopia* di Lauber l'ERG è normale, confermando il carattere benigno e stazionario dell'affezione; invece nella *forma probabilmente stazionaria*, descritta da Franceschetti, Dieterle, Ammann e Marty, si ha un'assenza dell'onda b scotopica e una persistenza della risposta fotopica. L'ERG risulta normale anche nel *fundus flavimaculatus*. Nell'*emeralopia essenziale* e trasmissione dominante tipo Nougaret è stata trovata una riduzione notevole dell'onda b scotopica; nell'*emeralopia essenziale con miopia elevata*, a trasmissione recessiva semplice oppure legata al sesso, si ha un ERG prevalentemente negativo, con modesta risposta dell'onda b.

Nella *malattia di Oguchi* l'ERG è di tipo negativo con assenza dell'onda b scotopica. Nell'*acromatopsia* si ha un'assenza delle onde a e b fotopiche, mentre l'onda a scotopica è presente e quella b scotopica è normale.

L'*atrofia girata della corioide e della retina*, la *corioide-remia* e la *malattia di Rubino-Sveinsson* fanno parte delle degenerazioni retiniche ereditarie dovute a probabile lesione del neuroepitelio. Nella prima malattia è stato trovato frequentemente un ERG subnormale, talvolta assente e in qualche caso normale, nella seconda affezione si ha

un ERG assente nella maggior parte dei casi, mentre in alcuni è stato registrato un ERG di tipo negativo fotopico.

Nel *distacco di retina* l'ERG si presenta per lo più subnormale con compromissione più o meno accentuata dell'onda b in rapporto all'estensione del distacco e secondo qualche A. il comportamento di questa onda ha un preciso significato prognostico. Si assiste a un aumento di ampiezza dell'onda b nei casi operati con successo; tuttavia non è stato trovato un rapporto costante tra le alterazioni elettroretinografiche e il recupero funzionale, in particolare in quei casi operati con intervento di resezione sclerale e di cerchiaggio, in quanto frequentemente è stato evidenziato un ERG negativo in presenza di un buon risultato funzionale.

Nel *coloboma della corioide* l'ERG è subnormale e in proporzione all'estensione della lesione, confermando, quanto già noto, che in questi casi vi è un interessamento della retina.

Nelle *coroiditi* si ha prevalentemente un ERG normale o subnormale nelle forme centrali e disseminate, ma se queste ultime si complicano con periflebite retinica e retinopatia proliferante l'ERG può risultare assente. L'ERG può essere subnormale per una riduzione di ampiezza dell'onda b oppure per assenza dell'onda a con onda b lenta.

Nel *distacco di corioide* si rileva un ERG normale indipendentemente dall'estensione del processo.

Nelle *neoplasie primitive e secondarie della corioide e della retina* l'ERG può presentarsi subnormale, negativo o assente, in rapporto alle alterazioni secondarie atrofiche della retina, ai disturbi della nutrizione conseguenti alle modificazioni circolatorie dovute alla pressione della massa tumorale e infine al distacco di retina secondario, dove le modificazioni elettroretinografiche risultano proporzionali all'estensione del sollevamento retinico. Nelle neoplasie circoscritte e senza complicanze l'ERG risulta normale.

Nel *glaucoma primario*, ad angolo aperto o ad angolo chiuso, l'ERG si presenta normale, ma negli stadi terminali della malattia è possibile registrare un ERG subnormale per riduzione di ampiezza dell'onda b, da mettere in relazione con le manifestazioni atrofico-degenerative delle strutture retiniche.

Nel *glaucoma assoluto* è stato registrato talvolta un ERG supernormale, verosimilmente dovuto al fatto che per l'atrofia delle cellule ganglionari e dei loro cilindri manca l'azione di *feedback* retrogrado, che regola l'ampiezza del tracciato elettroretinografico.

Nelle *cataratte senili* e in quelle *congenite* l'ERG è normale in quanto l'opacità del cristallino non determina alcuna variazione della risposta elettroretinografica; pertanto il rilievo di un ERG patologico dimostrerà l'esistenza di alterazioni coriorretiniche.

Nelle *intossicazioni acute e croniche* si ha un ERG subnormale di tipo negativo nell'avvelenamento da chinina, mentre durante il decorso di quello da cloroquina si assiste a una progressiva riduzione delle onde a e b, fotopiche e scotopiche, fino alla loro estinzione.

Nell'intossicazione da alcol metilico è stato trovato un ERG di tipo negativo nell'intossicazione acuta, mentre in quella cronica si ha un ERG subnormale con compromissione delle onde a e b.

Nella *siderosi retinica* si ha all'inizio un ERG supernormale, poi una riduzione progressiva dell'onda b e infine un'assenza di risposta elettroretinografica. Le modificazioni iniziali dell'ERG sono presenti anche in assenza di segni subiettivi e obiettivi e sono reversibili se il corpo estraneo endobulbare viene estratto.

ELETTRORETINOGRAFIA

Nella *calcosi* si ha invece un rapido passaggio dalle modificazioni elettroretinografiche iniziali all'estinzione della risposta.

Nella *miopia* di modesta entità l'ERG è risultato normale, mentre in quella di grado elevato si assiste a una riduzione di ampiezza dell'onda *b* e con stimoli intensi si può osservare anche una riduzione dell'onda *a*; tuttavia queste modificazioni elettroretinografiche non hanno un rapporto costante con l'entità del difetto refrattivo e con la gravità delle alterazioni corioretiniche.

Nell'*amaurosi isterica* l'ERG si presenta normale o supernormale e in quest'ultimo caso viene considerato come dovuto a liberazione del controllo inibitorio corticale.

Nello *scotoma scintillante* l'ERG può essere supernormale.

Nell'*esotropia alternante* l'onda *b* dell'ERG è meno ampia nell'occhio deviato rispetto a quella dell'occhio fissante, mentre nell'*esotropia monolaterale con ambliopia* si ha un'onda *b* di ampiezza inferiore rispetto a quella dell'occhio controlaterale fissante se lo stimolo è monoculare. Quando si stimolano entrambi gli occhi si ha una onda *b* di ampiezza maggiore nell'occhio ambliopico che strabizza rispetto a quella ottenuta con stimolo monoculare.

Nell'*emeralopia da carenza di Vit. A* si ha un ERG estinto quando il tasso di vitamina nel sangue raggiunge valori inferiori a 20 U.I./100 ml e vi è emeralopia; si ha però un pronto recupero e quindi una risposta elettroretinografica normale dopo adeguata somministrazione di Vit. A.

Nelle *disfunzioni della parte corticale delle surrenali* (iperadosteronismo, sindrome di Cushing, etc.) l'ERG è supernormale, mentre nelle *disfunzioni della parte midollare delle surrenali* (feocromocitoma) può essere supernormale o normale. Nell'*ipertiroidismo* l'ERG è risultato supernormale, così come nell'*esoftalmo tireotossico*, mentre è normale nell'*esoftalmo tireotropo*.

Bibliografia

- Adrian E. D., *J. Physiol.*, 1945, 104, 84.
Auerbach E., Burian H. M., *Amer. J. Ophthalm.*, 1955, 40, 42.
Burian H. M., *Clinical Retinography*, in Braley A. E., *International Ophthalmology Clinics: The Retina*, 1962, Little, Brown, Boston.
Dodt E., Wirth A., *Acta Physiol. Scand.*, 1953, 30, 80.
Granit R., *Sensory Mechanisms of the Retina*, 1947, Oxford Univ. Press, London.
Jacobson J. H., *Clinical Electroretinography*, 1961, Thomas, Springfield.
Jayle G. E., Boyer R. C., Saracco J. B., *L'électrorétinographie*, II, 1965, Masson, Paris.
Ladwill T., Burian H. M., *Amer. J. Ophthalm.*, 1966, 61, 1506.
Tota G., Cavallacci G., *Ann. Ottal.*, 1970, 11.
Yonemura D., Tsuzuki K., Aoki T., *Acta Ophthalm.*, 1962, suppl. 70.
Wirth A., Ponte F., *Fisiopatologia e clinica dell'elettroretinografia*, 1964, Ind. Grafica Nazionale, Palermo.

ROLANDO TITTARELLI

ELETTROSHOCK: V. SHOCKTERAPIA.

ELETTROSPLANCNOGRAFIA

F. *électrospianchnographie*. - 1. *electrospianchnography*. - T. *Elektrospianchnographie*. - S. *electroesplanchnografia*.

Va sotto questo nome un metodo di indagine, di recente proposto per lo studio dei visceri addominali (in particolare di quelli dell'apparato digerente) consistente nella registrazione della loro attività elettrica, derivata mediante adatti elettrodi dalla superficie cutanea addominale a distanza dagli organi in esame e al riparo, quindi, da qualsiasi effetto traumatizzante. Il metodo è tuttora in corso di sperimentazione, sia per ovviare ad alcune diffi-

coltà tecniche sia per precisare le caratteristiche dell'attività elettrica, individuarne l'origine e chiarirne i rapporti con altre manifestazioni funzionali rilevabili con differenti metodiche (registrazioni endocavitarie dell'attività meccanica ed elettrica, rilievi chimici, radiografici, etc.).

Un problema piuttosto delicato è quello della scelta dei punti di derivazione dei biopotenziali, in relazione con vari fattori, quali la variabilità dei rapporti anatomici, le modificazioni di forma dei visceri in rapporto con le loro condizioni di riempimento, le variazioni delle concentrazioni idrico-elettrolitiche a livello dei vari organi in relazione con fenomeni vasomotori e secretori nelle diverse fasi del processo digestivo.

Si ottengono dalla registrazione tracciati che rivelano un'attività di notevole complessità e che risultano tra l'altro complicati e disturbati da fenomeni parassiti, anche se di solito abbastanza agevolmente riconoscibili, quali l'elettrocardiogramma, movimenti respiratori, fonatori, etc. Notevole influenza hanno anche i movimenti passivi dei vari visceri, per deformazione o spostamento di un organo e riposo da parte di un altro vicino in attività, per la meccanica diaframmatica, per modificazioni posturali del soggetto. L'esame, inoltre, è complicato, in particolare nell'uomo, da influenze psichiche e ambientali: particolarmente reattivo si dimostra il colon, e la sola presenza dell'operatore può essere sufficiente a modificare l'aspetto del tracciato.

L'attività elettrica è caratterizzata da una gamma di frequenze da 0,05 a 1 Hz, con eventi di ampiezza da 10 a 800 μ V, e risulta in rapporto con l'attività meccanica dei visceri, giacché aumenta dopo prostigmina e si estingue pressoché completamente dopo atropina. Spesso si possono registrare ritmi organizzati riferibili ad un intero organo o addirittura ad un'intera regione: tra questi, il meglio conosciuto è il ritmo gastrico. È possibile differenziare, anche all'esame diretto del tracciato, l'attività elettrica a digiuno da quella molto più complessa del periodo postprandiale, caratterizzata quest'ultima da sequenze di onde gastriche, alla frequenza di ca. 3/min nell'uomo, dalla frequente presenza di onde lente dell'intestino tenue e dalla temporanea comparsa di onde coliche complesse tri- o multifasiche molto ampie ($> 500 \mu$ V), talvolta in ritmi di 1,2-2/min.

Le possibilità di utilizzazione di questo nuovo metodo di indagine nel campo diagnostico o nel controllo clinico di condizioni morbose interessanti il territorio addominale sono legate ad una più ampia sperimentazione, che da un lato consenta di affinare le tecniche di raccolta e di registrazione dei potenziali in questione, e dall'altro permetta di disporre di tutta una serie di dati relativi al soggetto normale, dai quali poter definire con l'aiuto dei moderni mezzi di elaborazione elettronica le costanti caratteristiche del fenomeno e i criteri di riproducibilità.

Bibliografia

- Bass P., Code C. F., Lambert E. H., *Amer. J. Physiol.*, 1961, 201, 587.
Daniel E. E., Chapman K. M., *Amer. J. Dig. Dis.*, 1963, 8, 54.
Daniel E. E. et al., *Gastroenterology*, 1953, 37, 268.
Gillespie J. S., *J. Physiol.*, 1962, 162, 54.
Martin A., Thouvenot J., Masson J. M., *Gaz. Hôp.*, 1970, 33 (141), 923.
Thouvenot J., Martin A., *Med. Hyg.*, 1970, 28, 110.
Thouvenot J., Penaud J. et al., *J. Physiol. (Paris)*, 1971, 63, 2; 102.

JOSEPH THOUVENOT

ELETTROSTIMOLATORI: V. STRUMENTAZIONE BIOMEDICA.

ELETTROTERAPIA

F. *électrothérapie*. - I. *electrotherapy*. - T. *Elektrotherapie*. - S. *electroterapia*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 1101). - Corrente galvanica (col. 1102). - Corrente galvanica interrotta (col. 1103). - Corrente faradica (col. 1104). - Elettricità statica (franklinizzazione) (col. 1106). - Correnti alternate sinusoidali a bassa frequenza (col. 1107). - Correnti alternate ad alta frequenza (col. 1107): *Darsonvalizzazione*. - *Diatermia*. - *Terapia ad onde corte*. - *Terapia con microonde (radarterapia)*. - *Indicazioni dei diversi tipi di termoterapia profonda*.

Definizione e generalità

L'elettroterapia è un'importante branca della terapia fisica, che utilizza, a fini curativi, le varie azioni fisiche e biologiche dell'elettricità in movimento.

L'e. si pratica facendo passare, attraverso parti convenienti del corpo umano, correnti elettriche di caratteristiche opportunamente scelte in base agli scopi da raggiungere e alle azioni fisiologiche che, secondo la moderna elettrobiologia, si considerano caratteristiche dei diversi tipi di corrente.

Le caratteristiche della corrente elettrica che interessano ai fini di queste azioni sono, come è noto: l'intensità (v. CORRENTI ELETTRICHE), condizionata, secondo la legge di Ohm, dalla resistenza o impedenza complessiva dei tessuti attraversati e dalla differenza di potenziale del generatore; la densità legata al modo in cui la totale intensità si ripartisce in vicinanza degli elettrodi e in profondità; e, infine, la legge di variazione nel tempo dell'intensità della corrente. Da questo ultimo punto di vista le varie correnti elettriche si dividono in due gruppi: quello della *corrente continua* e costante (corrente unidirezionale a intensità costante), detta usualmente *galvanica*, e quello delle *correnti variabili* nel tempo. Appartengono a questo secondo gruppo la *galvanica interrotta*, la *corrente faradica*, le *correnti alternate*, sinusoidali o meno, dalle basse alle altissime frequenze, e tutte le altre *correnti variabili* (ritmate, ondulate, etc.) che si ottengono con la opportuna combinazione di variazioni lente e rapide (v. CORRENTI ELETTRICHE).

Tra i fenomeni fisici che accompagnano il passaggio della corrente elettrica nei tessuti e che si producono in essi, come nella materia non vivente, sono da considerare essenzialmente il riscaldamento per effetto Joule e l'elettrolisi (v. ELETTROLISI ED ELETTROLITI) delle sostanze in soluzione nei liquidi biologici: a seconda della legge di variazione della corrente, quest'ultimo fenomeno può assumere importanza più o meno grande (è praticamente trascurabile con correnti alternate di notevole frequenza). Altra causa di riscaldamento, con le correnti ad alta frequenza e per certe frequenze, sono le perdite dielettriche (v. anche: ELETTRICITÀ).

Ma altri fenomeni fisici e fisiologici occorre tener presenti, come insegna l'elettrofisiologia, se si vuol valutare l'esatta distribuzione della corrente nei tessuti, in relazione ai fenomeni di *polarizzazione elettrochimica* e *dielettrica*, e tener conto dell'insorgere nei tessuti di una *forza elettromotrice di polarizzazione* e del passaggio della relativa *corrente di depolarizzazione* (v. ELETTROFISIOLOGIA; MUSCOLO; NERVO).

Delle azioni fisiologiche dei vari tipi di corrente elettrica occorre, infine, tener conto, sia perché ad essi è, talvolta, direttamente connessa anche l'azione terapeutica, sia perché alla riduzione, o alla eliminazione, di talune di queste azioni è subordinato l'impiego terapeutico della corrente stessa.

Corrente galvanica

Viene designata con tal nome la corrente continua (unidirezionale), con intensità costante.

La *corrente galvanica* si produce con una batteria di pile o di accumulatori, oppure con convertitori rotanti o, più modernamente, con raddrizzatori a valvole termoioniche, o a semiconduttori (selenio, germanio, silicio) ben filtrati e livellati per evitare il passaggio di componenti della corrente alternata da cui si parte.

Per graduare la differenza di potenziale (d.d.p.) di questo generatore (*G*, fig. 1), e quindi la corrente, serve il dispositivo a potenziometro (*P*) (v. POTENZIOMETRIA); il valore del potenziale, tra zero e il massimo di (*G*), si legge sul voltmetro (*V*). Un commutatore (*I*) serve ad invertire il senso della corrente nel potenziometro per cambiare la polarità degli elettrodi (*EE*). Per misurare la corrente galvanica utilizzata in (*S*), un milliamperometro (*A*), a zero centrale, è inserito nel circuito di uno degli elettrodi: le resistenze (*RR*), di valore abbastanza elevato, sono predisposte per ridurre l'effetto della f. e. m. di polarizzazione.

Le azioni fisiologiche della corrente galvanica, strettamente legate al segno degli elettrodi e alla direzione della corrente, vanno ricollegate essenzialmente ai fenomeni di elettrolisi nei tessuti.

In tal caso l'elettrolisi interessa gli ioni (di segno + e -) presenti nei liquidi dell'organismo che impregnano i tessuti attraversati dalla corrente, e quelli di eventuali soluzioni che, all'esterno, possono trovarsi a fare da collegamento tra tessuti ed elettrodi.

Nel caso dei tessuti i prodotti della elettrolisi possono reagire chimicamente, non solo col materiale degli elettrodi, se non è inattaccabile, ma anche con i costituenti dei tessuti, e non solo di quelli in vicinanza degli elettrodi.

Con gli ioni Na^+ e Cl^- , ovviamente i più diffusi nei tessuti, è pertanto da aspettare la formazione di una base per reazione del metallo alcalino con l' OH^- dell'acqua dei tessuti, e la formazione di un acido per combinazione del cloro con l' H^+ rimanente.

In conseguenza, al polo negativo si osserva la liberazione di una schiuma abbondante, dovuta al trasporto dell'acqua per cataforesi e alla liberazione di idrogeno; l'escara è molle e non aderisce affatto all'elettrodo. Invece, al polo positivo, i tessuti sono secchi e l'escara è pure dura, secca, aderente all'elettrodo.

Dal punto di vista terapeutico si utilizzano le azioni dell'elettrolisi con elettrodi inattaccabili, ricorrendo al *polo positivo* quando interessi un'azione coagulante ed emostatica, quale può essere svolta dall'ac. cloridrico; si utilizza, invece, il *polo negativo* quando si abbia a sopprimere qualche aderenza o a dilatare qualche condotto naturale ristretto od ostruito da tessuti cicatriziali.

Facendo l'applicazione della corrente galvanica per

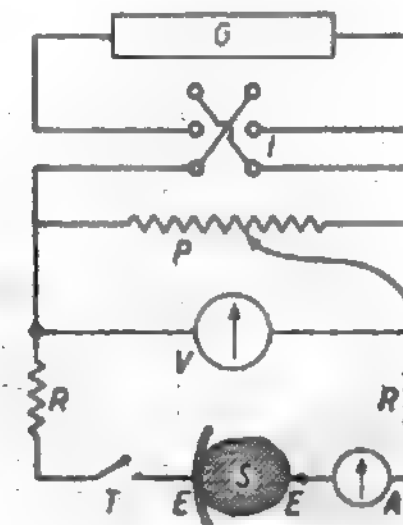


Fig. 1. Schema di erogazione di corrente continua regolabile. V. testo.

mezzo di elettrodi elettrolitici, cioè con la interposizione di una soluzione elettrolita tra l'elettrodo inattaccabile e il soggetto da trattare, non sono da temere affatto le modificazioni ora descritte: si deve prevedere, in questo caso, solo uno scambio di ioni tra l'organismo e l'elettrolita interposto tra esso e l'elettrodo. Si può così ottenere l'introduzione di sostanze medicamentose, che, attraverso i canali delle ghiandole cutanee, e lungo le vie di minima resistenza elettrica, penetrano nei tessuti sottostanti.

A questa tecnica terapeutica si dà il nome di *ionoterapia*. Con essa s'introducono nell'organismo farmaci in soluzione elettrolitica, della quale s'imbeve l'elettrodo con carica eguale agli ioni dotati di proprietà medicamentose (v. sopra). Varie sono le sostanze impiegate per la ionoforesi: lo ione Ca^{2+} e lo ione Mg^{2+} per l'azione antispastica; lo ione I^- per l'effetto antiartritico e analgesico, il salicilato di litio per la cura delle artropatie; il curaro, l'aconitina e l'istamina, a scopo decontratturante e analgesico; lo zinco e il rame per affezioni cutanee, etc.

Oltre a questi effetti, fondamentalmente legati all'elettrolisi, vanno ricordati gli effetti (interpolari) che accompagnano il passaggio della corrente continua nei tessuti, anche quando la sua intensità è assai più bassa di quella necessaria per una sensibile elettrolisi. Si può dire che la corrente continua esplica azione analgesica sul sistema nervoso, e azioni attivatrici e regolatrici sulla circolazione, favorendo la scomparsa della stasi e dell'edema. Si ha, infine, un'azione trofica generale, in particolare sui muscoli, mentre nelle ghiandole si nota aumento di secrezione.

La corrente galvanica deve essere applicata con cautela, specialmente per quanto riguarda la sua intensità. È buona norma che la sua densità resti assai bassa, dell'ordine di 1 mA/cm^2 , o meno. La chiusura e l'apertura della corrente devono essere effettuate riducendo prima l'intensità al minimo valore.

Corrente galvanica interrotta

In elettrofisiologia la *legge di Du Bois-Reymond* dice che solo le rapide variazioni del regime di una corrente elettrica continua provocano l'eccitazione dei nervi e dei muscoli. Altre leggi mostrano che quando la corrente galvanica ha una sufficiente intensità, l'apertura e la chiusura del circuito danno luogo ad azioni eccitomotrici: il muscolo si contrae, sia per applicazione diretta della corrente ad esso, sia per applicazione al suo nervo motore.

Ricordiamo che, come in e. generale si parla di *elettrodo attivo* per distinguere l'elettrodo (e il relativo polo o segno) capace di produrre un effetto caratteristico, perché in corrispondenza ad esso, a causa della sua piccola estensione, si ha una sufficiente intensità di corrente (l'*elettrodo indifferente* è quindi sempre il più esteso), così qui si parla di *applicazione unipolare o bipolare*, a seconda che la estensione dei due elettrodi sia diversa o eguale.

Si parla pure di *corrente ascendente* se questa è diretta dal muscolo alle parti più lontane del suo nervo, e di *corrente discendente* nel caso contrario. Con queste definizioni le leggi di Pflüger, e quella delle scosse per l'eccitazione unipolare nell'uomo, possono rappresentare tutto il quadro della dipendenza dell'eccitazione dal verso della corrente e dalla sua intensità, come pure dall'apertura o chiusura che caratterizzano la galvanica interrotta.

Le interruzioni di questa corrente si possono produrre saltuariamente, con dispositivi a mano, oppure meccanicamente, con un certo ritmo (*correnti di Leduc*), ricorrendo, ad es., al metronomo interruttore o ad interruttori rotanti. Anche a tale scopo possono servire i pantostati. Le correnti che si ottengono in tal modo sono unidirezionali, e la loro intensità passa rapidamente da zero al massimo e viceversa.

In altri casi, però, si usano correnti galvaniche cioè unidirezionali, con fasi di apertura e chiusura più o meno lente, o ad andamento ondulato. Tipiche sono le correnti ottenute con reostati (v. CORRENTI ELETTRICHE: fig. 2, VIII), e quelle ottenute con l'azione combinata di un interruttore e di un condensatore (*correnti di Lopicque*; v. CORRENTI ELETTRICHE: fig. 2, VII). Spesso, inoltre, si usa combinare la galvanica interrotta con variazioni progressive sempre più lente (v. CORRENTI ELETTRICHE: fig. 2, IX). Va ricordato che, per i fenomeni di sovrapposizione (tetano [v. MUSCOLO]), ha una certa influenza anche il numero di interruzioni, o di variazioni, per sec.

Gli effetti della corrente galvanica interrotta sono, in parte, comuni a quelli della galvanica normale: ad essi si sovrappone il complesso di azioni dovute alla eccitazione. Per comprendere appieno il quadro di queste ultime azioni, occorre però ricordare che, fin dai tempi di Du Bois-Reymond, è noto che *l'intensità della corrente necessaria a raggiungere la soglia di eccitazione aumenta con il diminuire della velocità di variazione della corrente impiegata, e ciò fino ad un limite oltre il quale l'eccitazione non si ha più, come avviene con la corrente galvanica costante*.

Questa eccitabilità in funzione del tempo va interpretata in base al concetto di cronassia (v.).

Per questo gli effetti della galvanica interrotta si possono ricollegare a due distinti gruppi di correnti: quello delle correnti con grande velocità di variazione e quello delle correnti con piccola velocità di variazione.

La corrente galvanica interrotta ritmicamente, sotto forma cioè di corrente ad impulsi, è la più frequentemente utilizzata in terapia. All'apertura e alla chiusura del circuito, infatti, per fenomeni di depolarizzazione, si verifica o un'eccitazione delle fibre nervose, rispettivamente al polo positivo o al negativo (e conseguente contrazione delle fibre muscolari da queste innervate); ovvero una contrazione di fasci muscolari denervati, per eccitazione diretta.

La terapia con corrente galvanica ad impulsi è quindi indicata per impedire o rallentare la degenerazione delle fibre muscolari denervate, ogniqualvolta sia ragionevole prevedere una rigenerazione delle fibre nervose motrici: il trattamento elettrostimolante dev'essere ovviamente preceduto da un esame elettrodiagnostico, il quale dà utili indicazioni sulla frequenza degli impulsi da impiegare e sulla precisa sede di applicazione degli elettrodi.

Corrente faradica

Questo nome era originariamente riservato alle correnti prodotte con particolare rocchetto di induzione, detto *slitta di Du Bois-Reymond*, di cui la fig. 2 riproduce lo schema elettrico.

Si tratta, in sostanza, di un rocchetto *primario* (1), con poche spire di filo di rame grosso, in cui si fa passare la corrente di una pila (P), interrompendola a mano, o con apposito interruttore vibrante elettromagnetico (I). Ad ogni apertura o chiusura di detta corrente si annulla o si crea il flusso magnetico del rocchetto (1): la parte di questo flusso che si concatena col rocchetto *secondario* (2), di molte spire di filo sottile, induce in questo una d. d. p. e una corrente le cui caratteristiche dipendono dal rapporto delle spire dei due rocchetti, dalla intensità della corrente primaria, dalle caratteristiche di resistenza

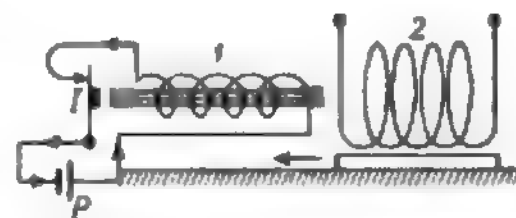


Fig. 2. Slitta di Du Bois-Reymond (schema elettrico).

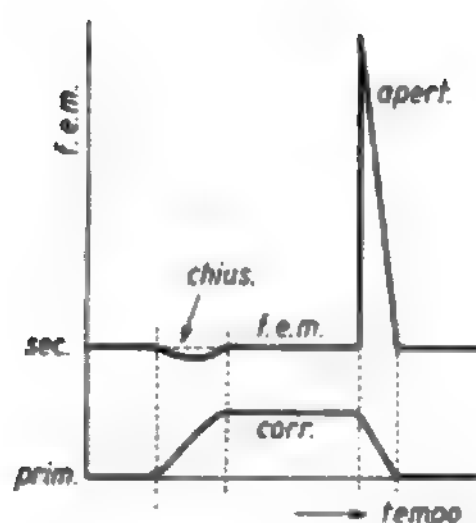


Fig. 3. Andamento di corrente faradica in funzione del tempo.

e autoinduzione del secondario, dalla resistenza del circuito di utilizzazione (paziente), nonché dalla frazione del totale flusso magnetico che si concatena tra (1) e (2). E poiché quest'ultima dipende dalla reciproca distanza tra i circuiti (1) e (2), si suol graduare empiricamente l'intensità della corrente faradica avvicinando più o meno il circuito (2) al circuito (1). Ciò si ottiene con un dispositivo a slitta: di qui il nome dell'apparecchio.

L'andamento della corrente faradica in funzione del tempo è rappresentato in fig. 3: oltre all'onda principale si ha una piccola onda inversa, in corrispondenza della fase di chiusura, ma essa è in generale trascurabile.

Altri dispositivi sono oggi preferiti per produrre la corrente faradica. A parte i *pantostati a rotazione*, di funzionamento sostanzialmente analogo alla slitta, ricorderemo i *dispositivi a valvole elettroniche e ioniche*, di cui la fig. 4 mostra lo schema di principio. Attraverso la resistenza (R), che può essere costituita anche da un diodo a vuoto in saturazione, si carica il condensatore (C). Il potenziale tra (1) e (2) resta, tuttavia, nullo fino a che non diviene conduttore il tubo (Sp), tubo di scarica a gas rarefatto (thyatron), che si innesca solo al disopra di una certa d. d. p. Al momento dell'innesco è dunque questa d. d. p. che viene bruscamente applicata agli elettrodi, e che decresce poi più o meno rapidamente, in relazione alla capacità di (C) e alla resistenza complessivamente offerta dal paziente e dal diodo (L), di cui si può variare la conducibilità variando l'accensione. (Riguardo all'andamento delle onde faradiche che così si ottengono v. CORRENTI ELETTRICHE: fig. 2, V, b). La frequenza delle onde faradiche può essere variata variando (R), la durata della fase discendente variando l'accensione del filamento di (L), e l'intensità variando il potenziale di innesco di (Sp) per mezzo di un terzo elettrodo (griglie di controllo) di cui il thyatron è munito.

La corrente faradica non viene di solito misurata con metodo diretto, ma ci si basa su qualche indicazione, anche solo di carattere geometrico, da cui si possa far dipendere l'intensità della corrente (ad es.: nella slitta, la distanza tra i due circuiti).

La corrente faradica si può dunque considerare costituita da una serie di scariche impulsive, di relativamente alto potenziale ma di intensità piccolissima, la cui fase ascendente è rapidissima (1 msec), tutte unidirezionali: per questo si ritiene che anche la corrente faradica abbia polarità ben definita. La sua azione non è sostanzialmente diversa, quindi, da quella della corrente galvanica interrotta a variazioni rapide.

Le applicazioni faradiche si eseguono con elettrodi

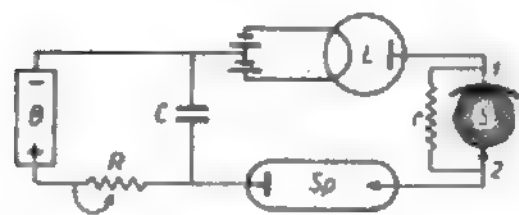


Fig. 4. Schema di dispositivo a valvola per produrre corrente faradica.

umidi o secchi, e con metodo *bipolare* o *unipolare*: in quest'ultimo caso gli effetti sono anche in relazione col segno dell'elettrodo attivo.

Sui muscoli striati (volontari) e sui loro nervi motori la corrente faradica ha azione eccitomotrice: in taluni casi però (degenerazione) non si ha alcun effetto, perché le onde faradiche sono troppo brevi (1 msec) per raggiungere la soglia di eccitazione degli elementi interessati. Particolare interesse ha l'azione della corrente faradica sui muscoli striati, quando le onde di essa si susseguono con una frequenza piuttosto alta: si ha, in tal caso, il tetano muscolare, che risulta completo a partire da ca. 20 onde/sec, meglio da 50 onde/sec.

La corrente faradica, per quanto concerne la sua azione sul muscolo, si comporta come una corrente galvanica interrotta, ma con frequenze assai più elevate. È meglio indicata della galvanica per la stimolazione delle fibre muscolari innervate, allo scopo di prevenire l'atrofia da non uso, mentre è controindicata nelle paralisi spastiche, o quando sia da temersi che la tendenza a tale condizione possa sopravvenire.

Vantaggiosa riesce, talvolta, anche l'applicazione *galvanofaradica* (Watteville), che si ottiene mettendo la sorgente di corrente galvanica in serie con il secondario della slitta di Du Bois-Reymond: il suo impiego appare specifico per il trattamento delle paralisi e delle malattie da alterazioni muscolari. Anche a queste correnti combinate provvedono i moderni pantostati.

Le azioni termiche e chimiche della corrente faradica sono trascurabili, data la debole intensità di questa corrente: l'applicazione con elettrodi umidi può servire ad attenuare la molestia che può derivare alle applicazioni per eventuali fenomeni revulsivi sulla cute.

Una corrente non molto diversa dalla faradica, costituita da impulsi rettangolari con durata di qualche milisecondo, viene usata anche per la defibrillazione del cuore, nella rianimazione. Si realizza cioè la stimolazione elettrica del cuore, utile se questo subisce un arresto in fase diastolica (fibrillazione ventricolare). Per una stimolazione extratoracica occorrono in questo caso ca. 150 V, e da 5 a 10 impulsi successivi. Per la stimolazione endocavitaria bastano invece impulsi da meno di 10 V.

In altri casi si fa ricorso ad un condensatore che si fa scaricare attraverso un'autoinduzione: ne segue la formazione di una corrente oscillante ad ampiezza decrescente, perché rapidamente smorzata. Una sola scarica del condensatore può riuscire sufficiente.

Ricordiamo infine che in certe malattie del cuore (ad es., nel blocco atrioventricolare completo con crisi di Morgagni-Stokes-Adams) è oggi assai diffusa la pratica di stimolare di continuo il cuore imponendogli un ritmo sistolico ben determinato. Ciò si ottiene coi cosiddetti *pacemakers*, piccoli stimolatori elettrici portatili, a transistor, di solito installati stabilmente nel paziente, azionati da piccole batterie (v. SEGNAPASSI).

Elettricità statica (franklinizzazione)

Tale terapia, oggi completamente abbandonata, si praticava ricorrendo ad una *macchina elettrostatica*. Da questa si può ricavare una debolissima intensità di corrente (inferiore al μA), ma elevate d. d. p., fino a oltre 60.000 V.

Si distinguono 3 forme di *franklinizzazione*.

La prima (*bagno statico*) consisteva nel collegare un polo della macchina al suolo e l'altro al soggetto, tenuto isolato su apposita piattaforma. Il soggetto veniva pertanto portato ad elevato potenziale, e la ionizzazione del gas circostante dava luogo ad una perdita di cariche elettriche, con una debole corrente distribuita su tutta la superficie del corpo. Oltre a ciò, non si escludono le azioni fisiologiche dovute al campo elet-

ELETTROTHERAPIA

trico costante in cui, per tal modo, il paziente veniva a trovarsi e quelle degli ioni gassosi che numerosi potevano essere prodotti nell'aria circostante.

Le azioni biologiche principali hanno carattere sedativo sul sistema nervoso, attivatore della circolazione e tonificante dei muscoli. Gli altri due metodi di franklinizzazione sono quello dell'effluvio e quello della scintilla.

Correnti alternate sinusoidali a bassa frequenza

Queste correnti sono oggi a portata di tutti perché l'energia elettrica viene generalmente distribuita sotto forma di corrente alternata con frequenza intorno ai 50 periodi/sec ($= 50 \text{ Hz}$). (Per il suo andamento in funzione del tempo: v. CORRENTI ELETTRICHE: fig. 2, I).

Per uso medico la corrente alternata a bassa frequenza può essere graduata ■ misurata con un circuito analogo a quello usato per la galvanica (fig. 1), partendo dalla corrente della rete di illuminazione (di solito a 130 o 220 V_{eff} pari a 184 o 314 V_{max}). In tal caso è superfluo l'invertitore (I).

Con questa corrente è possibile provocare una intensa eccitazione motrice e la completa tetanizzazione, data la frequenza della corrente. Non sono del resto del tutto esclusi i fenomeni elettrolitici. Pertanto la corrente alternata a bassa frequenza deve essere considerata assai più pericolosa della continua e della faradica.

Le applicazioni terapeutiche di questa corrente sono relativamente scarse, essendo limitate ad applicazioni locali e generali (*bagno idroelettrico*) con intensità bassissime, destinate alla cura di organi a muscolatura liscia, ■ per certe malattie del ricambio.

Un cenno meritano anche le correnti modulate a bassa frequenza (correnti diadinamiche), per il riconosciuto effetto analgesico. Si tratta di correnti monofasiche a 50 periodi, o bifasiche a 100 periodi, che possono essere utilizzate in modo continuo o sincopato (con interruzioni variabili), o modulate con ritmiche variazioni di frequenza. L'effetto analgesico è di solito pronto: sicché il trattamento trova indicazioni preferenziali nei postumi traumatici (contusioni, distorsioni) ■ nelle mialgie acute; talora anche nelle nevralgie.

Correnti alternate ad alta frequenza

Se si applica ad un soggetto una corrente alternata la cui frequenza possa essere variata da pochi periodi/sec fino a 10.000 o 100.000, si osserva che l'effetto di eccitazione neuromuscolare diviene sempre più intenso, a parità d'intensità di corrente, fino alla frequenza di 1000-2000 periodi/sec, per poi ridursi gradualmente e divenire inapprezzabile oltre i 10.000 periodi/sec. L'assenza di eccitazione si verifica più sicuramente, a tutte le intensità, se la frequenza supera i 100.000 periodi/sec. La corrente alternata di tale frequenza presenta dunque sulla corrente continua il vantaggio di non dare alcuna eccitazione neuromuscolare, nemmeno all'apertura e chiusura del circuito.

All'aumentare della frequenza diventano, d'altra parte, sempre meno importanti anche i processi elettrolitici e i fenomeni di polarizzazione conseguenti: si comprende pertanto come le correnti alternate di frequenza sufficientemente alta possano attraversare il corpo umano, anche con intensità rilevanti, senza provocare alcuna sensazione specifica, né alcun effetto motorio, e senza far correre il rischio di una rapida distruzione dei tessuti attraversati.

L'unico effetto fisico diretto del passaggio della corrente ad alta frequenza nei tessuti degli esseri viventi resta, pertanto, l'effetto termico corrispondente all'energia elettrica dissipata per effetto Joule nei tessuti. Dal punto di vista fisiologico le correnti ad alta frequenza danno luogo, però, ad altre azioni, non esplicabili con la sola conside-

razione degli effetti termici, e che sembrano da ricollegare a eventi nervosi o ad alterazioni degli equilibri fisico-chimici delle cellule nel metabolismo dei tessuti di determinati organi.

La terapia ad alta frequenza può essere applicata con la *darsonvalizzazione*, la *diatermia*, le *onde corte* e le *microonde*; le prime due modalità, comunque, sono oggi completamente abbandonate nella pratica clinica.

Darsonvalizzazione

Nella darsonvalizzazione veniva usato il classico *dispositivo di Tesla* (fig. 5, a sinistra) che permette di ottenere oscillazioni elettriche smorzate, con tensione fino a 250.000 V, con frequenza intorno a 100.000 Hz (v. CORRENTI ELETTRICHE: fig. 2, II); si hanno, in pratica, da 100 a 500 gruppi di oscillazioni per sec, della durata di un decimillesimo di sec ciascuno, e separati da un intervallo di tempo 100 volte maggiore. L'intensità efficace media di questa corrente si riduce, così, a qualche mA.

L'applicazione di queste correnti veniva fatta per *contatto diretto*, oppure per *autoconduzione*. In questo secondo caso si disponeva il soggetto in un grande solenoide di poche spire di tubo di rame, e si mandava in esso la corrente ad alta frequenza del generatore di Tesla.

Diatermia

Scopo essenziale di questa forma di e. è quello di riscaldare i tessuti, specialmente in profondità, utilizzando principalmente l'effetto Joule della corrente elettrica immessa attraverso le parti da trattare. Per questo occorre che la corrente sia di intensità relativamente grande (dell'ordine dei decimi di ampere), e pertanto non può essere che ad alta frequenza.

Le caratteristiche usuali delle correnti diatermiche sono: $f = 500.000 \text{ Hz}$, d.d.p. = poche centinaia di V, I fino a 1000 mA, e più.

Per ottenere queste correnti il circuito di D'Arsonval viene modificato con l'applicazione di uno spinterogeno multiplo, che ha l'effetto di aumentare il numero di scintille per sec (e quindi il numero di gruppi di onde smorzate, e l'intensità) fino a oltre 1000/sec.

Inoltre, sempre per aumentare la potenza in gioco, che deve essere dell'ordine del kW, si sostituisce il rocchetto di Ruhmkorff con un trasformatore. La fig. 5, al centro, mostra lo schema di un apparecchio per diatermia di questo tipo.

Per l'applicazione delle correnti della diatermia all'uomo si deve fare in modo che, tenuto conto della conducibilità dei vari tessuti, la parte profonda da riscaldare si trovi sempre sul percorso delle *linee di corrente*. Si deve tuttavia aver cura che, a causa di contatti imperfetti tra elettrodi e cute, la densità di corrente non diventi tanto elevata da provocare scottature. Tale densità dipende dalla corrente totale, letta su un milliamperometro termico, ma anche dalla estensione degli elettrodi.

L'azione fisiologica delle *correnti diatermiche* si riconnette essenzialmente alla loro azione calorifica; a questa vanno quindi ricollegate l'iperemia, la vasodilatazione, l'attivazione della circolazione e l'aumento del metabolismo. Notevole si riteneva essere l'azione favorente i processi di riassorbimento nelle infiammazioni di origine non infettiva. Il trattamento locale per applicazione diretta era usato per risolvere reumatismi, mialgie, dolori artrici, nei quali la corrente diatermica manifesta anche una azione sedativa ed analgesica.

Terapia ad onde corte

Questa terapia viene effettuata con generatori a frequenza ancora più elevata di quella della diatermia (ca. 30.000.000 periodi/sec).

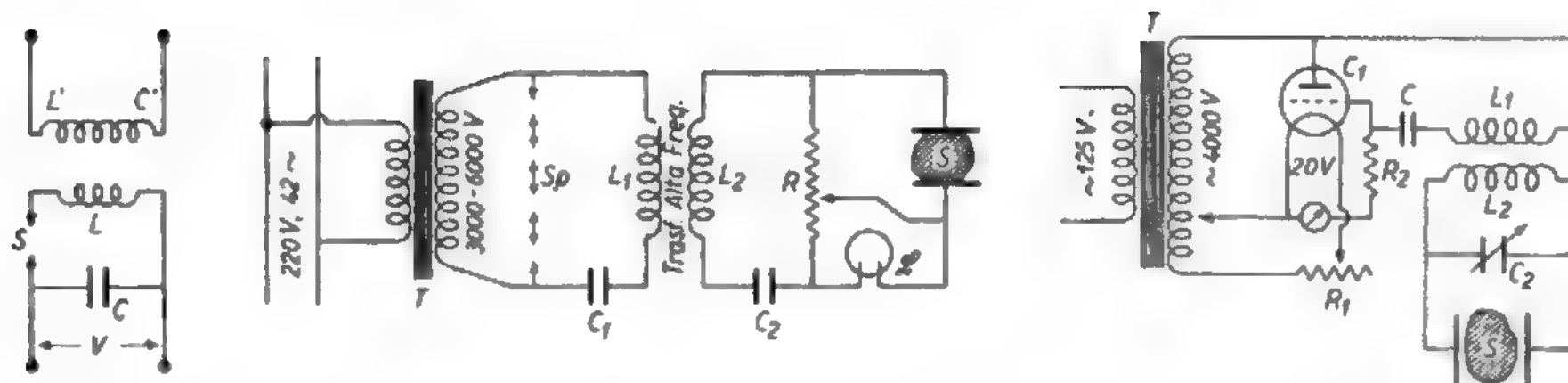


Fig. 5. *A sinistra*: dispositivo di Tesla (schema elettrico). *Al centro*: schema elettrico di un apparecchio per diatermia. *A destra*: schema elettrico di un apparecchio per terapia ad onde corte.

Si ricorre a frequenze così elevate perché si è visto che con esse l'applicazione della corrente al paziente può effettuarsi senza metterlo a contatto diretto con gli elettrodi, ma solo disponendolo in modo da intercettare le linee di forza del campo elettrico variabile che si ottiene tra gli elettrodi, come in un condensatore, quando vengono collegati al generatore di alta frequenza.

Un tale metodo d'applicazione era stato in realtà tentato anche con la diatermia (*metodo del letto condensatore*), con scarsi risultati tuttavia, perché con quelle frequenze relativamente più basse non si aveva un sufficiente trasferimento di energia.

Nel caso della terapia ad onde corte il paziente viene quindi a costituire, insieme all'aria, il dielettrico di un condensatore che viene collegato al secondario del trasformatore d'alta frequenza che costituisce l'uscita del generatore. Anche qui, con appositi organi di sintonia, si cerca di accordare questo circuito col circuito oscillante primario. Lo spazio tra gli elettrodi in cui si trova il paziente è quindi sede di onde elettromagnetiche (stazionarie): di qui la denominazione di *terapia ad onde corte* (O.C.), e la conseguente abitudine di esprimere in lunghezze d'onda, λ (metri), anziché in periodi/sec, la caratteristica dell'oscillatore. Si ricordi che $\lambda = \frac{300.000.000}{\text{frequenza}}$, in metri. La lunghezza d'onda dei normali apparecchi per terapia ad O.C. si aggira sugli 11 m, essendosi universalmente riconosciuto che la frequenza corrispondente ($\sim 27,3$ milioni di Hz) è la più adatta per gli scopi di questa terapia.

Per un buon trasferimento dal generatore al paziente della maggior parte dell'energia oscillante è tuttavia necessario, con così elevate frequenze, un perfetto accordo di sintonia tra circuito di utilizzazione e oscillazioni elettriche del generatore. Questo accordo, viceversa, non si può avere se si producono le oscillazioni mediante spinterogeni, cioè sotto forma di gruppi di onde smorzate, perché lo smorzamento implica una continua variazione della frequenza nella durata di un treno d'onde. La terapia a O.C. ha potuto, perciò, entrare nella fase applicativa corrente solo quando si sono costruiti oscillatori per le altissime frequenze richieste, in cui le oscillazioni sono rese persistenti, cioè di ampiezza costante (e quindi anche di frequenza costante), con l'uso di valvole termoioniche.

In un apparecchio diatermico per O.C. si ha dunque, come mostra la fig. 5, *a destra*, una grossa valvola montata generalmente secondo lo schema di Hartley, con l'alimentazione in parallelo: il circuito oscillante primario è costituito da una spirale (L_1) di poche spire, mentre, come capacità, è in generale sufficiente quella che esiste tra

placca e griglia. Il condensatore (C) serve a bloccare la tensione anodica, e il solito accoppiamento induttivo fa passare l'energia oscillante dal generatore al paziente.

Si ottengono così *correnti alternate sinusoidali non smorzate* (persistenti) che, essendo prodotte solo quando la placca della valvola è resa positiva dal trasformatore di alimentazione (T), vengono generate solo durante le semionde positive, e sono quindi modulate (v. **CORRENTI ELETTRICHE**: fig. 2, III). Il generatore a valvola ha la possibilità di fornire potenze oscillanti dell'ordine di 300 W, per la terapia locale, arrivando fino oltre 1000 W per l'elettropiressia.

La regolazione della potenza utilizzata viene fatta agendo sull'accensione della valvola con il reostato (R_1).

Gli elettrodi per la terapia a O.C. sono di solito costituiti da piatti metallici ricoperti di materiale isolante: in taluni casi questi piatti, racchiusi in un largo involucro di vetro, possono essere avvicinati più o meno alla superficie del paziente. Allo stesso scopo, in altri casi, gli elettrodi sono fissati a supporti isolanti che consentono di variare a piacere la distanza tra essi e rispetto al paziente.

Lo spazio compreso fra i due elettrodi, nel quale viene posta la parte da trattare, durante il funzionamento dell'apparecchio è sede di un campo elettromagnetico; tale spazio equivale al dielettrico di un condensatore inserito in un circuito ad alta frequenza, nel quale si ha passaggio di corrente elettrica. Il trattamento di una parte dell'organismo posto fra due elettrodi viene quindi definito *trattamento in campo di condensatore*.

Le linee di forza del campo di condensatore possono essere opportunamente variate nell'orientamento e nella concentrazione modificando la posizione e la distanza degli elettrodi rispetto alla cute (fig. 6). Gli effetti terapeutici conseguono alla termogenesi profonda, la quale si produce per *effetto Joule*, per azione quasi esclusiva del campo elettrico.

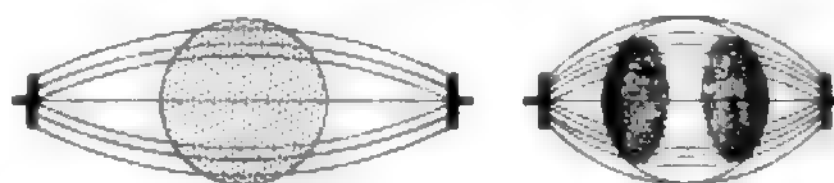


Fig. 6. Variazione delle linee di forza mediante modificazione della posizione degli elettrodi nelle applicazioni di terapia ad onde corte.

Se ai due elettrodi colleghiamo invece i capi di un cavo flessibile, o *cavo d'induzione*, attorno al cavo stesso si produce un campo elettromagnetico: le linee di forza del campo elettrico sono parallele al conduttore, mentre quelle del campo magnetico sono a queste perpendicolari. Avvicinando l'ansa del cavo alla parte da trattare, si utilizza il campo magnetico, il quale produce nei tessuti, che si comportano come conduttori, correnti parassite di Foucault, quindi un riscaldamento per dispersione termica.

Il cavo d'induzione può essere foggato ad ansa (cavo d'induzione propriamente detto o *cable drum*) per il trattamento di estese superfici, ovvero avvolto a spirale in un contenitore relativamente piccolo (cosiddetto *monode*), per la cura di territori più circoscritti.

Il trattamento in campo di condensatore e quello con cavo d'induzione presentano alcune differenze che si riflettono sull'impiego pratico dei due metodi di cura. Nel primo il calore si produce per *effetto Joule*, con differenze nei diversi tessuti in rapporto alla differente resistività: ad es. il tessuto adiposo, ad elevata resistività, pur essendo attraversato in prevalenza da correnti atermiche di spostamento, è sede di un riscaldamento superiore di ca. 4 volte rispetto a quello del muscolo e inferiore a quello dell'osso. Il trattamento è comunque particolarmente indicato per taluni focolai (ad es., colonna lombosacrale, visceri addominali ed endopelvici), poiché distanziando opportunamente gli elettrodi dalla cute si può ottenere un'omogenea distribuzione della termogenesi anche in profondità.

Col cavo d'induzione, invece, la produzione di calore è dovuta alla dispersione termica delle correnti di Foucault ed il riscaldamento è pressoché omogeneo nei diversi tessuti; ma il trattamento è riservato ai focolai relativamente superficiali, giacché la termogenesi diminuisce procedendo in profondità (ad es., piccole articolazioni, articolazioni della spalla e dell'anca, seni paranasali, etc.).

Abbandonata è ormai l'applicazione per *autoconduzione*, nel trattamento completo di un arto o dell'intero organismo (*elettropiressia*): con tale modalità la parte da trattare veniva posta lungo l'asse del solenoide formato dal cavo.

Qualche difficoltà presenta la dosimetria dell'energia somministrata con le O.C. L'indicazione del *milliamperometro* (ancora sufficiente nel caso della diatermia) non ha in tal caso molto valore, e ciò perché l'energia assorbita dal paziente può essere notevolmente diversa da quella somministrata. Più utile può essere l'uso di un *wattmetro*. Come criterio base può ritenersi opportuno di non superare la potenza di $0,3 \text{ W/cm}^2/\text{sec}$, e quindi neppure la corrispondente intensità di corrente. Anche la durata del trattamento deve essere opportunamente dosata e suddivisa in varie sedute.

Le indicazioni del trattamento con onde corte sono assai numerose: i postumi traumatici dell'apparato locomotore; le artriti e le artrosi; i processi infiammatori superficiali e profondi (ascessi a varie localizzazioni, sinusiti, otiti, etc.); alcune turbe circolatorie distrettuali; le nevralgie, etc.

Terapia con microonde (*radarterapia*)

La realizzazione del *magnetron*, un apparecchio in grado di produrre correnti ad elevatissima frequenza, ha consentito di utilizzare onde elettromagnetiche decimetriche, centimetriche e millimetriche (microonde), di cui sono noti gli impieghi navali, aeronautici e industriali: si tratta infatti di onde elettromagnetiche che, a differenza di quelle radio, sono in parte riflesse dalla materia e quindi possono svelare a distanza e localizzare con precisione corpi non visibili direttamente. Il termine *radar* deriva appunto dalle

iniziali dell'espressione anglosassone *Radio Detecting And Ranging* e, pur essendo improprio per le applicazioni cliniche delle microonde, è entrato nell'uso, soprattutto in Italia.

Le correnti prodotte nell'anodo del magnetron vengono indotte in un cavo coassiale e mediante questo convogliate ad una piccola antenna. Questa è posta al centro di un riflettore di varia foggia, il quale indirizza il fascio sulla parte da trattare. In medicina si utilizzano le lunghezze d'onda di $12,25 \text{ m}$ di 69 cm .

La termogenesi si produce nei tessuti in virtù delle perdite dielettriche che conseguono all'assorbimento dell'energia giunta per irraggiamento. Il principio di quest'ultimo fenomeno è ben conosciuto: per effetto di un campo elettrico la distribuzione delle cariche elettriche nelle molecole organiche viene alterata, per polarizzazione di cariche di segno contrario agli estremi opposti delle singole molecole. Ogni molecola viene a comportarsi, così, come un «dipolo» con cariche elettriche opposte alle due estremità.

I dipoli dei tessuti organici, disposti abitualmente con orientamento casuale, si allineerebbero in direzione delle linee di forza del campo elettrico quando vi sono immersi (fig. 7); nel caso di un campo elettromagnetico ad alta frequenza, la componente elettrica di detto campo tende a farne invertire rapidamente e ritmicamente l'orientamento.

Tuttavia i dipoli presentano una certa inerzia, vale a dire una certa «resistenza», a orientarsi secondo le linee di forza del campo. In tali condizioni il campo elettromagnetico alternato compie un lavoro per orientare i dipoli e dissipa perciò dell'energia, con conseguente produzione di calore.

L'assorbimento delle microonde (e quindi, inversamente, il loro potere di penetrazione) dipende dalla resistività e quindi dalla conduttività dei tessuti: l'assorbimento è più elevato nei mezzi organici a più elevata conduttività. Ciò spiega perché, nella pratica terapeutica, il tessuto grasso, che assorbe poca energia, si scaldi molto meno del tessuto muscolare, che è miglior conduttore, com'è illustrato da grafici sperimentali.

Si può peraltro ritenere che le eventuali differenze della termogenesi nei diversi tessuti organici si attenuino nel vivente, per molteplici motivi. Innanzitutto, poiché nel vivente il tessuto adiposo è generalmente più superficiale rispetto a quello muscolare, la termogenesi, in senso assoluto, non risulta superiore nel muscolo, essendo il pannicolo adiposo sottocutaneo più prossimo alla sorgente radiante. In secondo luogo presentano rilevante entità gli scambi termici sia a livello della superficie esterna irradiata (la quale cede parte del calore generato all'esterno), sia nella compagine stessa dei tessuti, ove il calore si propaga per conduzione dagli strati più caldi ai più freddi.

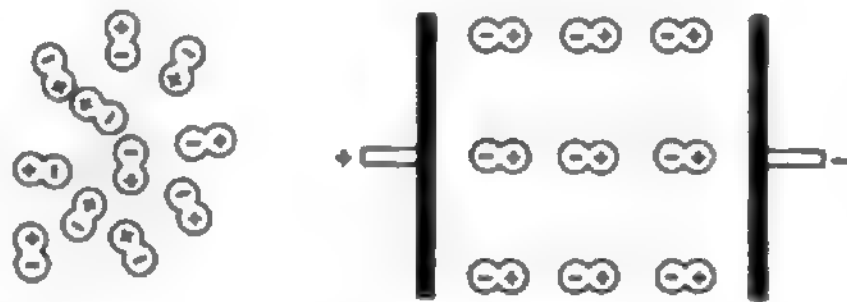


Fig. 7. Orientamento dei dipoli elettrici casuale (a sinistra) e allineato (a destra) secondo la direzione delle linee di forza del campo elettrico.

Infine, massima importanza assume la circolazione sanguigna nel livellare la temperatura nei diversi tessuti. Ciò impedisce, salvo che in casi eccezionali, la comparsa di lesioni da surriscaldamento nei tessuti normalmente irrorati ed esposti all'azione delle microonde: al contrario, nel cristallino (costituito com'è noto da tessuto privo di vasi), è molto temuta l'insorgenza della cataratta, anche a seguito di trattamenti di media intensità.

Nella pratica clinica, le indicazioni della terapia con microonde sono le stesse di quelle accennate per la terapia con onde corte con cavo d'induzione; la maggior maneggevolezza delle apparecchiature, la più semplice dosimetria e la possibilità di trattamenti su estese superfici cutanee, oppure molto localizzati (endocavitari, endovaginali ed endorettali), ne rendono preferibile l'impiego se si tratta di focolai semiprofondi e comunque nelle applicazioni odontoiatriche, otorinolaringoiatriche e ginecologiche.

Indicazioni dei diversi tipi di termoterapia profonda

Il raffronto fra i diversi metodi di termoterapia al riguardo della distribuzione della termogenesi è particolarmente istruttivo, poiché nella pratica indirizza con precisione nella scelta e nelle indicazioni di ciascun tipo di cura.

La terapia con onde corte in campo di condensatore presenta il vantaggio, rispetto alla terapia con microonde da 12,25 cm, di consentire le più varie distribuzioni della termogenesi profonda, in rapporto alle diverse esigenze terapeutiche, in particolare il trattamento di grandi volumi.

Peraltro, nel trattamento delle articolazioni e dei gruppi muscolari superficiali, la terapia in campo di condensatore viene vantaggiosamente sostituita da quella con microonde, poiché con la prima il riscaldamento del tessuto adiposo è ancora ca. 4 volte superiore a quello del muscolo.

Maggiore affinità con la terapia con microonde presenta quella con onde corte eseguita mediante cavo d'induzione o con *monode*, che sfrutta le correnti d'induzione parassite, o correnti di Foucault, che si producono nei tessuti in conseguenza dell'azione del campo magnetico che si forma attorno al cavo di utilizzazione. In un fantoccio costituito da muscolo ricoperto di uno strato superficiale di grasso dello spessore di 2 cm, la distribuzione della termogenesi è del tutto analoga, sia impiegando il campo magnetico del *monode*, sia utilizzando un fascio di microonde.

Facendo uso delle microonde a maggior lunghezza d'onda (69 cm), tuttavia, aumenta anche il potere di penetrazione, indipendentemente dalla costante dielettrica dei tessuti; sicché la termogenesi profonda, indipendentemente dallo spessore del pannicolo adiposo, aumenta in misura apprezzabile.

Con l'impiego delle microonde da 69 cm si è quindi pervenuti ad ulteriori vantaggi e cioè:

1) maggiore potere di penetrazione nei tessuti e quindi termogenesi profonda relativamente più intensa;

2) trascurabili irregolarità di assorbimento col variare dello spessore del pannicolo adiposo sottocutaneo: tale situazione avvicina alla condizione ideale, auspicata in fisioterapia, di ottenere, nei diversi soggetti, una termogenesi costante ed uniforme in volumi definiti, mantenendo costanti i parametri fisici dell'apparecchio erogatore; in altri termini, criteri di dosimetria semplici e sufficientemente sicuri per una valutazione dei risultati clinici;

3) facilità e versatilità di impiego delle nuove attrezzature, con possibilità di trattamento di volumi anche cospicui.

Pertanto la terapia con onde corte può oggi in effetti essere vantaggiosamente sostituita da questo nuovo tipo

di trattamento, il quale offre una maggiore maneggevolezza delle attrezzature, una più omogenea distribuzione della termogenesi, nonché la possibilità di impiegare anche radiatori di grandi dimensioni.

Il trattamento con microonde da 12,25 cm o la terapia con cavo d'induzione hanno ragione di sussistere per il trattamento delle regioni più superficiali e delle piccole articolazioni, per le quali le onde da 69 cm non presentano sicuri motivi preferenziali; infine le onde da 12,25 cm sono ancor oggi insostituibili nei trattamenti localizzati, mediante i piccoli radiatori con antenna affogata in porcellana (adatti soprattutto in odontoiatria e in otorinolaringoiatria), e per quelli endocavitari.

Bibliografia

- Bierman W., *Physical Medicine in General Practice*, 1948, Hoeber, London.
Cignolini P., *Marconiterapia*, 1936, Hoepli, Milano.
Delherm L., Laquière A., *Traité d'électroradiothérapie*, 1938, Masson, Paris.
Farinet G., Juliani G., *Terapia con onde corte (Marconiterapia)*, 1963, Minerva Medica, Torino.
Farneti P., *Terapia fisica e riabilitazione*, 1964, Wassermann, Milano.
Juliani G., *Terapia con microonde (Radarterapia)*, 1962, Minerva Medica, Torino.
Lampert, *Physikalische Therapie*, 1938, Steinkopff, Frankfurt.
Maragliano V., *Marconiterapia*, 1936, Zanichelli, Bologna.
McLees B. D., Finch E. D., *Analysis of Physiologic Effects of Microwave Radiation*, in *Advances in Biological and Medical Physics*, XIV, 1973, Academic Press, New York, London.

ANGELO DRIGO E GIOVANNI JULIANI

ELETTROTONO

F. *electrotonus*. - I. *electrotonus*. - T. *Elektrotonus*. - S. *electrótono*.

Si designano con questo termine particolari modificazioni che si producono nelle strutture eccitabili, tipicamente nelle fibre nervose e in quelle muscolari, quando siano attraversate da una corrente continua.

Se si collegano i due poli d'una batteria a due elettrodi impolarizzabili posti sulla superficie d'un nervo si osserva che la corrente non si limita a passare nel tratto interpolare (Du Bois-Reymond, 1848). Quando il nervo è vivo, la corrente passa anche nei tratti extrapolari, percorrendo quindi un cammino più lungo del necessario. Queste correnti si dicono *correnti elettrotoniche*, e la loro presenza implica l'esistenza di differenze di potenziale lungo il tratto extrapolare del nervo. Si metta un elettrodo in una posizione lontana e si misuri la tensione, rispetto ad esso, dei vari punti del tratto extrapolare. Si osserva, innanzi tutto, che esso è sempre caricato negativamente, rispetto al punto lontano, se ci troviamo dalla parte del catodo (*catelettrotono*), positivamente, se ci troviamo dalla parte dell'anodo (*anelettrotono*). La massima tensione si ha in corrispondenza dell'elettrodo polarizzante; essa va diminuendo, secondo una formula esponenziale, a mano a mano che, procedendo lungo il tratto extrapolare, ci allontaniamo da detto elettrodo. Questo fenomeno va sotto il nome di *elettrotono fisico*, ma in realtà esso è l'espressione di una proprietà fisiologica del nervo, perché non si osserva quando la fibra è morta; il nome deriva unicamente dal fatto che il tessuto vivente è considerato come l'oggetto passivo dell'azione d'un agente fisico: la corrente continua.

L'e. fisico è legato all'esistenza della membrana che, a guisa di manicotto, circonda la fibra nervosa, separandola in un cilindro, o conduttore interno, e in un conduttore esterno. Questa membrana ha le proprietà di una impedenza capacitativa e presenta, quindi, una grandis-

ELETTROTONO

sima resistenza al passaggio della corrente continua. Questa l'attraversa, quindi, su largo fronte, utilizzando i tratti intrapolari ed extrapolari del nervo; diminuisce in tal modo la densità della corrente, che dilaga su un'ampia superficie, come l'acqua di un canale d'irrigazione si spande sul circostante prato quando viene abbassata la chiusa. L'e. fisico deriva, come un corollario della legge di Ohm, dall'esistenza di una membrana che è ostacolo, o barriera, al passaggio degli ioni.

Quando si applicano gli elettrodi sulle superfici naturali di un muscolo, o di un nervo, e si collegano ai poli di una batteria, si agisce su soluzioni saline che si trovano all'esterno delle membrane di migliaia di fibre muscolari o nervose. Queste membrane sono polarizzate e all'esterno di esse prevalgono le cariche positive. Quindi, in corrispondenza dell'anodo, si produrrà un aumento della polarizzazione (*anelettrotono*) e in corrispondenza del catodo una diminuzione della polarizzazione (*catelettrotono*). Queste variazioni di polarizzazione si accompagnano a modificazioni di eccitabilità e di conducibilità che costituiscono l'e. fisiologico (Pflüger).

La legge di Pflüger dice che: *durante il passaggio della corrente l'eccitabilità si accresce al catodo e diminuisce e s'annulla all'anodo*. Almeno fino a che la corrente continua non sia d'intensità tale da produrre, di per sé, fenomeni d'eccitazione, la depolarizzazione catelettrotonica della membrana s'accompagna ad un aumento dell'eccitabilità, onde stimoli elettrici, prima subliminari, e quindi inefficaci, diventano capaci di produrre una risposta; per contro: l'aumento anelettrotonico della polarizzazione s'accompagna ad una diminuzione dell'eccitabilità del muscolo o del nervo. L'e. fisiologico segue l'e. fisico come l'ombra segue il corpo. Quindi le variazioni elettrotoniche di eccitabilità si osservano anche nei tratti extrapolari del nervo.

Correnti elettrotoniche si generano, nelle fibre nervose e nelle fibre muscolari eccitate, al confine tra la zona in eccitazione e quelle immediatamente adiacenti ancora inattive e hanno una parte fondamentale nel meccanismo di propagazione del potenziale di azione.

V. anche: BIOELETTRICITÀ (II, 2250); ECCITABILITÀ; MUSCOLO; NERVO.

REF.

ELETTUARI

Fr. électuaires. - I. electuaries. - T. Latwergen. - S. electuarias.

Preparazioni magistrali da tempo non più usate, ma che lo furono ampiamente nel passato. La Farmacopea Ufficiale ha riportato la descrizione di un elettuario fino alla IV edizione del 1920 (e. lenitivo).

Erano composti da droghe scelte (elette, da cui il nome) e caratterizzati dalla loro consistenza molle o semisolida quale quella del miele che ne era l'ingrediente principale.

Per lo più erano usati come antidoti, lenitivi, lassativi e la loro azione era principalmente dovuta all'oppio o alle sostanze purgative che contenevano.

ENRICO CINGOLANI

ELIO

Fr. helium. - I. helium. - T. Helium. - S. helio.

Elemento appartenente al gruppo 0 (*gas rari* o *nobili*) del sistema periodico. Simbolo He; n. a. 2; p. a. 4,0026; $d = 0,137$ (aria = 1), 0,178 g/l a 0 °C e ad 1 atm (valore assoluto); densità del liquido al punto di ebollizione = 0,126 g/ml; p. e. -268,9 °C a 760 torr; p. f. = -269,7 °C a 760 torr; -272,2 °C a 26 atm.

Conducibilità termica a 0 °C e 760 torr = $34,0 \cdot 10^{-6}$ cal/°C/cm/sec (azoto = $5,66 \cdot 10^{-6}$); velocità del suono a 0 °C e 760 torr = 970 m/sec (azoto = 337 m/sec). La sua solubilità in acqua a 38 °C è il 60% di quella dell'azoto.

A temperatura e pressione ordinarie è un gas incolore e inodore, chimicamente inerte (e quindi incombustibile). È il gas meno solubile nell'acqua. Diffonde con velocità superiore a quella dell'aria e dell'azoto, essendo meno denso di essi.

È presente, nella percentuale del $5,24 \cdot 10^{-4}$ in volume, nell'aria (v.) atmosferica; quantità notevoli di He vengono continuamente immesse in questa dalle numerose sorgenti di gas naturali.

Venne scoperto, mediante esame spettroscopico della cromosfera solare, da Janssen, durante l'eclissi del 1868. Si deve a Palmieri la dimostrazione della sua presenza sulla Terra, ottenuta con l'esame della lava del Vesuvio (1882), e a Ramsay l'isolamento dalla *clevite* (una varietà di ossido di uranio) nel 1895. Si ottiene, in quantità considerevoli, mediante riscaldamento nel vuoto della *clevite*, o di sabbie monazitiche contenenti torio (v.) o, più comunemente, sottoponendo a liquefazione frazionata i gas emessi da alcune sorgenti di acque minerali, dalle sorgenti gassose petrolifere (prevalentemente nel Canada e nel Texas), dai soffioni boraciferi, etc. La possibilità di ottenerlo in notevoli quantità ha consentito, oltre alle applicazioni industriali (soprattutto riempimento di palloni aerostatici e di dirigibili), il suo impiego in medicina.

Le bombole contenenti tale gas sono contrassegnate da una fascia di colore marrone dipinta in prossimità della valvola.

L'importanza dell'He nel campo medico-biologico deriva da alcune delle sue proprietà fisiche (*elevata diffusibilità, scarsa solubilità, incombustibilità*) e dal fatto che esso può essere respirato a lungo dall'uomo, in opportuna miscela con O₂, senza causare disturbi apprezzabili (Barach, 1936). Può, pertanto, essere sostituito utilmente all'azoto presente nelle miscele respiratorie, principalmente nelle seguenti condizioni: 1) stenosi delle vie respiratorie; 2) respirazione sotto elevate pressioni; 3) anestesia con miscele gassose; 4) prevenzione della sindrome da decompressione subatmosferica nei veicoli aerospaziali.

Nel primo caso, una miscela contenente il 79% di He e il 21% di O₂ in volume, la quale ha una densità pari ad 1/3 di quella dell'aria, presenta il vantaggio di attraversare più facilmente, e con maggiore velocità, il tratto o i tratti stenotici, e, di conseguenza, diminuisce il lavoro respiratorio. È noto, infatti, che la velocità di passaggio di un gas attraverso orifici sottili è, a parità di altre condizioni, inversamente proporzionale alla radice quadrata della sua densità (*legge di Graham*). Per tale motivo l'impiego dell'He è anche indicato nell'asma grave e nella polmonite; in ambedue i casi, la miscela può essere arricchita di O₂ per diminuire lo stato ipossico.

Le ricerche di Otis e Bermower e di Specht *et al.* (1950) sull'uomo hanno dimostrato che è necessario un gradiente minore fra la pressione ambiente e quella alveolare per ottenere una determinata velocità della miscela gassosa respirata quando questa è meno densa. In tal caso si modificano anche i caratteri del respiro, poiché diminuisce la durata dell'inspirazione e dell'espirazione, e compare, o si accentua, una breve pausa postespiratoria (raramente postinspiratoria).

Grazie alla maggiore diffusibilità (2,7 volte) e alla minore solubilità rispetto all'azoto (ca. 1/5 nell'intero organismo), l'He è stato proposto per la preparazione delle miscele destinate alla respirazione dell'uomo sottoposto a pressioni elevate (Moschini, 1933), allo scopo di diminuire la possibilità e gravità dell'embolismo gassoso durante la decompressione (v. SUBACQUEA MEDICINA). Infatti, rispetto all'azoto e a parità di pressione, il volume di He sciolto nell'organismo è ca. 5 volte inferiore, e, avvenendo la diffusione attraverso la membrana alveolare in un tempo 2,7 volte più breve, si ha una più rapida desaturazione. Di conseguenza, la probabilità che si raccolgano bolle gassose

nei tessuti e nei vasi durante la decompressione è nettamente inferiore.

Anche una decompressione subatmosferica rapida è tollerata meglio se il soggetto si trova in atmosfera contenente He in luogo di N_2 .

È stato proposto l'impiego dell'He nelle miscele di gas per *anestesia generale*, sebbene esso non abbia effetto narcotico apprezzabile alla pressione di 1 atm. In questo caso, è indicato quando la respirazione è difficile e faticosa per ostacoli temporanei delle vie aeree; nell'anestesia intra-bronchiale; oppure aggiunto alle miscele di ossigeno e ciclopropano (v.), nella proporzione di 60:70 volumi di He, 20:25 di O_2 e 10:15 di ciclopropano, per la prevenzione del collasso polmonare.

Cook *et al.* (1951) segnarono che nei piccoli Mammiferi, e in animali inferiori, la prolungata sostituzione dell'He all' N_2 dell'aria respirata causa aumento del consumo di O_2 e della produzione di CO_2 in misura statisticamente significativa.

Ratti posti a 25 °C in atmosfera di He 79% + O_2 21% presentano diminuzione della temperatura rettale e aumento degli scambi gassosi metabolici. L'ipotermia è più accentuata se la percentuale di O_2 nella miscela è del 12% (Troshikhin, 1972). Risultati alquanto diversi sono stati ottenuti da Rhoades *et al.* (1967): esponendo per 10 giorni i ratti ad atmosfera di He 79% + O_2 21% e temperatura fra 23 e 33 °C hanno trovato una rapida diminuzione della temperatura sottocutanea ($-1^{\circ}C$ in media) e della rettale ($-0,2^{\circ}C$), aumento della frequenza cardiaca, del consumo di O_2 , della osmolarità urinaria e dell'assunzione di cibo: questi effetti si ebbero solo alle temperature ambientali più basse, in rapporto con l'aumentata termodispersione corporea, e cessarono subito dopo il ritorno in aria normale. Hamilton *et al.* (1970), a seguito di esperimenti di lunga durata (6 mesi) nel topino in atmosfera di He 80% + O_2 20%, a livello del mare e a 24 °C di temperatura ambiente, conclusero invece per l'assenza di effetti biochimici e istologici certi concernenti metabolismo e accrescimento di due generazioni di animali (ma quelli mantenuti nell'ambiente con He consumarono più acqua e alimenti).

Sul coniglio e sul ratto furono osservati i noti aumenti di metabolismo in rapporto alla maggiore termodispersione e, nel primo, anche una diminuzione del numero dei globuli rossi e dell'emoglobina (9%). Che l'esposizione protratta ad atmosfere contenenti l'80% di He non sia del tutto innocua, almeno per alcune specie, è dimostrato anche dai risultati ottenuti da Hawkins (1973) nel topo esposto per 90 giorni, consistenti in ipotrofia del tessuto muscolare e lesioni diffuse di parte delle fibre dei muscoli scheletrici.

Sulla scorta di molte ricerche eseguite con il metodo di War-

burg, risulta che alla pressione parziale di 0,8 atm l'He provoca un aumento di ca. il 30% nel consumo di O_2 e decremento nella glicolisi anaerobica in quasi tutti i tessuti del topino. Il ciclo dell'ac. citrico non è influenzato nelle fettine di tessuto ma lo è negli omogenati. Tanto gli effetti inibitori quanto quelli acceleratori sul metabolismo si attuerebbero a livello del ciclo glicolitico: i primi si svolgerebbero a monte della reazione dell'aldolasi, i secondi fra questa e quella dell'enzolasi.

A temperatura e umidità standard, la sostituzione dell' N_2 dell'aria con He causa il dimezzamento delle nascite dei pulcini e dimensioni minori del 5-10% dei nati.

La permanenza dei soggetti umani in atmosfera di He 70 + 76% + O_2 21% + N_2 3 ÷ 9%, a una temperatura di ca. 29 °C, per 2 h, provoca una diminuzione di 0,2 °C della temperatura cutanea e di quella rettale (anche se si fa respirare al soggetto aria normale), senza variazioni significative della frequenza cardiaca, della ventilazione polmonare, del consumo di O_2 e del quoziente respiratorio (Bowers e Fox, 1967). Le ricerche di Schatte *et al.* (1972), sul cane però, porterebbero alla conclusione che la pressione parziale di O_2 sul sangue arterioso possa essere influenzata significativamente dalla natura del gas inerte presente nelle miscele respirate: quelle contenenti He necessiterebbero di un aumento del 5,6% della pressione di O_2 perché si abbia la stessa ossigenazione del sangue arterioso rispetto alla respirazione di aria.

Anche a pressioni fino a oltre 40 atm non sono state rilevate nell'uomo modifiche degli scambi respiratori e della sensibilità al CO_2 né difficoltà ventilatorie (Broussolle *et al.*, 1971). Secondo Buehlmann (1962), la resistenza offerta dalle vie aeree a una miscela di He 90% + O_2 10% alla pressione di 30 atm corrisponde a quella rilevata alla pressione di 10 atm per una miscela N_2 90% + O_2 10%; ciò vale per portate respiratorie intorno ai 2800 ml/sec.

Come si è detto, l'He ha il minor effetto narcotico fra i vari gas inerti: questo comincerebbe a manifestarsi nel ratto al di sopra delle 50 atm; Chouteau e Corriol (1971) non hanno rilevato segni elettroencefalografici di narcosi nella capra a 101 atm mentre questi comparivano in atmosfera N_2 + O_2 già a 11 atm. Un fenomeno particolare è rappresentato dal peggioramento dell'intelligibilità delle comunicazioni verbali in atmosfera He + O_2 , in quanto la voce acquista una tonalità più acuta e stridula e occorre un aumento di ca. 6 dB per raggiungere lo stesso grado di comprensibilità (Barry e Endicott, 1968).

Bibliografia

- Barach A. L., Eckman M., *J. Clin. Invest.*, 1936, 15, 47.
 Barry J. J., Endicott J. E., *Comparison of Speech Recordings in Room Air at Ground Level in Helium-Oxygen Mixture at Simulated Altitude*, Rep. SAM-TR-68-118, Brooks A. F. B., Texas.
 Behnke A. R., Yarbrough O. D., *US Naval Med. Bull.*, 1938, 36, 542.
 Bowers R. W., Fox E. L., *J. Appl. Physiol.*, 1967, 23, 561.
 Broussolle B., Belnet-Bensimon E. *et al.*, *J. Physiol. (Paris)*, 1971, 63, 118A.
 Buehlmann A. A., *Med. Sport*, 1964, 4, 35.
 Chouteau J., Corriol J. H., *Endeavour*, 1971, 30, 70.
 Cook S. F. *et al.*, *Amer. J. Physiol.*, 1951, 164, 248.
 Cook S. F., South F. E. jr., *Amer. J. Physiol.*, 1953, 173, 542.
 Hale H. B., Williams E. W., *Nitrogen and Helium as Factors Affecting Decompression Stress Severity*, Rep. SAM-TR-68-64, Brooks A. F. B., Texas.
 Hamilton R. W., Doebbler G. F., Schreiner H. R., *Space Life Sci.*, 1970, 2, 307.
 Hiatt E. P., Weiss H. S., *Ohio State Univ. Res. Found.*, Rep. 4, sept. 1965.
 Moretti G. C., Fontanesi S., Ghittoni L., *Ann. Med. Nav. (Roma)*, 1972, 77, 173.
 Moschini M., *Ann. Ig.*, 1933, 63.
 Rhoades R. A., Wright R. A. *et al.*, *Amer. J. Physiol.*, 1967, 213, 1009.

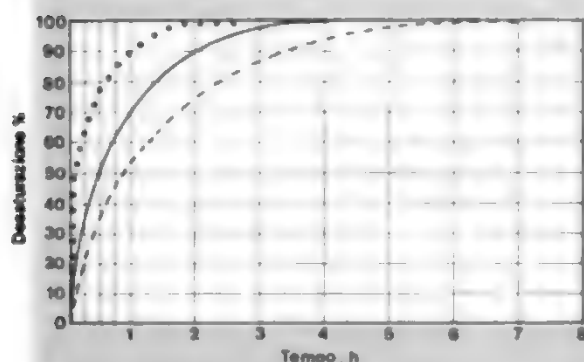


Fig. 1. Confronti delle velocità di eliminazione dell'He e dell'azoto da parte dell'uomo. Linea punteggiata: eliminazione dell'He in condizioni di attività fisica; linea continua: eliminazione dell'He in condizioni di riposo; linea tratteggiata: eliminazione dell'azoto in condizioni di riposo.

- Roth E. M., *Space-cabin Atmospheres, III, Physiological Factors of Inert Gas*, NASA SP-117, 1967, Washington, bibl.
 Schatte C. L., Simmons J. D. et al., *Space Life Sci.*, 1972, 3, 206.
 Specht H. et al., *J. Appl. Physiol.*, 1950, 2, 363.
 Troshikhin G. V., *Kosmiceskaia Biol. Med.*, 1972, 6, 23.

ARISTIDE SCANO

ELIOTERAPIA

F. *héliothérapie*. - I. *heliotherapy*. - T. *Heliotherapie*. - S. *heliotherapia*.

Generalità

L'elioterapia utilizza come mezzo di cura la radiazione solare. Applicata empiricamente fin verso la fine del 1700, è stata oggetto, nella prima metà del 1900, di più approfondita documentazione biologica e clinica, per merito di Rollier, Aimes, Brody, Dalla Torre, Pfeiderer, e numerosi altri. Ma nella seconda metà del nostro secolo l'importanza terapeutica dell'e. è stata posta in discussione, specie nel settore delle malattie tubercolari, per l'avvento in terapia degli antibiotici e dei chemioterapici ad azione elettiva su tali processi morbosi (lo dimostra la decadenza delle cure sanatoriali); e anche per la scoperta della Vit. D nella cura del rachitismo. È tuttavia da ritenere che questo orientamento terapeutico, che pone in disparte la cura del sole in malattie ove essa ha sempre agito efficacemente, non sia del tutto esente da critica.

Va comunque sottolineato che il sole deve essere attentamente dosato e controllato, per la molteplicità e l'intensità degli effetti biologici che esso induce, come si vedrà fra poco; e che la scelta della località e della stagione in cui l'e. va eseguita spetta al medico, che solo potrà valutarne le indicazioni e le controindicazioni sulla scorta di un approfondito esame clinico.

Effetti biologici della radiazione solare

La radiazione solare che giunge sulla superficie terrestre comprende, oltre i raggi visibili, raggi infrarossi e U.V. Le sue azioni biologiche sono numerose e complesse e ci limiteremo qui a esporne sommariamente gli aspetti principali, rinviando per una più dettagliata informazione sugli effetti e sui danni delle diverse componenti alle voci: DERMATOSI ARTIFICIALI; FOTOBIOLOGIA; FOTOTERAPIA; INFRAROSSI RAGGI; LUCITI; ULTRAVIOLETTI RAGGI. Tra gli effetti biologici della radiazione solare due meritano una considerazione particolare e si estrinsecano sulla cute del corpo umano; sono rappresentate dall'eritema e dalla pigmentazione. L'eritema consiste in una reazione dei tessuti cutanei che compare 6-12 h dopo un'esposizione al sole sufficientemente protratta; esso si manifesta con un arrossamento più o meno intenso della cute irradiata, accompagnato da parestesie, prurito, senso di calore locale; perdura 2-3 giorni, poi lentamente regredisce e inizia una desquamazione, essa pure più o meno intensa secondo l'intensità dell'eritema. Contemporaneamente si manifesta la pigmentazione che, se l'esposizione al sole si rinnova nei giorni successivi,

va gradatamente aumentando d'intensità. Questi fenomeni sono più o meno evidenti secondo il tipo costituzionale del soggetto e i caratteri del suo apparato cutaneo: gli individui con capelli biondi o rossi e la cute bianca e sottile sono particolarmente sensibili al sole, mentre i soggetti bruni, con cute già normalmente provvista di abbondante pigmento, sono più resistenti.

La pigmentazione, istologicamente, è dovuta al deposito nelle cellule malpighiane di granuli di melanina.

Ma la luce del sole induce anche numerosi e complessi fenomeni generali. Dopo e. si è anche osservato che la pressione sanguigna, nei soggetti normali, si abbassa di qualche mm di Hg; il numero dei globuli rossi aumenta, del pari il tasso di emoglobina e dei globuli bianchi.

Molto interessanti sono le azioni sul sistema neurovegetativo. Pare infatti dimostrato da numerose esperienze (Duhem, Biancani, Huart, etc.) un effetto di normalizzazione dell'equilibrio vagosimpatico nei soggetti in cui vi è una labilità di detto equilibrio, specie nei simpaticotonici.

L'azione esercitata dalla luce sulle ghiandole endocrine appare particolarmente evidente sulla sfera genitale: nelle zone subpolari la pubertà femminile è più tardiva ed è stato riscontrato un arresto del mestruo durante i mesi in cui manca il sole (notte polare); la cura elioterapica anticipa la crisi puberale nei due sessi (Aimes); non è rara l'osservazione di un anticipo dei mestruai nelle donne in età feconda dopo alcuni giorni di vita al mare.

Di estrema importanza è anche l'azione dei raggi ultravioletti sulla biosintesi di Vit. D a livello della cute.

Tecnica dell'elioterapia

Si pratica esponendo al sole in modo diretto e progressivo parti del corpo o tutto il corpo, con la testa riparata. Le ore migliori sono nelle stagioni fresche dalle 11 alle 14, nelle stagioni calde dalle 9 alle 11 e dalle 15 alle 17.

Per quanto riguarda la durata dell'esposizione, i metodi consigliati variano secondo l'età, le condizioni generali, la malattia del soggetto, etc. Una prima regola importante è la seguente: qualunque sia la localizzazione del processo morboso, l'e. deve essere generale, interessare cioè la maggiore superficie del mantello cutaneo, allo scopo di conseguire gli auspicati fenomeni reattivi, di ordine appunto generale. Agli individui che si recano a praticare cure climatiche marine o montane o lacustri con la preminente finalità di un soggiorno riposante e tonificante, si può consigliare un'esposizione lentamente progressiva, onde evitare eritemi troppo intensi e cefalee; mentre norme precise sono indispensabili qualora il soggetto presenti un'affezione morbosa che attende dall'e. un'azione terapeutica intensa (tbc osteoarticolare, osteoporosi, rachitismo, etc.). Per questi soggetti possono valere i seguenti due metodi:

1) esposizione graduale di tutto il corpo = precisamente il primo giorno 5 min anteriormente e 5 min posteriormente; il secondo 10 min anteriormente e 10 min posteriormente e così di seguito nei giorni successivi fino ad 1-2 h totali; metodo per lo più seguito nelle colonie estive.

TAB. I. ELIOTERAPIA SECONDO IL METODO DI ROLLIER

1° giorno	5 min gambe e avambraccia		
2° giorno	10 min gambe e avambraccia	5 min cosce e braccia	
3° giorno	15 min gambe e avambraccia	10 min cosce e braccia	5 min addome
4° giorno	20 min gambe e avambraccia	15 min cosce e braccia	10 min addome
5° giorno	30 min gambe e avambraccia	20 min cosce e braccia	20 min addome
6° giorno	45 min gambe e avambraccia	30 min cosce e braccia	30 min addome
7° giorno	60 min gambe e avambraccia	45 min cosce e braccia	45 min addome
8° giorno	60 min gambe e avambraccia	50 min cosce e braccia	50 min addome
			5 min torace e collo
			10 min torace e collo
			15 min torace e collo
			20 min torace e collo

2) Metodo della progressione cronologica e topografica, introdotto dal Rollier, per lo più seguito nelle colonie permanenti e nei sanatori e che si pratica secondo lo schema riprodotto nella tab. I, fino ad arrivare a un totale di 1-2 h quotidiane di e. Il metodo di Rollier serve soprattutto in quei casi patologici in cui è necessario praticare l'e. con grande cautela, sorvegliando attentamente le reazioni del malato. Brody ha introdotto nello schema di Rollier un periodo di desuefazione: esposizione alla Rollier per 10-12 settimane, poi un'interruzione per 3-5 settimane, di nuovo un ciclo di cura, poi di riposo, e così di seguito.

Dopo il bagno di sole si praticherà la reazione in un ambiente riparato. Un rialzo termico serotino e costante, la diminuzione dell'appetito e del sonno, la cefalea, l'ipereretismo nervoso, impongono di rivedere la prescrizione elioterapica sia per la metodica che per l'indicazione.

Indicazioni e controindicazioni

Dal punto di vista pratico l'invio di un malato a una stazione elioterapica va fatto tenendo conto soprattutto della natura del clima della località. Infatti l'e. è molto efficace sia in montagna, dove l'atmosfera è molto ricca di radiazioni ultraviolette, sia al mare dove lo spettro solare è anche ricco di radiazioni luminose e infrarosse, o sulle rive di un grande lago; in via subordinata l'e. può essere praticata pure in collina, in pianura, sulle rive di un fiume, sulla terrazza di una casa cittadina, ma senza alcun dubbio è assai meno attiva per l'intercettazione ad opera delle impurità dell'atmosfera di parti più o meno cospicue delle radiazioni solari, specie di quelle ultraviolette.

I pazienti che maggiormente traggono beneficio dall'e. di montagna sono quelli affetti da forme osteoarticolari tubercolari, anche se vi sono associate lesioni pure tubercolari dell'apparato respiratorio, purché non fortemente evolutive, ma con tendenza alla fibrosi. Un'altra indicazione importante del clima di alta montagna è rappresentata dall'asma bronchiale, specie dalle forme allergiche; in questi casi l'aria di montagna ha un grande valore per la sua purezza, con povertà di agenti allergizzanti, specie dai 2000 m in su; l'e. però va effettuata con dosaggi molto prudenziali ed escludendo il torace.

Le controindicazioni all'e. di montagna sono date principalmente dalle lesioni renali e cardiache, dall'elevata ipertensione arteriosa, dalle crisi epilettiche, dal temperamento eretistico.

Il rachitismo è ancora un'importante indicazione dell'e. marina, anche se la scoperta della Vit. D ha modificato radicalmente l'orientamento terapeutico in questa forma morbosa; le forme di tbc, ad eccezione di quella polmonare, si giovano spesso dell'e. marina come complemento alla chemioterapia e alla terapia antibiotica.

Altre indicazioni: diatesi linfatica; disturbi della crescita; osteopatie da carenza; postumi delle malattie infettive (pertosse, morbillo, poliomielite, etc); osteomieliti croniche; piaghe da decubito; alcune malattie cutanee, quali seborrea, acne, psoriasi.

Una controindicazione assoluta è rappresentata dalla tubercolosi polmonare. Per quanto concerne la tbc dell'apparato urinario i pareri non sono concordi: recenti osservazioni cliniche parlano in favore dell'utilità di una blanda e., bene graduata e attentamente controllata.

V. anche: BALNEOTERAPIA (II, 1847); CLIMATOLOGIA (IV, 141); CLIMATOTERAPIA (IV, 149); LUCE; LUCITI.

Bibliografia

Dalla Torre G., *Le attuali direttive nel trattamento della tbc osteoarticolare*, in *Congr. Int. di Talassoterapia*, 1954, Opatija.
Farneti P., *Idrologia medica e terapia fisica*, II, 1950, Cappelli, Bologna.

Farneti P., *La tubercolosi extrapolmonare*, in Messini M., *Trattato di idroclimatologia*, 1952, Cappelli, Bologna.

MARCELLO CARDINALI E PIETRO FARNETI

ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay): V. IMMUNOENZIMATICI SAGGI.

ELITROCELE

F. *élytrocèle*. - I. *elytrocele*. - T. *Elytrocele*. - S. *elitrocele*.

Definizione

Per *elitrocele* s'intende la discesa nella vagina, dalla sua sede normale, del peritoneo del cavo del Douglas, atteggiato a sacco (gr. *élytron* 'involucro'), con conseguente protrusione del fornice posteriore.

Il sacco può essere libero od occupato, generalmente da parte del tubo digerente, o raramente dall'omento, dall'ovaio, dalle salpingi, ma non dal retto, perché qualora la parete anteriore del retto scivolasse in vagina si tratterebbe di un rettocele (v.).

Altrettanto esatto è il termine *ernia vaginale del cavo del Douglas* e il termine *ernia anteriore del cavo del Douglas*, perché s'intende significare che si tratta, non soltanto di un'ernia del cavo del Douglas, ma precisamente dell'ernia vaginale o anteriore di detto cavo, escludendo, quindi, l'ernia perineale o mediana del cavo del Douglas e l'ernia rettale o posteriore del cavo del Douglas o *edrocele* (gr. *hédra* 'sedere'; fig. 1).

Anche il termine *ernia vaginale posteriore* è sufficientemente corretto, purché lo si tenga ben distinto dal rettocele alto e basso o colpocele posteriore.

Bisogna, però, tenere presente che, anche attualmente, soprattutto dagli A.A. anglosassoni, viene in genere impiegato il termine *enterocele* o *enterocele vaginale* o *enterocele vaginale posteriore*, invece di quello esatto di e.

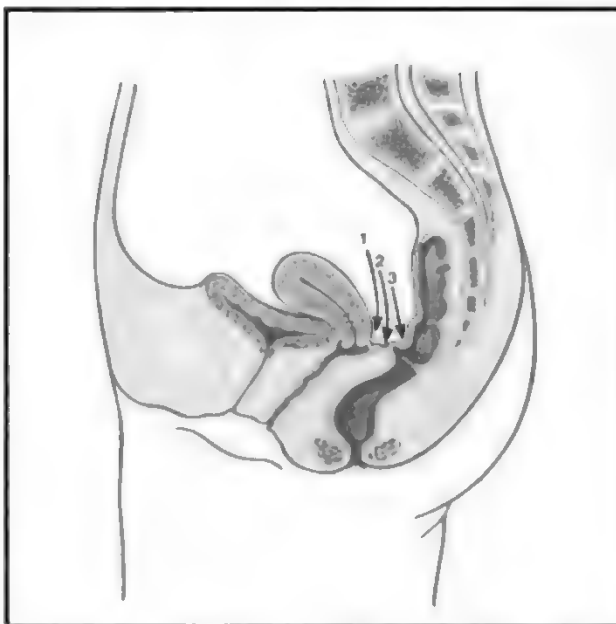


Fig. 1. Le linee indicano la direzione delle ernie nel cavo del Douglas. 1) Ernìa anteriore del Douglas o ernia vaginale del Douglas o ernia vaginale posteriore (l'ernia dello spazio vescico-uterino) o e.; 2) ernia mediana del Douglas o ernia perineale del Douglas o ernia perineale posteriore; 3) ernia posteriore del Douglas o ernia rettale del Douglas o edrocele.

Frequenza

L'e., sotto forma sia sessile che pedunculata, è senza dubbio l'ernia del Douglas di gran lunga più frequente, ma della sua frequenza non è possibile stabilire una percentuale nemmeno approssimativa perché tuttora esso viene sovente misconosciuto o confuso con il rettocele ■ il prollasso: comunque è un fatto ginecologico meno raro di quanto comunemente sia ritenuto.

Etiopatogenesi

Sarà bene premettere che le formazioni anatomiche direttamente interessate all'ernia vaginale del Douglas sono: a) il diaframma pelvico, che, oltre il peso dei visceri endopelvici in genere ■ degli organi costituenti l'apparato genitale interno in particolare, deve sopportare la pressione endoaddominale; b) i legamenti uterosacrali che non soltanto hanno importanza nel mantenimento della statica uterina, ma, entrando in tensione, limitano la via d'accesso al cavo rettovaginale del Douglas; c) il peritoneo di rivestimento; d) il setto rettovaginale sottostante, che risulta formato dalla fusione delle pagine anteriore e posteriore dello spazio rettogenitale primitivo dell'embrione, che in tale stadio si estende fino al piano perineale.

Per quanto riguarda il meccanismo etiopatogenetico, c'è chi ritiene l'e. di origine congenita e chi, invece, lo considera un'affezione acquisita attraverso un meccanismo di pressione o di trazione.

1. Fattori predisponenti congeniti.

a) L'abnorme profondità del cavo del Douglas, con mancato accollamento, più ■ meno esteso, dei foglietti peritoneali, e conseguente riduzione del setto rettovaginale, da anomalia di sviluppo, è il fattore congenito ritenuto di maggiore importanza.

b) L'assenza ■ debolezza localizzata della fascia pelvica può permettere la protrusione di una parte del peritoneo del Douglas al di sotto del livello usuale, per cui, al momento dell'intervento, si nota la presenza di un colletto relativamente ristretto nel punto di passaggio dal sacco erniario allo sfondato del Douglas vero e proprio.

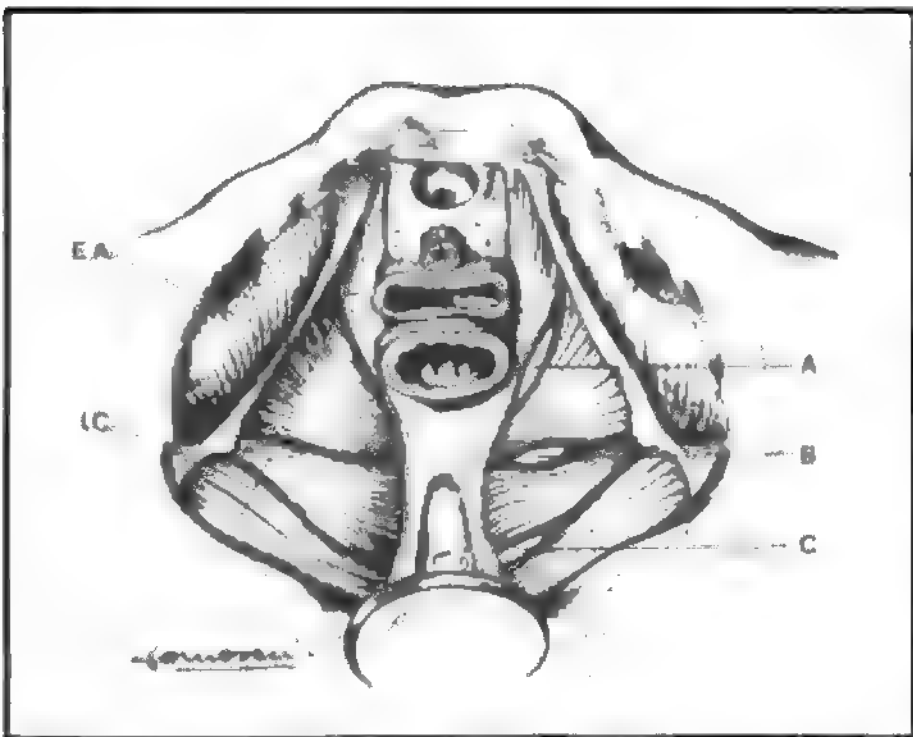


Fig. 2. Il diaframma pelvico ed i suoi punti deboli laterali e mediani: questi ultimi, situati nello spazio compreso fra il bordo interno dei due elevatori dell'ano, sono costituiti specialmente dalla vagina e dal retto. E. A.) Elevatore dell'ano. I. C.) Ischio-coccigeo. A) Porta erniaria attraverso un punto debole dell'elevatore; B) porta fra elevatore ■ ischio-coccigeo; C) porta fra le inserzioni dell'ischio-coccigeo.

c) L'insufficienza funzionale, soprattutto congenita, dei legamenti uterosacrali, che normalmente intervengono nell'obliterazione fisiologica del cavo del Douglas e che costituiscono il colletto dell'ernia, può non essere estranea alla patogenesi dell'ernia vaginale del Douglas.

d) L'astenia e l'adiposità costituzionale, la ptosi viscerale e vere ■ proprie malconformazioni, come l'abnorme lunghezza del mesentere, ■ difetti congeniti del peritoneo pelvico, quali si riscontrano nella spina bifida occulta, possono avere anche notevole importanza nel determinismo di questo tipo di ernia.

2. Fattori predisponenti acquisiti.

a) Il più importante è senz'altro la parità o, comunque, le conseguenze di un'assistenza più ■ meno corretta al parto, soprattutto per gli e. da trazione.

b) Di grande interesse, non solo per la frequenza con la quale intervengono, ma anche perché in genere poco noti, sono gli esiti di pregressi interventi di ventrofixazione, di isteropessi, di cervicopessi dopo isterectomia subtotale, di laparoisterectomia totale, di colpoisterectomia, di colpoperineoplastica.

I primi tre tipi d'intervento vengono, infatti, ad ampliare l'ingresso del cavo del Douglas nel quale scende più facilmente ■ ampiamente l'intestino, scivolando sul piano inclinato, disposto dall'avanti all'indietro e dall'alto in basso, da essi neoformato.

Una zona di minor resistenza è conseguenza di un intervento di isterectomia totale addominale o vaginale, qualora i peduncoli non vengano ben accollati e fissati fra loro prima di passare alla chiusura della breccia operatoria.

Una plastica vaginale anteriore bene eseguita, fissando solidamente in avanti il collo uterino, riduce notevolmente lo spazio vescico-uterino, per cui si ha un aumento della pressione addominale posteriormente, verso il cavo del Douglas. Viceversa, una plastica vaginale posteriore non ben eseguita, perché limitata alla parte inferiore della vagina, fa sì che la pressione si sposti in avanti e in alto, proprio a livello del cavo del Douglas.

3. Cause determinanti.

a) L'aumento di pressione endoaddominale (si parla di meccanismo da pressione o da pulsione) è di grandissima importanza qualunque sia la causa determinante, come la ptosi viscerale, tumori endopelvici ■ anche ascite, modificazioni della statica degli organi pelvici, conseguenti a pregressi interventi sull'apparato genitale.

In risalto devono essere messi, perché oltretutto evitabili ■ comunque contenibili, l'eccessivo aumento di peso, con accumulo di grasso a livello dei mesi, e il meteorismo, legati a un'alimentazione eccessiva ■ almeno scorretta, nonché l'applicazione di busti ortopedici.

b) Il prollasso utero-vaginale (allora si parla di meccanismo da trazione) contrariamente a quanto avviene per il peritoneo dello spazio vescico-uterino che si arresta all'istmo, trascina con sé il peritoneo del Douglas che s'insinua fra parete rettale e parete posteriore dell'utero. Anche un semplice rettocele può favorire lo scivolamento del cavo del Douglas, quasi trascinandolo nella sua progressiva discesa.

Completando la classificazione etiopatogenetica di Lenzi, gli e. si possono distinguere in:

e. primitivo	congenito (dove prevale l'abnorme profondità congenita del cavo del Douglas);
	acquisito.

- a *interventi conservativi* (isteropessi, ventrofixazione);
- e. *secondario* a *interventi demolitivi* (laparoisterectomia totale, subtotale, colpoisterectomia);
- a *interventi di plastica vaginale*.
- e. *associato a prolasso utero-vaginale*.

Anatomia patologica

Il sacco erniario, costituito da peritoneo particolarmente sottile e fragile, è distinguibile in una parte facilmente scollabile dalla vagina, dal retto e dall'aponeurosi pelvica, che si trova al di sotto dei legamenti uterosacrali, e in una parte superiore, più aderente, soprattutto in avanti in corrispondenza dell'istmo uterino, che si estende soprattutto lateralmente, fino alle pareti pelviche, a formare gli sfondati latero-rettali dell'ernia del Douglas: la linea di demarcazione fra queste due parti è più o meno netta a seconda delle condizioni dei legamenti uterosacrali. Al davanti del sacco, non raramente, è un piccolo lipoma pre-erniario.

Il tragitto dell'ernia è nel setto rettovaginale, generalmente al di sotto e al di dietro della tunica muscolare della vagina, ma, talora, può passare attraverso questa, dissociandola, e divenire sottomucoso, sempre, però, arrestandosi a livello del piano muscolare perineale, il che spiega come il margine posteriore del polo inferiore dell'ernia non giunga fino all'ostio vulvare, ma si arresti al di sopra, risparmiando 2-3 cm della parete vaginale posteriore.

I legamenti uterosacrali possono essere più o meno conservati, insufficienti o disinseriti dalla cupola vaginale.

I muscoli elevatori dell'ano, soprattutto negli e. da trazione, possono presentare uno stato di ipotrofia di notevole grado, gli esiti in cicatrici fibrose di pregresse lacerazioni e sovente la disinserzione dal centro tendineo; in buone condizioni sono, invece, negli e. da pressione.

La vagina ha parete posteriore ispessita, con mucosa normale relativamente all'età della paziente.

Il retto non viene di solito particolarmente interessato, fuorché in quelle forme miste eccezionali con protrusione contemporanea o alternativa del sacco in avanti, verso la vagina o in dietro, verso il retto stesso, descritte dagli AA. tedeschi.

L'utero subisce solamente modificazioni topografiche: negli e. da pressione è spostato in avanti e spinto contro la parete addominale con scomparsa dell'angolo di antiversione sulla vagina, per il raddrizzamento e la verticalizzazione di questa, mentre, negli e. da trazione, segue la vagina nella sua discesa, cadendo talora in retroflessione.

Sintomatologia e diagnosi

All'anamnesi risulterà trattarsi generalmente di donna fra i 50 e i 60 anni; fra 38 e 70, con un'età media di 56 anni, secondo Read; assai raramente sarà una nullipara (14 su 139 osservazioni, sempre secondo Read) ma, anzi, sarà sovente una pluripara o, comunque, con una storia ostetrica complicata da parti difficili; non raramente sarà già stata sottoposta a interventi ginecologici laparotomici o vaginali.

La sintomatologia subiettiva non è né specifica né costante.

Dolori, che si accentuano con la stazione eretta o sotto sforzo, possono essere localizzati alla pelvi e alle regioni lombari, talora con irradiazione agli arti inferiori.

Disturbi vescicali e rettali, consistenti in pollachiuria, disuria e perfino incontinenza ortostatica e, rispettivamente, stipsi, possono far pensare a un'alterazione della statica pelvica.

Senso di stiramento verso il basso, specialmente nella stazione eretta o dopo affaticamento, è presente quando l'ernia è abitata da visceri addominali.

Ostacolo alla deambulazione si ha quando l'e. fuoriesce dall'ostio vulvare, fino a protrudere fra le cosce.

Ripercussioni sullo stato generale, specialmente sullo stato psichico, possono comparire o accentuarsi soprat-

tutto in un soggetto neurolabile o già provato da uno o più insuccessi operatori.

Solamente i segni obiettivi, rilevati con particolare oculatezza, hanno un effettivo valore.

All'ispezione l'e. *peduncolato* appare come una tumefazione a battaglio di campana con il peduncolo inserito sulla parete vaginale posteriore, in corrispondenza del versante anteriore del cavo del Douglas e non nel punto più declive. L'e. *sessile* appare come una massa più o meno rotondeggiante che discende dal fornice posteriore, spingendo in avanti la parete vaginale posteriore; però, anche quando questa viene a protrudere fuori dai genitali esterni, il suo limite posteriore si trova da 1 a 3 cm al di sopra della commessura vulvare, contrariamente a quanto avviene nel rettocele. In posizione ginecologica si potrebbe avere una riduzione spontanea, per il qual fatto è bene invitare il soggetto a ponzare durante l'esplorazione. Se la tumefazione è voluminosa, si possono osservare le onde peristaltiche del tenue in essa contenuto o la riduzione spontanea con un caratteristico gorgoglio.

La *palpazione* della sacca permette di apprezzare i caratteri del suo contenuto, in genere intestino od omento.

La *percussione* può dare il suono timpanico del contenuto aereo o idro-aereo dell'intestino.

L'*esplorazione* mette in evidenza come una massa occupi la vagina dal fornice posteriore fino a 1-3 cm dalla commessura vulvare posteriore. Sarà difficile apprezzare il collo, spinto in alto dietro la sinfisi, mentre sarà possibile avvertire un evidente « vuoto » nello spessore della fascia pelvica, in corrispondenza del fornice vaginale posteriore.

L'*esame con lo speculum* è difficile a causa dell'estroflexione della parete vaginale posteriore e della verticalizzazione dell'asse vaginale, per il qual fatto è impossibile mettere in luce il fondo vaginale e il collo uterino.

L'*esame combinato vagino-rettale*, che può essere eseguito in decubito supino o, quando esistano dubbi, anche in posizione eretta, è indispensabile. Il dito indice di una mano introdotto nel retto, contrariamente a quanto avviene nel rettocele, non solleva la parete vaginale attraverso la vulva, ma, anzi, resta nettamente separato dal dito indice dell'altra mano introdotto in vagina, per la presenza della massa erniaria, soprattutto se si invita la paziente a ponzare; terminata la manovra si può ascoltare il gorgoglio dell'ernia che si riduce. Qualora il sacco sia disabitato, il dito introdotto nel retto può respingere la vagina, dando l'impressione che si tratti di un semplice rettocele: in questo caso, facendo compiere alla paziente un breve colpo di tosse durante l'esplorazione rettale, si può vedere comparire una nuova massa del tutto indipendente dal rettocele concomitante.

Anche utile è l'*esame combinato con lo speculum associato all'esplorazione rettale*: mentre il dito introdotto nel retto mantiene la parete rettale anteriore (e quella vaginale posteriore) contro il collo uterino, s'introduce lo *speculum* che, successivamente, viene estratto con lentezza, mentre la paziente è invitata a premere. Se esiste un'ernia vaginale del Douglas, la protrusione della vagina inizia immediatamente al di sotto della *portio* e aumenta progressivamente verso il basso, man mano che lo *speculum* viene estratto; se, invece, esiste un rettocele, ritirando lo *speculum* la parete rettale anteriore scende al davanti del dito introdotto nel retto, mentre si forma una protrusione della parete vaginale posteriore; se dette condizioni coesistono, le due salienze vengono a formarsi una di seguito all'altra.

Gli *esami radiologici*, digerente completo, isteropelviografia e ginecopelviografia, sono fondamentali per una diagnosi esatta.

L'esame radiografico con mezzo di contrasto dell'apparato digerente, completato dal clisma opaco, deve essere preceduto da un controllo diretto, perché, qualora il contenuto erniario fosse costituito da un'ansa contenente aria, è possibile sospettare la presenza dell'intestino in caso di e.

Secondo l'esperienza di Lenzi, conviene iniziare l'esame con il clisma opaco per escludere l'esistenza di un rettocele o, qualora le due forme fossero associate, quanto spetta all'uno e all'altro. Infatti, l'aspetto radiologico del rettocele è caratteristico, sia che si presenti come un'estroflexione della parete rettale a larga base che protrude in vagina, sia che si presenti come una sacca pendula con un restringimento a tipo di colletto. Premesso che questi quadri radiografici si ottengono con il riempimento della sola ampolla rettale, si procede oltre, opacizzando le zone sovrastanti del grosso intestino. Si potrà osservare un tratto del sigma disposto a U, con accostamento dei tratti discendente e ascendente a livello del colletto e con slargamento del ginocchio sottostante, nel quale si deposita il bario. Anche la parte più alta del retto può discendere con il tratto più basso del sigma, formando una lunga U, la quale può presentare un certo grado di torsione a livello del colletto, come può chiaramente dimostrare il disegno mucoso. Per escludere, però, la presenza dell'intestino, bisogna eseguire l'esame di tutto il tubo digerente con la somministrazione del bario *per os*; anche le anse mesenteriali presentano un decorso a U, per quanto più corto e con margini e disegno mucoso molto più irregolari e frastagliati. Per maggiore sicurezza, sarà bene eseguire questi esami in stazione eretta e dopo aver invitato la paziente a contrarre ripetutamente il torchio addominale.

L'isteropelvigrafia — naturalmente è necessario che almeno una tuba sia pervia — è meglio venga eseguita con mezzo di contrasto oleoso che, anche iniettato in scarsa quantità, dopo essersi disposto nello scavo pelvico, discende goccia a goccia nel sacco erniario, a paziente in stazione eretta. Così è possibile talora apprezzare l'ampiezza dell'imbuto che immette nella sacca erniaria, la quale appare, in genere, come un'estroflexione a dito di guanto o, talora, come un ovoide di dimensioni variabili, pendente in vagina, dove il liquido di contrasto si dispone a livello. Questo esame permette di dimostrare con certezza e in modo semplice e sicuro la presenza di un e., sia privo di contenuto che abitato; inoltre, qualora in un secondo tempo si esegua un clisma opaco, permette di mettere in evidenza i vari rapporti con il retto e con un eventuale rettocele.

La pneumoginecografia (v.) viene eseguita iniettando in addome 200-500 ml di aria filtrata o di O₂, ponendo la paziente in posizione di Trendelenburg e in decubito prono, per favorire l'accumulo di gas nello scavo pelvico, e, quindi, nella sacca dell'e. Si vedrà la progressiva protrusione dell'e. sempre più radiotrasparente, più o meno rotondeggiante, talora con sepimentazioni da briglie o aderenze con l'intestino o con l'omento, che comunica con lo scavo pelvico attraverso un ampio imbuto. Questo esame presenta però, il grave inconveniente di non mettere bene in evidenza un eventuale rettocele e, comunque, di non permettere la definizione esatta dei rapporti intercorrenti fra l'e. e il rettocele, eventualmente concomitante: in questi casi, se possibile, l'isteropelvigrafia è l'esame di elezione.

La diagnosi differenziale deve essere fatta con le cisti della vagina, le cisti da residui del canale di Malpighi-Gaertner, le pseudocisti da lacerazioni vaginoperineali, le cisti del setto rettovaginale, da imperfetto accollamento del peritoneo primitivo, da endometriosi, o idatidee, i polipi, i fibromi, i lipomi, ma soprattutto con il rettocele, mentre l'errore più comune rimane tuttora il misconoscimento della presenza dell'e.

Complicazioni

Lo strozzamento è possibile, soprattutto in travaglio di parto (Buermann), come anche la rottura per trauma diretto o indiretto, sia che interessi il sacco, senza o con eviscerazione, sia che interessi il solo contenuto. Da tener presente, specialmente in caso d'intervento per via vaginale, l'eventualità di *processi flogistici cronici*, che finiscono per determinare aderenze più o meno tenaci dell'intestino o dell'omento con il sacco peritoneale.

Profilassi

La profilassi consiste essenzialmente nell'eliminazione o almeno nella riduzione di quei fattori che aumentano la pressione endoaddominale, nonché di quelli che indeboliscono il diaframma pelvico di sostegno.

Nella grande maggioranza dei casi, trattandosi di pluripare, con una corretta assistenza alle gravidanze e ai parti, sarà possibile ridurre al minimo le lesioni a carico dell'apparato di sostegno della pelvi.

Da alcuni anni va acquistando importanza anche la profilassi chirurgica dell'e. data la frequenza con la quale esso viene riscontrato in soggetti precedentemente sottoposti a intervento per indicazione ginecologica.

Gli interventi di isteropepsi, ampliando l'ingresso del cavo del Douglas, facilitano la discesa dell'intestino, per cui ad essi bisognerebbe associare la chiusura del cavo del Douglas o la ricostruzione di una parete.

Negli interventi d'isterectomia subtotale o totale addominale, è necessario ancorare il collo uterino o il moncone vaginale ai legamenti rotondi, ai peduncoli annessiali o, eventualmente, dell'infundibolo pelvico, e ai legamenti uterosacrali, quando questi fossero stati resecati dalla loro inserzione, anche suturandoli fra loro o addirittura ocludendo il cavo del Douglas in più strati.

Negli interventi d'isterectomia vaginale bisogna accuratamente riunire sulla linea mediana, in senso anteroposteriore, i monconi dei parametri, dei legamenti rotondi e degli annessi a formare una massiccia parete connettivale, eventualmente fissandola in avanti al peristio della sinfisi pubica.

Negli interventi di colpoperineoplastica, bisogna portare l'incisione della parete vaginale posteriore ben in alto, fino al collo, in modo, non soltanto, da non favorire la comparsa di un e., ma anche da poter curare un e. misconosciuto.

Anche gli interventi di plastica anteriore per cistocele con amputazione del collo e fissazione preistmica dei peduncoli parametrali cervicali, spostando l'utero in avanti, potrebbero favorire la comparsa di un e., per cui sarebbe opportuno associare l'obliterazione del cavo del Douglas.

Terapia

Il trattamento dell'e. è essenzialmente chirurgico e, come una qualunque ernia, richiede l'isolamento e la resezione del sacco, la chiusura della porta erniaria e un'adeguata ricostruzione dei mezzi di sostegno.

L'intervento può essere eseguito per via vaginale, per via addominale, per la via combinata vaginale e addominale e per la via combinata simultanea con due *équipes*.

1. Via vaginale.

a) Scollamento, resezione e legatura del sacco, portando l'incisione vaginale fino al margine posteriore del collo uterino, naturalmente preceduti dalla plastica anteriore, qualora esistesse un cistocele.

b) Sutura dei legamenti uterosacrali con punti in materiale non riassorbibile, dopo averli messi bene in evidenza, tirando sul collo dell'utero in avanti e in alto; non sempre possibile per la loro ipotrofia, bisognerà cercare di sostituire questo stadio mediante la fissazione, con alcuni punti, della parte alta del retto alla cupola vaginale.

c) Ricostruzione della parete posteriore della vagina, suturando la fascia prerettale dagli uterosacrali fino ai muscoli elevatori dell'ano, e colpoperineorrafia, previa escissione del tessuto vaginale esuberante.

2. *Via addominale.*

a) Isolamento ed escissione della tasca peritoneale del Douglas al di sotto dei legamenti uterosacrali.

b) Accorciamento dei legamenti uterosacrali, con punti staccati in materiale non riassorbibile, passanti posteriormente attraverso il peritoneo della parete rettale anteriore e anteriormente attraverso la parete posteriore dell'istmo uterino.

3. *Via combinata vaginale e addominale.*

a) Isolamento, introflessione e sutura ■ borsa di tabacco del sacco per via vaginale, con successiva colpoperineoplastica.

b) Resezione del sacco per via addominale ■ chiusura del cavo del Douglas per raccorciamento dei legamenti uterosacrali.

4. *Via combinata vaginale e addominale contemporanea con doppia équipe.*

a) Evidenziazione dell'e. dall'addome con distacco di eventuali aderenze.

b) Isolamento del sacco peritoneale dal basso.

c) Resezione del sacco e chiusura del cavo del Douglas dall'alto.

d) Sutura della fascia e della vagina dal basso con colpoperineoplastica.

Comunque, con Lenzi, le principali direttrici da seguire nella terapia dell'e. sono le seguenti:

1) negli e. primitivi e secondari non troppo voluminosi, conviene seguire la via vaginale, purché si possano realizzare l'asportazione completa del sacco ■ la ricostruzione di un piano di sostegno solido, mediante avvicinamento dei legamenti uterosacrali;

2) negli e. primitivi ■ secondari voluminosi, è bene seguire la via combinata vagino-addominale;

3) negli e. associati a prollasso uterovaginale, è indicata l'isterectomia vaginale con accurato avvicinamento dei peduncoli ■ asportazione dello sfondato del Douglas;

4) negli e. associati a prollasso in soggetti anziani è più indicata la colpocleisi che, pur mantenendo l'ernia, la preserva da un ulteriore aggravamento;

5) negli e. primitivi e secondari, permettendolo l'attrezzatura dell'ambiente, sarà vantaggiosa la via combinata vagino-addominale contemporanea a doppia équipe.

Però è da tener ben presente che, malgrado le tecniche più recenti e gli accorgimenti più scrupolosi, gli insuccessi sono frequenti ed esasperanti. V. anche: ERNIE.

Bibliografia

- Delannoy E., Gautier R., *C. R. Soc. Franç. Gynec.*, 1954, 24, 337.
 Kaeser O., Iklé F. A., *Atlante delle operazioni ginecologiche*, 1966, Universo, Roma, bibl.
 Lenzi E., *Clin. Obstet. Gynec.*, 1953, 55, 144.
 Lenzi E., *L'ernia vaginale del Douglas o eltrocele*, 1959, Omnia Medica, Pisa.
 Merger J. C., Lévy J. et al., *Bull. Féd. Soc. Gynec. Obstet.*, 1954, 6, 434.
 Ober K. G., Meinrenken H., *Alterazioni topografiche dei genitali*, in Kirschner M., *Trattato di tecnica chirurgica*, 1968, Russo, Roma, bibl.
 Read C. D., *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1951, 62, 743.
 Reich W. J., Nechtow M. J., Keith L., *Clin. Obstet.*, 1961, 9, 1070, bibl.
 Waters E. G., *Clin. Obstet.*, 1961, 4, 186, bibl.

TOMMASO MAGGIORA VERGAÑO

ELLEBORINA: V. DIGITALOIDI.

ELMINTIP. *helminthes*. - I. *helminths*. - T. *Helminthen*. - S. *helminos*.

Sotto la denominazione di elminti, che nei primi tempi di uso del termine comprendeva tutti indistintamente i

metazoi parassiti viventi all'interno di altri organismi, sono oggi raccolti i soli rappresentanti delle classi zoologiche *Trematoda* e *Cestoda* del tipo *Plathelminthes*, *Nematoda* del tipo *Aschelminthes* e gli *Acanthocephala*.

Gli e. sono molto largamente diffusi in natura, sia come numero di specie che di individui. Si può infatti affermare che non esiste animale del gruppo dei vertebrati che non abbia tra i suoi parassiti anche qualche specie di e.; e si hanno ancora moltissime specie di e. parassite di invertebrati ■ pure di piante.

Nonostante le profonde differenze relative a ciascun gruppo (V. TREMATODI; CESTODI; NEMATODI; ACANTOCEFALI), gli e. presentano alcune caratteristiche morfologiche e fisiologiche comuni, in quanto strettamente aderenti alla loro condizione parassitaria. Tutti presentano, ad es., il corpo più o meno perfettamente liscio, sempre privo, salvo quegli stadi larvali che conducono vita libera, di appendici a funzione locomotoria, e provvisto anzi molto spesso di robusti organi di fissazione; sono privi di organi di senso, tranne qualche larva libera, e, salvo i nematodi, presentano gradi diversi di riduzione (trematodi) o completa assenza (cestodi e acantocefali) dell'apparato digerente. Tutti dimostrano un'enorme capacità proliferativa, volta ad ovviare alle ingenti perdite di individui conseguenti alle grandi difficoltà che assai spesso si oppongono al compimento del ciclo, anche se attuantesi con mezzi diversi: incremento vero e proprio della funzione riproduttiva, per cui un solo individuo giunge a deporre annualmente decine di milioni di uova (*Ascaris lumbricoides* 200.000 al giorno per 6 mesi, *Taenia saginata* 100.000.000); ermafroditismo, che, oltre a rendere spesso possibile la riproduzione anche dell'individuo isolato, fa sì che ogni individuo sia doppiamente utilizzato, come maschio e come femmina (tutti i trematodi, meno gli schistosomi; cestodi); intervento di riproduzione asessuata nel corso degli stadi larvali (pedogenesi), per cui da ciascun uovo deposto viene ad originarsi un numero talora ingentissimo di individui (trematodi digenetici, *Multiceps*, *Echinococcus*).

Gli e. presentano cicli biologici di diversa complicazione, fino a gradi estremi richiedenti il passaggio in più ospiti diversi e periodi di vita libera. Appunto in base alle caratteristiche del ciclo, possono essere ripartiti in *monoxeni* ed *eteroxeni*: i primi comprendono quelli che compiono il loro ciclo con l'intervento di un solo ospite, e ciò sia che passino in esso tutta la vita (*A. lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Trichuris trichiura*, etc.), sia che vi trascorrono solo una parte di essa svolgendosi la parte restante in condizioni di vita libera (anchilostomi); i secondi raccolgono invece quelli che necessitano, per il compimento del ciclo, del passaggio in almeno due ospiti diversi: uno albergante la forma, o le forme larvali, ■ che si indica come ospite intermedio, ■ l'altro che ospita la forma adulta, rappresentante, cioè, l'ospite definitivo (trematodi, cestodi, filarie).

Gli e. possono essere sia endoparassiti che ectoparassiti; tutti però sono parassiti obbligati, l'ospite rappresentando per essi il substrato indispensabile ■ insostituibile della loro esistenza. Quanto alla localizzazione degli e. nel corpo dell'ospite essa è molto spesso costante: la maggior parte delle specie si rinvencono infatti sempre nello stesso organo ed in esso soltanto: così, i cestodi adulti si troveranno solo nel tenue, le larve di *Trichinella spiralis* sempre nei muscoli, *T. trichiura* sempre nel crasso, etc.

Non mancano tuttavia i casi di e. capaci di parassitare indifferentemente organi diversi, casi rappresentati soprattutto dalle forme larvali dei cestodi, come dimostrano le possibili diversissime localizzazioni delle idatidi di *Echinococcus granulosus* (V. ECHINOCOCCOSI) e dei cisticerchi di *Taenia solium* (V.

(CISTICERCOSI). Anche gli e. a localizzazione costante possono ritrovarsi talvolta in sede diversa dalla abituale; simili fenomeni di erratismo sono abbastanza frequenti in certe specie, e spesso con conseguenze patologiche di maggior gravità per l'organismo ospite, come, ad es., la localizzazione pancreatica, nel dotto di Wirsung, di *Optisthorchis felineus*, o quella cerebrale di *Paragonimus westermani*, ambedue, per lo più, ad esito letale.

Molti e. presentano gradi assai elevati di specificità parassitaria, sono, cioè, strettamente legati ad un solo ospite o a pochi ospiti di specie affini (stenoxeni): *T. solium* e *T. saginata* sono, ad es., allo stato adulto, esclusive dell'uomo. Molti altri hanno invece specificità ridotta o ridottissima (eurixeni), e possono pertanto parassitare molti ospiti anche di specie lontane; un classico esempio è offerto da *T. spiralis*, specie repertata in un gran numero di mammiferi e fatta attecchire sperimentalmente perfino nel pollo.

La distribuzione geografica degli e. segue strettamente quella degli ospiti, salvo limitazioni dovute a particolari esigenze di qualche stadio del ciclo biologico di alcune specie. Gli e. a sviluppo diretto ■ parassiti per l'intera durata della loro vita saranno cosmopoliti se cosmopolita è il loro ospite; tra i parassiti dell'uomo ciò è quanto per l'appunto si verifica per *A. lumbricoides*, *E. vermicularis*, *T. trichiura*, etc. Per gli e. eteroxeni la distribuzione geografica sarà invece piuttosto legata a quella degli ospiti intermedi, e cioè: larghissima, se non cosmopolita, ove l'ospite intermedio sia cosmopolita o quasi, come avviene per *T. solium* trasmessa dal maiale, o *T. saginata* trasmessa dai bovini, o *Fasciola hepatica* trasmessa da parecchie specie del genere *Limnaea*; più o meno limitata negli altri casi, come prova la distribuzione geografica delle specie del genere *Schistosoma* parassite dell'uomo, che è più ampia per *S. haematobium* ■ *S. mansoni*, grazie alla maggior area di distribuzione rispettivamente dei molluschi dei generi *Bulinus* ■ *Biomphalaria*, limitata invece all'Estremo Oriente, area esclusiva del genere *Oncomelania*, per *S. japonicum*; o quella di *Clonorchis sinensis* legato alla distribuzione del genere *Bulinus*, o di *P. westermani* legato a quella dei generi *Melania* ■ *Semisulcospira*, o infine di *Diphyllbothrium latum*, limitata alle immediate vicinanze di bacini lacustri in quanto dipendente dalla coesistenza nell'ambiente di crostacei del genere *Cyclops* e di pesci di lago, rispettivamente suoi primi ■ secondi ospiti intermedi. Quanto alle eventuali limitazioni della distribuzione in dipendenza di particolari esigenze di un qualche stadio dei parassiti, un classico esempio di esse si ha negli anchilostomi: la distribuzione di *Ancylostoma duodenale* e di *Necator americanus* è infatti legata all'esistenza delle condizioni ecologiche necessarie per lo sviluppo delle uova ■ delle larve libere, e cioè, soprattutto, una temperatura di 25-30 °C e un elevato grado di umidità; tali condizioni si realizzano con facilità nelle regioni tropicali e subtropicali, che appunto rappresentano l'areale tipico delle due specie, mentre si hanno solo temporaneamente e sporadicamente altrove: nel periodo estivo nelle regioni temperate, ■ in ben circoscritti ambienti, quali miniere, fornaci di mattoni, etc., in quelle fredde (v. ANCHILOSTOMIASI).

Gli elminti e l'uomo. - L'importanza degli e. per l'uomo è molto rilevante, sia direttamente per le molte specie che dell'uomo stesso sono parassite ■ talora agenti di malattie gravi se non mortali, sia indirettamente per quelle che, con effetti più o meno gravi, parassitano animali domestici e piante coltivate. Nell'uomo in particolare sono state fino ad oggi repertate oltre 130 specie di e., e si è dimostrata sperimentalmente la possibilità di infestazione da parte di un'altra decina. Molte di queste specie rappresentano indubbiamente solo esempi di parassitismo ac-

cidente, e parecchie altre non hanno in sostanza un reale potere patogeno; se ne ha sempre tuttavia un numero discreto che sono agenti etiologici di parecchie malattie assai spesso di grande importanza, per gravità e diffusione, venendo talora a costituire dei veri problemi sociali; basti ricordare gli anchilostomi, gli schistosomi, gli agenti delle varie distomatosi, epatiche, polmonari e intestinali, le tenie, l'ascaride, l'ossiuo, la trichina, le filarie, etc.

Tutti gli e. parassiti dell'uomo sono endoparassiti. La loro localizzazione può essere quanto mai variata, ogni organo del corpo umano essendo praticamente passibile di infestazione da e.; se ne hanno infatti nel derma, nei muscoli, nei sistemi nervoso e circolatorio, negli apparati respiratorio, urogenitale e digerente, nelle ghiandole annesse di quest'ultimo e perfino nell'osso.

Gli e. pervengono nel corpo dell'uomo sempre allo stadio di uovo o di larva. La via di penetrazione di gran lunga più frequente è quella boccale, via di elezione di tutte le uova e di tutte le larve incistate in possibili alimenti carnei (tenie, botriocefalo, trichina, etc.), o vegetali (*F. hepatica*, *Fasciolopsis buski*), o nell'acqua. Non molto frequente, ma caratteristica e specifica di alcune specie, è la via cutanea, riservata alle larve; queste possono pervenire sulla cute attivamente (anchilostomi, schistosomi) ■ vi giungono trasportate da ospiti intermedi (filarie); la penetrazione delle larve è in ogni caso attiva. La via aerea è invece praticamente trascurabile, nessuno degli e., salvo occasionalmente *Enterobius vermicularis*, utilizzandola come via normale; è tuttavia da ricordare che essa è stata proposta come possibile via d'ingresso per le larve di anchilostomi nelle miniere, essendosi constatata la presenza di larve incistate nel pulviscolo sollevato dalla ventilazione. Possibile, infine, sembra una penetrazione per via intrauterina di certe specie (*S. japonicum*, alcune larve di cestodi, *N. americanus*, *T. spiralis*), essendosene accertati casi, sia naturali che sperimentali, negli animali.

Penetrati nel corpo, gli e. compiono spesso lunghe migrazioni prima di stabilirsi nell'organo di elezione. Tali migrazioni sono quasi sempre rese necessarie dal fatto che il punto di penetrazione è lontano dall'organo di elezione, come, ad es., si verifica per quasi tutti i trematodi, per gli anchilostomi, per le filarie, etc.; talora però si hanno anche quando apparentemente esse non sarebbero necessarie, il parassita trovandosi già all'atto della penetrazione nell'organo di elezione; classico in proposito è il comportamento di *A. lumbricoides*, la cui larva, schiusa dall'uovo nel tenue, abbandona tuttavia quest'organo, per tornarvi a raggiungere lo stadio adulto solo dopo una lunghissima migrazione attraverso molti organi (v. ASCARIDIOSI).

Gli e. fuoriescono normalmente dal corpo dell'ospite solo agli stadi di uovo o di larva; in qualche caso (*A. lumbricoides*, *E. vermicularis*) può tuttavia anche verificarsi una più o meno spontanea uscita di adulti. Come quelle di entrata, anche le vie di uscita dall'ospite sono diverse: la più frequente è la via rettale, seguita da tutti gli e. intestinali o di organi in comunicazione diretta con l'intestino, come il fegato o il pancreas, ma anche da e. con *habitat* in organi in non diretta comunicazione con esso (*S. japonicum*); la via urinaria è riservata agli e. dell'apparato urogenitale (*S. haematobium*); quella aerea ai parassiti polmonari (*P. westermani*); la via cutanea, infine, è usata esclusivamente dagli e. che abbandonano l'ospite allo stadio di larva, sia spontaneamente (*Dracunculus medinensis*), sia con l'intervento di insetti ematofagi (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Loa loa*, *Onchocerca volvulus*).

Le azioni patologiche svolte dagli e. possono essere classificate in 3 categorie principali: azioni sottrattive, azioni meccaniche e azioni tossico-allergiche. Praticamente pre-

senti tutte e tre nella grande maggioranza delle elmintiasi, la loro importanza relativa varia da caso a caso, ora l'una ora l'altra assumendo la parte principale nel determinismo del quadro morboso.

Le azioni sottrattive, o spoliatrici, sono costantemente presenti essendo relative alla presenza stessa di e. che con esse sopperiscono alle loro necessità fisiologiche. Il danno arrecato da questo tipo di azioni varia notevolmente a seconda delle sostanze che vengono sottratte: mentre infatti è di lieve entità, se non insignificante (e ciò anche quando dimensioni e numero dei parassiti potrebbero far pensare il contrario [tenie, ascaridi]), la sottrazione di chilo, quella di specifiche sostanze (ad es. la Vit. B₁₂ da parte di *D. latum*) o di parti di tessuti (anchilostomi, *F. hepatica*, *O. felineus*) è sempre di una certa gravità.

Le azioni meccaniche hanno in comune il fatto di essere dovute alla presenza del parassita come entità fisica; se ne hanno di tipo diverso e precisamente di occlusione, di compressione, traumatiche. Le azioni di occlusione si hanno quando la presenza del parassita ostacola o interrompe il normale flusso di sostanze nel lume dei vari dotti dell'organismo, come dotti biliari (trematodi epatici), dotti pancreatici (*O. felineus*), dotti linfatici (*W. bancrofti*), intestino (*A. lumbricoides*); tutte sono causa di fatti patogeni piuttosto gravi e talora mortali. Le azioni di compressione si hanno quando gli e. vengono a premere, per loro volume e rigidità, sugli organi impedendone la normale funzionalità; saranno evidentemente di tanto maggior gravità quanto più importante per l'economia dell'organismo sia l'organo compresso; con azioni di questo tipo agiscono, per es., le larve dei cestodi (v. CISTICERCOSI; ECHINOCOCOSI). Le azioni traumatiche sono molto frequenti e possono svolgersi sia a carico di tessuti superficiali, come nella penetrazione attiva per via cutanea di larve (anchilostomi, schistosomi), sia di tessuti interni, come nelle lesioni provocate da parti vulneranti degli e. (*T. solium*, anchilostomi), o da migrazioni di larve (*A. lumbricoides*, *T. spiralis*) o di uova (schistosomi); il danno che ne viene all'ospite è in genere di per sé assai lieve, ma può assumere una certa gravità per conseguenti reazioni irritative e infiammatorie (*T. spiralis*).

Le azioni tossico-allergiche si debbono a prodotti del ricambio degli e., o a sostanze liberate dal loro disfacimento, che penetrano in circolo e agiscono quali vere e proprie tossine o allergizzanti; ad azioni tossiche vengono ad es. riferiti i disturbi nervosi che talora accompagnano alcune elmintiasi intestinali (cestodi, *A. lumbricoides*, *E. vermicularis*), mentre di natura allergica sono ad es. le dermatiti da cercarie di schistosomi. La presenza di sostanze tossiche negli e. è stata provata sperimentalmente con l'inoculazione, in animali da laboratorio, di estratti diversi dei parassiti: si è infatti regolarmente verificata l'insorgenza di disturbi di varia entità, talvolta riproduttori i caratteri specifici della rispettiva elmintiasi. Qualche tossina di e. è stata inoltre isolata: così, una teniotossina da cestodi adulti, ed una echinotossina da cisti da echinococco.

All'azione patogena degli e. l'uomo risponde con reazioni cellulari e reazioni umorali.

Le reazioni cellulari possono essere: a tipo infiammatorio, come le neoformazioni connettivo-vascolari che vengono a circondare le cisti di *T. spiralis* o le idatidi di *E. granulosus*; a tipo metaplastico, quale nella distomatosi polmonare da *P. westermanni* la trasformazione dell'epitelio bronchiale da cilindrico a pavimentoso stratificato; a tipo iperplastico, come negli adenomi del fegato nelle distomatosi epatiche, o della vescica nella schistosomiasi vescicale, o del retto nella schistosomiasi intestinale; a tipo neoplastico, come certi carcinomi del fegato dovuti alla

diffusione nel parenchima, per rottura della membrana basale, di adenomi biliari da trematodi, o il cancro della vescica derivato da papillomi da *S. haematobium*. Altra reazione cellulare pressoché costante nelle elmintiasi è l'eosinofilia, con valori dal 5 al 40%.

Quanto alle reazioni umorali, anticorpi di vario genere, in particolare appartenenti alle classi delle IgG e IgA, sono stati messi in evidenza in molte elmintiasi; non si verifica però mai in queste l'insorgenza di una completa immunità acquisita, ma si ha, tutto al più, un'immunità incompleta. In particolare per la schistosomiasi, l'echinococcosi, la trichinosi e la filariosi sono in uso parecchi test immunodiagnostici: intradermoreazioni, fissazione del complemento, agglutinazione, immunofluorescenza, immunodiffusione, precipitazione (*circumoval precipitin test* secondo Oliver-González), *enzyme-linked immunosorbent assay*.

Bibliografia

Cheng T. C., *General Parasitology*, 1973, Academic Press, New York & London.
Watson J. M., *Medical Helminthology*, 1960, Baillière, Tindall & Cox, London.

MARCELLO RICCI

ELMINTICIDI

f. *vermicides*. - i. *helminthicides*. - t. *wurmabtreibende Mittel*. - s. *helminticidas*.

Gli elminticidi sono sostanze disinfestanti ad azione letale per le forme libere degli elminti. In campo medico essi vengono praticamente usati solo nella profilassi dell'anchilostomiasi (v.) per la distruzione delle larve rabditoidi e strongiloidi nelle feci o nei terreni contaminati da queste; a cielo aperto si usano soprattutto calciocianamide, solfato d'ammonio e nitrato di sodio; nelle miniere sono preferiti il Lisolo® 5%, il latte di calce, il solfato ferroso.

Gli e. potrebbero essere anche utilizzati nella lotta contro le schistosomiasi, e precisamente per la distruzione dei miracidi e delle cercarie; il trattamento delle acque a tale scopo, in particolare mediante clorazione, è però sostanzialmente limitato a quelle di uso domestico (bagno). La profilassi delle schistosomiasi (v.) si basa infatti sulla lotta contro i molluschi ospiti intermedi, sia mediante molluschicidi (v. MALACOCIDI) sia con opere (copertura dei canali di irrigazione, diserbo, etc.) che ne modifichino in senso negativo l'ambiente.

MARCELLO RICCI

EMANCIPAZIONE: v. CAPACITÀ CIVILE (III, 646).

EMANGIOMA: v. ANGIOBLASTICI TUMORI (I, 2264).

EMARTRO

f. *hêmarthrose*. - i. *hemarthrosis*. - t. *Hämarthrose*. - s. *hemarthrosis*.

Per emartro s'intende il versamento di sangue in una cavità articolare; se esso è determinato da un'azione violenta in un'articolazione sana prende il nome di e. *traumatico*; viene invece denominato e. *spontaneo* o *patologico* se, indipendentemente da un trauma, si verifica in un'articolazione già sofferente per alterazioni vascolari, o nel corso di turbe della coagulazione quali emofilia, piastrinopenia di varia natura, deficit congeniti dei vari fattori della coagulazione, in special modo del VII e del X (mentre normalmente non si verificano e. nel deficit isolato del fattore V). (V. EMORRAGICHE MALATTIE).

L'emorragia endoarticolare deriva dalla rete capillare, distribuita nelle frange o nei villi della sinoviale, che è

molto più ricca in quella di tipo istiocitario che non in quella fibrosa. Tale rete capillare è distribuita subito sotto lo strato reticoloistocitario e, essendo una delle più sviluppate dell'organismo, giustifica la frequenza degli e.

Il sangue versato in un'articolazione normale non coagula perché si mescola al liquido sinoviale che ha potere anticoagulante per la sua alcalinità (pH 7,4), pari a quella del sangue e, probabilmente, anche per le sue elevate proprietà d'attivazione della fibrinolisi: il fibrinogeno precipita e il sangue coagula solo quando esista un'acidità endoarticolare (pH 6) dovuta, per lo più, a processi settici.

L'e. non è costituito da sangue puro, ma da una quantità minore di globuli rossi (1/4 o 1/5 del normale) e dagli altri componenti della sinovia, la cui secrezione aumenta per lo stimolo indotto dal versamento ematico sulla sinoviale; esso contiene globuli di grasso solo quando esista una frattura endoarticolare.

La presenza di sangue determina nel tessuto istiocitario della sinoviale un'intensa reazione con iperplasia diffusa, più evidente nei villi, dovuta a edema, ad aumento degli istiociti, a migrazione linfatica e alla formazione di noduli perivasali plasmocistocitari (Franceschini); la parte corpuscolata dell'e. viene riassorbita per l'azione emocateretica della sinoviale, che assume colorito ocreo o a chiazze, mentre all'esame istologico gli istiociti appaiono carichi di residui di globuli rossi e di pigmento emosiderinico (fig. 1).

La cartilagine d'incrostazione non risente dell'e. semplice mentre in quello recidivante subisce l'azione delle variazioni di pressione con fenomeni di necrobiosi e di sostituzione connettivale che può insinuarsi anche sotto la cartilagine fino alla spongiosa e che spiega i fenomeni di artrosi secondaria.

Nell'e. emofilico l'iperplasia da emocateresi della sinoviale determina la formazione di un vero tessuto granulomatoso, mentre la cartilagine d'incrostazione subisce processi degenerativi, causa di fenomeni artrosici e, spesso, di anchilosi.

L'e. traumatico può istituirsi per traumi sia diretti (contusioni) che indiretti (distorsioni, lussazioni, lesioni endoarticolari). A differenza dell'idrartro postraumatico, che compare tardivamente, l'e. ha insorgenza immediata e rapida, specie nelle articolazioni ad ampia motilità (ginocchio, gomito, etc.).

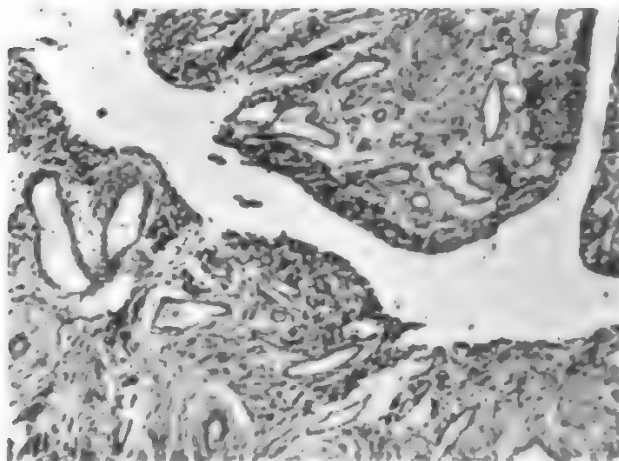


Fig. 1. Aspetto istologico della sinoviale nell'e. emofilico, con accumuli emosiderinici nello strato istiocitario dei villi sinoviali. (Ist. Ortop. Rizzoli, Bologna).



Fig. 2. Aspetto radiografico dell'e. emofilico del ginocchio, con opacità della sinoviale e irregolarità delle volute femorali. (Ist. Ortop. Rizzoli, Bologna).

La sintomatologia dell'e. è data da tumefazione con aumento della circonferenza dell'arto a livello dell'articolazione lesa, da lieve aumento della temperatura locale per vasodilatazione, da tensione elastica, da fluttuazione e da modico dolore in corrispondenza degli sfondati della sinoviale, mentre la motilità, attiva e passiva, appare più o meno limitata.

Quando l'e. pone in tensione notevole la capsula, i dolori sono molto intensi ed esso può accompagnarsi a stato subfebbrile da riassorbimento. La morfologia dell'articolazione si modifica assumendo nei diversi segmenti caratteri particolari (ballottamento della rotula, scomparsa delle fossette pararticolari, etc.).

L'e. può essere confuso con l'idrartro e, eccezionalmente, col piartro, che però presenta di norma tutto il corteo sintomatologico dell'infiammazione acuta o cronica. La borsite pararticolare, specie del ginocchio o del gomito, può simulare in un primo tempo l'e., ma si distingue perché è extrarticolare, è più localizzata, non tende gli sfondati della sinoviale ed è più spesso accompagnata da ecchimosi.

La diagnosi di certezza viene fatta mediante puntura evacuativa di uno sfondato della sinoviale. L'artrocentesi, negli e. recenti, può dare esito anche a notevoli quantità di liquido (150-200 ml) il cui aspetto varia da quello proprio del sangue puro alla xantocromia a seconda dell'intervallo dal trauma. Nelle fratture endoarticolari, alla superficie del sangue aspirato, galleggiano bollicine di grasso midollare.

L'e. può essere sintomatico di lesioni localizzate para-endoarticolari, che vanno dalle lesioni capsulolegamentose alle fratture parcellari; esso recidiva più facilmente nelle lesioni endoarticolari.

Può d'altro canto costituire un sintomo di emopatie (sindromi emofiliche, piastrinopenie, deficit dei fattori del complesso protrombinico, presenza di anticoagulanti patologici circolanti, etc.) o di avitaminosi (scorbuto); colpisce,

allora, più articolazioni ed è accompagnato dagli altri segni della malattia determinante.

In presenza di ogni e. è consigliabile eseguire un radiogramma per escludere lesioni ossee concomitanti; si dimostrerà così una diffusa opacità articolare (specie negli e. emofilici, per depositi emosiderinici), un ampliamento della rima articolare da sovradistensione, etc. (fig. 2).

Il trattamento consiste nell'artrocentesi e immobilizzazione gessata (10-15 giorni) per impedire, con l'assoluto riposo articolare, la recidiva dell'e. All'immobilizzazione deve seguire una prudente fisioterapia, ad esclusione del massaggio in zona articolare poiché questo favorisce il ripetersi del versamento ematico o di un idrartro secondario. Quando l'e. è sintomatico di un'emopatia o di altra malattia, il trattamento locale va associato a quello generale (terapia trasfusionale in relazione al fattore della coagulazione mancante, vitamine PP, C, etc.).

In particolare, in caso di emofilia, è indicata la terapia chirurgica sotto forma di precoci sinoviectomie: tale intervento, allo stesso tempo profilattico e terapeutico, mira a evitare il recidivare dell'emorragia nella stessa articolazione agendo, convergentemente, in due direzioni: da un canto rimuovendo un tessuto enormemente vascolarizzato e sanguinante, qual è la sinoviale alterata dal ripetersi di numerosi e., d'altro canto riducendo l'esaltata proprietà d'attivazione della fibrinolisi caratteristica della « sinoviale emofilica in stadio ipertrofico-angiomatoso » (Storti).

V. anche: EMOFILIA.

Bibliografia

- Boni M., Cecilian L., *Artropatia emofilica, II. La sinoviectomia del ginocchio*, in LVII Congresso S.I.O.T., Bologna, ott. 1972.
De Nicola P., *Coagulazione e trombosi*, 1971, PFM, Roma.
Franceschini P., *Fisiopatologia delle articolazioni*, 1943, Sansoni, Firenze.
Mason D. Y., Ingram G. I. C., *Aggiorn. Emat.*, 1971, 2, 218.
Policard A., *Physiologie générale des articulations à l'état normal et pathologique*, 1936, Masson, Paris.
Samama M., Prost R. J., *Maladies du complexe prothrombinique*, in *Encyclopédie Médicochirurgicale, Sang*, 13021 C 10, Ed. Techniques, Paris.
Serafini U., *Nuovi orientamenti di medicina interna*, 1972, UTET, Torino.
Storti E., Ascari E. et al., *Artropatia emofilica. I. Base anatomica e fisiopatologica dell'emartro emofilico, e suo trattamento con particolare riguardo alla sinoviectomia*, in LVII Congresso S.I.O.T., Bologna, ott. 1972.

CARLO PAIS E FRANCO GISELLINI

EMATEMESI

f. *hématéme*. - i. *hematemesis*. - t. *Hämatemesis*; *Blutbrechen*. - s. *hematemesis*.

Definizione

Col termine ematemesi si indica l'espulsione, con il meccanismo del vomito, di sangue raccolto nella cavità gastrica.

L'e. è un sintomo precoce di lesioni prevalentemente esofagee, gastriche e/o duodenali.

Etiologia

L'e. è il più delle volte dovuta a lesioni di interesse chirurgico. Esistono però casi in cui l'emorragia è manifestazione di una patologia di pertinenza medica. Pur non essendo facile presentare un elenco completo delle cause di e., cercheremo di indicarne le più frequenti.

Ematemesi da lesioni intrinseche dell'apparato digerente

1) *Lesioni primitive dell'orofaringe*: traumatiche (lesioni del *clivus*, emotimpano con svuotamento attraverso la tromba di Eustachio), neoplastiche, discrasiche. Il sangue in questi casi viene ingerito e successivamente vomitato.

2) *Lesioni primitive dell'esofago e del tratto gastroduodenale*. Per quanto riguarda l'esofago le cause più frequenti di emorragia sono: rottura di varici esofagee (5-15%), esofagite peptica, ulcera di Barret; tumori benigni e maligni in stadio avanzato; sindrome di Mallory-Weiss (lacerazioni cardioesofagee da ripetuti conati di vomito di qualunque origine). L'ulcera peptica acuta e cronica nelle sue localizzazioni gastrica e duodenale costituisce la causa più frequente di e.; altre cause sono le ulcere peptiche postoperatorie e le emorragie postanastomotiche successive a resezione gastrica, dovute a difetto di emostasi. Da ricordare anche le cosiddette gastriti emorragiche (*red stomach, estomac vasculaire pulsatile*) a patogenesi ignota.

Cause più rare sono le ernie paraesofagee, il prolasso della mucosa antrale in duodeno (Matronola), i diverticoli, i tumori benigni e maligni del duodeno e della papilla, i traumi, i corpi estranei, le malformazioni vascolari, i processi infettivi specifici.

3) *Lesioni di vicinanza o di organi annessi al tubo digerente*: eventi patologici periesofagei cui consegue una comunicazione anomala tra il lume esofageo e le formazioni anatomiche contigue (aneurismi aortici, mediastiniti, linfadeniti, carcinomi bronchiali). A livello gastrico emorragie di questo genere si possono avere per tumori maligni del pancreas, in particolari forme di necrosi emorragica (emopancreatrorragia di Levrat); come conseguenza dell'erosione di vasi di una pseudocisti a contatto con la mucosa gastrica.

Ricordiamo infine le emoblie di origine intra- ed extraepatica, e una forma particolare di e. legata ad un processo appendicite acuto (cosiddetto « vomito negro appendicolare » di Dieulafoy).

Ematemesi da cause extradigestive

E. può insorgere in corso di alcune malattie degli organi ematopoietici e del sangue, quali *policitemia rubra*, leucemie, mieloma multiplo; anemia perniziosa, porpore trombocitopeniche, porpora di Schönlein-Henoch, emofilia, ipoprotrombinemia, ipofibrinogenemia. È raro riscontrare e. in corso di amiloidosi e di uremia, di sarcoidosi e di sepsi come anche in alcune cardiopatie e in stati di shock. Ancora più raro ne è il riscontro in alcuni casi di amenorrea, con significato vicariante.

Sintomatologia

Il sangue emesso con il vomito è rutilante e fluido quando l'emorragia è improvvisa ed abbondante. In tale caso l'espulsione è immediata, avviene cioè prima che il succo gastrico abbia modo di modificare la struttura e quindi l'aspetto del sangue. In genere però l'emorragia è modesta e il sangue si raccoglie progressivamente nella cavità gastrica: l'ac. cloridrico trasformando l'emoglobina in ematina fa assumere al contenuto gastrico un colore bruno (*fondo di caffè*). La quantità di sangue vomitato è assai variabile. Accanto ad e. imponenti che in breve tempo riducono il malato in grave stato di shock si hanno piccole emorragie che si manifestano con il vomito di piccoli coaguli di sangue assieme ad altro materiale. Risulta difficile la precisa valutazione della quantità di sangue perso nel corso di una e.; ciò perché con il sangue viene sempre espulso succo gastrico assieme ad alimenti solidi e liquidi precedentemente ingeriti. Oltre a ciò va detto che non tutto il sangue che si raccoglie nello stomaco viene emesso col vomito: una parte, oltrepassato il piloro, viene emessa con le feci sotto forma di melena (v.).

In caso di e. da emorragia massiva e improvvisa, mentre si instaura, come si è detto, un grave stato di shock (v.), i sintomi digestivi si limitano a un senso di pienezza ga-

strica e di nausea, che precedono il vomito.

Se l'emorragia si arresta e si provvede a reintegrare il sangue perso con trasfusioni o con succedanei del sangue stesso, il paziente si riprende in modo anche rapido.

In taluni casi l'e. non è imponente, ma si ripete con frequenza tale da determinare nel malato uno stato anemico cronico che può giungere sino all'aplasia midollare.

Diagnosi

Il medico di fronte ad un paziente con emorragia dal cavo orale deve in primo luogo stabilire la natura dell'emorragia stessa. Questa, come sappiamo, può essere caratterizzata dall'emissione di sangue rosso-vivo o nerastro. Quando il sangue è rosso-vivo sorge il problema se l'emorragia origini dal tubo gastroenterico o dalle vie respiratorie; in questo secondo caso si parla di emottisi (v.): il sangue viene espulso con colpi di tosse, è schiumoso, aerato, spesso misto a materiale bronchiale.

Quando il sangue emesso è scuro, la diagnosi di e. è più sicura anche se può accadere che nel corso di un'emottisi il sangue proveniente dalle vie aeree sia deglutito e successivamente vomitato, modificato nell'aspetto a seguito della permanenza nella cavità gastrica. Un esame attento dei fatti, unito ad un'accurata anamnesi del paziente, consentirà in ogni caso di precisare la diagnosi.

Prognosi

Bisogna distinguere le e. gravi dalle medie e piccole.

Nelle e. gravi quelle fulminanti sono eccezionali e l'indice di mortalità è difficilmente precisabile. Lambling e coll. (1957) segnalano solo 7 morti su 254 casi; Hillemand e Monnerot (1957) riportano nelle loro casistiche una mortalità che oscilla tra il 2 e il 7%. De Blasi e Rubino indicano invece, in caso di e. gravi, una mortalità dell'1-2%. Importante per la prognosi è anche l'età; la mortalità più alta si ha dopo i 40 anni, forse per le alterazioni vasali esistenti.

Salvo poche riserve, la prognosi è nettamente migliore nelle e. di piccola e media entità.

Terapia

Per quanto concerne la terapia immediata sintomatica e la terapia causale si rimanda alla voce GASTROINTESTINALI EMORRAGIE e alle altre relative alle varie patologie responsabili delle e.

RED.

EMATOCELE

F. *hématocele*. - I. *hematocele*. - T. *Hämatozele*. - S. *hematocele*.

Definizione

L'ematocele (Nélaton) è una raccolta saccata di sangue in cavità peritoneale.

Etiopatogenesi

A seconda dell'origine l'e. viene diviso in *gravidico* e *non gravidico*. L'e. *non gravidico*, indubbiamente molto raro, riconosce varie cause: può formarsi per emorragia proveniente dall'ovaio, quando, nello scoppio di un follicolo, si ulceri un vaso anomalo o vi sia abnorme congestione dei vasi perifollicolari; da rottura di una ciste follicolare o luteinica; da tumori ovarici solidi, cistici o endometrioidi. L'emorragia, causa di e. *non gravidico*, può provenire dalla *tuba* per un'ematosalpinge o un'endometriosi tubarica; per qualche forma speciale di salpingite (pachisalpingite emorragica di Bazy) o per turbe circolatorie mestruali, causa di emorragia tubarica, cui può seguire

reflusso tuboperitoneale per anomalie del peristaltismo tubarico. La *torsione degli annessi* può essere un'altra rarissima causa di e. *non gravidico*; infine il distacco di aderenze periannessiali o perimetritiche (ad es., dopo tentativi violenti di riduzione di utero in retroflessione fissa); perforazioni uterine da raschiamento; fibromiomi uterini sottosierosi torti sul peduncolo o con fenomeni di flebite erosiva dei vasi, talora di notevole calibro, che li irrorano.

L'e. *gravidico* è molto più frequente (la quasi totalità dei casi): la causa ne è la gravidanza ectopica, sia essa ovarica o tubarica.

Nella gravidanza ovarica, l'uovo, annidato sulla superficie dell'ovaio, va incontro ad uno scollamento precoce con susseguenti emorragie ed e.

Nella gravidanza tubarica (v. GRAVIDANZA EXTRAUTERINA) che s'interrompe, sia col meccanismo dell'aborto tubarico (e quindi emorragia intratubarica, fuoriuscita di sangue dal padiglione della tuba), sia con quello della rottura della parete tubarica ad opera dell'azione erosiva dei villi, specialmente se l'annidamento dell'uovo avviene nella sua porzione istmica o interstiziale, il sangue si raccoglie nel peritoneo pelvico, e si forma l'e. È bene ricordare però che nel caso della rottura tubarica è di gran lunga più frequente un'emorragia violenta, con conseguente allargamento peritoneale, piuttosto che un e.

Anatomia patologica

Il sangue, nella quantità media di 200-400 ml, si viene a raccogliere in genere per emorragie successive, nello spazio del Douglas, dove la tuba gravida, aumentata di peso, è prolapsata; l'e. che così si formerà sarà quindi *retro-uterino* (fig. 1). Solo quando, per fatti infiammatori progressi, la tuba è mantenuta in alto o di lato, o l'utero è retroverso, si possono avere l'e. *antiuterino*, l'e. *periuterino* (inglobante l'utero) o *lateropelvico* (in genere non grosso, che ingloba gli annessi).

Alla delimitazione della massa sanguigna concorrono: la parete posteriore dell'utero, i legamenti larghi, rara-

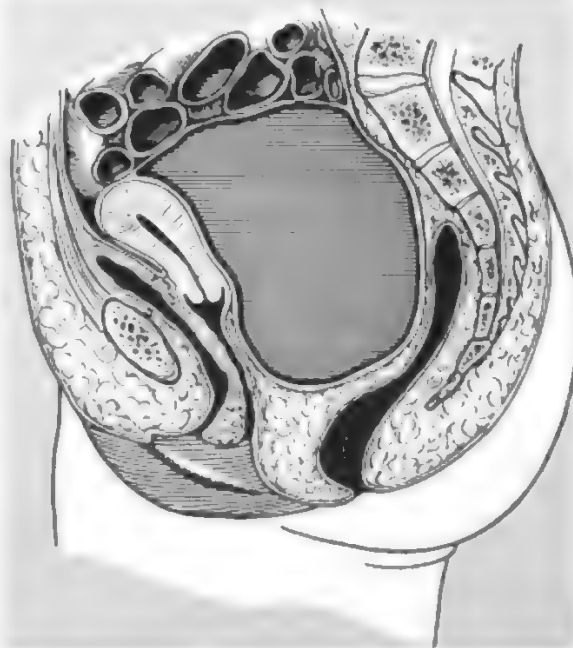


Fig. 1. Disegno schematico di e. retrouterino.

mente la vescica, l'omento e l'intestino; alla periferia della raccolta ematica si forma una *membrana fibrinosa*, quasi sicuramente dovuta ad un fatto reattivo del peritoneo viscerale, con formazione di un essudato plastico tendente all'organizzazione (peritonite plastica). Se l'organizzazione di questa membrana, dal colore classicamente definito di *foglia morta*, è tale da isolare completamente l'e. dai visceri circostanti, esso prende, appunto, il nome di *solitario*, differenziandosi così dall'e. *diffuso* (più frequente), al cui incapsulamento, cioè, concorrono i vari visceri.

Alla sezione dell'e., all'interno della capsula fibrinosa, il sangue può apparire scuro, denso, piceo, vischioso o in differenti stadi di organizzazione fibrinoide; saranno riconoscibili vari strati sanguigni sovrapposti quando gli episodi emorragici si siano susseguiti nel tempo.

È chiaro che tutto questo non si troverà in un e. di origine recente, in cui la raccolta non ha avuto il tempo di organizzarsi, e i cui limiti, perciò, non saranno ancora molto netti. Col tempo l'e., lasciato a sé, può acquistare durezza lignea o mostrare addirittura tendenza alla calcificazione; raramente, e se di piccolo volume, se ne può avere la guarigione per riassorbimento. Frequentemente, attraverso le aderenze con l'intestino, con la tuba, o per via ematica, possono avvenire l'inquinamento batterico e la suppurazione o la putrefazione dell'e., con tutte le conseguenze cliniche che ci si possono attendere (febbre alta, dolori violenti, episodi setticemici, etc.) e successivo drenaggio nella vescica (raro) o nel retto (più frequente) della raccolta purulenta.

Sintomatologia

Man mano che si forma l'e., i sintomi dell'emorragia che ne è stata l'origine vanno scomparendo, mentre compaiono quelli della peritonite plastica. Nel periodo d'incistamento, perciò, si hanno dolori, nausea e modesti rialzi febbrili; ad e. incistato, dolori a tipo nevralgico, sintomi vescicali e rettali da compressione (disuria, stipsi, tenesmo rettale); a volte nevralgie sciatiche e crurali, per compressione del plesso sacrale e lombare.

In caso di suppurazione o putrefazione dell'e., rialzi febbrili notevoli, accentuazione di tutta la sintomatologia locale e diarrea fetida (drenaggio della raccolta nel retto), o urine miste a sangue e pus (drenaggio in vescica). Lo svuotarsi completo della raccolta purulenta porta immediato miglioramento del quadro clinico; il drenaggio incompleto si accompagna invece ad un andamento setticemico con scadimento sempre più notevole delle condizioni generali della paziente.

Diagnosi

Si fonda sull'anamnesi, che quasi sempre chiaramente orienta verso un episodio gravidico extrauterino; sulla sintomatologia soggettiva; sul reperto dell'esplorazione vaginale e rettale, con cui si apprezzerà quasi sempre il Douglas occupato da una massa che deprime il fornice vaginale posteriore, di consistenza da molle-elastica a duro-elastica, mentre l'utero è in antiflessione spiccata.

La diagnosi differenziale sarà da porsi con un fibroma sottosieroso della parete posteriore dell'utero, con una ciste intralegamentosa, con una retroversione fissa, con una pelviperitonite, un piosalpinge, una ciste ovarica suppurata e aderente, un tumore torto sul peduncolo. Evidentemente, un'anamnesi poco chiara o incompleta renderà molto più difficile il problema diagnostico. Potranno essere di aiuto: la puntura esplorativa del Douglas, la velocità di sedimentazione (aumentata), la presenza di urobilina nelle urine, la leucocitosi (modesta, tranne in caso di e. suppurato).

Terapia

Tranne che nei piccoli e., in via di riassorbimento, in cui questo processo di guarigione spontanea può essere aiutato col riposo assoluto, lavande vaginali calde, etc., la terapia, di norma, è operatoria. E ciò per la lentezza dell'eventuale processo di riassorbimento, per i disturbi causati dalla compressione degli organi pelvici, per la minaccia d'infezione, per la possibilità di una ripresa drammatica dell'emorragia, il cui focolaio è meglio controllare.

La colpolomia (v.) ha, oggi, valore terapeutico solo nell'e. suppurato. Senza dubbio sono da preferire la via laparatomica, che permette l'ablazione della tuba (o comunque, nei rari casi in cui l'e. non deriva da gravidanza tubarica, di dominare la fonte dell'emorragia) e il più completo svuotamento della raccolta. Se le aderenze con i visceri sono multiple e tenaci, tolta la maggior parte dei coaguli, si può lasciare *in situ* quella parte della parete dell'e. per asportare la quale si correrebbe il pericolo di decorticare estesamente i visceri, e i cui residui membranosi verranno poi facilmente riassorbiti.

V. anche: GRAVIDANZA EXTRAUTERINA.

Bibliografia

- Botella Lluís J., *Trattato di ginecologia*, 1969, Leonardo Sci., Roma.
 Clivio I., *Trattato di ginecologia*, 1945, Vallardi, Milano.
 Davis C. H., *Gynecology and Obstetrics*, 1949, Prior, Hagerstown.
 De Lee J. B., Greenhill J. P., *Principles and Practice of Obstetrics*, 1947, Saunders, Philadelphia.
 Te Linde R. W., *Operative Gynecology*, 1946, Lippincott, London.

EMANUELE LAURICELLA

EMATOCHEZIA

[composto modernamente di *emato-*, cfr. gr. *hāima*, genitivo *hāimatos*, e 'sangue' del gr. *chēzo* 'defecare'].

S'intende per ematochezia l'emissione, attraverso l'ano, di sangue rosso vivo solo o con feci. Si tratta di un sintomo che può essere presente in tutte o quasi tutte le affezioni del tubo gastroenterico; contrariamente a quanto si ritiene correntemente l'e. non è sempre espressione di una emorragia del tratto distale dell'intestino. Non vi è dubbio infatti che il colore del sangue dipenda, oltre che dal livello in cui ha avuto luogo l'emorragia, anche dal tempo in cui il sangue è rimasto nell'intestino; nel caso di emorragie massive gastriche o duodenali, a causa della ipercines intestinale conseguente, il sangue può essere eliminato così rapidamente da apparire inalterato nelle feci, con le stesse caratteristiche, cioè, con cui si presenta ad es. nelle emorragie per rottura di emorroidi o per cancro del retto o infine nel caso di colite ulcerosa.

Il riconoscimento della causa di questa forma di emorragia sarà facilitato dai dati anamnestici e, nel corso della emorragia stessa, dai dati dell'esame obiettivo o da quelli di altri esami radiologici o endoscopici.

V. GASTROINTESTINALI EMORRAGIE.

RED.

EMATOCOLPO E EMATOMETRA

F. *hēmatocolpos*. - I. *hematocolpos*. - T. *Hāmatokolpos*. - S. *hematocolpos*; F. *hēmatomètre*. - I. *hematometra*. - T. *Hāmatometra*. - S. *hematometra*.

Raccolta di sangue nella vagina (*ematocolpo*) e nella cavità uterina (*ematometra*), per impossibilità dello stesso di defluire all'esterno. In alcuni casi possono essere presenti nello stesso soggetto ambedue i quadri clinici con interessamento o meno delle salpingi (*ematosalpinge*).

Le cause possono essere di natura congenita o acquisita.

Cause congenite. - La più frequente è rappresentata dall'imperforazione dell'imene; altre cause sono da ricercare in alterazioni congenite della vagina (sepimenti vaginali trasversali, atresie vaginali più o meno estese, etc.), o del collo dell'utero (atresie congenite).

Cause acquisite. - Molto frequentemente legate a lesioni per parti distocici e strumentali pregressi, per traumi, per interventi terapeutici (ad es., da applicazione di radium in vagina e nel canale cervicale). Tali lesioni possono trovarsi a diversa altezza della vagina, sotto forma di cingoli anulari più o meno ristretti o sotto forma di diaframmi completi più o meno spessi. Queste formazioni rendono il canale vaginale stenotico, fino all'atresia. A carico del collo dell'utero (per le stesse cause già messe in evidenza per le lesioni vaginali) possono aversi: stenosi del canale cervicale, conglutinazioni, stiramenti e imbrigliamenti della *portio*.

Nelle forme da lesione congenita della vagina o della *portio*, la sintomatologia si fa evidente all'epoca della pubertà. Nelle forme da lesione acquisita, invece, si manifesta a distanza varia dall'epoca del trauma, quando cioè si siano instaurate le condizioni del mancato deflusso del sangue.

In ogni caso si ha la comparsa o la ricomparsa del corteo sintomatologico che accompagna il flusso mestruale (nelle giovanette associato alla messa in evidenza dei caratteri sessuali secondari), senza che contemporaneamente si verifichi la comparsa del flusso stesso.

La raccolta ematica, vaginale o uterina, soprattutto quest'ultima, può riassorbirsi di volta in volta; più frequentemente, però, tende ad aumentare di mestruazione in mestruazione, così da richiamare ad un certo punto l'attenzione per i disturbi gravi che può provocare. Tali disturbi compaiono periodicamente, con tendenza ad aggravarsi nei successivi cicli.

L'ematocolpo secondario ad imperforazione dell'imene è di diagnosi abbastanza facile. L'ispezione evidenzia l'impervietà e una distensione dell'imene che assume in questi casi un colore rosso-violaceo, lasciando trasparire la raccolta ematica retrostante. L'esplorazione rettale evidenzia in vagina una tumescenza tondeggiante, vagamente fluttuante, elastica, associata ad uno spostamento e ad un aumento dell'utero, se vi è ematometra, e delle salpingi se vi è ematosalpinge.

Nei casi di atresia vaginale, congenita o acquisita, la distensione vaginale varia da caso a caso, in rapporto all'altezza a cui si trova la causa dell'occlusione del lume vaginale. Nelle ostruzioni alte della vagina la distensione è soprattutto determinata dalla contemporanea presenza di ematometra.

L'ematometra, senza contemporaneo ematocolpo, può essere diagnosticato tenendo conto dell'anamnesi, delle condizioni della *portio*, dell'aumento e della consistenza molliccia, elastica, del corpo dell'utero, più o meno disteso dalla raccolta ematica; il viscere può essere molto dolente. La diagnosi può essere difficile quando vi siano ematocolpo ed ematometra, contemporanei o isolati, in una vagina o in un corno uterino, in casi di malformazioni congenite dell'apparato genitale con vagina duplice o utero bicorni, o in cui vi sia atresia o di una vagina o di un corno uterino.

Infine, conviene ancora ricordare la possibilità, abbastanza frequente, della compartecipazione delle salpingi con formazione di un ematosalpinge.

L'indirizzo terapeutico deve cercare, non solo di svuotare la raccolta ematica, ma anche di creare la possibilità di un deflusso regolare e continuo.

Lo svuotamento deve essere effettuato in ambiente di

perfetta asepsi, per la facilità di inquinamento del sangue, rimasto per un certo tempo raccolto in cavità.

Per l'imene imperforato si procede all'incisione e all'escissione di un lembo centrale, avendo poi la precauzione di orlare il contorno, riformando così un ostio imenale simile a quello fisiologico. I sepimenti vaginali, congeniti o acquisiti, le atresie vaginali e cervicali, gli imbrigliamenti cervicali, richiedono sempre un intervento chirurgico, dopo lo svuotamento, così da rendere permanente le possibilità di deflusso. Questo intervento può essere limitato al semplice sbrigliamento ed escissione dei cingoli o dei sepimenti congeniti o cicatriziali; in casi più complessi, quando la vagina sia occlusa per sepimenti piuttosto spessi, è necessario, prima dell'intervento, rendersi conto della esatta posizione della vescica, dell'uretra e del retto e quindi scavare, dissociando i tessuti, fino a formare un vero e proprio canale fra vescica e uretra da un lato e retto dall'altro.

Nei casi di estesa atresia o di assenza della vagina, la terapia strettamente rivolta all'ematocolpo è naturalmente secondaria alle necessità di una terapia volta all'imperfezione primitiva. Lo stesso dicasi per le raccolte legate a chiusura di una vagina duplice o di un corno uterino atresico.

Le atresie acquisite e le conglutinazioni del collo non presentano generalmente spiccate difficoltà nella loro risoluzione; occorre tuttavia tenere sempre conto del trofismo dei tessuti e dello stato di sclerosi più o meno accentuata, e quindi della rigidità dei tessuti stessi, che può rendere difficile la dilatazione del canale cervicale.

V. anche: VAGINA; VULVA.

Bibliografia

- Botella Luisa J., *Trattato di ginecologia*, 1969, Leonardo Sci., Roma.
- Capraro V. J., *Clin. Ostet. Ginec.*, 1973, 3, 603.
- Clivio I., *Trattato di ginecologia*, 1950, Vallardi, Milano.
- Cotte G., *Troubles fonctionnelles de l'appareil génital de la femme*, 1949, Masson, Paris.
- Douglas R. G., Stromme W. B., *Operative Obstetrics*, 1965, 2 ed., Appleton-Century-Crofts, New York.
- Mangiagalli L., *Trattato di ginecologia*, 1930, Vallardi, Milano.

EUGENIO MAURIZIO*

EMATOCRITO

F. hématocrite. - *1. hematocrit.* - *T. Hämatokrit.* - *s. hematocrito.*

È uno strumento che permette di determinare la quantità relativa di plasma e di cellule presente nel sangue. Nel linguaggio comune il termine viene usato più spesso come sinonimo di tasso o valore di ematocrito, per indicare il volume occupato dai globuli rossi in un dato volume di sangue, o si esprime usualmente come volume dei globuli rossi per 100 ml di sangue.

Il principio su cui si basano i metodi per calcolare il volume percentuale dei globuli rossi è quello di determinare, nel sangue reso incoagulabile, la separazione della fase liquida da quella solida: ciò è possibile già con la semplice sedimentazione, ma la separazione è più rapida e completa se si sottopone il sangue a centrifugazione. A tale scopo il sangue viene posto in tubicini di vetro graduati (detti *c.*): a centrifugazione avvenuta l'altezza della colonna dei globuli rossi rapportata a quella del sangue *in toto* esprime il valore di *c.*

Recentemente l'introduzione in campo ematologico di strumenti elettronici ha permesso di ottenere dei dati pertinenti al volume proporzionale occupato dai globuli rossi con metodiche differenti da quelle basate sulla centrifugazione del sangue. L'opportunità di considerare questi valori comparabili a quelli forniti dagli *c.* è tuttora

discussa, ma nel linguaggio comune la dizione «e.» si applica già indiscriminatamente a tutti i metodi attualmente in uso. Wintrobe suggerisce di denominare più propriamente «volume dei globuli rossi ammassati» (dizione anglosassone: *volume of packed red cells*, in sigla: VPRC) il valore di e. ottenuto con metodi basati sulla centrifugazione.

I primi rudimentali e. furono progettati verso la fine del secolo scorso (Hedin, 1890; Daland, 1891): attualmente s'impiega ancora l'e. di Wintrobe (1929), anche se vengono sempre più largamente usati e. capillari (microematocriti), entrati nella pratica ematologica a partire dall'inizio degli anni cinquanta.

L'e. di Wintrobe è costituito da un tubicino di vetro (altezza: 110 mm, diametro interno: 2,5-3 mm) calibrato in mm sino a 100: può contenere ca. 1 ml di sangue. Questo, prelevato dalle vene e reso incoagulabile con sostanze che non determinino alterazioni osmotiche degli eritrociti (in genere eparina), viene introdotto nell'e. sino al segno 100 per mezzo di una pipetta capillare: si tappa quindi il tubicino con un coperchietto di caucciù e lo si pone in centrifuga. Scopo della centrifugazione è di ottenere il completo ammassamento delle cellule sul fondo dell'e.

Il grado di ammassamento dipende dalla forza cui sono soggette le cellule nella centrifuga (forza centrifuga relativa), che è funzione del raggio di centrifugazione (da intendere come distanza del centro dell'asse di rotazione dal fondo dell'e.), della velocità (in g./min) e della durata della centrifugazione. Il valore di e. pertanto varia al variare della forza centrifuga relativa: Wintrobe considera ottimale una forza di 2264 g (3000 g./min per un raggio di 22,5 cm) applicata per 30 min. A centrifugazione avvenuta il volume percentuale di globuli rossi, corrispondente all'altezza della colonna di eritrociti, si può leggere direttamente sull'apposita scala segnata sull'e. In realtà il valore riscontrato è leggermente superiore a quello effettivo perché una certa quantità di plasma rimane intrappolata nella colonna di eritrociti. Si è calcolato con vari metodi (aggiunta al sangue di particolari coloranti o di albumina marcata con ^{125}I) che la quota plasmatica può variare, a seconda del raggio medio effettivo di centrifugazione e del tempo di centrifugazione, tra il 2 e l'8,5%. Si sono allestite a questo proposito curve di calibratura con le quali si può provvedere a correggere il valore riscontrato per la quantità di plasma intrappolato in varie condizioni di centrifugazione.

I microematocriti offrono, rispetto all'e. di Wintrobe, il vantaggio di permettere la determinazione del volume percentuale di globuli rossi su quantità minime di sangue capillare. Il micrometodo di Strumia (1954) raccomanda l'impiego di e. capillari della lunghezza di 32 mm e una forza centrifuga di 28.000 g per 1 min. Nella pratica si usano forze centrifughe dell'ordine di 12.000 g da applicare per 3-5 min e microematocriti capillari della lunghezza di 75 mm e del diametro interno di 1 mm, trattati con eparina. Il sangue viene fatto salire per capillarità sino a lasciare libero un tratto di almeno 15 mm: si chiude quindi un'estremità saldando alla fiamma o tappando con materiale plastico. Con i micrometodi si ottengono valori di e. generalmente inferiori a quelli ottenibili col metodo di Wintrobe, in rapporto alla maggior forza centrifuga applicata: tuttavia una certa quantità di plasma rimane ugualmente intrappolata tra i globuli rossi. Gli inconvenienti maggiori di questo metodo derivano dalla difficoltà di occludere il capillare in modo da ottenere una base perfettamente piana e dall'imprecisione della lettura: a quest'ultimo inconveniente si può ovviare con l'uso di una lente d'ingrandimento.

Per quanto attiene ai metodi basati sull'impiego di apparecchiature elettroniche per il computo del valore del volume proporzionale occupato dai globuli rossi, uno di quelli più in uso sfrutta la capacità di alcuni apparecchi di calcolare, oltre che il numero, anche il volume corpuscolare medio (dizione anglosassone: *mean corpuscular volume*, in sigla: MCV) dei globuli rossi in base alla registrazione degli impulsi conseguenti al passaggio delle cellule ematiche, scarsamente conduttrici, in un sistema costituito da due elettrodi e da una soluzione diluente conduttrice. L'«e.» viene calcolato (anche elettricamente dallo stesso apparecchio in meno di un minuto) come

prodotto del MCV per il numero degli eritrociti per unità di volume contemporaneamente calcolato. L'attendibilità del metodo è legata ad un'adeguata calibratura dell'apparecchio, ed in modo particolare ad un'opportuna scelta della soglia, alla mancata esecuzione di errori nella diluizione del campione di sangue da esaminare ed all'uso di diluenti che non determinino variazioni del volume dei globuli rossi.

Un altro metodo, impiegato anche in varie apparecchiature elettroniche predisposte per la registrazione contemporanea di vari parametri ematologici, sfrutta la determinazione della conduttività elettrica del sangue. Il valore di «e.», più propriamente definito anche *conductivity cell volume* (CCV), viene computato sulla base della esistenza di un rapporto di correlazione inversa (Bugarszky e Tange, 1898) tra conduttività elettrica e volume relativo dei globuli rossi. Il metodo è teoricamente criticabile perché anche altri fattori (variazioni della composizione proteica, del contenuto elettrolitico e dell'assetto lipidico del siero), trascurabili nei soggetti sani ma rilevanti nei soggetti ospedalizzati, possono influenzare la conduttività elettrica del sangue. All'atto pratico inoltre il metodo è soggetto ad errori dipendenti da difficoltà di calibratura e da eventuali miscele in rapporto incongruo del campione di sangue con l'anticoagulante.

Quando si procede alla lettura del valore d'e., con lo strumento di Wintrobe, bisogna ricordare che nel tubicino, al di sopra dei globuli rossi, si ammassano anche le altre particelle corpuscolate del sangue: più precisamente si possono distinguere tre strati. Immediatamente al di sotto del plasma si nota un'esile banderella color crema costituita dalle piastrine, inferiormente a questa si trova uno strato grigio-rossastro composto dai leucociti e (qualora ce ne siano nel sangue in esame) da emazie nucleate; infine, immediatamente al di sopra dei globuli rossi, si riconosce una stretta banda nera costituita da globuli rossi nei quali l'ossiemoglobina è stata ridotta dall'attività metabolica dei leucociti sovrastanti. Lo strato piastrinico non è sempre ben evidente, e lo spessore di quello leucocitario dipende, oltre che dal numero, anche dal tipo di leucociti presenti (è più esiguo se nel sangue predominano i linfociti anziché i granulociti). Il volume percentuale occupato da queste cellule non va preso in considerazione nel computo dell'e.: per quanto non possa essere ritenuto un metodo atto a sostituire il conteggio dei leucociti e delle piastrine, può dare una prima indicazione su eventuali alterazioni numeriche di queste cellule (normalmente il volume percentuale dei leucociti si aggira tra lo 0,5 e l'1% e quello delle piastrine tra lo 0,26 e lo 0,44%).

1. *Valori normali di ematocrito.* - Wintrobe (1934) ha calcolato con il suo metodo che il volume percentuale dei globuli rossi nel sangue è di $47,0 \pm 7,0$ nel maschio adulto e di $42,0 \pm 5,0$ nella femmina adulta. Strumia (1954) con il suo micrometodo ha determinato valori rispettivamente del 47 e del 42%. Dati più recenti sono quelli di Greendyke (1962) che ha ottenuto, utilizzando per la ricerca soldati statunitensi sani, un valore medio del 46%, e di Hoshino (1965) che ha calcolato, in soggetti giapponesi, valori del $43,45 \pm 3,89\%$ per i maschi e del $38,06 \pm 3,32\%$ per le femmine. L'e. è elevato nei neonati (alla nascita raggiunge in media valori del 56,6%), scende al suo valore più basso (in media 35,2%) all'età di un anno e poi sale gradualmente verso i valori propri dell'adulto, che vengono raggiunti verso 14-15 anni. Dopo i cinquant'anni si nota una tendenza alla diminuzione del valore di e. sia negli uomini che nelle donne. Fisiologicamente, durante la gravidanza il valore di e. è leggermente inferiore alla norma.

2. *Impiego clinico dei dati di ematocrito.* - L'e. viene comunemente usato nella pratica ematologica per il calcolo di alcuni indici eritrocitari (per la cui esecuzione è necessario conoscere anche il contenuto emoglobinico del

EMATOCRITO

sangue e il numero degli eritrociti per mm^3), per la determinazione del volume ematico e della massa eritrocitaria totali, e per una prima valutazione sull'esistenza o meno di uno stato anemico. Quando si vuole ricorrere all'e. per il calcolo del volume e della massa eritrocitaria totali bisogna tener presente che i valori di e. determinati sul sangue venoso sono differenti da quelli calcolabili nel sangue di tutto l'organismo considerato globalmente. Ciò è dovuto al fatto che il rapporto tra globuli rossi e plasma nei piccoli vasi sanguigni (capillari, arteriole, venule) è inferiore a quello riscontrabile nei vasi più grandi e al fatto che in determinati distretti circolatori (cuore, rene) il valore di e. è molto più basso che in altri (ad es. milza). Normalmente il rapporto tra e. corporeo e venoso è di 0,91: per la determinazione del volume e della massa eritrocitaria totali a partire dall'e. venoso è pertanto necessario moltiplicare i valori di questo per il fattore 0,91. L'e. viene usato anche come semplice e rapido mezzo di accertamento diagnostico delle anemie e delle poliglobulie: il valore di e. costituisce però soltanto un indice grossolano perché non fornisce indicazioni sul volume totale dei globuli rossi o sulla loro capacità di trasportare ossigeno, ma esprime soltanto la concentrazione dei globuli rossi nel sangue, ed è soggetto a variazioni concomitanti con quelle del volume ematico.

Bibliografia

- Dacie J. V., Lewis S. M., *Practical Haematology*, 1970, 4 ed., Churchill, London.
Heilmeyer L., *Blut und Blutkrankheiten*, I, 1968, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, p. 457.
Ruch T. C., Fulton J. F., *Fisiologia e biofisica medica*, II, 1965, Universo, Roma, p. 531.
Strumia M. M., Sample A. B., Hart E. B., Hart E. D., *Amer. J. Clin. Path.*, 1954, 24, 1016.
Wintrobe M. M., *Clinical Hematology*, 1974, 7 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.

GIOVANNI DIEGO GRUSOVIN

EMATODERMIE

f. hématodermies. - i. hematodermis. - t. Hämatodermien. - s. hematodermis.

Questa denominazione è stata impiegata specialmente dagli AA. francesi per indicare le alterazioni cutanee dovute alla proliferazione, il più sovente maligna, delle cellule della linea staminale dell'apparato emolinfopoietico.

Le ematodermie comprendono le leucemie cutanee, la micosi fungoide, le reticulosi cutanee, il linfogranuloma maligno, l'istiocitosi X (malattia di Letterer-Siwe, malattia di Hand-Christian-Schüller, granuloma eosinofilo delle ossa).

Secondo la scuola anglosassone, attualmente più seguita, queste forme vanno raggruppate sotto i termini più generici di linfomi cutanei e istiocitopatie.

PAOLO NAZZARO

EMATOENCEFALICA BARRIERA: v. NERVOSO SISTEMA.

EMATOMA

f. hématome. - i. hematoma. - t. Hämatom. - s. hematoma.

Con il termine ematoma si indica una raccolta di sangue che si verifica in seno a tessuti che da essa vengono dissociati.

I fattori etiopatogenetici che possono determinare l'insorgenza di un e. sono molteplici. I più frequenti sono indubbiamente i traumi in virtù della loro azione contusiva. Flogosi di varia natura possono, anch'esse, contribuire al formarsi di lesioni del genere in seguito a

condizioni lesive manifestatesi a carico delle pareti vasali. L'ipertensione arteriosa e i processi degenerativi (arteriosclerosi) delle pareti arteriose e venose (varici) possono, anch'essi, determinare l'insorgenza di e., che, a volte, vengono definiti spontanei in mancanza di fattori causali riconoscibili. Nell'etiologia degli e. massima importanza vengono ad avere tutte quelle affezioni di carattere generale che, in seguito alle più svariate discrasie ematiche e affezioni dell'apparato emopoietico, determinano l'insorgenza di diatesi emorragiche (v. EMORRAGICHE MALATTIE).

Nell'e. la lesione è in genere circoscritta (e. circoscritto) e rapidamente delimitata da manifestazioni reattive del tessuto colpito, caratterizzate, in genere, da proliferazione di tessuto connettivo giovane. Questo tende, in tal modo, alla riparazione della lesione. Il sangue contenuto in seno all'e. è inizialmente fluido, ma in seguito va incontro, per lo meno in determinate proporzioni, a processi di coagulazione. La frazione del sangue rimasta liquida va rapidamente incontro a modificazioni di colorito che, considerate anche dal punto di vista medicolegale, servono a stabilire approssimativamente l'età d'insorgenza della raccolta stessa. Il progressivo mutamento di colore della tumefazione costituita dall'e. va dal rosso al rosso-scuro, al blu-violaceo, al bruno, al giallo, al giallo-verdastro. Gli elementi eritrocitari fuorusciti dai vasi vengono rapidamente fagocitati e il loro contenuto emoglobinico trasformato in emosiderina ed ematoidina. Generalmente l'emosiderina compare 12-24 h dopo che si è prodotto l'e., mentre l'ematoidina compare, di solito, fra il 4° e il 5° giorno.

In determinate condizioni, e per lo più in seguito a rottura di pareti vasali (precipuaemente arteriose), la raccolta ematica che ne consegue ha la possibilità di diffondersi lungo gli spazi cellulari perivasculari determinando, così, il prodursi di e. diffusi.

Una delle caratteristiche fondamentali degli e. arteriosi diffusi è rappresentata dalla pulsatilità e dall'aumento progressivo di volume dell'e., che, in tal modo, per fenomeni di compressione, viene a determinare, a valle del tratto colpito, l'insorgenza di fenomeni ischemici.

Quando, come già accennato, la raccolta sanguigna dell'e. circoscritto viene ad essere delimitata da manifestazioni reattive di tipo connettivale, si parla di e. incistato. In genere tale condizione tende a divenire permanente.

La complicazione più frequente che può venire a colpire un e., sia esso circoscritto o diffuso, è rappresentata dalla suppurazione. Essa segue all'impianto di germi piogeni provenienti dall'interno dell'organismo stesso o trasportati attraverso manovre chirurgiche (puntura esplorativa).

Dal punto di vista terapeutico gli e. caratterizzati da tumefazione modica e da ecchimosi di scarsa entità volgono a rapida guarigione senza bisogno di particolari terapie. Invece gli e. localizzati profondamente, in sede sottoaponeurotica, e quelli arteriosi, siano essi diffusi o circoscritti, richiedono, per lo più, un trattamento chirurgico di urgenza. Questa è dettata dall'insorgenza di manifestazioni ischemiche del tratto a valle della parte colpita e consisterà, nel primo caso, nell'apertura dell'aponeurosi a scopo decompressivo, nel secondo caso nel trattamento diretto alla lesione arteriosa (v. ARTERIE, *traumi; chirurgia*).

Gli e. circoscritti che, in seguito al riposo e alle fasciature compressive, non andassero incontro a rapido riassorbimento possono essere trattati con l'incisione, al fine di permettere la fuoruscita del sangue, oppure con la puntura evacuativa per raggiungere lo stesso scopo. L'incisione, a scopo di drenaggio, o l'aspirazione seguita da introduzione di antibiotici si rendono necessarie di fronte alla suppurazione di tali lesioni.

Considerazioni analoghe valgono nei riguardi del trattamento degli e. che si vengono a formare in sedi precedentemente sottoposte ad interventi operatori (e. postoperatori).

RED.

EMATOMA INTRACEREBRALE: V. ENCEFALOPATIE VASCOLARI.

EMATOMA SUBDURALE: V. PACHIMENINGITI.

EMATOMETRA: V. EMATOCOLPO E EMATOMETRA.

EMATOMIELIA

F. *hématomyélie*. - I. *hematomyelia*. - T. *Hämatomyelie*; *Rückenmarkblutung*. - S. *hematomielia*.

Definizione ed etiopatogenesi

Le emorragie nella compagine del midollo (ematomieli) hanno sede per lo più nella sostanza grigia centrale, riccamente vascolarizzata; spesso interessano più metameri assumendo così forma allungata secondo l'asse dell'organo; raramente circoscritte ad una sola metà della colonna grigia, sono spesso multiple. L'e. può insorgere in seguito a traumi, con o senza fratture delle vertebre, o spontaneamente; in tale evenienza spesso concorrono, quale concausa, gli sforzi fisici e tutte quelle condizioni che determinano bruschi aumenti della pressione arteriosa. Abitualmente il substrato anatomopatologico è rappresentato da un'alterazione dei vasi midollari, soprattutto a carico delle arterie (arteriti luetiche o da altra causa, arteriosclerosi, aneurismi miliari, etc.). E. può essere osservata anche in pazienti affetti da varie malattie emorragiche quali trombocitopenie, trombocitopatie, deficit di fattori della coagulazione, etc. A bruschi aumenti di pressione venosa è verosimile siano dovute le emorragie che si osservano nell'epilessia ■ nella pertosse. Può comparire infine e. in tessuti patologici che già siano indovati nel midollo (e. secondaria in tumori midollari, nella siringomieli; *Gowers' syringal hemorrhage*).

Nelle forme cosiddette spontanee, senza causa apparente, più frequenti in sede cervicale (ca. la metà dei casi), si è notato come la casistica si basi spesso su osservazioni esclusivamente cliniche essendo rari i controlli anatomici riportati nella letteratura, per la frequenza di focolai di piccole dimensioni ■ ad esito favorevole.

Conoscenze più recenti sulla irrorazione del midollo spinale hanno fatto prendere in maggior considerazione che in passato l'eventualità di rammollimenti midollari (ad es. la sindrome dell'arteria spinale anteriore), molto difficilmente distinguibili in via puramente clinica dalle vere e proprie e.; né va trascurata l'evenienza di un'ernia del disco acuta, che possa comprimere un'arteria radicolare importante (ad es. per il rigonfiamento lombare l'arteria di Adamkiewicz) ■ le sofferenze acute del circolo vertebrale nei movimenti troppo estesi e bruschi del capo. Maggior attenzione infine viene data attualmente alla componente venosa (trombosi, tromboflebiti, etc.) nella genesi di disturbi vascolari midollari, specie in quelli che si instaurano rapidamente (Gillilan).

I casi di rammollimento midollare esaurientemente documentati sono rari: vanno distinti i rammollimenti midollari da lesione a carattere occludente dei vasi midollari veri e propri (da trombosi, da embolia, da periarterite nodosa, oltre i già citati), da quelli da lesione (trombotica ■ embolica) dell'aorta addominale, certamente rari (cfr. Fazio, Agnoli, De Carolis).

Tra i vari tipi di embolia vanno tenute presenti le embolie gassose (malattia dei cassoni, pesca subacquea, etc.) e quelle grassose, da fratture, soprattutto delle ossa lunghe.

Sintomatologia

La forma tipica insorge bruscamente, con vivo dolore in corrispondenza della colonna vertebrale a livello della zona lesa, spesso con irradiazione agli arti. Grave può essere l'impotenza funzionale degli arti per la subitanea para- o tetraplegia; sono evidenziabili gravi segni obiettivi di alterata sensibilità nei territori controllati da segmenti midollari sottostanti alla sede della lesione, associati a preoccupanti disturbi sfinterici. Paralisi inizialmente flaccide diventano poi spastiche (s'accompagna il corteo dei segni piramidali) quando la via piramidale è danneggiata; i disturbi sensitivi assumono a volte un carattere nettamente dissociato (prevale il deficit della sensibilità termica e dolorifica mentre quella tattile è meno compromessa), mentre permarranno flaccidi quei muscoli paralitici e gravemente atrofici ai quali il focolaio emorragico avrà distrutto le corrispondenti cellule delle corna anteriori. Si associano i disturbi vasomotori e trofici, come in genere nelle gravi lesioni midollari, con le conseguenti complicanze settiche (decubiti, cistiti, etc.), che incidono sull'esito della malattia. La topografia della paralisi e dei disturbi delle varie sensibilità varierà a seconda dei segmenti spinali colpiti e delle dimensioni del focolaio.

Diagnosi

Nella diagnosi varrà soprattutto la rapidità d'insorgenza, tenendo presente che l'ematorrachia (forma rara, per lo più traumatica, di versamento sanguigno nello speco vertebrale extra- o intrameningeo) determina in modo meno improvviso una sintomatologia, per lo più incompleta, da compressione midollare. Difficile, come si è visto, la diagnosi differenziale col rammollimento midollare. La mielite acuta colpisce soggetti già affetti da forme febbrili e in apparente non completo benessere e non insorge in modo acutissimo, mentre la poliomielite anteriore acuta, anch'essa con inizio quasi sempre febbrile, ha una sintomatologia nella quale mancano i gravi disturbi della sensibilità oggettiva e degli sfinteri, che sono costanti nelle e. di una certa entità. La puntura lombare è spesso silente ai fini diagnostici ed è poco consigliata per non turbare le condizioni circolatorie spinali, salvo i casi, rari, di insorgenza acuta di processi occupanti spazio nello speco vertebrale, il cui sospetto impone i noti provvedimenti diagnostici strumentali (radicolografia, mielografia).

Lo studio angiografico della vascolarizzazione del midollo cervicale ha permesso talora di porre in evidenza l'esistenza di ischemie midollari determinate da *shunts* arterovenosi di angiomi (Djindjian, Hurth, Julian e Houdart).

Prognosi

La prognosi è seria — anche immediatamente *quoad vitam* — nelle forme cervicali; in quelle a sede più bassa può seguire un grave deficit funzionale, ma anche aversi una buona ripresa della motilità, tale da permettere un proficuo lavoro.

Terapia

La terapia (oltre a quella delle eventuali malattie causali: lue, emopatie, fratture vertebrali, etc.) è sintomatica: s'impone inizialmente la più assoluta immobilità, col paziente in decubito prono o su un fianco, assicurandogli un'accuratissima assistenza per evitare l'insorgenza di decubiti, cistiti, etc. Da alcuni AA. è raccomandata la roentgenterapia del focolaio, iniziata anche precocemente. Gli antibiotici varranno a combattere le complicanze settiche ■ la comune fisioterapia a limitare i danni degli esiti tardivi (paralisi, atrofie, contratture, etc.).

EMATOMIELIA

Interventi chirurgici sono stati eseguiti raramente; alcune volte con apprezzabili risultati (ad es. nelle e. come complicanze apoplettiformi della siringomielia).

Nelle embolie gassose solo la tempestiva utilizzazione della camera iperbarica può evitare danni anatomici irreversibili.

Bibliografia

- Djindjian R., Hurth M. et al., *Neurochirurgie*, 1969, 15, 470.
Fazio C., Agnoli A., De Carolis V., *Sist. Nerv.*, 1965, 17, 343.
Gillilan L. A., *Neurology*, 1970, 20, 860.
Gulotta F., *Neuropatologia*, 1971, Piccin, Padova.
Julian H., Djindjian R. et al., *Neurochirurgia*, 1968, 14, 163.
Mumenthaler M., *Neurologie*, 1973, Thieme, Stuttgart.
Scheid W., *Lehrbuch der Neurologie*, 1963, Thieme, Stuttgart.

ULRICO SACCHI

EMATOPOIESI: v. EMATOPOIETICO SISTEMA; MIDOLLO OSSEO; SANGUE.

EMATOPOIETICO SISTEMA

fr. système hématopoïétique. - *it.* hematopoietic system. - *te.* hämatopoetisches System. - *sp.* sistema hematopoyético.

S'intende per sistema ematopoietico il sistema destinato alla produzione delle cellule del sangue: si può parlare di s. e. al singolare solo se si ammette una genesi unitaria delle varie cellule del sangue. A questo riguardo le teorie sono diverse, e in passato diedero luogo a polemiche appassionate. Si distinguevano così tre teorie principali: la *teoria unitarista*, la *teoria dualista* e la *teoria trialista*, a cui era stata in seguito aggiunta la *teoria polifiletica*.

Secondo gli *unitaristi* tutte le cellule del sangue derivavano da un unico progenitore che, per i primi AA., era il linfocito, e dal linfocito attraverso le *forme di passaggio* sarebbero derivate tutte le altre cellule del sangue. Tale concezione dovette presto rivelarsi insostenibile e fu sostituita dal neounitarismo di Pappenheim e Ferrata, secondo il quale le cellule del sangue derivavano tutte da un solo elemento immaturo diverso dal linfocito, anche se ad esso grossolanamente somigliante nelle colorazioni imperfette usate prima dell'avvento dei coloranti panottici (quali il Giemsa): tale elemento progenitore fu chiamato da Pappenheim, appunto per la sua grossolana rassomiglianza con il linfocito, *linfoidocito*, ma tale nome fu presto sostituito da quello, proposto da Ferrata, di *emocitoblasto*, ossia di blasto (generatore) delle cellule del sangue.

Secondo i *dualisti*, il cui più autorevole rappresentante fu Naegeli, le cellule del sangue derivavano da due elementi distinti, i quali non potevano mai scambiare le loro funzioni neanche in condizioni patologiche: il *mieloblasto*, o elemento generatore delle cellule a origine midollare, come i granulociti, e il *linfoblasto*, o elemento generatore delle cellule linfatiche. Secondo questo A., esistevano, quindi, due s. e. separati, uno midollare e uno linfatico, non riuniti neppure dalla comunanza del capostipite; secondo le vedute originali di Naegeli i monociti originavano, come i granulociti, dal mieloblasto.

Secondo i *trialisti*, i monociti, o una parte di essi, derivavano da un sistema a sé, il S. R. F., di modo che i s. e. sarebbero stati tre: il midollare, il linfatico e il reticoendoteliale o istioide. Per altri ancora (Undritz) tutte le varie cellule del sangue sarebbero state di genesi completamente diversa e indipendente; ad es., gli eosinofili sarebbero derivati da un eosinofiloblasto del tutto diverso dal neutrofiloblasto (*sistema polifiletista*).

La teoria più seguita, almeno nei paesi latini, era però quella unitarista rinnovata da Ferrata dopo il 1918, che metteva a base di tutta l'emopoiesi una cellula unica di natura

istioide: l'*emoistioblasto* (Franco e Ferrata 1917), o cellula generatrice del sangue e del connettivo, capace ancora di evolvere in senso ematico o in senso istioide. L'emoistioblasto dei tessuti emopoietici avrebbe posseduto, anche nell'adulto normale, funzione emoblastica: quello del midollo osseo in senso mieloide, dando luogo (principalmente attraverso l'emocitoblasto) al *mieloblasto* capostipite delle serie granulocitiche, e al *proeritroblasto* capostipite della serie eritrocitaria; quello degli organi linfatici in senso linfoide, dando luogo al *linfoblasto* capostipite della serie linfocitaria. L'emoistioblasto dei tessuti connettivi diffusi nell'adulto era considerato, invece, un emoistioblasto a riposo, che solo in condizioni patologiche poteva orientarsi di nuovo in senso emoblastico.

La maggior parte di questi sistemi prescindeva dalle piastrine, che però nel sistema di Ferrata potevano pure esse venire ricondotte ad una genesi unitaria attraverso un'origine emoistioblastica del megacariocito loro progenitore.

Secondo i concetti della teoria emoistioblastica di Ferrata, nell'embrione è s. e. attivo tutto il mesenchima. In seguito l'attività ematopoietica si sarebbe localizzata solo in alcuni organi (fegato, milza, linfoghiandole), rimanendo alla nascita come unici organi sede di emopoiesi in atto il midollo osseo e le linfoghiandole, con funzioni differenziate. Però il sistema emoistioblastico diffuso degli emoistioblasti a riposo, e tanto più quello presente negli organi che più a lungo furono sede di emopoiesi nella vita fetale, come il fegato e la milza, avrebbe potuto riacquistare, sotto stimoli vari, le sue attività ematopoietiche (*metaplasia mieloide*).

In base alle teorie sopraesposte, la cellula ematopoietica primitiva (*stem cell*), unica o multipla che fosse, veniva definita sulla scorta di criteri quasi esclusivamente morfologici; recentemente invece è stata data importanza, per la definizione della cellula staminale, soprattutto a criteri biologici e funzionali fondati su alcune caratteristiche ritenute peculiari delle cellule ematopoietiche primitive, quali la potenzialità proliferativa e la capacità differenziativa. E fu così proposto, per quanto riguarda il concetto moderno dell'ematopoiesi, un modello compartimentale a tre stadi, nel quale sono contemplate fasi di passaggio funzionalmente separate per quanto riguarda il sistema mieloide e quello linfoide (v. tab. I).

Più recentemente ancora il concetto originale relativo alla presenza di un'unica *stem cell* potenzialmente in grado di evolvere, a seconda dello stimolo, sia verso la serie eritroblastica, che verso la serie granulopoietica (*stem cell pluripotente*), ha subito alcune ulteriori modificazioni interpretative. Si ammette infatti attualmente la possibilità dell'esistenza di una *stem cell unipotente* già *committed* o univocamente indirizzata, ma non ancora morfologicamente riconoscibile, come fase intermedia prima di giungere a cellule citologicamente identificabili come appartenenti ad una determinata linea cellulare.

Per la *serie eritroide* questi dati sarebbero dimostrati da una lunga serie di studi sperimentali sulle CFU (*colony forming unit*), cioè su quelle cellule presenti nel midollo osseo in grado di pervenire alla milza e di dare luogo alla formazione di cellule ematopoietiche in animali resi aplastici mediante irradiazione (Till e McCulloch, 1961, 1964). L'osservazione infatti che stimoli diversi in grado di provocare una rilevante maturazione eritroide (con associato picco reticolocitario molto precoce) non modificassero altrettanto rapidamente il numero delle CFU spleniche, aveva lasciato supporre l'esistenza di una popolazione diversa da quella delle colonie spleniche, molto più rapidamente mobilizzabile in senso maturativo (cellule eritropoietinosensibili o ERC: *erythropoietin-responsive cells*).

TAB. I. MODELLO A TRE STADI DELLA DIFFERENZIAZIONE DELLE SERIE MIELOIDE E LINFOIDE NEL SISTEMA EMATOPOIETICO (da McCulloch, 1968, modificata)

	Stem cells	Cellule in fase di differenziazione iniziale	Cellule funzionali
	1) Capacità proliferativa illimitata 2) Multipotenzialità evolutiva 3) Insensibilità a stimoli differenziali (antigeni, eritropoietina)	1) Capacità proliferativa limitata 2) Capacità differenziativa limitata 3) Sensibilità a <i>controllers</i> specifici come antigeni o eritropoietina	1) Capacità proliferativa scarsa o nulla 2) Capacità di produrre macromolecole, come emoglobina o immunoglobuline
Sistema mieloide	Cellule formanti colonie	Cellule sensibili alla eritropoietina Cellule formanti colonie in coltura	Eritroblasti Granulociti Megacariociti
Sistema linfoidale	Sconosciute Forse cellule formanti colonie	Popolazione di cellule sensibili ad antigeni, ciascuna rispondente ad un numero limitato di antigeni	Cellule producenti anticorpi

La popolazione delle ERC sarebbe alquanto inomogenea e costituita da cellule (*early* e *late* ERC) che acquisiscono una sostanziale responsività allo stimolo eritropoietinico soltanto dopo un'espansione maturativa del loro compartimento.

In questo senso il processo differenziativo eritroide potrebbe avvenire secondo due ben distinte fasi:

a) un passaggio differenziativo dal compartimento delle CFU automantenentesi alle ERC precoci (*early*; precoci, in quanto non ancora sensibili allo stimolo eritropoietinico, ma destinate a diventarlo per ampliamento maturativo della popolazione);

b) un secondo passaggio caratterizzato dalla evoluzione delle ERC tardive (*late*) all'eritrone sotto lo stimolo eritropoietinico.

Anche per quanto riguarda il *sistema granulopoietico* si ammette attualmente l'esistenza di una fase intermedia fra le *stem cells* pluripotenti e le cellule già morfologicamente identificabili come granulocitiche. Il compartimento intermedio fra le CFU ed il «granulone» troverebbe in effetti conferma dagli studi sulle cosiddette CFC_c (*colony forming cells in culture*), cioè elementi presenti nel midollo osseo o nel sangue periferico, in grado, quando coltivati *in vitro* in mezzo semisolido (agar, metilcellulosa), di dare luogo a colonie granulocitiche (Bradley e Metcalf, 1966). Poiché per la crescita di queste colonie risulta necessaria la presenza di cellule embrionali o di fluidi in cui tali cellule sono cresciute, è stato prospettato l'intervento nelle fasi differenziative del sistema granulopoietico di un fattore stimolante (CFS: *colony stimulating factor*) reperibile anche nelle urine umane, che aumenterebbe dopo irradiazione, nelle infezioni o dopo stimolazione antigenica.

Sembrerebbe quindi sussistere, come nella eritropoiesi, una duplicità di passaggi anche nel caso della granulopoiesi, ed in particolare:

a) un passaggio dalle CFU alle CFC_c, verosimilmente graduato dal CFS, ove il compartimento delle CFC_c rappresenta una popolazione in ampliamento maturativo;

b) un secondo passaggio (controllato dall'azione del CFS) dalle CFC_c al granulone, ove le cellule specifiche della serie sono morfologicamente identificabili.

Per quanto riguarda l'origine degli *elementi monocitari*, vari esperimenti avevano già da tempo dimostrato che molte colonie cresciute dal midollo contenevano, accanto ad elementi granulocitari, anche cellule macrofagiche mononucleate. Sulla scorta di queste osservazioni e di particolari reazioni citochimiche (esterasi specifiche ed aspecifiche; Leder, 1971; Meuret, 1974), si era di nuovo sostenuta (rivalorizzando la vecchia concezione di Naegeli) la possibilità che gli elementi monocitari traessero origine in comunanza con la serie granulocitaria da elementi cosiddetti «promonocitari» a sede midollare e praticamente distaccantisi dalla linea maturativa granulopoietica a livello promielocitario. Tuttavia, i dati molto recenti di Goud e coll. (1975), basati sullo studio delle colonie cellulari midollari in sospensione liquida su coprioggetti, anziché su agar, sembrerebbero invece documentare anche per gli elementi monocitari l'esistenza di un precursore ben definito antecedente al promonocito, designabile come monoblasto e direttamente proveniente dalla *stem cell* pluripotente. Esso sarebbe caratterizzato, a livello delle colonie midollari, come un elemento nettamente distinguibile dal promonocito in base a specifiche funzioni (indice di pinocitosi e fagocitosi) e durata del ciclo cellulare.

Da un unico precursore staminale indifferenziato derivano le due popolazioni linfocitarie indicate come linfociti T e B. La cellula staminale, morfologicamente simile al piccolo linfocita, segue due diverse vie maturative. La prima, dal midollo al timo, il cui ambiente microchimico indurrà la maturazione della cellula staminale totipotente, che assumerà così le caratteristiche di linfocita T, immunologicamente competente soprattutto nelle risposte d'ipersensibilità di tipo ritardato, e andrà a colonizzare i tessuti linfatici periferici. L'altra via maturativa porta alla differenziazione del linfocita B, immunologicamente competente. Negli uccelli questa seconda

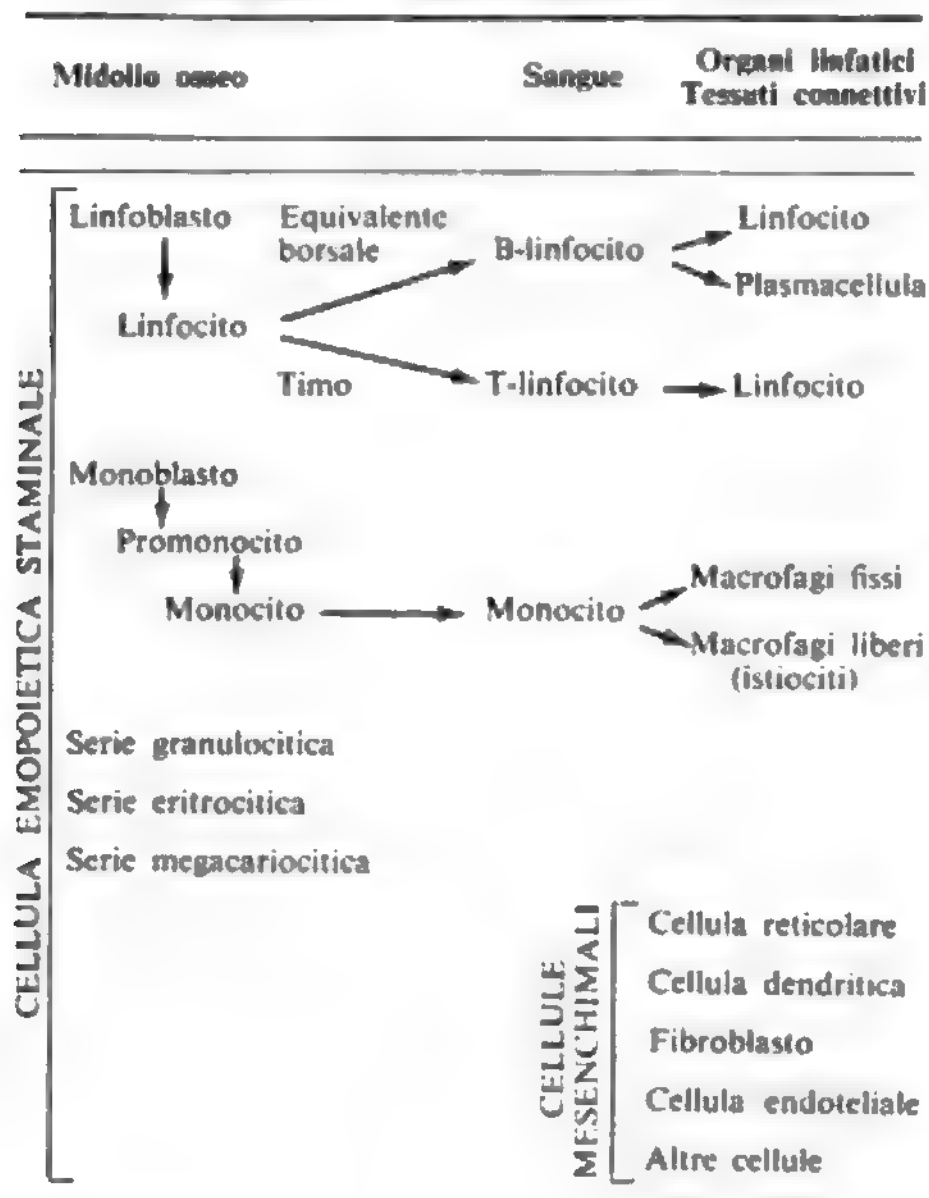
via ha come tappa intermedia la « borsa di Fabrizio »: nell'uomo non è stato ancora definitivamente identificato l'« equivalente borsale ».

Timo ed « equivalente borsale » nella specie umana rappresentano *organi linfatici primari*, sedi di maturazione e di iniziale acquisizione di competenza immunitaria per le popolazioni linfocitarie. Da questi organi linfatici primari le cellule migreranno verso i cosiddetti *organi linfatici secondari*, tra cui si annoverano la milza, i linfonodi, le placche di Payer, il dotto toracico, il sangue periferico. Nelle tappe di maturazione dei linfociti T e B è possibile pertanto distinguere una cellula *pretimica* ed una *preborsale*, prive di competenza immunitaria e localizzate nel sacco vitellino durante il periodo embrionale, poi nel fegato fetale e infine nel midollo osseo, e cellule *postimiche* e *postborsali* che attraverso diverse fasi di maturazione (da T₁ a T₂, e da B₁ a B₂) portano al linfocita T e B maturo e immunologicamente competente.

È possibile supporre che anche la cellula staminale linfoide appartenga alla categoria delle cellule formanti colonie, dal momento che, negli esperimenti di clonizzazione, è stato possibile dimostrare che cellule linfoidi e mieloidi possono svilupparsi dallo stesso clone.

Sulla base dei dati sinora esposti, uno schema attuale della ematopoiesi deve fare riferimento sostanzialmente a quelli che sono i due gruppi fondamentali di cellule contenute a livello midollare: le cellule mesenchimali di impalcatura, fra le quali sono indovati gli elementi specifici, e le cellule ematopoietiche in senso stretto ed i loro discendenti. Lo schema che noi proponiamo e che segue in gran parte uno schema analogo, presentato da Van Furth (1975), sembra rispondere a questi concetti (v. tab. II).

TAB. II. SCHEMA DIFFERENZIAIVO DELLE CELLULE DERIVATE DAGLI ELEMENTI EMATOPOIETICI STAMINALI



Uno degli aspetti più controversi, nella definizione della cellula staminale del s. e., rimane tuttavia il problema della *identificazione morfologica* di tale elemento. Comunque, anche se l'aspetto morfologico delle cellule staminali non è stato sicuramente identificato, sembra che la loro morfologia debba corrispondere a cellule ad abito linfoide, più o meno nucleate, e che quindi non dovrebbero differire molto da quelle descritte già da Ferrata come emocitoblasti (cellule a nucleo rotondo, nucleolato, con protoplasma lievemente basofilo, senza granuli, non molto abbondante).

Molte volte è stato discusso il ruolo espletato in questo senso dal piccolo *linfocito*, e si è posto l'accento ora sulla sua potenzialità evolutiva, ora sulla sua funzione trofocitica (riutilizzazione di materiale linfocitario). È indubbio che il sangue normale contiene cellule in grado di ripopolare il midollo osseo di animali irradiati, ma sino ad ora non è stata sicuramente identificata la cellula responsabile di tale ripopolamento. Essa non è apparentemente presente nella linfa o nei linfonodi dal momento che le cellule di questi tessuti non sono dotate di funzione ripopolativa.

V. anche: IMMUNITÀ; MIDOLLO OSSEO; SANGUE; TIMO.

Bibliografia

- Baserga A., *Progr. Med. (Napoli)*, 1948, 4, 218.
 Heilmeyer L., *Handbuch der inneren Medizin. Blut und Blutkrankheiten*, 1968-70, 5 ed., Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
 McCulloch E. A., *Differentiation of Hematopoietic Stem Cells*, in *Proc. XII Congress Int. Soc. Hematology*, New York, 1968, pp. 260.
 Metcalf D., Moore M. A. S., *Haemopoietic Cells*, 1971, North-Holland, Amsterdam, London.
 Nelson D. S., *Macrophages and Immunity*, 1969, North-Holland, Amsterdam, London.
 Van Furth R., *Mononuclear Phagocytes*, in *Immunity, Infection and Pathology*, 1975, Blackwell, London.

ANGELO BASERGA E GIAN LUIGI CASTOLDI

EMATOSALPINGE

F. *hématosalpinx*. - I. *hematosalpinx*. - T. *Hämatosalpinx*. - S. *hematosalpinx*.

È una raccolta ematica formata nell'interno della salpinge. Può originarsi per reflusso del sangue mestruale dalla cavità uterina, in casi di occlusione congenita o acquisita delle basse vie genitali. Più frequentemente rappresenta l'esito di una gravidanza tubarica. Raramente compare nel corso di malattie infettive o nello scompenso congestizio. Può anche essere secondario ad endometriosi tubarica o associarsi al fibromioma uterino.

RED.

EMATURIA

F. *hématurie*. - I. *hematuria*. - T. *Hämaturia*; *Blutharnen*. - S. *hematuria*.

Definizione e generalità

Per *ematuria* s'intende l'emissione di sangue con le urine. Esiste tuttavia una e. fisiologica che non va in pratica oltre l'osservazione di rarissime emazie in qualche campo microscopico. L'e. va differenziata sia dall'emoglobinuria (v.), caratterizzata dalla presenza nelle urine di emoglobina che conferisce ad esse un colore variabile dal rosa al bruno a seconda della quantità presente, che dall'uretrorragia la quale consiste invece nella fuoriuscita di sangue dal meato uretrale esterno, indipendentemente dalla minzione.

L'e. si dice *macroscopica* quando la presenza del sangue è riconosciuta ad occhio nudo, *microscopica* quando invece può essere messa in evidenza solo attraverso l'esame del sedimento urinario (figg. 1 e 2). Quest'ultima ricerca per-

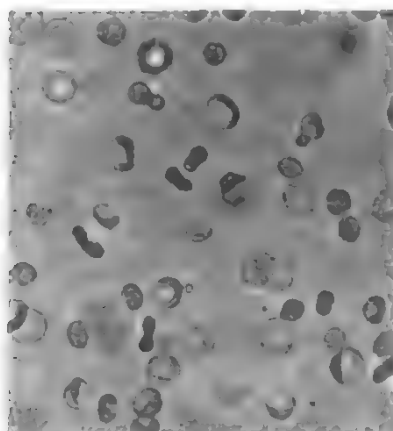


Fig. 1 (a sinistra). Aspetto microscopico di sedimento urinario contenente emazie notevolmente alterate. (Da Nozomu Kosakai).

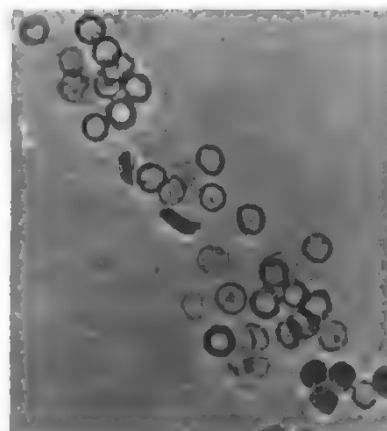


Fig. 2 (a destra). Aspetto microscopico di sedimento urinario con presenza di aggregato di emazie e muco. (Da Nozomu Kosakai).

mette di differenziarla, oltre che dall'emoglobinuria, di cui si è già detto, anche dalle varie colorazioni che l'urina può avere per ragioni organiche (uraturia, presenza di pigmenti biliari), o per l'assunzione di medicinali (rabarbaro, senna, derivati azoici, etc.). Di fronte ad una *e.* la prova dei tre calici (fig. 3) dà una prima classificazione clinica. Se il primo bicchiere contiene la maggior quantità di sangue la diremo *e. iniziale* e potremo supporre che il sanguinamento è distale al collo vescicale; se è il terzo quello con *e.* più evidente la diremo *terminale* e dovremo ritenere che essa si è prodotta al termine della minzione quando si ha il *coup de piston* dell'uretra posteriore e del collo e quindi occorrerà pensare ad una lesione di questi ultimi o della stessa vescica; se invece il sangue è presente in tutti e tre i calici (*e. totale*) la sorgente del sanguinamento può essere renale, ureterica o vescicale.

L'osservazione insieme con le urine ematiche di eventuali coaguli vermiformi, riproducenti lo stampo dell'uretere, indica che l'emorragia è in quest'ultimo o al di sopra di esso.

Riassumiamo nella tab. I ulteriori aspetti clinici dell'*e.*, la cui valutazione fornisce utili elementi per l'esatta interpretazione del fenomeno.

La presenza di emazie nelle urine si accompagna spesso a quella di altri elementi patologici come corpuscoli purulenti, cilindri, cristalli *e.*, talora, cellule neoplastiche, e ciò proprio in riferimento alle notevoli varietà di eventi patologici dei quali l'*e.* può rappresentare un segno.



Fig. 3. Prova dei tre calici: i calici (1) contengono la prima urina emessa; i calici (2) contengono invece l'urina emessa dopo la fase iniziale ed i calici (3) l'ultima parte della urina emessa. A sinistra: *e. iniziale*. Al centro: *e. terminale*. A destra: *e. totale*.

Accertata la reale esistenza di un'*e.* (e occorre fare attenzione a non confonderla con l'uretrorragia nell'uomo o con i mestruì nella donna), è necessario tentare di definire immediatamente a quale livello dell'apparato urinario essa si origina. Può darsi che ciò permetta anche di stabilirne il momento patogenetico; se ciò non è possibile avremo almeno orientato le nostre future ricerche ad un settore definito dell'apparato urinario.

Ogni trattamento dell'*e.* che prescindendo dalla diagnosi rappresenta un vero pericolo, anche mortale, per il paziente.

TAB. I. VALUTAZIONE DEGLI ASPETTI CLINICI DELL'EMATURIA

1) Riguardo al tempo di comparsa durante la minzione		<div> <div>iniziale</div> <div>totale</div> <div>terminale</div> </div>
2) Riguardo alla tonalità		<div> <div>chiara</div> <div>scura</div> </div>
3) Riguardo alla quantità	<div> <div>macroscopica</div> <div>microscopica</div> </div>	<div> <div>massiva</div> <div>imponente</div> <div>notevole</div> <div>modesta</div> </div>
4) In rapporto evidente con la causa determinante: logica		
5) Senza rapporto evidente con la causa determinante		<div> <div>illogica</div> <div>spontanea</div> <div>incongrua</div> </div>
6) Riguardo al dolore	<div> <div>indolore</div> <div>dolorosa</div> </div>	<div> <div>prima</div> <div>durante</div> <div>dopo colica</div> </div>
7) Riguardo alla distanza tra i vari episodi ematurici		<div> <div>lontana</div> <div>vicina</div> <div>periodica</div> <div>continua</div> <div>capricciosa</div> </div>
8) Riguardo alla forma dei coaguli		<div> <div>irregolari</div> <div>filiformi</div> <div>a stampo</div> </div>
9) Riguardo alla grandezza dei coaguli		<div> <div>grossi</div> <div>piccoli</div> </div>

Perciò un'e. in atto impone, salvo controindicazioni (stenosi uretrale, flogosi in atto dei genitali, accertato adenoma prostatico in fase congestizia, voluminosi coaguli vescicali, etc.), uretrocistoscopia d'urgenza. Da questa ci aspettiamo un'immediata localizzazione uretrale, prostatica, vescicale. L'eiaculazione ematica di uno o di entrambi i meati ureterici depone per l'esistenza di una e. ureterica, pielica o renale.

Etiopatogenesi

L'e. è uno dei sintomi che si osserva più di frequente nella patologia umana e che può essere determinato da una vastissima gamma di affezioni sia di ordine chirurgico che medico.

Si pone quindi immediatamente il quesito se essa sia primitiva dell'apparato urinario o secondaria ad altre condizioni morbose generali o locali di altro organo o sistema, e se vada catalogata come forma medica o forma chirurgica.

L'e. può verificarsi nelle *malformazioni* di tutto l'apparato urinario, molto spesso associate ad infezione, in specie quando l'anomalia interessa le vie escrettrici e determina stasi urinaria. Le più comuni sono: il rene ectopico, la duplicità pieloureterica, il diverticolo calicale, le teleangectasie calicali, la cisti sierosa ed ematica del rene, il rene poli- e multicistico, il rene a ferro di cavallo, il megauretere, i diverticoli dell'uretere e della vescica, l'uretere ectopico, la stenosi dell'uretere, l'ureterocele semplice e calcoloso.

I *traumi*, specie quelli toracoaddominali, danno un largo contributo alle e.; occorre però ricordare che, specie in forma microscopica, esse sono frequentissime anche durante quelle attività sportive che, al di fuori di ogni possibilità traumatica, richiedono uno sforzo violento e prolungato (atletica leggera, nuoto).

Da segnalare inoltre le e. che insorgono per l'introduzione accidentale o intenzionale (in genere a scopo erotico) di corpi estranei direttamente nell'interno della vescica o dell'uretra.

Nelle *infezioni urinarie* nelle quali la piuria si associa all'e., può sfuggire la causa primitiva: litiasica, neoplastica, tubercolare, etc. Le flogosi acute o croniche, infatti, sia urinarie (pieliti, pielonefriti, ureteriti, periureteriti, cistiti, uretrotrigoniti) che dell'apparato genitale, specialmente di quello maschile (ad es., prostatovesiculite) possono esserne spesso causa; in genere l'e. è microscopica e non costituisce un aspetto fondamentale della sindrome. Fa in parte eccezione la tubercolosi urogenitale (v.) nella quale l'e. è molto spesso una manifestazione iniziale di altissimo valore: vera e propria « emottisi renale ». Dopo un periodo di quiescenza la vedremo riapparire se il processo non è arrestato dall'adatto trattamento, soprattutto nella compromissione vescicale.

Nella *litiasi urinaria* l'e. è un sintomo tanto costante che la sua assenza, ripetutamente accertata, consente quasi di scartarne la possibilità. Essa è infatti prodotta dall'azione traumatizzante del calcolo sulle mucose ed è accompagnata in genere da dolore, fino alla colica. Talvolta invece la precede l'e. *premonitrice* di Guyon, legata alla congestione e/o allo spasmo dei capillari con un meccanismo *per diapedesin* più che *per rhexin*.

Può darsi, d'altro canto, che l'edema e un'ostruzione completa da calcolo impediscano l'evidenziarsi di un'e.

Le *neoplasie* del rene, del bacinetto, dell'uretere, della vescica, della prostata (adenoma e carcinoma) o dell'uretra, oltre che i tumori pararenali o i più rari metastatici, sono le più gravi e le più frequenti cause di e. Quest'ultima è improvvisa, abbondante, incongrua, totale, irregolare,

capricciosa. Può accompagnarsi anche a colica, provocata dall'espulsione di coaguli. La sua comparsa, oltre che al farsi strada del tumore nelle cavità pielocalicali, può essere legata a fenomeni di congestione, di flogosi, di stasi nel bacinetto. Nell'endometriosi dell'apparato urinario l'e. ha carattere ciclico, mestruale. Cause frequenti di e. sono anche i tumori dell'apparato genitale femminile.

Le *cause extraurogenitali* possono differenziarsi in neoplastiche ed infiammatorie.

Per le prime sono importanti soprattutto i tumori dell'intestino, specie quelli del colon, sia destro che sinistro, e del rettosigma sia per invasione diretta delle vie urinarie sia come manifestazione metastatica.

Fra le seconde è particolarmente frequente la presenza di un'appendicite, di una diverticolite di Meckel, di una ileite regionale di Crohn, di una colite ulcerosa, di una diverticolite del colon, di un ascesso pelvico, etc.

La *gravidanza* può essere causa a sua volta di e. sia per una grave congestione del tratto pelvico dell'uretere sia per fatti di stasi e di congestione del rene.

Amplissimo è il campo delle e. da *malattie mediche*. Ne possono essere causa: le glomerulonefriti acute e croniche, le varie sindromi ipertensive, gli infarti renali, l'aneurisma dell'aorta e dell'arteria renale e la stasi nella vena cava; alcune malattie infettive, compresa la lue renale, la malaria; le malattie emorragiche (porpora ed altre anomalie dell'emostasi), le leucemie, le poliglobulie, la drepanocitosi ed altre forme emolitiche (malattia di Marchiafava-Micheli, etc.); lo shock (ustioni estese, collasso cardiocircolatorio, trasfusioni incompatibili, etc.); la cirrosi o la grave insufficienza epatica. L'e. è anche frequente complicanza di malattie metaboliche come l'ossalosi, la gotta e il diabete, e di alcune manifestazioni allergiche o di avitaminosi (C).

L'e. si può avere anche in seguito a somministrazione di medicinali (salicilati, sulfamidici, urotropina, anti-coagulanti, cantaride, etc.), nel corso di intossicazioni acute (funghi, benzolo, etc.) e a seguito di irradiazioni con alte energie sulla vescica e sull'uretere.

In alcune *malattie parassitarie* dell'apparato urinario è facile riscontrare un'e. Fra esse sicuramente la più frequente è la bilharziosi, specie nella sua localizzazione vescicale, così tipica. Anche nell'echinococcosi renale si possono avere episodi ematurici.

Nei casi in cui non è possibile evidenziare la causa dell'e. con tutti i mezzi diagnostici a disposizione, si parla, anche se impropriamente, di e. *essenziale*; spesso in questi casi esistono lesioni minime vascolari localizzate nella zona del fornice del calice.

Diagnosi e terapia

La *diagnostica* dell'origine dell'e. coinvolge vastissimi settori della medicina e della chirurgia o si avvantaggia di tutte le ricerche cliniche di laboratorio, endoscopiche, radiologiche, arteriografiche, isotopiche, biotiche attualmente a disposizione.

Così la *terapia* deve essere diretta, più che contro il sintomo per sé stesso, contro l'affezione che ne è la causa.

Il trattamento sintomatico, quando necessario, non differisce gran che da quello delle emorragie in genere: prescrizione di riposo, di misure dietetiche, di coagulanti, di disinfettanti, di trasfusione di sangue al bisogno.

Fra le altre misure terapeutiche vanno ricordati: il cateterismo vescicale a permanenza nelle emorragie di grado tale da raggiungere il cosiddetto tamponamento vescicale da coaguli, il lavaggio della vescica con soluzioni indifferenti, l'uso di instillazioni endovesicali di 20 ml di AgNO₃ all'1%; nelle e. nelle quali si sia indivi-

duata la sorgente vescicale, l'elettrocoagulazione endoscopica del punto sanguinante; nei casi più gravi e più complessi, il trattamento chirurgico per via transvescicale.

L'emorragia a nappo degli esiti vescicali dell'irradiazione da cobalto può richiedere la legatura delle arterie ipogastriche al di sopra del distacco delle arterie glutee, così come, nei casi più gravi, la cistectomia totale.

Nelle emorragie renali infrenabili si può ricorrere eccezionalmente alla nefrectomia « d'emostasi », ovviamente se ciò è consentito dal grado di funzionalità dell'adelfo.

Per le ricerche di laboratorio dell'e., v. URINA.

Bibliografia

Bourque J. P., *Le diagnostic des hématuries essentielles*, in *Relaz. XI Congr. Soc. Int. Urologia*, 1958, Almqvist & Wiksells, Uppsala.

Lasio E., *L'ematuria*, in *Relaz. XXXVII Congr. Soc. Ital. Chir.*, 1930, Milano.

Turner D. R., *Office Urology*, 1963, McGraw-Hill, New York.

MARIO ARDUINI

EMAZIE: v. SANGUE; ANEMIE (I, 1814).

EMBOLIA

F. embolie. - I. embolism. - T. Embolie. - S. embolia.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 1161): *Conseguenze delle embolie*. - Embolia dell'arteria polmonare (col. 1163): *Definizione*. - *Frequenza*. - *Etiologia e patogenesi*. - *Anatomia patologica*. - *Sintomatologia*. - *Decorso ed evoluzione*. - *Diagnosi*. - *Profilassi e terapia*. - *Embolie delle arterie periferiche* (col. 1174): *Etiopatogenesi*. - *Anatomia patologica*. - *Sintomatologia*. - *Diagnosi*. - *Terapia*.

Definizione e generalità

Per *embolia* s'intende l'ostruzione repentina, totale o parziale, di un vaso sanguigno provocata da un corpo di varia natura (solido, liquido o gassoso) trasportato dalla corrente sanguigna. Il corpo occludente prende il nome di *embolo*.

L'e. può decorrere in modo del tutto asintomatico; può provocare, come più frequentemente avviene, la comparsa di turbe funzionali e di danni anatomici reversibili o irreversibili solo a livello locale o, infine, avere esito letale. L'e., che in clinica è intimamente legata al concetto di trombosi (v.), è molto spesso caratterizzata da episodi ricorrenti.

Gli emboli provenienti dal sistema venoso o dalle sezioni destre del cuore sono convogliati nell'albero arterioso polmonare; quelli provenienti dalle sezioni sinistre del cuore o dalle grandi arterie si dirigono verso le arterie periferiche.

Gli emboli che si dipartono dalle vene mesenteriche si arrestano nelle diramazioni intraepatiche della vena porta.

Raramente in casi di cardiopatie congenite (pervietà del setto interatriale, pervietà del setto interventricolare con aorta a cavaliere) può avvenire che emboli provenienti dal sistema venoso passino direttamente nelle sezioni sinistre del cuore ed embolizzino le arterie periferiche (cosiddetta e. *paradosa* o *crociata*). Può accadere talora che emboli originatisi nel distretto della vena cava superiore imbocchino la vena cava inferiore seguendo un decorso retrogrado (e. *retrograda*). Il meccanismo per il quale si produce l'e. retrograda è probabilmente in rapporto con gli aumenti bruschi della pressione intratoracica, ad es. durante accessi di tosse violenta.

Sperimentalmente l'e. retrograda è stata riprodotta impiegando emboli pesanti (gocce di Hg); questo meccanismo patogenetico può essere invocato nei casi rari in cui penetrano in circolo corpi estranei, quali ad es. schegge di proiettili, aghi, etc.

Gli emboli solidi sono rappresentati nella grande maggioranza dei casi da frammenti di masse trombotiche; altri emboli sono costituiti da cellule o frammenti di tessuti normali o patologici (elementi coriali dei villi in corso di gravidanza, frammenti di parenchima di tessuti traumatizzati, frammenti di endotelio valvolare nei casi di endocardite ulcerativa, e. neoplastiche), da parassiti o da conglomerati di microrganismi, quali ad es. distomi, embrioni di trichine e di tenie, filarie, germi piogeni, da corpi estranei di varia natura (proiettili, schegge, aghi, etc.).

Gli emboli liquidi presuppongono come condizione essenziale che il liquido non sia miscibile con il sangue. Sono rappresentati il più spesso da grassi fluidi provenienti da tessuti ricchi di adipe; nei focolai traumatici goccioline di grasso imboccano i vasi venosi lacerati dal trauma e vengono convogliate in circolo. Raramente si tratta di sostanze oleose terapeutiche o cosmetiche accidentalmente introdotte in un vaso.

Le e. gassose si realizzano per accidentale penetrazione di aria o di altro gas nel corso d'interventi chirurgici o d'iniezioni, ovvero per liberazione di gas disciolti nel sangue per decompressione rapida (v. AERONAUTICA MEDICINA; BAROPATIE; SUBACQUEA MEDICINA). L'arresto del movimento del sangue in un vaso, per la presenza di emboli gassosi, si spiega con le leggi che regolano il comportamento dei menischi liquidi nei tubi capillari.

Talora alla penetrazione di una non rilevante quantità di gas nel circolo venoso segue una sintomatologia netta di e. cerebrale, senza che possa essere invocato il meccanismo di e. paradosa. Non sempre il fatto trova spiegazioni soddisfacenti; molti AA. ritengono che piccole e numerose bollicine di aria possano superare il filtro polmonare ed essere convogliate nelle arterie cerebrali.

Importanza particolare hanno le e. arteriose periferiche da gas penetrato nel territorio venoso polmonare in corso di puntura esplorativa, di toracentesi, di pnx terapeutico. Sembra accertato che alcune delle morti attribuite al cosiddetto shock pleurico abbiano questa genesi.

Conseguenze delle embolie

Le conseguenze delle e. variano a seconda della forma, delle dimensioni dell'embolo, della sua natura (microbica o asettica), dell'essere completamente occludente o meno, del valore funzionale del vaso occluso, dell'organo colpito.

Emboli microbici o infetti, anche se non occludenti o anche se arrestati in un vaso di piccole dimensioni, provocano conseguenze talora gravi.

L'embolo che occlude incompletamente il lume vasale produrrà conseguenze meno gravi di un embolo ostruttivo: più tardiva sarà la trombosi secondaria, meno grave sarà l'ischemia e vi saranno condizioni favorevoli per il ristabilirsi di una circolazione collaterale efficiente.

Il valore funzionale del vaso colpito ha grande importanza; conseguenze molto gravi si avranno per le e. di arterie di tipo terminale (cioè prive di anastomosi con le arterie contigue).

Nel territorio di distribuzione dell'arteria la corrente circolatoria si arresta e s'istaurano quelle profonde alterazioni che caratterizzano l'infarto (v.).

L'etiopatogenesi, la fisiopatologia, la sintomatologia, l'evoluzione, la diagnosi e la terapia delle e. a punto di partenza venoso o dalle sezioni destre del cuore vengono

EMBOLIA

trattate nel capitolo sull'e. dell'arteria polmonare; quelle del versante arterioso e del cuore sinistro nel capitolo sulle e. delle arterie periferiche.

Embolia dell'arteria polmonare

Definizione

L'e. dell'arteria polmonare è la brusca occlusione, completa o incompleta, dell'arteria o di uno dei suoi rami a causa di un corpo estraneo in circolazione nel sangue.

Frequenza

L'età favorita è oltre i 50 anni, con un'incidenza massima tra i 65 e i 75 anni e senza differenze significative tra i due sessi. Per molti AA., tuttavia, le donne sarebbero più colpite. È stato calcolato che negli U.S.A. muoiono di e. polmonare ca. 50.000 persone all'anno.

L'incidenza dell'e. polmonare quale complicazione degli interventi chirurgici oscilla in una serie di statistiche intorno allo 0,11%.

L'e. polmonare si osserva più frequentemente quale complicazione della chirurgia addominale (56% rispetto alla rimanente chirurgia secondo F. Linder, 1967; 77% secondo M. Kirschner, 1924). Da tutti è notata la notevole incidenza dell'e. polmonare nelle laparotomie esplorative, in rapporto con la gravità della malattia per cui si esegue questo tipo di intervento.

L'e. polmonare può verificarsi anche nei bambini: R. H. Jones e D. C. Sabiston (1966) ne hanno descritti 146 casi, con riscontro autoptico, nei quali l'e. polmonare si presentava come manifestazione secondaria di gravi malattie (polmoniti, flebiti, setticemie, endocarditi reumatiche, etc.). Raramente l'e. polmonare del bambino è stata diagnosticata in vita; le manifestazioni cliniche sono simili a quelle dell'adulto.

Etiologia e patogenesi

La flebotrombosi è all'origine della più gran parte delle e. polmonari. Mentre nelle tromboflebiti il trombo è estesamente aderente alle pareti vasali, e pertanto non ha tendenza emboligena, nelle flebotrombosi esso è lungo, libero per quasi tutta la sua estensione e di regola ancorato alla parete venosa in un punto piccolo e circoscritto (v. FLEBOTROMBOSI E TROMBOFLEBITI).

La sede più frequente della trombosi, origine dell'e., è quella del territorio della vena cava inferiore e particolarmente delle vene profonde del polpaccio. Seguono in ordine di frequenza le trombosi intracardiache delle cavità destre (la trombosi atriale destra, in particolare dell'auricola, si può verificare nelle cardiopatie scompensate con fibrillazione atriale e nell'infarto del miocardio; le endocarditi della tricuspide e delle semilunari polmonari o l'endoarterite del dotto di Botallo possono essere causa di e. polmonari per lo più recidivanti) e l'associazione delle trombosi venose a quelle intracardiache. Scarse sono, nella genesi dell'e. polmonare, le trombosi della cava superiore. L'introduzione del metodo flebografico ha permesso di confermare in clinica queste osservazioni.

Molto spesso la trombosi iniziale è bilaterale (30% dei casi secondo H. Zilliacus, 1951) e non di rado assume, da un lato, il quadro della tromboflebite, dall'altro quello della flebotrombosi.

Secondo G. Lanza (1969) rilievo non trascurabile, come sorgente embolica, ha anche la trombosi delle vene periprostatiche, che può verificarsi nei soggetti con adenoma prostatico e cistite, oltre che in seguito ad adenectomia della prostata.

L'e. postoperatoria si verifica più spesso entro i primi 10 giorni dall'intervento. Su 440 casi studiati da Pilcher l'e. si verificò in tempi variabili tra il 5° e il 13° giorno, e in 223 casi entro il 10° giorno.

Le cause che determinano il distacco del trombo sono molte. Particolare importanza hanno l'instabilità del regime circolatorio (specialmente le brusche accelerazioni della corrente venosa) e la conformazione del trombo.

Il lungo trombo rosso delle flebotrombosi è poco aderente alla parete venosa, cosicché è sufficiente uno sforzo o un movimento improvviso per staccarlo dal labile ancoraggio. Pervenuto nel ventricolo destro il trombo subisce movimenti vorticosi e talora veri e propri annodamenti. Imbocca successivamente il tronco dell'arteria polmonare e, a seconda della lunghezza e del volume, può arrestarsi in corrispondenza della biforcazione, occludendo il tronco principale, oppure ostruire contemporaneamente i due rami polmonari, destro e sinistro. Talora finisce con l'occludere un solo ramo principale. Trombi piccoli possono raggiungere rami di 2° e 3° ordine lasciando liberi i tronchi principali. Infine il trombo può frammentarsi e occludere numerosi medi e piccoli rami dell'arteria polmonare.

L'occlusione del tronco (o dei due rami principali) può essere subito completa oppure parziale.

L'occlusione massiva del tronco o di un ramo della polmonare da parte di un embolo di calibro assai inferiore al lume del vaso si spiega ricordando che l'embolo, normalmente assai lungo, si ritrova ammassato, quasi aggomitolato, in modo da raggiungere uno spessore corrispondente al diametro del vaso.

Le principali cause di morte per emboli che occludono il tronco o i rami principali dell'arteria polmonare sono: a) asfissia più o meno rapida a seconda che l'arresto del circolo sia completo o meno; b) paralisi cardiaca, dovuta alla dilatazione del cuore (cuore polmonare acuto) a cui affluisce sangue dalla periferia mentre gli è impossibile scaricarlo nel circolo polmonare. Alla dilatazione fa seguito l'anossia miocardica e può conseguire fibrillazione ventricolare; c) anossia cerebrale, per soppressione o estremo rallentamento della corrente sanguigna nei centri nervosi.

Una possibile causa di morte, per quanto da molti negata, sarebbe costituita da riflessi vegetativi evocati da irritazione dell'endotelio vasale nel corso di piccole e. che occludano molti rami periferici polmonari.

È stata prospettata l'esistenza di riflessi vasospastici per le arterie coronarie e per le arterie cerebrali, riflessi a punto di partenza dalle arterie o arteriole polmonari.

Con questo meccanismo troverebbero spiegazione le e. polmonari mortali in cui al riscontro autoptico si ritrovano multiple e. periferiche senza un vero e proprio ostacolo meccanico alla circolazione polmonare.

Secondo Leriche e coll. il 70% delle morti da e. polmonare è dovuto ad un ostacolo meccanico e il 30% a riflessi vasocostrittori violenti a punto di partenza endoteliale che modificano la circolazione polmonare, coronarica e cerebrale.

Anche fattori umorali possono determinare vasocostrizione miocardica e cerebrale: la serotonina si libera dalla lisi delle piastrine contenute nel trombo in quantità tale da non poter essere inattivata dal polmone, che d'altra parte è danneggiato dalla lesione embolica.

Anatomia patologica

Nei 2/3 dei casi di soggetti venuti a morte per e. polmonare si ritrovano emboli massivi che occludono il tronco o i due rami dell'arteria polmonare. L'embolo si presenta come un gomitolo

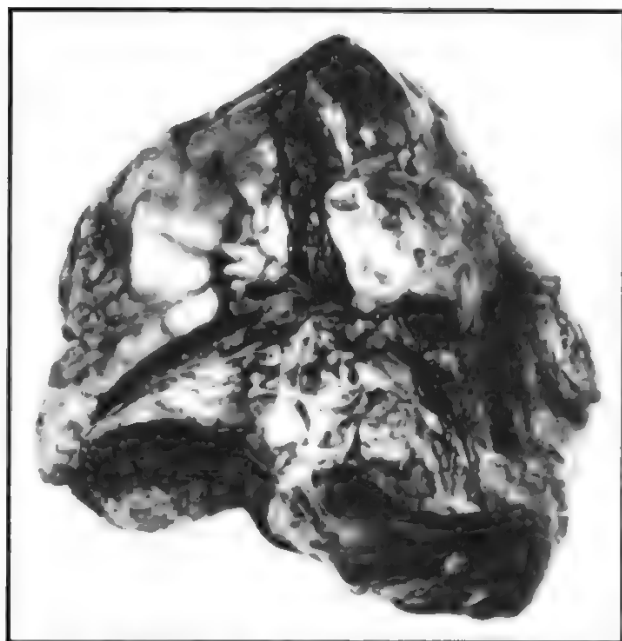


Fig. 1. E. dell'arteria polmonare (polmone sinistro). (Collez. Ist. Anat. Pat. Univ., Roma).

ammassato nel lume vasale (fig. 1); esso può essere dipanato e si mostra allora nella sua vera lunghezza. Riproduce talora lo stampo dei vasi da cui si è distaccato.

La larghezza dell'embolo va da quella di una matita a quella di un dito; la lunghezza varia da 6 a 50 cm, con una media di 16 cm secondo Valdoni, di 30 secondo Miller. Gli emboli sono costituiti per lo più da trombi rossi, duri, fragili, con disposizione a strati alternati di fibrina.

Il cuore presenta una notevole dilatazione dell'atrio e del ventricolo destro. La tricuspide è spesso insufficiente. Il ventricolo sinistro è ristretto e vuoto. Il sistema venoso periferico è congesto e dilatato.

Piccole e. polmonari periferiche danno il quadro dell'infarto del polmone.

Lo studio del territorio di provenienza dell'embolo mostra spesso l'integrità delle vene sede della trombosi. In alcuni casi il limitato punto di ancoraggio dell'embolo può essere messo in evidenza sotto forma di un dischetto opaco della superficie di pochi mm². Non infrequente è il riscontro di chiari esiti di tromboflebite in un arto inferiore; in tal caso la sede della trombosi va localizzata, assai spesso, nell'arto controlaterale, apparentemente sano. Infatti lesioni tromboflebitiche sono raramente embolizzanti, essendo i trombi estesamente aderenti alle pareti venose.

Secondo Ranzi e coll. nel 16% delle e. postoperatorie l'embolo si origina dal territorio dell'operazione, nel 73% da trombi lontani, nell'11% da territori sconosciuti.

Sintomatologia

Molto spesso i segni di trombosi sono assenti. Ciò non meraviglia ricordando che sono emboligene quelle flebotrombosi che decorrono con minima sintomatologia e nelle quali il trombo contrae piccole aderenze con la parete. Geissendörfer, su 422 e. polmonari mortali, trovò segni di trombosi periferica solo in 97.

Discussa è l'esistenza di sintomi premonitori. La sintomatologia classica è caratterizzata da dispnea e tachipnea, dolore retrosternale, emoftoe, ipotensione, tachicardia con ritmo di galoppo, accentuazione del II tono sulla polmonare, dilatazione delle vene cervicali, epatomegalia e cianosi preceduta o meno da pallore intenso.

Dei sintomi sopra elencati la dispnea, la tachipnea e

l'accentuazione del II tono sulla polmonare sono i più frequenti; i rimanenti sintomi sono presenti solo nel 25% dei casi.

La sintomatologia dell'e. polmonare può inoltre variare a seconda della sede di occlusione o dell'essere questa completa o meno.

Il blocco completo di un ramo importante o incompleto del tronco principale permette una sopravvivenza anche di alcuni giorni.

Nelle e. polmonari massive la morte è immediata, preceduta da stato ansioso, dolore retrosternale, arresto del cuore e del respiro.

Nel 60% dei casi la morte non è fulminea e sopravviene dopo un tempo variabile da 15 min a più ore e talora giorni.

La scomparsa dei segni ascoltatori (rumore sul focolo polmonare con rinforzo del II tono) ha una cattiva prognosi. Talora può seguire un miglioramento transitorio o definitivo spiegabile con uno spostamento dell'embolo verso la periferia del territorio polmonare e col ripristino, sia pure parziale, della circolazione polmonare.

Decorso ed evoluzione

Il numero dei pazienti colpiti da e. polmonare massiva che sfuggono alla morte è di difficile valutazione. Nella statistica di De Takats, su 87 e. polmonari si ebbero solo 13 sopravvivenze. Spesso ad un primo episodio superato segue una recidiva mortale.

Piccole e. polmonari periferiche possono provocare infarti i cui esiti potranno essere: risoluzione completa, atelettasia e ascesso polmonare, bronchiectasie, sclerosi, enfisema.

Microembolie croniche della polmonare possono produrre tachipnea e ipertensione polmonare: Wagenvoort e coll., in uno studio anatomopatologico, su 156 casi di ipertensione polmonare diagnosticati in vita hanno trovato 31 casi in cui una tromboembolia cronica della polmonare poteva essere invocata come causa etiopatogenetica dell'ipertensione.

Diagnosi

La breve sopravvivenza è il fattore che maggiormente rende difficile una corretta diagnosi.

Nei casi di e. polmonare non in rapporto con un pregresso intervento chirurgico la diagnosi è particolarmente difficile, in quanto manca il punto di riferimento costituito appunto dall'intervento. Infatti, dalla letteratura più recente si ricava che accanto al 23% di errori diagnostici nei casi chirurgici, si ha il 66% di errori nei casi medici.

La diagnosi nei casi chirurgici è d'intuito e va posta su una somma di elementi: operazione recente, brusca sincope, pallore subito seguito da cianosi, dolore retrosternale, fame d'aria, dispnea, angoscia, ipotensione, broncospasmo. I segni obiettivi non hanno in sé nulla di patognomonico.

Impossibile è la diagnosi di e. polmonare nei casi a sintomatologia muta, in cui manca il quadro drammatico caratteristico.

La diagnosi può giovare dei dati ottenibili da varie indagini diagnostiche, ma spesso la rapidità di evoluzione del processo non lo consente.

1. *Elettrocardiogramma.* - I segni elettrocardiografici, com'è noto, riconoscono il loro presupposto patogenetico nella dilatazione acuta delle cavità cardiache e nell'insufficienza coronarica (cuore polmonare acuto [v. anche: CUORE, cuore polmonare]).

Si può rilevare T negativa in D₂, in aVF, in V₁, in V₂ e in V₃, slargamento della P, slivellamento del tratto S-T. Probabilmente il segno più frequente è lo slivellamento di S-T quale

risultato di un'ischemia miocardica per riduzione della portata e della pressione arteriosa e anche per l'aumento della pressione ventricolare destra.

A proposito di questa semeiologia elettrica occorre però sottolineare (cfr. Malamani, 1964):

- a) che i segni ecgrafici sono incostanti;
- b) che essi compaiono spesso soltanto in parte e transitoriamente;
- c) che spesso sono intricati con quelli di una cardiopatia preesistente;
- d) che sono significativi solo se risultano in rapporto con il quadro clinico e se presentano un'evoluitività in parallelo ad esso.

2. *Radiografia.* - Scarso è il contributo della radiografia diretta del torace, specie nelle fasi iniziali, che tuttavia in caso di e. dei rami principali può mostrare un innalzamento della cupola diaframmatica del lato colpito, un secondo arco sinistro sporgente per dilatazione dell'arteria polmonare, un ventricolo destro dilatato. Opacità tenui a margini sfumati, ovvero ombre triangolari con apice verso l'ilo e base verso la pleura, possono essere evidenziate in caso di infarto polmonare.

3. *Dati di laboratorio.* - Dopo alcune ore dall'episodio embolico sono descritti notevoli aumenti nel sangue della latticodeidrogenasi e della bilirubinemia, quest'ultima in particolar modo allorché si sia verificato un infarcimento emorragico polmonare di una certa entità. Normali risulterebbero le transaminasi (W. E. Wackere, P. J. Snodgrass, 1960).

4. *Funzionalità respiratoria.* - Nelle e. della polmonare si può verificare un aumento dello spazio morto respiratorio, giacché l'occlusione di una grossa arteria polmonare produce una riduzione degli scambi gassosi nel segmento del polmone corrispondente mentre la ventilazione continua. In un segmento polmonare normalmente ventilato ma ipoperfuso la composizione dell'aria alveolare tende ad approssimarsi a quella dell'aria inspirata, con una bassa pressione parziale di CO_2 . Quest'aria si miscela con quella dei segmenti normali del polmone durante l'espiazione e riduce i valori medi della pCO_2 fino ad un grado che può essere documentato nell'aria espirata.

Nelle e. polmonari con compromissione di zone non molto estese del territorio polmonare la pCO_2 nel sangue arterioso rimane all'incirca sui valori normali grazie alle parti di polmone ancora funzionanti.

La differenza tra la pCO_2 alveolare e quella del sangue arterioso può essere significativa nei casi di e. polmonare (E. D. Robin e coll. 1959).

5. *Scintigrafia polmonare.* - Questa tecnica è stata trovata particolarmente utile nei casi di e. polmonare massiva specialmente quando la radiografia del torace è essenzialmente normale (H. M. Wagner e coll., 1964). L'indagine consiste nell'iniettare endovena dei macroaggregati di albumina marcati con radioiodio che, giungendo direttamente nel circolo polmonare, consentono di valutare le condizioni del flusso ematico polmonare distrettuale, permettendo il riscontro della lacuna scintigrafica corrispondente alla zona ischemica. La scintigrafia (v.) deve essere sempre corredata da un esame radiografico del torace, in quanto aree di ipocaptazione simili a quelle dell'e. possono osservarsi anche in altre condizioni patologiche polmonari, ad es. in caso di infiltrati flogistici, che diminuiscono il flusso ematico del distretto colpito. La scintigrafia polmonare, inoltre, ripetuta nei giorni successivi all'episodio embolico, è utile per seguire l'evoluzione del processo morboso.

6. *Arteriografia polmonare.* - Può essere eseguita con due tecniche fondamentali: per via endovenosa (J. R. Williams e coll., 1963) o mediante cateterismo cardiaco (Wilhelmsen e coll., 1963). La via endovenosa sembra essere ben tollerata da pazienti gravi, ma non sarebbe in grado di mettere in evidenza le e. periferiche, le quali per contro possono essere ben documentate con l'angiografia selettiva; questa tuttavia può più facilmente esporre il malato a complicanze come la fibrillazione atriale, la tachicardia parossistica, il blocco atrioventricolare di vario grado, complicanze che stimolano la continua ricerca di altre soluzioni mediante nuove varianti tecniche (H. A. Baltaxe e D. C. Levin, 1971).

Per mezzo dell'arteriografia polmonare l'e. può essere accertata nell'80% dei casi (Stein e coll., 1967). Il reperto che con maggiore frequenza si riscontra è un'e. non occludente di

una arteria polmonare o di uno dei suoi rami. Emboli che occludono completamente una arteria polmonare o uno dei suoi rami si rilevano sull'arteriogramma con un difetto completo di visualizzazione dell'albero vascolare a valle dell'ostruzione, con una tipica immagine a casco, che rimane costante in diversi seriogrammi successivi. Inoltre, nella fase venosa dell'arteriografia, in casi di emboli piccoli e multipli non facilmente evidenziabili nella fase arteriosa, si può notare una ritenzione del mezzo di contrasto, segno indiretto di diminuito flusso ematico nel distretto colpito (H. R. Jones e D. C. Sabiston, 1971).

Profilassi e terapia.

Profilassi. - La profilassi dell'e. polmonare riveste una notevole importanza sotto il duplice profilo di prevenire la trombosi, presupposto dell'e., e di ridurre la pericolosità una volta che essa si instauri. La profilassi delle trombosi in genere e di quelle postoperatorie in particolare (v. PRE- e POSTOPERATORIO TRATTAMENTO) si rivolge contro le cause di coagulazione intravasale del sangue (rallentamento della velocità di circolo, alterazione della parete vasale, alterazioni della crasi ematica).

Fra i mezzi che si sono mostrati più utili nel ridurre le trombosi postoperatorie sono da ricordare: l'impiego di una tecnica chirurgica corretta e poco traumatizzante, una conveniente idratazione dell'operato, la mobilitazione precoce, la correzione preoperatoria di turbe della crasi ematica e di alterazioni preesistenti del sistema vasale.

L'impiego degli anticoagulanti, in particolar modo dell'eparina e dei dicumarolici, che tanta parte ormai svolgono nella cura della trombosi iniziale, deve essere considerato anche e soprattutto un ottimo mezzo profilattico, come è dimostrato da numerose ricerche sperimentali e cliniche, ad es. in pazienti anziani con frattura del collo del femore (S. Sevt e N. G. Gallagher, 1959), in chirurgia vascolare, nel cateterismo del cuore e dei grossi vasi, nelle trombofilie.

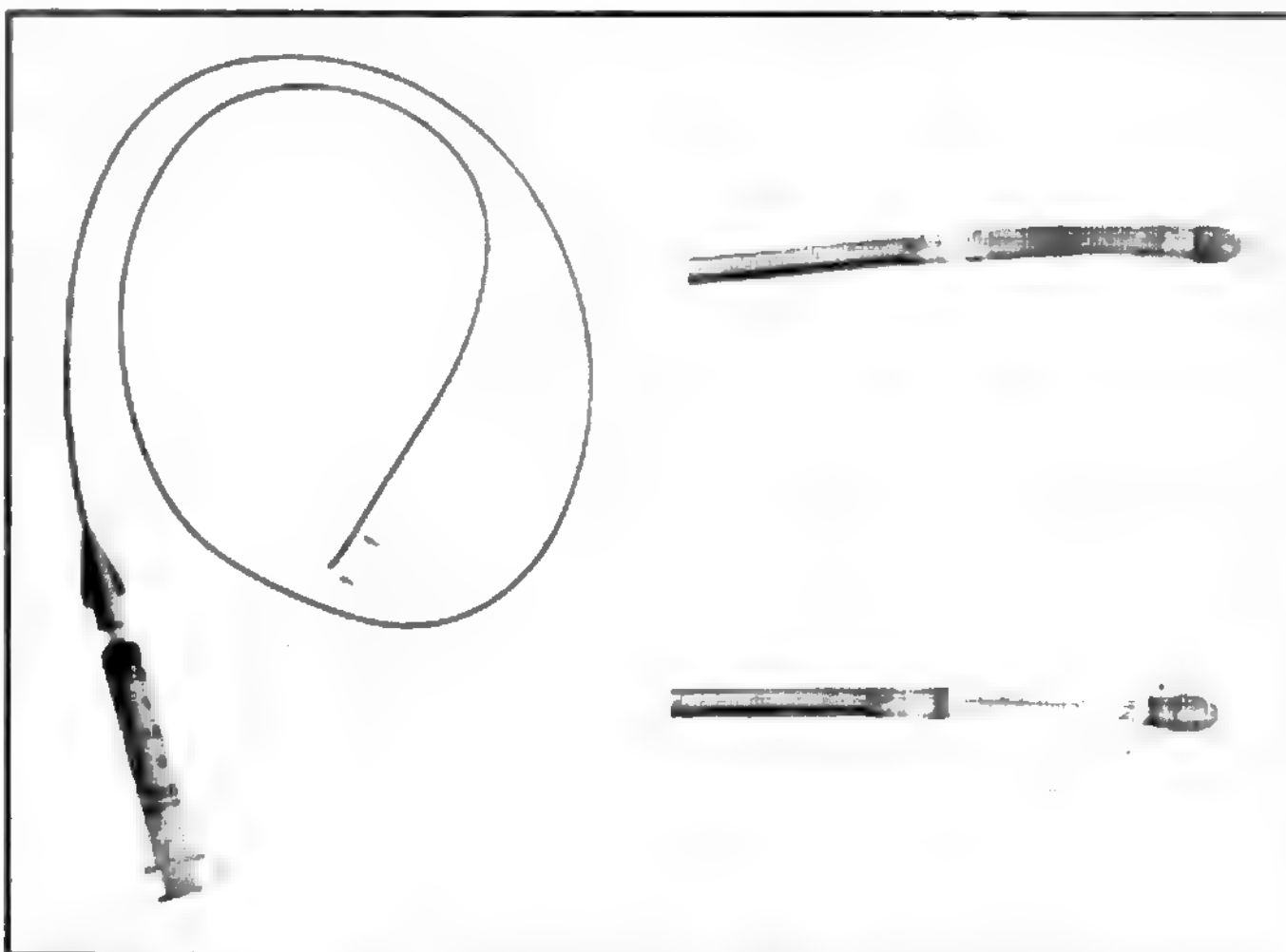
Una misura adatta a limitare il pericolo di trombosi venosa periferica da stasi è stata recentemente adottata da V. C. Robert e coll. (1971). Essa consiste nel provocare ritmicamente movimenti passivi di flessione dei piedi sulle gambe, mediante l'uso di un dispositivo meccanico (*foot mover*), azionato elettricamente, realizzato dagli AA. in collaborazione con la Sezione di Ingegneria Biomedica della King's College Hospital Medical School di Londra: mediante tali movimenti, che possono essere mantenuti anche durante il sonno, gli AA. sono riusciti ad aumentare fino al doppio il flusso venoso degli arti inferiori.

L'importanza profilattica, un tempo attribuita agli interventi di legatura delle vene femorali, delle vene iliache e della vena cava inferiore, eseguiti non appena si rendano clinicamente manifeste le flebotrombosi estese degli arti inferiori, ha perduto molto del suo significato iniziale non solo a causa delle insufficienze venose successive a tali interventi (G. Pezzuoli, 1964) ma anche perché si è visto che essi non preservano affatto dalla tromboembolia, in quanto a valle della legatura venosa in almeno il 20% dei casi si verifica una trombosi con conseguente e. (Gurewich e coll., 1966).

Miglior fortuna sembrano invece avere interventi sulla cava che mirano, attraverso punti staccati a tutto spessore, non riassorbibili, a trasformare la grossa vena in una serie di piccoli vasi paralleli che sarebbero così in grado non solo di impedire le macroembolie ma anche di ovviare all'insufficienza venosa che, come abbiamo detto, è appannaggio pressoché inevitabile delle legature venose.

Sempre in tema di profilassi chirurgica della tromboembolia polmonare merita ancora ricordare le applicazioni

Fig. 2. *A sinistra:* catetere di Fogarty con la siringa inserita per gonfiare il palloncino. *In alto, a destra:* punta del catetere di Fogarty a palloncino sgonfio. *In basso, a destra:* punta di catetere di Fogarty a palloncino gonfio.



nella cava di filtri e *clips* di teflon. Queste tecniche recentemente sono state oggetto di studio da parte di un gruppo di medici americani (K. Mobin-Uddin e coll., 1972), i quali hanno messo a punto un metodo profilattico pratico ed efficace. Questi AA. hanno potuto sistemare, in 100 pazienti di vario tipo (con tromboembolie recidivanti o già operati di embolectomia polmonare, cardiopneumopatici predisposti all'e., etc.), un filtro ad ombrello nella cava inferiore mediante una capsula d'applicazione radiopaca introdotta attraverso la vena giugulare. I risultati, grazie anche al mantenimento di un'adeguata terapia anticoagulante, sono assai incoraggianti sia per la scarsa incidenza embolica registrata (2%) sia per la notevole riduzione dei fenomeni da stasi rispetto alle legature. Inoltre l'intervento, poco traumatizzante, si realizzerebbe in breve tempo e con la massima semplicità.

Nella profilassi dell'e. polmonare ha trovato numerosi sostenitori la trombectomia venosa (Leuchi, De Wesse, Haller, Mahoner). Questa è indicata nei casi di estese trombosi dei vasi profondi dell'arto inferiore, interessanti o non le vene iliache, sia per ridurre l'insufficienza venosa cronica che spesso segue la trombosi, sia per prevenire la probabile insorgenza di un'e. polmonare (v. FLEBOTROMBOSI E TROMBOFLEBITI). L'intervento chirurgico si effettua preparando la vena femorale dell'arto colpito ed estraendo i trombi, lungo l'asse iliaco-femorale, mediante un catetere di Fogarty (fig. 2; v. ARTERIE). Per prevenire durante le manovre chirurgiche l'embolizzazione polmonare viene introdotto un altro catetere di Fogarty nella vena femorale del lato opposto per bloccare la vena cava inferiore. Attraverso questa via può essere anche applicato, alla fine dell'intervento, un filtro ad ombrello. Nel periodo postoperatorio immediato va instaurata una adeguata terapia anticoagulante e il paziente va tenuto a riposo con l'arto sollevato per prevenire una trombosi post-trombectomia.

Terapia medica. - Il trattamento della tromboembolia polmonare, come quello della tromboembolia delle arterie periferiche (v. sotto), comporta sempre, in via preliminare, l'adozione di una terapia medica. Antidolorifici, anticoa-

gulanti, antispastici, vasodilatatori, miocardiocinetici e fibrinolitici sono attualmente i presidi farmacologici ai quali viene affidata la competizione antitromboembolica e delle modificazioni funzionali che essa comporta.

Contro il dolore si iniettano immediatamente 1-2 cg di morfina, eventualmente endovena. Nel contempo s'inizia il trattamento antispastico e vasodilatatore e l'ossigenoterapia.

Indubbia è l'efficacia della papaverina (Denk, Valdioni), che sarà iniettata endovena a dosi subentranti di almeno 20-30 cg.

Utile è anche l'azione dell'ac. nicotinico, anche per la sua presunta attività fibrinolitica, che dovrà essere iniettato per via endovenosa a dosi subentranti di almeno 100-300 mg per volta (Condorelli).

Nell'e. polmonare Leriche e coll. hanno avuto buoni risultati dalla infiltrazione procainica bilaterale dei gangli stellati.

Buoni risultati sono stati anche ottenuti con l'iniezione endovenosa di 5-10 ml di procaina all'1%.

Opportuno è anche iniziare un adeguato trattamento miocardiocinetico a base di strofanto, o digitale.

Per quanto riguarda la trombolisi, una valida azione appare documentata, sulla base di numerosi contributi (Verstraete, 1971), per quanto concerne la streptochinasi e la urochinasi (le preparazioni di plasmina sono state oramai abbandonate dai più a causa degli insuccessi). Tuttavia si tratta di terapie che trovano un limite alla loro attuazione su larga scala sia perché richiedono per la loro utilizzazione ambienti specializzati, sia per altri inconvenienti: l'urochinasi, infatti, non è sempre disponibile dovendosi preparare a partire dalle urine umane, e la streptochinasi, preparata da colture di streptococchi emolitici dei gruppi A, C e G, possiede per l'uomo potere antigenico.

Per quanto si riferisce agli anticoagulanti, tenuto conto ovviamente delle indicazioni e controindicazioni, il loro uso viene in pratica limitato all'eparina e ai dicumarolici, regolandone opportunamente il dosaggio sulla base di un continuo controllo della coagulabilità del sangue.

Interessante, in caso di iperdosaggio, è ricordare che sia per la eparina che per i dicumarolici disponiamo di antidoti ad azione rapida. Tuttavia, mentre il solfato di protamina, il bromuro di esadimetrina e il blu di toluidina, antidoti pronti dell'eparina, sono di reperibilità corrente, i concentrati di complesso protrombinico, antidoti ad azione immediata dei derivati della cumarina, come il PPSB del Centro nazionale di trasfusione di Parigi, non sono di facile disponibilità. Infatti, nei casi in cui si deve neutralizzare prontamente un superdosaggio di dicumarolici, si ricorre a trasfusioni di sangue o di plasma. La Vit. K₁ è un antidoto dei dicumarolici ad azione lenta e ad essa si fa ricorso quando per neutralizzare un superdosaggio di tali farmaci si possa attendere oltre 6 h.

Terapia chirurgica. Embolectomia polmonare. - L'indicazione all'embolectomia polmonare, malgrado i progressi degli ultimi anni, resta ancora piuttosto imprecisa anche se al riguardo i pareri rispetto al passato sono assai più concordi.

Oggi, infatti, con il miglioramento delle possibilità diagnostiche promosso in particolar modo dalla scintigrafia polmonare e dall'arteriografia polmonare, con l'applicazione della circolazione extracorporea all'embolectomia polmonare, con l'affinamento delle tecniche anestesologiche e di rianimazione, con la più vasta gamma degli antibiotici disponibili, con l'accrescersi dell'esperienza chirurgica in questo settore da parte di *équipes* specializzate, si è delineato un orientamento abbastanza univoco nei confronti dell'indicazione all'embolectomia polmonare.

Difatti, accettato anzitutto che la sola valutazione del chirurgo non viene più considerata sufficiente nel decidere l'opportunità dell'intervento, ma che l'insieme dei dati clinici e di ricerca debbono essere collegialmente valutati anche dal cardiologo, dall'anestesista rianimatore, dall'internista e dall'ematologo, si concorda in linea di massima sulla controindicazione all'intervento qualora le condizioni generali del paziente non siano più che soddisfacenti, anche nel caso di un'e. polmonare massiva sicuramente accertata che di per sé nessun dubbio lascerebbe per l'indicazione operatoria.

Si è visto (R. S. Flemma e coll., 1964), infatti, che solo le e. polmonari che colpiscono malati in buone condizioni generali lasciano per oltre la metà dei casi un tempo di sopravvivenza sufficientemente lungo da consentire di programmare e condurre a buon fine un'operazione in circolazione extracorporea secondo Trendelenburg. I malati in condizioni generali scadenti, invece, non dimostrano, seppure superino l'intervento, capacità postoperatorie di recupero.

Allo stesso modo vi è unanimità di consensi nel giudicare opportuna l'operazione nei casi di e. polmonare con shock refrattario al trattamento medico, in quanto questa circostanza indicherebbe che più della metà della circolazione arteriosa polmonare è ostruita (D. C. Sabiston, H. N. Wagner, 1964).

Negli altri pazienti il monitoraggio continuo, l'uso degli anticoagulanti e dei miocardiocinetici, i trattamenti anti-shock, la respirazione assistita o controllata, la trombectomia venosa, l'applicazione di filtri nella vena cava, possono costituire, in combinazione tra loro, provvedimenti sufficienti per superare l'episodio embolico e prevenirne altri.

L'embolectomia della polmonare fu proposta nel 1907 da Trendelenburg; il primo caso operato, senza successo, dallo stesso A., risale al 1908. Al primo caso favorevole di Kirschner, nel 1924, hanno fatto seguito i 4 casi di Meyer, i 2 di Crafoord, i 2 di Nyström, quello di Valdoni.

Il successo è condizionato da una perfetta organizzazione

operatoria; in un caso di Valdoni l'operazione aveva inizio 6 min dopo l'inizio dell'e.

Ciò presuppone un perfetto addestramento del personale di assistenza; il materiale e gli strumenti occorrenti vanno tenuti sempre pronti per ogni evenienza. L'operatore e gli assistenti debbono essere ben esercitati ad eseguire l'intervento con estrema rapidità.

Quasi mai è necessaria una completa anestesia del malato, date le sue condizioni. Nella tecnica di Trendelenburg, modificata da Meyer, l'incisione cutanea è a T adagiata, con il tratto orizzontale che segue il 2° spazio intercostale per 10-15 cm e con quello verticale che va dalla I alla III costola, sul margine sternale sinistro; seguono la resezione della II e della III costola e la legatura dell'arteria mammaria interna.

Alla classica incisione Valdoni contrappone una più semplice via di accesso che ha il pregio di offrire una migliore esposizione: incisione parasternale sinistra, dalla I alla IV costola, con resezione della 2°, 3° e 4° cartilagine costale.

Si repertano i grandi vasi che si dipartono dalla base del cuore circondando quindi con un laccio l'aorta ascendente e l'arteria polmonare. Il laccio ha più importanza come mezzo per esporre vasi assai profondi che per il controllo dell'emorragia. L'arteria polmonare si incide francamente in corrispondenza della sua parete anteriore per un tratto di ca. 15 mm; è opportuno che l'estremo inferiore dell'incisione capiti subito dopo le valvole, poiché un'incisione troppo alta riesce di difficile sutura.

Dopo aver favorito la fuoriuscita di una certa quantità di sangue per scaricare il ventricolo destro sopradisteso, si tira il laccio e si ottiene una buona emostasi. Attraverso l'incisione s'introduce nel lume arterioso la pinza da emboli, dapprima nel tronco (nella speranza che l'embolo esca intero), poi nel ramo destro e successivamente nel sinistro. Fra l'una e l'altra introduzione della pinza, il laccio si rilascia e la breccia arteriosa viene temporaneamente occlusa pinzettandola con due dita.

Terminata la manovra, che non dovrebbe durare più di 2-4 min, con frequenti pause nella trazione del laccio, si applica sull'incisione dell'arteria polmonare una pinza emostatica speciale e si sutura accuratamente il vaso con ago traumatico e filo sottilissimo.

L'operazione termina con la ricostruzione del pericardio e con la sutura a piani della parete.

Volta a volta sono state proposte alcune varianti alla classica operazione di Trendelenburg nei tempi riguardanti l'estrazione degli emboli. Così Nyström, in luogo della pinza, adopera una speciale cannula connessa con un aspiratore, destinata ad estrarre anche i frammenti di trombo.

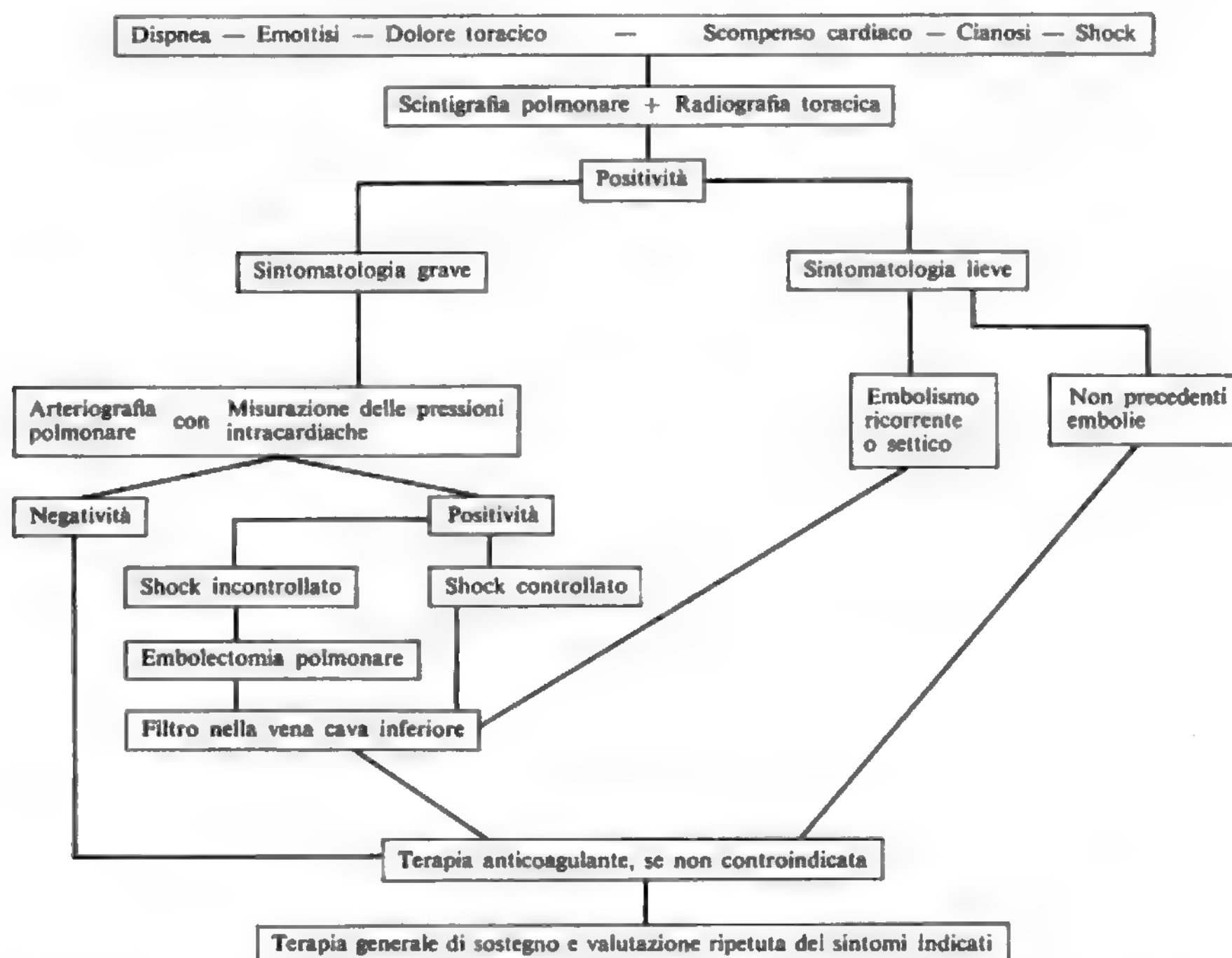
Alla classica operazione di Trendelenburg, l'avvento e il perfezionamento delle tecniche cardiocirurgiche a cuore aperto in circolazione extracorporea hanno consentito, in quest'ultimo decennio, la contrapposizione di una più valida alternativa permettendo, con la sostituzione delle funzioni cardiopolmonari, una esecuzione più accurata dell'intervento di embolectomia polmonare.

Il primo caso di e. polmonare operato in circolazione extracorporea sarebbe quello di Sharp del 1962. Da allora sono stati eseguiti numerosi altri interventi con l'ausilio di un *by-pass* cardiopolmonare e ogni A. ha suggerito varianti e accorgimenti tecnici personali. Cooley e Beall (1962), ad es., e Beall e coll. (1965) ritengono utile aprire ampiamente le due cavità pleuriche. In tal modo si può eseguire una delicata spremitura dei polmoni che consente di liberare le arterie polmonari dalla maggior parte possibile di eventuali e non infrequenti coaguli sanguigni che altrimenti comprometterebbero il buon esito dell'intervento.

Ma il successo dell'embolectomia polmonare in circolazione extracorporea è condizionato da numerosi fattori. Esso infatti non dipende soltanto dalle particolari varianti tecniche adottate, ma concorrono a determinarlo la precisa indicazione operatoria, l'esperienza del chirurgo e di tutta l'*équipe*, le risorse del malato, il tempo intercorso tra evento embolico e operazione e, in modo altrettanto significativo,

TAB. I. COMPORTAMENTO PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO DELL'EMBOLIA POLMONARE IN PRESENZA DI SINTOMI NON RIFERIBILI AD UNA CAUSA CERTA

(Da R. H. Jones, D. C. Sabiston, 1971, modificata)



la celerità con la quale può essere espressa l'efficienza organizzativa del reparto nell'eseguire una circolazione extracorporea.

Per quanto riguarda i risultati postoperatori delle embolectomie polmonari in circolazione extracorporea, pur essendo molto più significativi di quelli ottenuti con l'operazione di Trendelenburg, secondo Cross e Mowlen (1967) non possono essere considerati ancora soddisfacenti.

In contrasto con queste vedute debbono tuttavia giudicarsi i risultati delle embolectomie riportati da altri AA.

Su 12 operati Paneth (1967) riferisce 4 successi; Sautter (1967) ha ottenuto 4 risultati favorevoli su 11 embolectomie polmonari. Clarke (1968) su 7 interventi di embolectomia ha registrato 4 sopravvivenze.

Complessivamente dunque 12 buoni risultati su 30 interventi in circolazione extracorporea, pari perciò al 40% degli operati. Un successo, cioè, fino a 10 anni fa assolutamente insperato. Certo si potrà dire di più quando le statistiche riguarderanno un maggior numero di casi.

In definitiva, allo stato attuale, questo è in sintesi quanto è ritenuto si debba fare di fronte ad un'e. polmonare massiva:

a) in pazienti defedati, con rischio di mortalità operatoria praticamente del 100%: solo terapia medica;

b) in pazienti in buone condizioni generali, con stato di shock refrattario alle varie terapie mediche e ad andamento clinico ingravesciente che richiede una risoluzione ultrarapida della ostruzione embolica: operazione di Trendelenburg o sue varianti;

c) in pazienti in buone condizioni generali, con stato di shock refrattario alle varie terapie mediche, ma ad andamento clinico non ingravesciente, che lasci un adeguato margine di tempo alla messa in atto di un'operazione chirurgica più sicura e completa: intervento in circolazione extracorporea.

A conclusione riportiamo lo schema di R. H. Jones e D. C. Sabiston (1971) che si riferisce al comportamento da tenere per la diagnosi e il trattamento in presenza di una sintomatologia sospetta per e. polmonare (tab. I).

V. anche: FLEBOTROMBOSI E TROMBOFLEBITI; POLMONE; SCINTIGRAFIA.

Embolie delle arterie periferiche

Etiopatogenesi

L'e. delle arterie periferiche è causata da trombi che si distaccano dal cuore sinistro o dalla parete di un'arteria,

EMBOLIA

generalmente l'aorta. Eccezionalmente avviene con il meccanismo della cosiddetta e. paradossa (v. sopra). La maggior parte delle e. delle arterie periferiche è strettamente connessa con una cardiopatia organica o con uno stato di sofferenza cardiaca transitoria.

La trombosi intracardiaca interviene di frequente nel caso di stenosi mitralica, specie se fibrillante, o in conseguenza di condizioni che alterano funzionalmente o anatomicamente il cuore (traumi, infezioni, puerperio, malattie infettive, etc.).

La trombosi intracardiaca può insorgere anche nei portatori di protesi valvolari cardiache artificiali se non viene instaurata un'adeguata terapia anticoagulante (v. CARDIOCHIRURGIA).

Le cause di mobilitazione del trombo intracardiaco non sono sempre chiare. Una certa influenza sembra sia esercitata dagli sforzi; egualmente si riscontra con maggior frequenza l'e. delle arterie periferiche in cardiopatici durante lo scompenso.

Un'altra causa di e. è costituita dal distacco di trombi depositati su placche ateromatose aortiche. Rara è l'e. delle arterie periferiche da trombi distaccatisi da un sacco aneurismatico.

Anche la mobilitazione dei trombi durante le manovre chirurgiche (cosiddetta e. iatrogena) va annoverata tra le cause delle e. arteriose, come è possibile ricavare dalle esperienze di Belcher e Somerville (1955), Wood (1956) e altri, secondo i quali, per il solo intervento di valvulotomia mitralica, l'incidenza embolica oscilla tra il 2% e l'8%.

L'età media è sui 50 anni (Valdoni) con il 60% di incidenze tra i 50 e i 70 (J. Vollmar, 1968). Le donne sono colpite più degli uomini. Nella casistica Key su 226 casi, 126 sono donne. Pearse riporta 163 donne contro 133 uomini. Secondo Jepson (1955) il sesso femminile è colpito addirittura 2 volte di più. Dost (1964) su 135 e. arteriose ha trovato il 56% di donne.

Una volta distaccatosi dal suo punto di origine il trombo segue la corrente arteriosa fino a che non venga arrestato da un ostacolo. Di regola si ferma a livello di una biforcazione o all'origine di una diramazione, ove il lume arterioso si restringe. È raro che l'embolo si arresti in un tratto regolarmente cilindrico di vaso.

L'arteria sede di e. reagisce con una contrazione spastica durevole, bene evidenziabile all'atto di un eventuale intervento operatorio.

Lo spasmo avrebbe un'importanza notevole nel meccanismo di arresto dell'embolo poiché spesso il suo diametro è inferiore al lume del vaso. La nozione è importante perché spiega la possibilità di una successiva mobilitazione dell'embolo, che può arrestarsi parecchie volte nel suo tragitto.

Segue la vasocostrizione dei vasi collaterali che impedisce il ritorno del sangue nella via principale a valle del punto interrotto. Nelle prime ore dopo l'e. l'occlusione è dovuta al solo embolo. In seguito essa produce alterazioni grossolane della parete (v. sotto) e provoca ristagno di sangue nel tratto a valle dell'ostacolo: queste condizioni sono molto favorevoli all'insorgere di una trombosi estensiva chiamata trombosi secondaria.

Il trombo secondario si estende progressivamente a valle dell'embolo e può raggiungere lunghezza considerevole (sono descritti casi con trombi lunghi 85 e 115 cm). La sua comparsa, che in genere avviene alcune ore dopo l'e., è evento grave perché, a causa del blocco delle collaterali, peggiora la circolazione del territorio di distribuzione dell'arteria colpita e precipita in modo irrimediabile l'evoluzione in gangrena. Le alterazioni parietali si rendono evidenti dopo alcune ore di permanenza dell'embolo

nel lume arterioso e sono desumibili dall'aderenza del trombo alla parete.

Se l'embolo non è completamente occludente e la parziale pervietà vasale consente, sia pure in minima misura, il passaggio del sangue, la formazione del trombo secondario è più lenta. In tal caso può svilupparsi un certo grado di circolazione collaterale, suscettibile di rendere meno severe le conseguenze dell'ischemia.

L'occlusione di un vaso arterioso produce, in definitiva, conseguenze variabili a seconda dell'importanza funzionale di esso, della formazione di una trombosi secondaria più o meno estesa, del tempo intercorrente fra occlusione parziale e occlusione completa del lume.

Se il circolo collaterale è insufficiente, si rende tale a causa della progressiva trombosi secondaria, segue la gangrena dei tessuti irrorati dal tronco arterioso colpito. La gangrena è della varietà secca; il suo limite superiore di regola è posto 10-20 cm al disotto dell'embolo. La demarcazione avviene tardivamente (v. ARTERIE, II, fig. 32).

Quando il circolo collaterale sia sufficiente, i sintomi ischemici si riducono d'intensità e nei giorni seguenti può anche ricomparire una debole pulsazione sistolica a valle dell'embolo.

Anatomia patologica

Gli emboli cardiaci hanno forma irregolare; di regola sono lunghi pochi centimetri; hanno mantello di colore bruno e un nucleo centrale grigiastro; sono fragili, poco elastici, a superficie rugosa. Mostrano composizione fibrinosa vecchia al centro e un rivestimento ricco di globuli rossi.

La fragilità degli emboli spiega la frequenza con cui danno quadri di e. multipla, di e. successiva. Nella statistica di Bull, su 6140 autopsie furono riscontrate 15 e.: di esse solo 1 era isolata; Holst, su 26 casi controllati autopsicamente, trova 24 e. multiple. Secondo McGarity e coll. (1958) su ogni 5 embolizzati 1 è colpito in più di un territorio vascolare.

Vollmar (1967) afferma che in più di 1/3 dei malati sopravvissuti alla prima *poussée* embolica si hanno in seguito recidive emboliche. Eccezionalmente emboli multipli possono colpire i 4 arti (casi di tetraembolia descritti da Alergant). Le e. multiple successive sono assai frequenti; è difficile che un cardiopaziente abbia un'unica manifestazione embolica nella sua vita.

Per quanto riguarda la sede i pareri non sono concordi.

Secondo Pearse, su 325 casi si ebbero 262 localizzazioni negli arti inferiori; in 100 casi studiati da Valdoni solo 28 avevano localizzazione negli arti superiori (2 erano localizzati nella succlavia, 4 nell'ascellare, 22 nell'omeroale, 10 risiedevano nella aorta, 18 nelle iliache, 27 nella femorale, 16 nella poplitea, 8 nella tibiale posteriore). Secondo Daley e coll. (1951), Glover e coll. (1955) e Senn (1963) gli emboli derivanti dal cuore sinistro verrebbero proiettati con maggior frequenza nelle carotidi e nel tronco brachiocefalico.

In corrispondenza dell'embolo la parete endoteliale si presenta alterata già alcune ore dopo l'episodio embolico. Sperimentalmente Valdoni ha trovato lesioni intimali e trombosi secondaria in qualche caso già 4 h dopo l'introduzione in arteria di un embolo asettico attraverso una collaterale. L'esame istologico mostrava alterazioni della membrana limitante elastica e della media; secondo l'A. il disturbo primitivo era a carico dei *vasa vasorum* a cui seguivano lesioni dell'endotelio.

Sintomatologia

Frequenti sono i segni prodromici provocati da piccole e. che precedono il distacco di emboli più voluminosi. Si possono avere formicolio, sensazione di freddo, insorgenti a carico di un arto qualche ora o qualche giorno prima; oppure spasmi intestinali o crisi di occlusione seguite da enterorragia, etc.

La tipica sintomatologia di e. delle arterie periferiche s'inizia all'improvviso con dolore vivo, a tipo di frustata, corrispondente alla sede di arresto dell'embolo; dopo alcuni minuti il dolore si irradia, con modalità dif-

ferenti secondo la regione colpita, ■ si fa parossistico. Quasi contemporaneamente il paziente avverte senso di freddo, torpore e parestesie diffuse nel territorio di distribuzione dell'arteria colpita. La cute della regione interessata è di un pallore marmoreo (nel caso di un arto, a partire da 10-20 cm al di sotto del livello dell'e.) su cui risaltano numerosi cordoni venosi disposti a reticolo a larghe maglie. L'ischemia pallida, che può durare ore o giorni, è caratterizzata dallo svuotamento delle vene superficiali. Dopo qualche tempo le vene superficiali si riempiono e compaiono irregolari chiazze cianotiche che tendono lentamente a confluire.

La pelle perde le peculiari caratteristiche di elasticità e di turgore e diviene secca e asciutta. La mano che palpa avverte una sensibile ipotermia che contrasta con la normale temperatura delle regioni cutanee non interessate.

La pressione sui muscoli della zona colpita riesce dolorosa; la motilità attiva è molto limitata e dolente, un po' meno la motilità passiva.

Compaiono precocemente disturbi della sensibilità, consistenti in una banda trasversale di iperestesia al limite superiore della zona ischemica, mentre al disotto vi è una marcata ipoestesia.

I movimenti attivi sono conservati per alcune ore. I tronchi arteriosi accessibili alla palpazione mostrano assenza di ogni pulsazione; l'oscillometro non fa apprezzare movimenti dell'indice.

Dopo qualche tempo, di regola alcune ore, si può avere un certo miglioramento della sintomatologia soggettiva e oggettiva a causa dello stabilirsi di una circolazione collaterale. Se l'embolo non si mobilizza, portandosi perifericamente, segue un aggravamento del quadro sintomatologico e dell'ischemia dovuto alla trombosi secondaria. Questa, nel progressivo suo estendersi, ostacola fortemente il circolo collaterale e conduce alla gangrena irreversibile.

Non sempre l'inizio e la progressione dei sintomi seguono lo schema suaccennato. Talora l'inizio manca di drammaticità e il dolore rimane modesto pur presentando qualche esacerbazione: ciò sembra soprattutto verificarsi quando l'embolo non sia occludente.

Nei casi in cui la trombosi secondaria progredisca lentamente, la sintomatologia rimane stazionaria per lungo tempo e l'ischemia non è completa per il mantenersi di un variabile grado di circolazione collaterale; se l'arteria colpita non ha carattere di arteria terminale, i fenomeni gangrenosi saranno tardivi e limitati.

Ad ogni localizzazione dell'embolo corrisponde un quadro sintomatologico dalle caratteristiche particolari, per quanto non sia possibile giungere a schematismi eccessivi; l'estensione della zona ischemica è, infatti, non solo in rapporto con la sede dell'embolo ma anche in funzione della circolazione collaterale.

L'arresto dell'embolo alla biforcazione aortica (v. AORTA, II, 520) raramente dà in un primo tempo sintomi bilaterali simmetrici: i segni d'ischemia sono a carico di un solo arto, nell'arto controlaterale si hanno disturbi di occlusione parziale. L'occlusione bilaterale completa si manifesta a distanza di alcune ore. In un rilevante numero di casi l'embolo si mobilizza o si frantuma e si manifestano segni di e. più a valle. In 42 casi di e. della biforcazione aortica, studiati da Hesse, si ebbe gangrena dei 2 arti in 10 casi, di 1 solo arto fino alla coscia in 11 casi, delle 2 gambe in 3 casi, di 1 sola gamba in 6 casi, di 1 piede in 5 casi; in 7 casi non vi furono esiti necrotici.

I sintomi dell'e. della biforcazione iliaca sono strettamente limitati ad un solo arto: l'ischemia raggiunge la radice dell'arto o il suo terzo superiore.

Nell'ostruzione della femorale comune a livello della

biforcazione della femorale profonda i disturbi circolatori raggiungono il ginocchio o il terzo inferiore della coscia.

Per arresto dell'embolo nella poplitea l'ischemia è circoscritta alla metà inferiore della gamba e al piede.

L'e. della tibiale cagiona disturbi circolatori al piede e al terzo inferiore della gamba.

L'e. della succlavia provoca ischemia di tutto l'arto; la gangrena si arresta al terzo medio del braccio.

L'arresto dell'embolo nell'ascellare dà disturbi di circolo a carico dell'intero arto; la gangrena risale fino al gomito.

L'ostruzione dell'omero all'origine provoca ischemia fino al terzo medio dell'avambraccio, mentre, se l'embolo si arresta alla biforcazione, interessa le dita e la mano.

Le e. dell'arteria renale non sono frequenti, probabilmente per l'origine di questa arteria ad angolo retto dall'aorta. Gli emboli determinano facilmente l'infarto del parenchima per la vascolarizzazione a tipo terminale. All'episodio embolico può seguire ipertensione arteriosa nefrovascolare.

Il quadro dell'ostruzione embolica del tronco celiaco è molto complesso. La sintomatologia può essere confusa con i sintomi dell'infarto miocardico, della perforazione gastroduodenale e della pancreatite acuta. Essa insorge con dolori improvvisi in sede epigastrica, con irradiazioni al dorso da destra a sinistra, accompagnati da nausea e vomito, a volte ematico, ed a shock irreversibile.

L'e. dell'arteria mesenterica superiore è accompagnata da un quadro di addome acuto con dolori continui, ipertensione e stato di shock, con emissione di feci liquide commiste a sangue. Anche se, nella prima fase, questi disturbi tendono a diminuire, intorno alla 20^a ora dalla insorgenza della sintomatologia essi ricompaiono più intensi e subentra paralisi intestinale seguita da peritonite.

Meno frequentemente è apprezzabile clinicamente la e. dell'arteria mesenterica inferiore per la ricca rete anastomotica dei suoi rami con la mesenterica superiore e con l'arteria ipogastrica (v. INTESTINO TENUE E CRASSO).

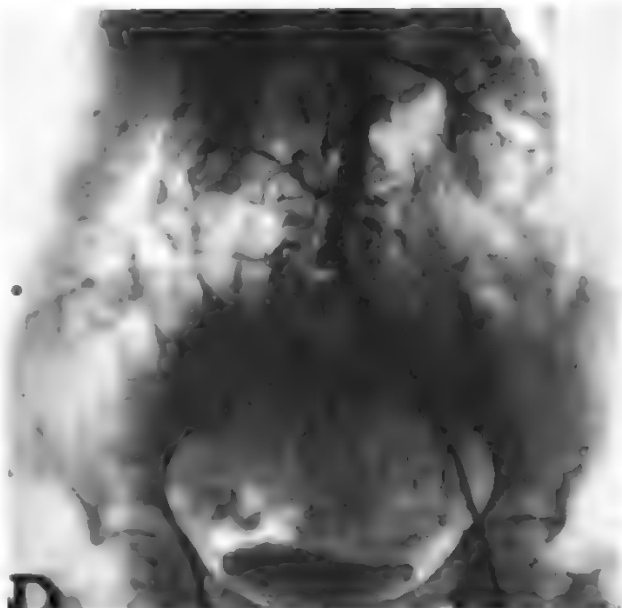


Fig. 3. Aortografia trans lombare alta. E. occludente all'origine dell'iliaca destra. (Osservazione Ist. Rad. Univ., Roma).

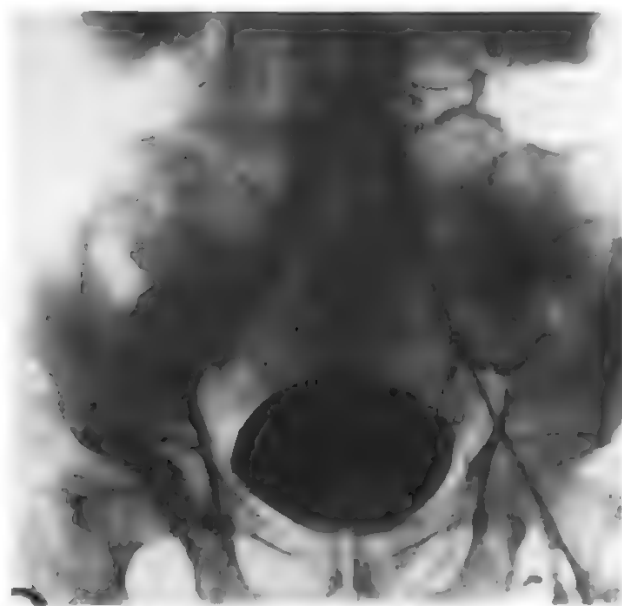


Fig. 4. Arteriografia selettiva transfemorale sinistra. E. non occludente dell'arteria iliaca destra (Osservazione Ist. Rad. Univ., Roma).

Per quanto riguarda le e. cerebrali, v. ENCEFALOPATIE VASCOLARI.

Diagnosi

Nella maggior parte dei casi la diagnosi generica di e. delle arterie periferiche è facile quando sia accertata la presenza di una cardiopatia emboligena (stenosi mitralica in fibrillazione) o di una sofferenza miocardica capace di spiegare la trombosi intracardiaca.

La diagnosi di sede va posta ricordando la predilezione degli emboli ad arrestarsi in corrispondenza delle biforcazioni arteriose; ivi si presenterà massimo il dolore iniziale.

Se l'embolo si arresta in una porzione di arteria accessibile, l'oscillometria può dare indicazioni molto utili.

La certezza viene acquisita mediante arteriografia, che mette in evidenza la sede della occlusione (figg. 3, 4, 5).

Un certo numero di affezioni vascolari può mentire il

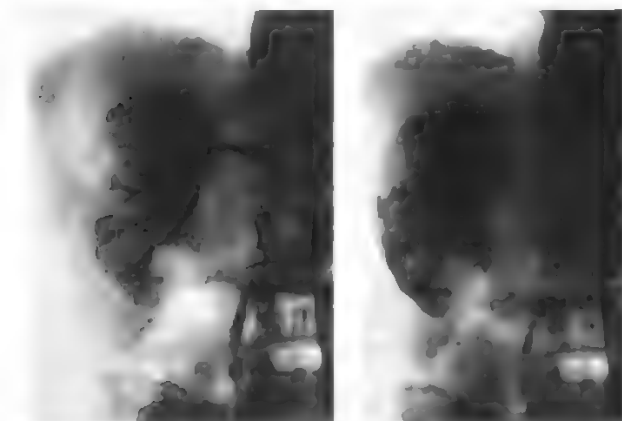


Fig. 5. Arteriografia selettiva dell'arteria renale destra. A sinistra: e. di un ramo polare inferiore. A destra: la fase nefrografica dell'arteriografia mette in evidenza la zona ischemica. (Osservazione Ist. Rad. Univ., Roma).

quadro sintomatologico oggettivo e soggettivo delle ischemie da e. delle arterie periferiche.

In corso di flebiti acute si possono avere arteriospasmus riflesso, dolore improvviso e mancanza di polso arterioso che possono indirizzare ad una erronea diagnosi di e.; però l'arto si presenta edematoso e il colorito è fin dall'inizio cianotico; manca il pallore caratteristico delle e. delle arterie periferiche. Flebografia e arteriografia evitano l'errore. La somministrazione di antispastici e l'infiltrazione procainica del simpatico corrispondente ottengono, in caso di spasmo, il ripristino della pulsazione arteriosa. Specie nelle e. ad inizio non brusco e accompagnate da scarso dolore è possibile una confusione con le trombosi arteriose spontanee e con le arteriopatie giovanili. La trombosi arteriosa autoctona è spesso in rapporto con l'arteriosclerosi (v.). L'età avanzata e le contemporanee lesioni calcifiche a carico di altre arterie potranno indirizzare ad una giusta diagnosi.

Le arteriopatie giovanili sono abitualmente bilaterali, sistemiche, e un loro riconoscimento è legato ad uno studio accurato del paziente.

La *phlegmasia caerulea dolens*, conseguente a trombosi delle vene superficiali e profonde e alla quale fa seguito un'ostruzione arteriosa (per compressione, per arteriospasmus, per paralisi emodinamica funzionale), può mentire un quadro di e. arteriosa periferica. Tuttavia le caratteristiche dell'anamnesi e il quadro clinico serviranno a dirimere, per lo più facilmente, il dubbio diagnostico.

La diagnosi differenziale infine va posta con le compressioni estrinseche delle arterie, nelle quali il trauma in genere gioca un ruolo determinante, e con l'aneurisma dissecante che, com'è noto, è per lo più appannaggio degli ipertesi e degli arteriosclerotici.

L'arteriografia, in casi di e., dà immagini normali al di sopra dell'ostacolo; l'interruzione è cupoliforme e tale permane per alcuni giorni. Vi è assenza o scarsità di circolo collaterale. Uno spasmo semplice e durevole dell'arteria può simulare il quadro di e. delle arterie periferiche (anche in tal caso, l'infiltrazione procainica del simpatico corrispondente risolve il dubbio diagnostico).

Terapia

Terapia medica. - Il trattamento incruento va riservato solo alle e. di arterie molto periferiche, funzionalmente poco importanti, e alle e. insorte in pazienti molto defedati nei quali il rischio operatorio sarebbe troppo grave. Un trattamento medico, inoltre, va sempre istituito come preparazione all'intervento.

La terapia deve prevedere misure antishock, antalgiche, miocardiocinetiche e un adeguato trattamento anticoagulante, con eparina nei primi 2-3 giorni e, successivamente, con i derivati della cumarina per un lungo periodo di tempo. I dosaggi utili di questi farmaci debbono essere tali da almeno raddoppiare il tempo di coagulazione, durante la terapia eparinica e, con i dicumarolici, mantenere l'attività protrombinica, valutata col tempo di Quick, tra il 15% e il 30%, al massimo 35% (E. Greppi, 1964).

L'uso degli anticoagulanti è di fondamentale importanza in quanto essi si oppongono alla trombosi secondaria e permettono in tal modo l'istituzione di un efficace circolo collaterale.

Raccomandato è anche l'uso dell'ac. nicotinico, per ottenere un effetto vasodilatatore e per la sua presunta azione fibrinolitica (L. Condorelli).

Tanto numerosi sono ormai i contributi circa i vantaggi determinati dall'uso degli anticoagulanti nella embolectomia che sarebbe impossibile e superfluo enumerarli. Basterà ricordare che l'angiocirurgia sarebbe inimmagi-

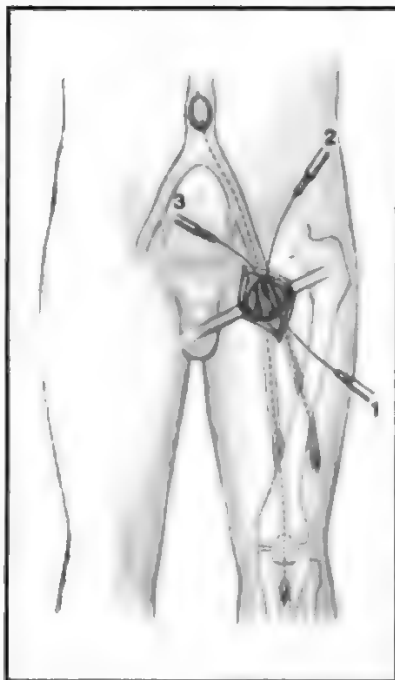
nabile « senza l'acquisizione della coagulazione regolata » (J. Vollmar, 1968).

Per quanto riguarda la trombolisi le premesse teoriche non sono ancora soddisfacenti per una sua diffusa realizzazione pratica, pur essendo alcune di esse valide nell'enunciato. Attualmente tra i trombolitici viene preferita la streptochinasi a dosaggi elevati e secondo il seguente schema: 250.000 U. I. in unica dose per neutralizzare eventuali anticorpi antistreptochinasi, poi ogni ora ca. 200.000 U. I. nelle prime 4 h di trattamento e ca. 100.000 U. I. dalla 5ª h fino al termine della terapia in 3ª-4ª giornata. La terapia trombolitica deve essere seguita dagli anticoagulanti.

Se malgrado la terapia sopraggiunge la gangrena, conviene attendere la comparsa di una netta linea di demarcazione per procedere all'amputazione.

Terapia chirurgica. Embolectomia delle arterie periferiche. - La terapia chirurgica delle e. arteriose periferiche degli

Fig. 6. Embolectomia dell'asse iliocofemorale praticata con catetere di Fogarty attraverso l'arteria femorale preparata chirurgicamente all'inguine. Il catetere viene introdotto per l'estrazione di emboli nell'iliaca (1), nell'asse femoropopliteo (2) e nella femorale profonda (3).



arti e/o delle e. viscerali consiste praticamente nell'embolectomia. Ad essa si fa ricorso, condizioni generali permettendo e quando non si debba praticare un intervento demolitore a causa di alterazioni irreversibili dei tessuti ischemizzati, in tutti i casi di e. dei grossi tronchi arteriosi che abbia interessato: per gli arti, le arterie fino alla poplitea e alla brachiale; per i tronchi sopraortici, i segmenti extracranici delle vie afferenti al cervello; per gli organi addominali, le arterie mesenteriche e le renali.

Nelle e. arteriose periferiche l'intervento chirurgico mira a raggiungere due scopi fondamentali: la disoblitterazione del vaso per un adeguato ripristino funzionale del segmento colpito e l'eliminazione del focolaio emboligeno.

Per quanto riguarda il primo obiettivo, essendo pressoché abbandonata l'embolectomia diretta, oggi si tende a raggiungerlo mediante la disoblitterazione endoluminale a distanza e cioè con l'embolectomia indiretta, usando o il *ringstripper* di Heidelberg (Vollmar, 1968), il quale non è altro che un anello smusso d'acciaio angolato a 135°, montato su di un sottile e flessibile manico metallico, oppure il catetere a palloncino di Fogarty (1963).

Fig. 7. Fotografia intraoperatoria. Asportazione di emboli attraverso la femorale con catetere di Fogarty. (Osservazione Iª Clinica Chirur., Cagliari).



L'embolectomia indiretta a distanza, con l'accesso cioè all'arteria occlusa mediante arteriotomia eseguita a monte o a valle dell'occlusione in un punto facilmente reperibile, viene attuata soprattutto: a) quando sono interessati vasi poco accessibili chirurgicamente o il cui reperimento renda più laboriosa e lunga l'operazione considerando la fragilità di questi malati; b) quando si tratta di un embolo che ostruisca il vaso per un lungo tratto, perché lungo *ab initio* o divenutolo per apposizione, e c) ancor più se tale ostruzione, per essere trascorse diverse ore (oltre le 10-12) ha dato luogo a reazioni intimali che abbiano fatto aderire l'embolo all'arteria. In quest'ultimo caso l'anello smusso sarebbe da preferire al palloncino in virtù della sua azione di raschiamento capace di staccare l'embolo dalla parete cui ha aderito.

Sempre secondo Vollmar (1968) i tipi di embolectomia raccomandati nelle e. arteriose periferiche sono i seguenti:

- 1) per l'arteria ascellare e succlavia, disoblitterazione retrograda dall'arteria brachiale, comprimendo temporaneamente l'arteria carotide comune in caso d'intervento a destra onde evitare un'e. cerebrale;
- 2) per i segmenti extracranici delle carotidi comuni e interne, apertura della carotide comune e sua disoblitterazione ortograde fino al forame carotideo. Indi disoblitterazione retrograda fino all'arco aortico facendosi premura, a destra, di comprimere l'arteria succlavia per evitare la disseminazione di trombi;
- 3) per l'aorta addominale e le arterie iliache, embolectomia

Fig. 8. Emboli asportati bilateralmente dall'asse iliocofemorale con catetere di Fogarty in un paziente con fibrillazione atriale. Gli emboli sono in parte di recente formazione e in parte organizzati. (Osservazione Iª Clinica Chirur., Cagliari).



EMBOLIA

retrograda dalle due arterie femorali comuni. Sarebbe da abbandonare completamente la laparotomia;

4) per l'arteria femorale e la poplitea, disobliterazione ortograde dalla piega dell'inguine o retrograda dall'arteria poplitea;

5) per la mesenterica superiore, dopo una laparotomia mediana xifo-ombelicale, si raggiunge per via sottocolica l'arteria, che viene disobliterata comprimendo temporaneamente l'aorta addominale per ovviare alla disseminazione di trombi (v. INTESTINO TENUE E CRASSO).

Per quanto riguarda il secondo obiettivo che si ripropone l'operatore, e cioè la soppressione del focolaio emboligeno, esso può essere perseguito contemporaneamente alla embolectomia o dopo alcune settimane.

In genere viene affrontato successivamente e ciò per diversi motivi. Innanzitutto l'e. impone un intervento urgente per salvare l'organo ischemico. Abitualmente poi è ignota la causa emboligena e nelle condizioni di questi malati non è certo il caso di perdere tempo. Inoltre, se le condizioni generali, in genere precarie, consentono l'esecuzione di un tempo operatorio, non è detto che potrebbero consentire due operazioni, che prolungherebbero il trauma oltre i limiti di sopportabilità. Naturalmente possono fare eccezione quegli interventi, come la valvulotomia mitralica nei cardiopatici scompensati per stenosi grave, in cui l'intervento causale è altrettanto urgente quanto l'embolectomia.

Vale la pena di ricordare solo per inciso, dopo quanto già detto sulla terapia medica, che ogni intervento di embolectomia va immediatamente seguito dalla somministrazione di anticoagulanti.

Gli esiti delle embolectomie arteriose, attuate secondo precise indicazioni chirurgiche in malati capaci di sopportare l'intervento e trattati poi in modo conveniente secondo i criteri esposti precedentemente, sono assai soddisfacenti e senz'altro incoraggianti rispetto a quelli di un tempo, soprattutto con l'impiego delle tecniche operatorie suddette. Krause e coll. (1960), paragonando i risultati della disobliterazione indiretta eseguita col metodo di Fogarty a quelli ottenuti con l'embolectomia diretta, riferiscono che su 306 malati complessivamente operati, in quelli trattati alla Fogarty la mortalità è stata del 19%, negli altri del 34%. Gli stessi migliori risultati col primo metodo vengono anche riportati per le amputazioni, resesi necessarie nel 6% dei casi contro il 21% degli operati con la embolectomia diretta.

Certamente gli esiti operatori oltre che da un'opportuna selezione dei malati, dall'entità del danno provocato dall'embolo, da una efficace e diligente cura postoperatoria, dal tipo di tecnica impiegata e dall'abilità dell'operatore, dipendono anche dal tempo trascorso tra l'evento embolico e il momento dell'intervento. A questo proposito si può affermare che in linea di massima vale la regola che gli esiti migliori, a parità delle altre condizioni, seguono piuttosto gli interventi eseguiti precocemente. Questo concetto è ben sostenuto dalle statistiche di Eufinger (1961), di Senn (1963), nelle quali si può vedere come il successo operatorio sia strettamente legato alla precocità dell'intervento. Infatti essi riferiscono: il 75% dei successi negli operati entro le prime 6 h, il 50% in quelli operati tra la 6^a e la 12^a h, e l'11% soltanto negli operati oltre la 12^a h. Anche nella casistica di P. Pietri e G. Alagni (1969) è evidente che la maggiore positività di risultati (83%) e l'assenza di amputazioni sono stati ottenuti nei pazienti operati entro la 10^a h.

Tuttavia Vollmar (1968) in 32 embolectomie degli arti eseguite dopo la 12^a h riferisce l'80% di buoni risultati.

V. anche: ARTERIE, generalità sulle ostruzioni delle arterie (II, 785); ARTERIE, chirurgia (II, 791).

Bibliografia

- Alergant C. D., *Brit. Med. J.*, 1954, 2, 86.
 Baltaxe H. A., Levin D. C., *Radiology*, 1971, 100, 425.
 Beall A. C., Al-Attar A. S. et al., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1965, 49, 419.
 Belcher J. R., Somerville W., *Brit. Med. J.*, 1955, 2, 1000.
 Bull P., *Norsk Mag. Laegevidensk.*, 1934, 93, 957.
 Clarke D. B., *Thorax*, 1968, 23, 130.
 Condorelli L., in Altschul R., *Niacin in Vascular Disorders and Hyperlipemia*, 1967, Thomas, Springfield, p. 156.
 Cooley D. A., Beall A. C., *Dis. Chest*, 1962, 41, 102.
 Cross F. S., Mowlem A., *Circulation*, 1967, 35 (Suppl.), 86.
 Daley R., Mattingly T. W. et al., *Amer. Heart J.*, 1951, 42, 566.
 Denk W., *Wien. Klin. Wschr.*, 1935, 1, 72.
 De Takats G., *J. A. M. A.*, 1943, 121, 1246.
 De Wesse J. A. et al., *Surgery*, 1960, 47, 140.
 Dost J., *Die Behandlung der arteriellen Embolie*, Diss., 1964, Heidelberg.
 Eufinger H., *Akute Chirurgie der Arterien*, 1961, Enke, Stuttgart.
 Flemma R. J., Young W. G. jr. et al., *Circulation*, 1964, 30, 234.
 Fogarty T. J., Cranley J. J. et al., *Arch. Surg.*, 1963, 96, 256.
 Fogarty T. J., Krippachne W. W., *Surg. Gynec. Obstet.*, 1965, 121, 362.
 Greppi E., *Gazz. Sanit. (Milano)*, 1964, 1, 46.
 Gurewich V., Sasahara A. A., Stein M., *Pulmonary Embolic Disease*, 1965, Grune & Stratton, New York, p. 162.
 Haller J. A., *New Eng. J. Med.*, 1962, 274, 1350.
 Hess H., *Thrombolytische Therapie*, 1966, Schattauer, Stuttgart.
 Jepson R. P., *Brit. Med. J.*, 1955, 1, 405.
 Jones R. H., Sabiston D. C. jr., *Monogr. Surg. Sci.*, 1966, 3, 35.
 Jones R. H., Sabiston D. C., in Hardy D. J., *Critical Surgical Illness*, 1971, Saunders, Philadelphia.
 Kirschner M., *Arch. Klin. Chir.*, 1924, 133, 312.
 Krause R. J., Cranley J. J. et al., *Surgery*, 1966, 59, 81.
 Lanza G., *Manuale di anatomia patologica*, III/2, 1969, Piccin, Padova, p. 757.
 Leriche R., *Presse Méd.*, 1948, 56, 825.
 Linder F., Schmitz W. et al., *Surg. Gynec. Obstet.*, 1967, 125, 82.
 Mahoner H. et al., *Ann. Surg.*, 1957, 146, 510.
 Malamani V., *Gazz. Sanit. (Milano)*, 1964, 1, 10.
 McGarity W. C., Logan W. D. jr., Cooper F. jr., *Surg. Gynec. Obstet.*, 1958, 106, 399.
 Miller E., *Zbl. Chir.*, 1928, 55, 224.
 Mobin-Uddin K., Callard G. M. et al., *New Eng. J. Med.*, 1972, 286, 55.
 Morpurgo W., Parini F., *Gazz. Sanit. (Milano)*, 1964, 1, 3.
 Paneth M., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1967, 53, 77.
 Pearce H., *Ann. Surg.*, 1933, 98, 17.
 Pezzuoli G., *Gazz. Sanit. (Milano)*, 1964, 1, 38.
 Pietri P., Alagni G., *Med. Int. (Milano)*, 1969, 2.
 Piker H., *Arch. Klin. Chir.*, 1931, 166, 151.
 Ranzi E., Huber P., *Wien. Klin. Wschr.*, 1935, 48, 289.
 Robert V. C., Sabri S. et al., *Brit. Med. J.*, 1971, 3, 78.
 Robin E. D., Julian D. G. et al., *New Eng. J. Med.*, 1959, 260, 586.
 Sabiston D. C., Wagner H. N., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1965, 50, 339.
 Sautter R. D., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1967, 53, 268.
 Senn A., *Die chirurgische Behandlung der akuten und chronischen arteriellen Verschlüsse*, 1963, Huber, Bern.
 Sevvit S., Gallagher N. G., *Lancet*, 1959, 2, 981.
 Sharp E. H., *Ann. Surg.*, 1962, 156, 1.
 Stein P. D. et al., *Amer. Heart J.*, 1967, 73, 730.
 Stich G., *Zbl. Chir.*, 1935, 1, 25.
 Valdoni P., *Tromboembolie dell'arteria polmonare e delle arterie degli arti*, in *Relaz. XLII Congr. Soc. Ital. Chir.*, Bologna, 1935.
 Valdoni P., *Intervento per embolia della polmonare*, in *Boll. Atti R. Accad. Med.*, Roma, 1935.
 Verstraete M., *Coagulazione e trombosi*, 1971, PEM, Novara-Roma, p. 907.
 Vollmar J., *Chirurgia ricostruttiva delle arterie*, 1968, PEM, Novara-Roma.
 Wacker W. E., Snodgrass P. J., *J. A. M. A.*, 1960, 174, 2142.
 Wagner H. N., Sabiston J. K. et al., *J. A. M. A.*, 1964, 187, 601.
 Wagner H. N., Sabiston D. C. et al., *New Eng. J. Med.*, 1964, 271, 377.
 Wilhelmsen L., Selander S., Soderhoem B., *Medicine (Balt.)*, 1963, 42, 335.
 Williams J. R., Wilcox W. C., *Amer. J. Roentgen.*, 1963, 89, 333.
 Williams J. W., *Surg. Gynec. Obstet.*, 1975, 141, 626.
 Wood P., *Brit. Heart J.*, 10, 87.
 Ziliacus H., *Med. Welt*, 1951, 20, 343.

UGO PAPALIA, ANGIOLO TEATINI E FELICE VIRNO

EMBOLIZZAZIONE TERAPEUTICA

f. *embolisation thérapeutique*. - 1. *therapeutic embolization*. - t. *therapeutische Embolisation*. - s. *embolisación terapéutica*.

L'introduzione di emboli a scopo terapeutico, attraverso il catetere, rappresenta uno dei più recenti e promettenti sviluppi della radiologia vascolare.

L'embolizzazione angiografica selettiva può essere impiegata in diverse situazioni patologiche; fra le principali ricordiamo:

- 1) l'arresto di emorragie acute;
- 2) l'occlusione di fistole e malformazioni arterovenose;
- 3) l'embolizzazione di tumori maligni degli organi viscerali.

Numerose sostanze possono essere impiegate come emboli, a seconda della situazione patologica e della esi-

genza clinico-angiografica che l'occlusione vasale sia più o meno duratura o addirittura permanente.

Per un'occlusione di breve durata sono indicati *frammenti di coagulo autologo*, semplici o trattati (con ac. aminocapronico; Oxycel®, etc.). Questi emboli, oltre a frammentarsi in maniera incontrollabile nel corso dell'introduzione, vanno precocemente incontro a lisi; questa s'inizia già 45-60 min dopo l'introduzione e si completa di solito entro 2 h (Bookstein e coll., 1974).

Un'occlusione più duratura si può ottenere con *spugne di fibrina sintetica* (Spongostan®, Spongel®, Gelfoam®) tagliate e modellate in forma di cilindri o palline; il riassorbimento di questi emboli si completa di solito in 3-6 settimane; ma esistono casi nei quali la ricanalizzazione del vaso embolizzato è molto più precoce (6-9 giorni).

Per un'occlusione vasale permanente si usano invece

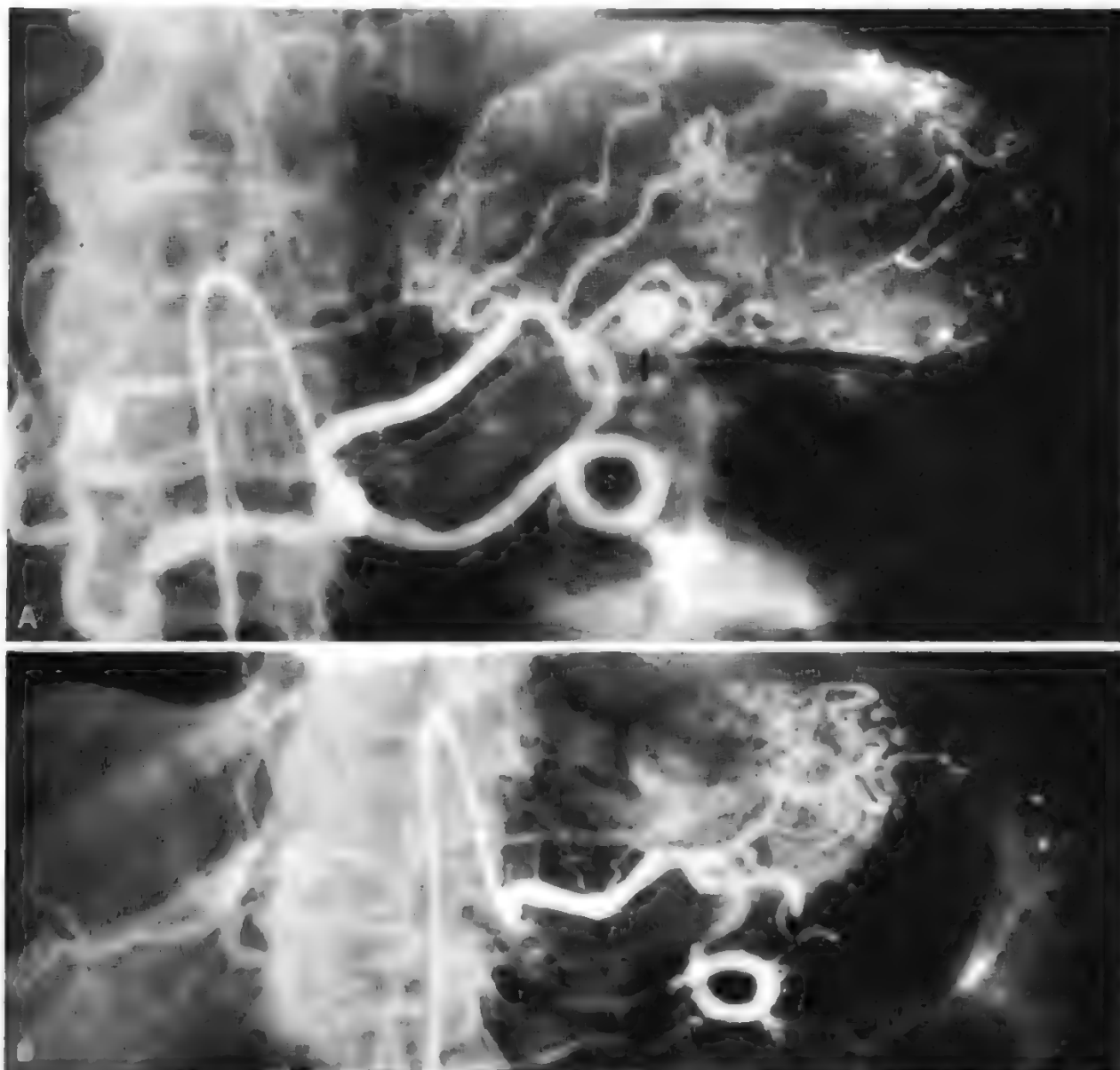
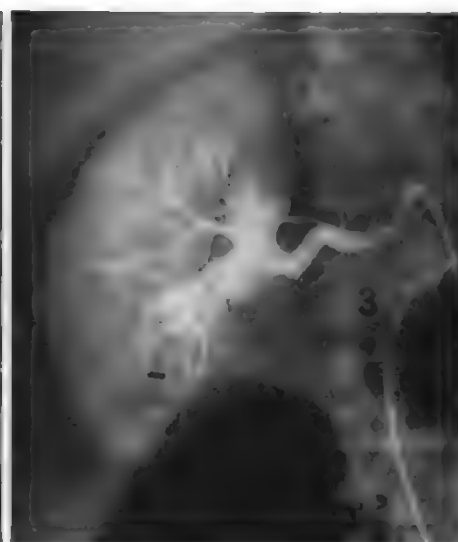
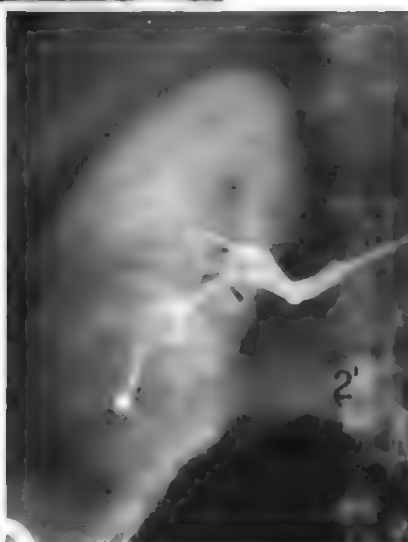
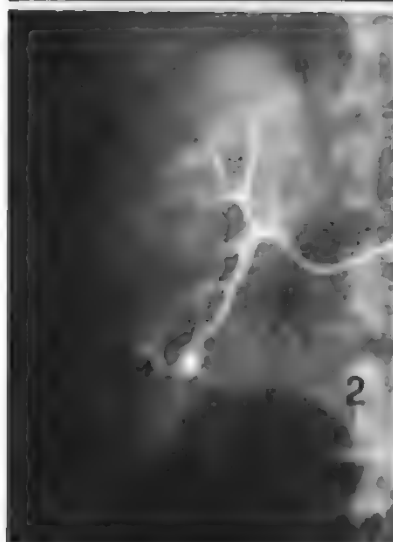


Fig. 1. Emorragia gastrica acuta. Uomo di 46 anni con improvvisa emorragia gastrica. A) L'arteriografia selettiva gastrica sinistra visualizza un'emorragia (freccia) a livello del fondo gastrico con stravasamento del mezzo di contrasto; B) dopo embolizzazione con Spongostan® si nota l'ostruzione dell'arteria sanguinante con arresto completo e duratura dell'emorragia.



Fig. 2. Emorragia renale postbiopsica. Donna di 50 anni ipertesa. Dopo varie indagini clinico-radiologiche tra cui anche un'aortografia, la paziente è stata sottoposta a biopsia renale destra. Subito dopo ha accusato ematuria macroscopica con emissione di coaguli. Essendo stato impossibile controllare l'ematuria con il riposo e la terapia medica, si è pensato a praticare una e. t. dell'arteria renale sanguinante. 1) Arteriografia renale selettiva destra: presenza di fistola arterovenosa postbiopsia a livello del polo inferiore con doppia comunicazione (freccette) e rapida opacizzazione delle vene (rv: vena renale); 2) cateterismo superselettivo del ramo dorsale: visualizzazione di una parte della fistola arterovenosa con *shunt* in un ramo della vena renale; 2') dopo e. t. del ramo inferiore si nota la visualizzazione del ramo ventrale dell'arteria renale con opacizzazione del 2° tratto di comunicazione arterovenosa; 3) arteriografia renale terminale: assenza completa della comunicazione arterovenosa; le arterie embolizzate sono indicate dalla freccia. Dopo l'e. t. l'ematuria si è arrestata completamente e la paziente si è ristabilita. I controlli eseguiti a distanza non hanno dimostrato un deficit renale.



materiali organici o inorganici non riassorbibili o il cui riassorbimento si attua in tempi estremamente lunghi. Inizialmente sono stati impiegati per questo tipo di embolizzazione frammenti di tessuto muscolare o adiposo oppure sfere di acciaio, di vetro o di porcellana. Recentemente sono entrate nell'uso diverse sostanze organiche sintetiche non riassorbibili, fra le quali ricordiamo l'Ivalon® (alcol polivinilico in forma di spugna) altrimenti impiegato come emostatico e nelle ustioni estese; questa spugna, che favorisce attraverso la deposizione di fibrina la formazione del trombo, essendo comprimibile fino a 15 volte il proprio volume è indicata per l'occlusione di vasi anche di notevole calibro (Tadavarthy e coll., 1974).

Sempre alle sostanze non riassorbibili appartengono due polimeri liquidi, l'*isobutirlicianoacrilato* (scarsamente viscoso) (Dotter e coll., 1975) ed il *silastic* (molto viscoso), i quali si solidificano all'interno del lume vasale occludendolo. Il *silastic* è prodotto e usato anche sotto forma di sfere radiopache di diametro variabile da 0,5 a 3 mm a seconda del calibro del catetere utilizzato e del lume del vaso da embolizzare.

Embolizzazione del vaso sanguinante nelle emorragie acute
Questa tecnica di emostasi può essere impiegata sia in caso di emorragie digestive arteriose (se è inefficace la perfusione con vasopressina, nei pazienti con grave turba

della coagulazione, in caso di emorragia a partenza da un grosso vaso) (Rosch e coll., 1972; Reuter e coll., 1975) sia in caso di *emorragie da varici esofago-gastriche in pazienti con ipertensione portale*: quest'ultima tecnica prevede l'embolizzazione e la sclerotizzazione della vena gastrica sinistra e di eventuali vene gastriche brevi, incanalate selettivamente con cateterismo della porta per via transepatica percutanea o transgiugulare (Lunderquist e Vang, 1974).

Sempre con la stessa tecnica e con lo stesso presupposto clinico, che un'emostasi angiografica, anche se temporanea e parziale, è preferibile ad un intervento chirurgico gravato da un alto rischio, l'embolizzazione viene eseguita a scopo emostatico per *emorragie postoperatorie o postirradiatorie* (e. di una o entrambe le arterie ipogastriche nelle cistiti emorragiche) (Hald e Mygind, 1974), nonché nelle *emorragie traumatiche* dei visceri addominali (rene, fegato, milza, etc.) (Rossi e coll., 1976) e soprattutto delle parti molli (Ring e coll., 1973) e infine nelle *emorragie infrenabili di natura tumorale o infiammatoria*, nelle *emottisi* (Remy e coll., 1974) e nelle *epistassi* (Sokoloff e coll., 1974).

Embolizzazione delle fistole e malformazioni artero-venose

La tecnica parzialmente impiegata nelle malformazioni artero-venose del midollo spinale (Doppman e coll., 1968; Djindjian e coll., 1972; Hilal e Michelsen, 1975) è stata estesa alle malformazioni e alle fistole artero-venose congenite e acquisite (da interventi chirurgici, traumi penetranti accidentali o iatrogeni, etc.) e gli angiomi artero-venosi, qualunque sia la loro localizzazione, purché siano raggiungibili con cateterismo superselettivo le arterie afferenti (Stanley e Cubillo, 1975).

Embolizzazione di tumori maligni viscerali di grosse dimensioni

La tecnica dell'embolizzazione angiografica ha un doppio campo di applicazione nel caso di grosse neoplasie vascolarizzate di organi viscerali.

In caso di voluminosi adenocarcinomi renali ampiamente estesi al di fuori della capsula renale l'embolizzazione determina, nei giorni immediatamente successivi, un edema peritumorale che facilita il reperimento da parte del chirurgo di un piano di clivaggio tra tessuto tumorale e tessuto sano (Goldstein e coll., 1975).

L'embolizzazione angiografica è stata anche impiegata per rallentare la naturale evoluzione dei tumori del fegato primitivi e secondari inoperabili (Doyon e coll., 1974).

Bibliografia

- Bookstein J., Chlosta E. et al., *Radiology*, 1974, **113**, 277.
 Djindjian R., Cophigon J. et al., *Nouv. Presse Méd.*, 1972, **1**, 2153.
 Doppman J., Di Chiro G., Ommaya A., *Lancet*, 1968, **II**, 477.
 Dotter C., Goldman M., Rosch J., *Radiology*, 1975, **114**, 227.
 Doyon D., Mouzon A. et al., *Ann. Radiol.*, 1974, **17**, 593.
 Goldstein H., Medellin H. et al., *Radiology*, 1975, **115**, 603.
 Hald T., Mygind T., *J. Urol.*, 1974, **112**, 60.
 Hilal S., Michelsen J., *J. Neurosurg.*, 1975, **3**, 275.
 Lunderquist A., Vang J., *New Eng. J. Med.*, 1974, **291**, 646.
 Remy J., Voisin C. et al., *Ann. Radiol.*, 1974, **17**, 5.
 Reuter S., Chuang V. et al., *Amer. J. Roentgen.*, 1975, **125**, 119.
 Ring E., Athanasoulis C. et al., *Radiology*, 1973, **109**, 65.
 Rosch J., Dotter C., Brown M., *Radiology*, 1972, **102**, 303.
 Rossi P., Passariello R., Simonetti G., *Rays*, 1976, **1**, 1.
 Sokoloff J., Wickbom I., McDonald D. et al., *Radiology*, 1974, **111**, 285.
 Stanley R., Cubillo E., *Radiology*, 1975, **115**, 609.
 Tadavarthy S. M., Knight L., *Radiology*, 1974, **111**, 13.

PIRINIO ROSSI, ROBERTO PASSARIELLO E GIOVANNI SIMONETTI

EMBRIOTORIA

F. *embryophthorie*. - I. *embryophthoria*. - T. *Embryophthorie*. - S. *embriotoria*.

Influenze varie possono deviare il normale corso dello sviluppo intrauterino del feto e produrvi lesioni qualitative e quantitative tali o da interrompere quello sviluppo (morte intrauterina del feto, parto prematuro e mortalità perinatale e neonatale) o da produrre a loro volta lesioni specifiche reversibili o irreversibili, malformazioni variamente gravi che possono o non possono essere compatibili con la vita extrauterina.

L'insieme di queste evenienze si indica genericamente col nome di embriotoria (gr. *phthoria* 'distruzione'), distinguendosi essa dalla blastotoria (v.), termine col quale si intendono invece le azioni lesive che possono subire le cellule germinali ancor prima del concepimento, e dalle quali pure possono naturalmente derivare alterazioni del prodotto del concepimento (se la fecondazione è permessa). Appare evidente che, per quanto riguarda la madre, non è sempre facile distinguere una e. da una blastotoria, anche perché alcune cause possono essere comuni, ad es. le radiazioni; ma appare anche concepibile che gli effetti siano sensibilmente o totalmente diversi, poiché le conseguenze di un danno delle cellule germinali non possono che raramente e genericamente accomunarsi alle conseguenze di un danno sul corpo del feto: e quest'ultimo varierà a seconda dell'età di sviluppo.

Negli ultimi tempi si è molto acuita l'attenzione degli studiosi sperimentatori e dei medici sulle e. per il fatto che alcune determinanti si sono largamente socializzate o di esse si è riconosciuta la dimensione sociale (radiazioni, infezioni, medicamenti, droghe, malnutrizioni). Gli esperimenti nel settore hanno ampiamente giustificato le apprensioni circa questo aspetto dell'« insulto ecologico ».

Fattori capaci di determinare e. si possono reperire nei seguenti campi: 1) costituzione ereditaria della madre e del padre e rapporti tra le due costituzioni; 2) situazione fisiopatologica della madre; 3) rapporti materno-fetali e feto-fetali; 4) costituzione genetica fetale; 5) fattori esogeni che possono lasciare la madre clinicamente indenne, ma agiscono gravemente sul prodotto del concepimento.

Quando si considerano qui i fattori ereditari come sorgente di e., si intendono tutte quelle lesioni che l'embrione e il feto subiscono al di fuori delle manifestazioni fenotipiche dell'abnormalità genetica e si accompagnano a questa, cioè il fatto che un errore genetico può avere anche conseguenze embriotoriche, oltre alle sue specifiche manifestazioni strutturali e metaboliche.

1) *Costituzione ereditaria della madre e del padre.* - Qui possono annoverarsi anche le azioni embriotoriche della consanguineità, senza che si traducano in specifiche sindromi genetiche; nell'insieme esse si esprimono, ad es., in modificazioni del peso corporeo del neonato per un 20% di tutte le cause di microsomia fetale.

2) *Situazione fisiopatologica della madre.* - a) *Età della madre e ordine della gravidanza*; b) *malattie infettive* della madre quali la sifilide, la quale determina un'infezione fetale con lesioni specifiche (lue congenita), ma anche distrofie, cioè vera embriotoria; la rosolia che determina malformazioni fetali (cardiache, oculari, etc.); l'influenza; la malattia citomegalica; la poliomielite (può causare la morte intrauterina del feto, ma non produce anomalie di sviluppo); la parotite; la toxoplasmosi e altre; c) *malattie metaboliche* quali il diabete (non grave) della madre, nel qual caso si può avere una macrosomia fetale che si è considerata come condizionata dal trattamento insulinico della madre, ma in realtà appare più propriamente legata

ad una situazione ormonica più generale, e cioè legata al complesso non facilmente districabile dell'ormone diabetogeno e di quello somatotropo; d) *malattie endocrine* come la tireotossicosi; e) *malattie immunogene* della madre con anticorpi che possano avere attacco anche sul prodotto del concepimento, indipendentemente da rapporti immunogenici materno-fetali (v. sotto); ad es. una forma di atiroidismo del feto (e quindi poi gozzismo e cretinismo familiare e non endemico) per anticorpi anti-tiroidei materni; così si può avere sofferenza fetale e anche malformazioni in casi di lupus eritematoso o di altre malattie autoimmuno-gene della madre; invece non si ha passaggio materno-fetale di cellule immunocompetenti; f) *ipobaropatia* e *associata anossia* (male delle altitudini), che aumentano la mortalità perinatale; g) *malnutrizioni* della madre: durante l'assedio di Leningrado, nell'ultima guerra, si ebbe un enorme aumento della mortalità neonatale; h) *intossicazioni materne (fattori esogeni)*, tra cui l'alcolismo, l'intossicazione da CO; importante anche al momento del parto cesareo con anestesia, l'effetto della natura e modalità di questa sulle condizioni fisiologiche del feto (alterazioni dell'equilibrio acido-base e depressione circolatoria).

3) *Rapporti materno-fetali e feto-fetali*. - In primo luogo va detto che anche in questo settore e in ogni caso l'età della madre e la parità hanno grande importanza generale come fattori favorenti eventi embrioforici.

a) *La situazione anatomica dell'utero e degli annessi ovarici* ha importanza nello sviluppo somatico del feto, così come la costituzione placentare (v. ad es. la relativamente frequente assenza di una delle arterie ombelicali, la quale può essere associata a morte intrauterina o peri- e neonatale, oppure a malformazioni; così l'attorcigliamento del cordone ombelicale, non solo per l'effetto circolatorio, ma per una sua influenza teratogenica; infine la posizione di impianto della placenta, con le frequenti emorragie pre-parto); b) la *gemellarità*, che rende spesso più problematico il periodo perinatale (come per i prematuri), specie in rapporto ad altri fattori, quali l'età della madre, etc.; spesso il grado di immaturità, di sottosviluppo e di ipotrofia è ineguale nei due neonati a causa di una ineguale distribuzione della vascolarizzazione placentare, con effetti sull'entità degli scambi e con ridotta «trasfusione» feto-fetale; c) la *sindrome di ritardo di sviluppo intrauterino*, come pseudoimmaturità fetale, è dovuta a irregolarità o malformazioni placentari, e si manifesta come microsomia e gracilità, non di rado associate ad alterazioni scheletriche, malformazioni cardiache, vascolari e genitourinarie; d) una sindrome apparentemente opposta di *ipermaturità o postmaturità* (forse legata a disordini endocrini materni), con sofferenza anossica del feto e facile morte perinatale; e) *rapporti immunogenici materno-fetali*; mentre almeno una specie molecolare degli anticorpi liberi circolanti materni passa abbastanza facilmente attraverso la placenta, solo alcuni antigeni fetali possono migrare in senso inverso: ad es. quelli legati alle cellule del sangue (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine), e in genere ciò avviene solo durante le ultime fasi della gestazione o durante il parto, quando porzioni di sangue fetale possono essere risucchiate nel circolo materno; alla successiva gravidanza ne conseguono emolisi fetale (eritroblastosi fetale da fattore Rh), trombocitopenie e agranulocitosi fetali (di gran lunga di minore importanza); non avendosi passaggio materno-fetale di cellule immunocompetenti con anticorpi sessili non si verifica invece mai nel feto alcuna condizione paragonabile alla «chachessia immunopatica» (*runt disease*).

4) *Costituzione genetica fetale*. - a) *Alterazioni cromosomiche autosomiche fetali*, se non prematuramente letali,

sono assai spesso accompagnate da ritardo di sviluppo intrauterino non tutto dovuto a eventuale prematurità e parto precoce (infatti non vi è consensuale iposviluppo della placenta); il mongolismo, come è noto, è associato ad una particolare trisomia e solo una parte dei casi è fenomeno ereditario; b) anche *errori genetici del metabolismo* possono associarsi a embrioforie più o meno dipendenti dalla lesione biochimica, ma per le quali non è ancora oggi ricostruibile una catena patogenetica (v. ad es. l'idiozia fenilpiruvica, etc.); in taluni casi gli effetti delle lesioni biochimiche possono all'opposto essere ritardati o frenati durante la vita intrauterina per azione degli enzimi responsabili materni, nella misura in cui possono attraversare la placenta.

5) *Fattori esogeni che possono lasciare la madre clinicamente indenne ma agiscono gravemente sul prodotto del concepimento*. - Molti di questi fattori sono iatrogeni, cioè derivano dall'uso di mezzi fisici e chimici per la diagnosi e la terapia medica.

a) *Radiazioni e isotopi radioattivi*: a parte la possibilità, in questi casi, di morte intrauterina precoce, si possono verificare molti disordini dello sviluppo fetale concludenti in displasie e aplasie di interi apparati, in particolare del sistema nervoso e degli organi di senso (microcefalie, focomelie, cataratte congenite), quando l'intervento radiante è molto precoce (v. anche la difficile distinzione con una blastoforia materna); effetti da azioni più tardive sono naturalmente meno vistosi a parità di dose, la quale in genere si suppone però molto bassa (200 R); gli effetti delle esplosioni atomiche in Giappone sono stati, ovviamente a distanze tali dall'epicentro da consentire la sopravvivenza della madre e il proseguimento della gestazione, assai più cospicui; b) *medicamenti*: è noto che molte molecole con p. m. fino a 100 possono attraversare con facilità la barriera placentare; pertanto, dopo il caso clamoroso della talidomide, molte sostanze di uso farmacologico sono state riconsiderate da questo punto di vista e la lista di quelle sospette va allargandosi; naturalmente più pericolose e più interessanti da questo punto di vista sono quelle i cui effetti non sarebbero prevedibili, come invece in buona misura lo sono quelli dei composti usati come antiblastici



Fig. 1. Focomelia sperimentale da talidomide. A destra: un feto di ca. 100 giorni di *Macacus rhesus* normale; a sinistra: un feto della stessa età la cui madre era stata trattata con 30 mg/kg di talidomide al 26° giorno di gestazione: amelia degli arti anteriori, micrognatia, deformità dell'orecchio esterno e della coda; a parte quest'ultima, le altre malformazioni sono molto simili a quelle riscontrate nella specie umana quando la talidomide era assunta nel primo periodo della gestazione, circa tra il 20° e il 35° giorno. (Da J. G. Wilson).

(antitumorali), i quali tutti interferiscono sulla moltiplicazione cellulare, e quindi finiscono per essere radiomimetici.

L'esempio classico del primo gruppo è rappresentato dalla già citata talidomide (α (N-ftalimido)-glutarimide), che era usata come tranquillante ipnotico, la quale produce focomelia (arresto o estremo iposviluppo dello scheletro degli arti, fusione di separati segmenti ossei e altre malformazioni, incluse quelle cardiache [fig. 1]); non sono ben note, nonostante le molte ricerche sperimentali in oggetto, le interferenze metaboliche che condizionano le malformazioni da talidomide: forse si determina una competizione con il metabolismo della glutamina, la talidomide sarebbe cioè da vedere come un antimetabolita; l'embrione umano sembra essere al massimo sensibile in un periodo tra il 34° e il 50° giorno dopo l'ultima mestruazione.

Altre sostanze medicamentose capaci di determinare e, sono (a dosi elevate e con effetto tardivo) gli antibiotici quali le tetracicline, la streptomina, la cloroquina, oppure gli ormoni o i farmaci antiormonali (androgeni, cortisonici, antitiroidei): molti di questi possono solo causare disturbi dell'adattamento fetale alla vita neonatale. Va infine ricordato che da tempo era noto, nei bovini, un effetto embriofetico da presenza di composti dicumarolici nel mangime; solo pochi casi sono stati registrati nella specie umana. Infine nel gruppo dei chemioterapici antitumorali vanno ricordati, a titolo di esempio, il metotrexato, il busulfan, il clorambucil, la ciclofosfamide, che possono provocare, a seconda della dose, morte intrauterina del feto, anomalie scheletriche (tra cui palato-gnatoschisi, ipoplasia mandibolare, alterazioni dell'orecchio o dell'occhio, spina bifida e meningocele, etc.), in genere in forma multipla.

V. anche: EMBRIOPATIE E FETOPATIE.

Teratogenesi sperimentale

Il valore della teratogenesi sperimentale (di rilevante sviluppo negli ultimi tempi) è notevolissimo da un punto di vista generale, come si può ben comprendere, e anche per i riflessi applicativi, ma relativamente utilizzabile come diretta indicazione in campo umano. Infatti i risultati ottenuti ed ottenibili non solo variano con la dose (che ovviamente può essere anche molto lontana da quella in uso nel trattamento o nella esperienza umana), ma soprattutto variano secondo la specie animale e persino il ceppo di animali usato. Inoltre molto importante è risultato anche il modo di somministrazione e lo stadio di sviluppo investito dall'esperimento, così come indispensabili sono i controlli sulle condizioni di vita della madre, e soprattutto sul regime alimentare. Occorre poi valutare statisticamente i dati ottenuti nei confronti di una teratogenesi spontanea.

Si sono realizzate malformazioni durante le *avitaminosi* (o *ipovitaminosi*) della madre. Sono state descritte malformazioni nei feti sottoponendo le madri (ratti o conigli) ad una carenza di Vit. A o di riboflavina o di ac. folico o pantotenico; analoghi risultati sono stati ottenuti nelle *ipovitaminosi* B₁₂ e anche D o E; molto spesso le manifestazioni riguardano lo scheletro facciale (specie in carenza di riboflavina: Warkany e Deutsche), ma non di rado includono anomalie cardiache, degli organi di senso e del tratto urogenitale; può anche bastare, talora, solo una deficienza transitoria, purché sia instaurata nel periodo di maggior sensibilità del feto. Lo stesso si può ottenere naturalmente con antimetaboliti antivitaminici.

Effetti teratogeni importanti possono ottenersi usando le stesse (o analoghe) *sostanze tossiche* che sono teratogene per l'uomo; ad es. la talidomide, la quale, nei conigli, produce effetti di dismelia, tuttavia prevalendo gravi le-



Fig. 2. Focomelia sperimentale per contatto. Embrioni di pollo al 13° giorno di incubazione esemplificanti due risultati dell'applicazione, al 3° giorno di incubazione, di 0,02 ml di una soluzione 0,005 M di citral. Questa sostanza ha effetto teratogeno per contatto; essa era stata applicata in ambedue i casi nello spazio soprablastodermico quando l'embrione presentava solo i primi abbozzi (bottoni) degli arti. In a la zampa destra appare focomelica e con oligodattilia (rispetto all'arto sinistro di aspetto normale); in b vi è completa amelia della zampa destra mentre quella sinistra è ectromelica e ectrodattila. In questo materiale vi erano anche notevoli alterazioni della isto- e citogenesi muscolare. (Da A. Abramovici, E. Liban, E. Ben-David et al.).

sioni cardiache (Cook e Moore, Pearn e Vickers, Vickers); malformazioni dello scheletro cranico e degli arti si sono ottenute anche con difenilantoina nel topino, morte o varie anomalie cutanee da ciclamati nel pollo e, sempre nel pollo, focomelia da citral (monoterpene contenuto nell'olio di limone ed usato come profumo e cosmetico; fig. 2). Malformazioni cerebrali, morte intrauterina e riassorbimento fetale si ottengono con mescalina e ac. lisergico e derivati nel criceto, il feto del quale è molto sensibile anche all'aflatossina B₁. In alcuni ceppi di topini si è potuto riprodurre anche la palatoschisi da cortisone (Loevy). Egualmente positivi sono stati i risultati di esperimenti con molte infezioni virali, con salicilati e, particolare di notevole importanza, mediante l'anossia anossica.

Bibliografia

- Abramovici A., Liban E. et al., *Virchow Arch. (Abt. B, Zell-path.)*, 1973, 14, 127.
Cook M. J., Moore D. F., *Brit. J. Exp. Path.*, 1967, 48, 150.
Loevy H., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1968, 128, 841.
Pearn J. H., Vickers T. H., *Brit. J. Exp. Path.*, 1966, 47, 186.
Vickers T. H., *Brit. J. Exp. Path.*, 1967, 48, 579.
Vickers T. H., *Brit. J. Exp. Path.*, 1968, 49, 17.
Warkany J., Deutsche F. M., *J. Amer. Dent. Ass.*, 1955, 51, 139.
Wilson J. G., *Environmental Effects on Development-teratology*, in Assali N. S. ed., *Pathophysiology of Gestation*, II, 1972, Academic Press, New York, p. 269.
Yi-Yung Hsia D., *Human Developmental Genetics*, 1968, Year Book, Chicago.

MASSIMO ALOISI

EMBRIOLOGIA

F. *embryologie*. - I. *embryology*. - T. *Embryologie*. - S. *embriologia*.

SOMMARIO GENERALE

EMBRIOLOGIA COMPARATA	col. 1195
EMBRIOLOGIA SPERIMENTALE	col. 1218
EMBRIOLOGIA MOLECOLARE	col. 1233
EMBRIOLOGIA UMANA	col. 1242

EMBRIOLOGIA COMPARATA

L'embriologia è la scienza che si occupa dello sviluppo degli organismi (*e. animale* ed *e. vegetale*). Particolare branca dell'*e. animale* è l'*e. umana*. Oltre che del criterio puramente descrittivo (*e. descrittiva*) l'*e.* si vale del metodo

figura di Karl Ernst von Baer e, successivamente, con la ricerca di prove per documentare le teorie evolutive suscitate dall'opera di Charles Darwin. Questo fervore di ricerche fornì una solida base alla teoria dell'evoluzione e contribuì alla conoscenza dello sviluppo di un grandissimo numero di animali, dai più bassi Invertebrati fino all'uomo.

Con le ricerche di Wilhelm Roux, e la fondazione da parte di questo studioso tedesco dell'*Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen*, nel 1893, s'inizia una nuova branca dell'*e.*: l'*e. sperimentale* (chiamata da questo A. *meccanica dello sviluppo*).

È stato merito di Oscar Hertwig aver considerato le dimensioni delle uova in rapporto alla quantità del tuorlo come fondamentale fattore causale del differente inizio dello sviluppo embrionale; pertanto la conoscenza della struttura dei vari tipi di uova è fondamentale per lo studio del successivo sviluppo dell'uovo.

Il primo processo che si attua con l'inizio dello sviluppo è quello della *segmentazione* per cui l'uovo,

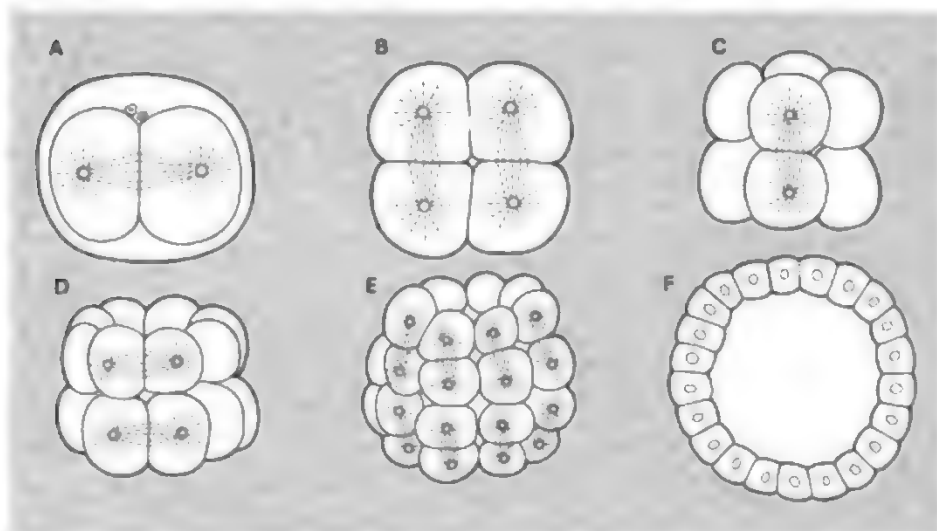


Fig. 1. Segmentazione totale radiale con blastomeri di dimensioni quasi uguali: A) stadio a 2 blastomeri; B) stadio a 4 blastomeri, visto dal polo animale; C) stadio a 8 blastomeri, visto di lato; D) stadio a 16 blastomeri; E) stadio a 32 blastomeri; F) blastula in sezione verticale. (Da Balinsky, ridisegnata).

comparativo e del metodo sperimentale (*e. comparata* ed *e. sperimentale*).

L'*e. comparata animale* studia lo sviluppo degli animali mettendo a confronto i vari processi di sviluppo delle diverse specie, dalle più semplici alle più complesse e tenendo conto, oltre che della posizione sistematica, anche della diversa ecologia. Con questo metodo si è potuto trovare la linea comune a tutti gli animali o ai singoli gruppi e dare una spiegazione sistematica ed ecologica delle differenze.

Lo sviluppo animale inizia dall'uovo, a prescindere dalle forme di riproduzione vegetativa in cui i nuovi individui traggono origine da elementi cellulari somatici. L'uovo può iniziare lo sviluppo non solo in seguito alla fecondazione (ovvero dopo che il nucleo si è unito a quello dello spermatozoo) come è di norma, ma anche per attivazione ad opera di agenti vari (v. FECONDAZIONE; PARTE-NOGENESI).

Il meccanismo con cui dall'uovo si sviluppa l'embrione, e quindi l'animale nella sua forma definitiva, ha attratto l'attenzione dell'uomo da lungo tempo e, con Aristotele, troviamo una prima raccolta di notizie, di osservazioni originali e di speculazioni teoriche. Ma è solo verso la fine del sec. XVIII che viene iniziato uno studio sistematico e comparativo dello sviluppo degli animali; esso, tuttavia, ebbe una fioritura notevolissima solo nel sec. XIX per l'impulso ricevuto dalla grande

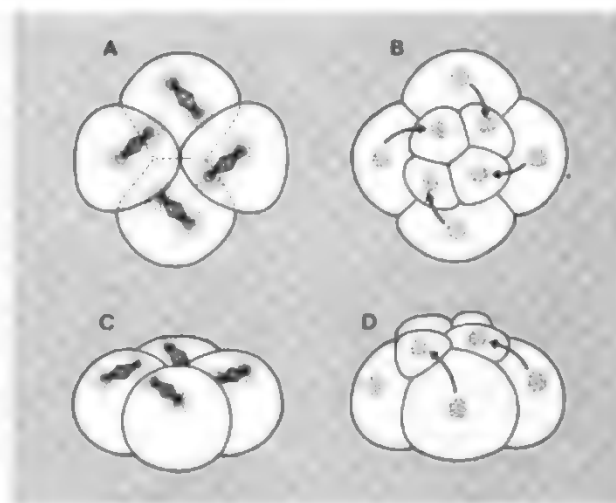


Fig. 2. Segmentazione totale spirale, caratteristica di molti Invertebrati soprattutto marini: A, B) visione dall'alto; C, D) visione laterale. I fusi di segmentazione sono obliqui in rapporto all'asse dell'uovo, ed i vari blastomeri di un piano sono situati negli interspazi fra i blastomeri dei piani inferiore e superiore. (Da Bodemer, ridisegnata).

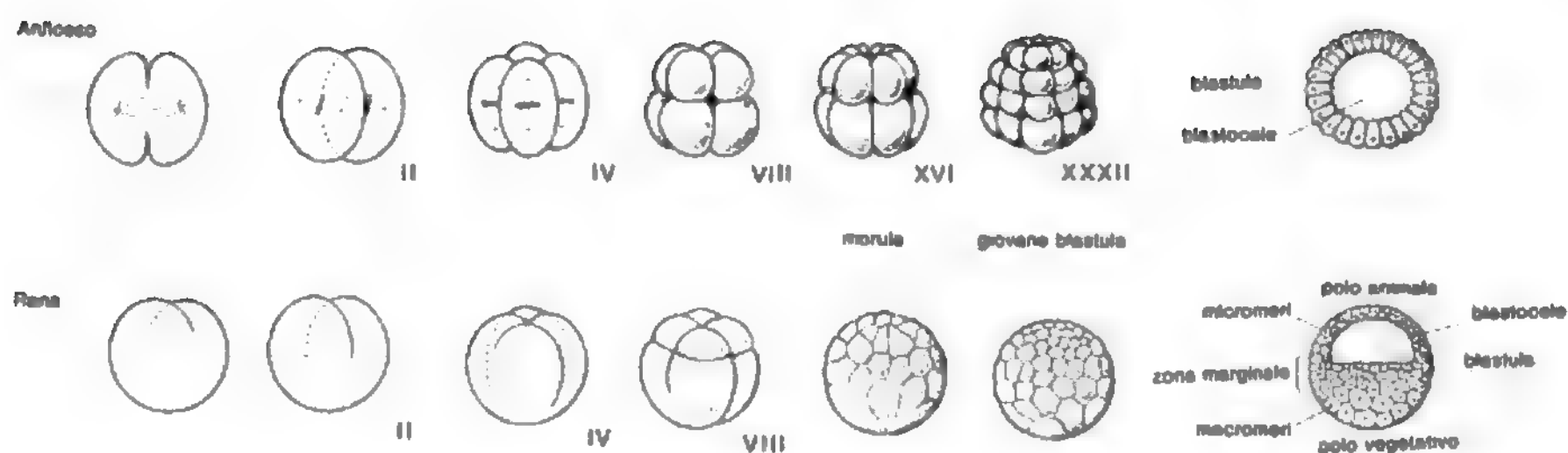


Fig. 3. Segmentazione dell'uovo di anfiosso (in alto) e di rana (in basso); i numeri romani si riferiscono al numero dei blastomeri. (Da Dollander e Fenart).

cellula iniziale, comincia a dividersi con tipici processi di cariocinesi. La segmentazione è un tipo di divisione cellulare del tutto particolare, perché alla citodieresi non segue un periodo di accrescimento delle due cellule figlie ma queste iniziano, a loro volta, la cariocinesi: così le cellule, ad ogni generazione, divengono più piccole. Nel suo complesso, quindi, l'uovo si va segmentando, frazionando, in elementi cellulari via via più piccoli. Questo procedimento ad un certo momento cessa in quanto, quando si è raggiunta la grandezza cellulare caratteristica delle cellule embrionali della specie, le cellule, appena formate, si accrescono per mantenere costante quella grandezza; così cessa la segmentazione dell'uovo, processo di sviluppo che avviene senza accrescimento (a parte l'aumento di dimensione dovuto alla formazione di cavità interne e all'acqua assunta), e s'iniziano i processi in cui vi è accrescimento del germe o embrione.

Anche se manca un apprezzabile aumento del volume totale del germe, la segmentazione non va però considerata come la semplice suddivisione meccanica dell'uovo in tante cellule più piccole, i blastomeri. Durante la segmentazione avviene infatti una serie di modificazioni biochimiche che riguardano la respirazione, la sintesi proteica, il metabolismo degli acidi nucleici. Particolarmente importante è la sintesi di DNA, estremamente attiva, che consente la formazione di centinaia o migliaia di nuclei, a partire dall'unico nucleo dello zigote.

Le cellule che derivano dalla segmentazione dell'uovo sono dette *blastomeri* e l'uovo segmentato dicesi *morula*; quando si forma una cavità interna si ha lo stadio di *blastula*. Le modalità della segmentazione sono diverse secondo i tipi di uova.

Nelle uova *alecittiche* (o meglio *oligolecittiche*), ovvero poverissime di tuorlo, la segmentazione è totale e i blastomeri sono pressoché uguali (come in molti Invertebrati e nei Mammiferi placentati). In questo caso la disposizione e la forma dei blastomeri porta a varie forme di simmetria della morula e della blastula (simmetria bilaterale, semplice, doppia, spirale) (figg. 1 e 2). L'uovo alecittico dei Mammiferi inizia la segmentazione adeguata come quello di molti Invertebrati ma poi, anziché una blastula tipica, forma un nodo embrionale e una vasta cavità eccentrica e il germe prende il nome di *blastocisti* (v. sotto).

Nelle uova *teleolecittiche*, ovvero molto ricche di tuorlo e più o meno grosse, la segmentazione avviene in modo diverso a seconda della quantità di questo materiale nutritivo, che rappresenta un ostacolo meccanico nei fenomeni dello sviluppo.

Nelle uova *teleolecittiche* di molti animali (Ciclostomi, Anfibi) si ha una segmentazione totale (*teleolecittiche oloblastiche*), ma i blastomeri sono di diversa grandezza ai due poli dell'uovo: al polo animale, più ricco di citoplasma, sono piccoli e numerosi (micromeri); al polo vitellino o vegetativo sono grossi e pochi (macromeri) (fig. 3).

In altri animali (molti Invertebrati, Pesci, Rettili, Uccelli e Mammiferi aplacentati) la segmentazione è parziale e riguarda solo la parte citoplasmatica del polo animale (area embrionale), mentre la parte ricca di tuorlo rimane indivisa (uova *teleolecittiche meroblastiche*) (figg. 4 e 5). In queste uova il tuorlo viene successivamente avvolto da lamine epiteliali che vengono a costituire il sacco del tuorlo. La segmentazione parziale di molti Insetti è caratteristica perché le cellule che man mano si formano si portano alla superficie e finiscono per avvolgere completamente il tuorlo (*centrolecittiche*) (fig. 6). Nei Vertebrati con uova a segmentazione parziale si viene a costituire un disco segmentato che porta alla formazione, per il sollevamento di questo dal tuorlo e per il delimitarsi di una cavità sottogerminale, di una *discoblastula*.

Partendo da blastule di forma così diversa, quali con cavità centrale (ad es. dell'anfiosso), quali con cavità fortemente spostata verso il polo animale (Anfibi), quali con cavità limitata sotto il disco germinativo (Pesci, Rettili, Uccelli), si hanno processi embrionali assai diversi, pur tutti miranti al raggiungimento di un embrione che, nei Cordati, è costituito secondo un medesimo piano architettonico.

Mentre è possibile unificare i processi embrionali dei Vertebrati, ciò non è possibile, se non assai limitatamente, negli Invertebrati dove, tra le varie classi, vi sono differenze notevolissime.

Il significato del diverso tipo costitutivo di uova va ricercato nella posizione sistematica e nelle condizioni ecologiche delle varie specie animali.

Sia negli Invertebrati che nei Vertebrati vi sono specie che vivono nell'acqua del mare o nell'acqua dolce e specie adattate alla vita sulla terraferma. Sia tra le prime che tra le seconde ve ne sono di quelle che depongono le uova e di quelle che trattengono le uova in speciali organi interni e partoriscono figli già notevolmente sviluppati. Le uova deposte nell'acqua possono dar luogo ad embrioni capaci di nuotare e di alimentarsi direttamente dall'ambiente, cioè a forme, dette larve, che acquistano poi, con una o più metamorfosi, l'organizzazione morfologica definitiva.

Nella prima condizione, tra i Vertebrati, sono la gran maggioranza degli Anfibi, dei Selaci e dei Teleostei; nella seconda gli Anfibi, i Selaci e i Teleostei vivipari.

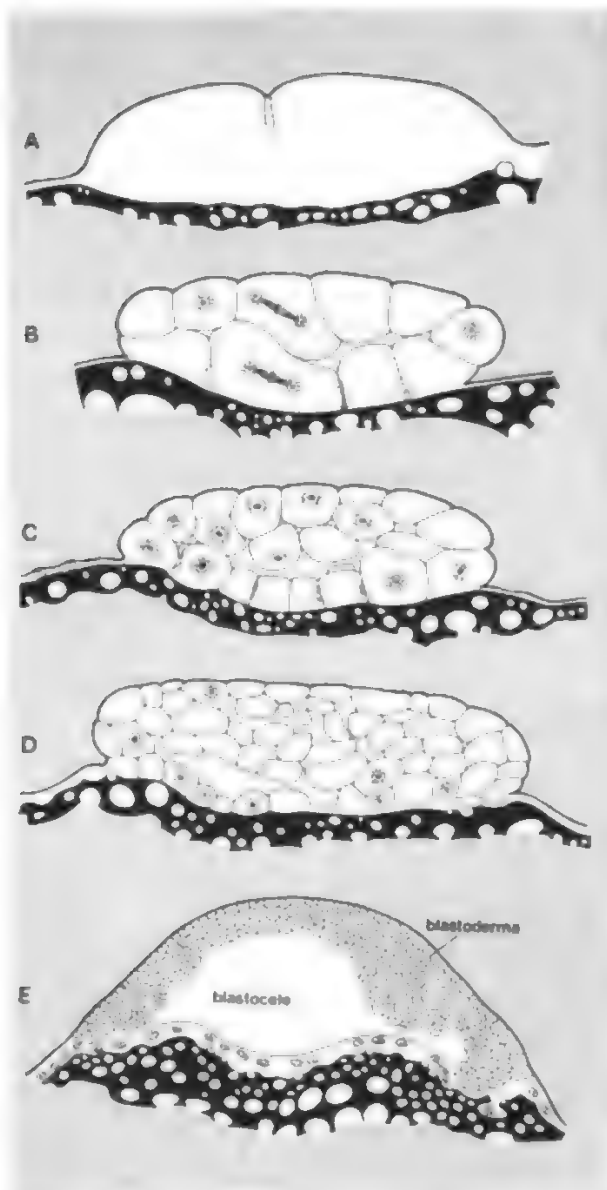


Fig. 4. Segmentazione e formazione della blastula nei Pesci ossei: A, B, C, D) trota; E) murena. (Da Balinsky, ridisegnata).

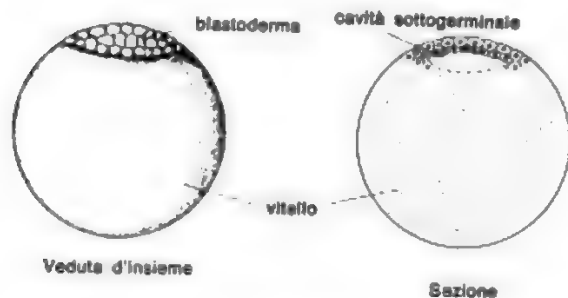


Fig. 5. Segmentazione parziale discoidale: formazione di una cavità sottogerminale. (Da Houillon).

Le uova deposte a terra debbono essere necessariamente grosse e ricche di tuorlo perché o danno luogo a piccoli già morfologicamente conformati sì da poter affrontare le condizioni dell'ambiente o, come negli Insetti, a larve che possono aver vita libera poco dopo la segmentazione dell'uovo.

Negli animali in cui l'uovo si sviluppa nel corpo materno vi sono condizioni graduali da quelle di ovoviviparità a quelle di viviparità, cioè dalla condizione di uova che non hanno rapporti (o scarsi) con la madre (molti Invertebrati, Anfibi, Pesci, Rettili), a quella in cui tali rapporti sono così intimi che l'embrione è esclusivamente nutrito dalla madre. Nel primo caso le uova sono ricche di tuorlo, mentre nelle specie in cui la madre nutre direttamente l'embrione mediante un organo speciale, la placenta, come nei Mammiferi placentati, il tuorlo non è presente perché non necessario, e l'uovo è alecítico e di assai piccole dimensioni.

Con varie tecniche (classico l'uso dei contrassegni colorati, introdotto da Vogt) è possibile delimitare con notevole precisione già sulla superficie della blastula zone (i cosiddetti *territori presuntivi*) dalle quali nel successivo sviluppo deriveranno i foglietti embrionali e successivamente gli abbozzi dei vari tessuti e organi; è possibile cioè tracciare la « mappa » delle prelocalizzazioni embrionali. Un notevole numero di osservazioni, compiute soprattutto sugli Anfibi (fig. 7) ma valide anche per gli altri Vertebrati, ha dimostrato che la disposizione topografica generale degli abbozzi sulla blastula è simile in tutti i Cordati; naturalmente occorre tener conto del fatto che, in rapporto alla diversa quantità di tuorlo, la regione embrionale primitiva ha un aspetto diverso (superficie sferica o calotta sferica), e quindi le diverse zone sono dislocate, per fare un esempio, rispettivamente come in un mappamondo o in un planisfero.

Lo stadio che succede a quello di blastula è detto *gastrula*. La gastrulazione è un processo dinamico caratterizzato soprattutto da estesi spostamenti di territori cellulari, cioè da *movimenti morfogenetici* in seguito ai quali i territori presuntivi, disposti nella blastula su un unico piano, vanno ad occupare la loro sede definitiva costituendo i *foglietti embrionali*, dai quali avranno origine i diversi organi e sistemi.

Al termine della gastrulazione, che avviene con modalità diverse e più o meno complesse nei diversi animali (fig. 8), l'embrione appare costituito da tre foglietti: l'*ectoderma* (*ectoblasto*) più esterno, l'*endoderma* (*endoblasto*) più interno, il *mesoderma* (*mesoblasto*) interposto tra i due. Il mesoderma è a sua volta costituito da due strati o lamine o pleure, una più interna aderente all'endoderma e una più esterna aderente all'ectoderma (*splanchnopleura* e *somatopleura*); tra queste due lamine si forma una cavità, il *celoma*, detta cavità secondaria

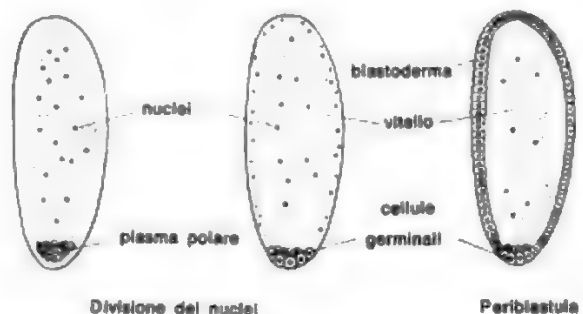
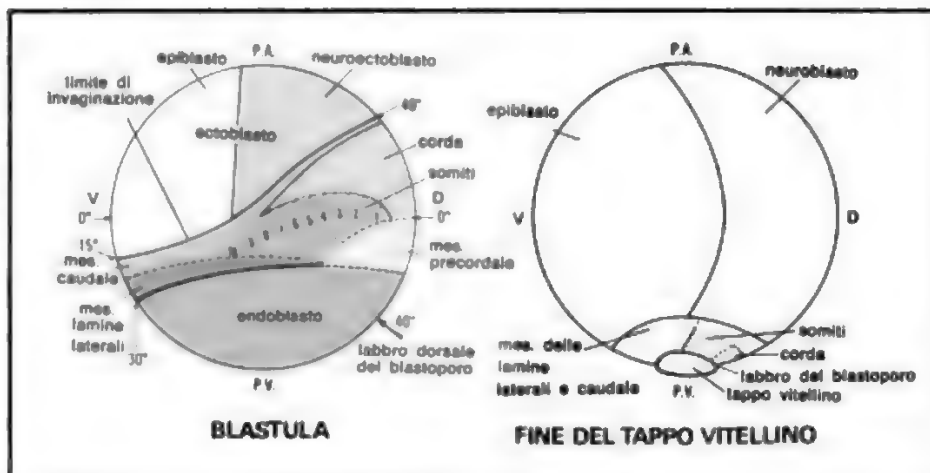


Fig. 6. Segmentazione parziale superficiale dell'uovo degli Insetti. (Da Houillon).

Fig. 7. Mappe dei territori presuntivi negli Anfibii urodela alla fine della segmentazione (blastula) e a gastrulazione quasi completata (tappo vitellino quasi completamente invaginato). Il germe è visto di lato, e la regione dorsale del futuro embrione è a destra. V) Regione ventrale; D) regione dorsale; P. A.) polo animale; P. V.) polo vegetativo; mes.) mesoderma. (Da Houllon).



del corpo a distinguerla dalla cavità della blastula o cavità primaria del corpo (blastocoele). Tra il mesoderma e gli altri due foglietti gli spazi vengono riempiti da un tessuto connettivo embrionale detto *mesenchima*. Godlewsky formulò la «dottrina dei foglietti», per cui i vari organi, che successivamente si formano, trovano il loro primo abbozzo in queste matrici primitive: le cellule che vengono a disporsi nei foglietti vengono pertanto ad assumere un valore morfogenetico specifico. In realtà, come si è detto, esiste una prelocalizzazione dei vari territori antecedente all'individuazione dei foglietti; tuttavia, mentre il destino di queste cellule è in un primo tempo labile in relazione alla posizione topografica, con la formazione dei foglietti si addivene ad una determinazione morfogenetica intrinseca indipendente dalla sede.

Processi morfogenetici «elementari» che intervengono durante la gastrulazione sono, secondo la classica concezione di His:

1) la moltiplicazione ineguale, per cui il germe non mantiene la forma sferica ma, con attività cariocinetica varia, si allunga, e si abbozzano le varie parti; 2) l'estroffessione e l'introffessione che portano alla formazione di nicchie, di gronde, etc.; 3) i processi di rottura e saldatura per cui i bordi di un'estroffessione o di un'introffessione si rompono e si saldano, venendo così a staccarsi dall'epitelio ed a formare vescicole e tubi; 4) i processi di schizia, o di distruzione di cellule, che portano alla formazione diretta di cavità.

Tutti questi processi morfogenetici erano considerati passivi, nel senso che un'estroffessione o un'introffessione si riteneva semplicemente dovuta ad un'ineguale attività proliferativa e ad un ripiegamento passivo del foglietto cui contribuisce, o di cui è causa, la deficienza di spazio. È merito di Angelo Ruffini l'aver individuato nei fenomeni di estroffessione e di introffessione un movimento delle cellule che si allungano a fiasco venendo a raggiungere attivamente una sede prestabilita (movimento di fila o *stictotropismo*).

Nello studio dei processi di gastrulazione e di quelli che portano successivamente alla formazione di un embrione che, per tutti i Vertebrati, è costruito sullo stesso modello, è opportuno regolarsi comparativamente considerando un cordato con uova oligolecitiche e con blastula tipica, quale l'anfiosso, quindi un vertebrato con uova telolecitiche oloblastiche, quale un anfibio, quindi l'uovo dei Selaci, telolecitico a segmentazione parziale, quello dei Rettili e degli Uccelli con massa di tuorlo vieppiù abbondante, e considerare infine l'uovo dei Mammiferi. Esso in alcuni casi, come nei Monotremi, ha il tuorlo

similmente agli Uccelli, in altri ne ha una certa quantità che viene però espulsa, come nei Marsupiali, in altri è assolutamente senza tuorlo o con tracce, come nei Placentati superiori.

Lo sviluppo embrionale dell'anfiosso, sebbene riveli caratteristiche peculiari della specie, come risulta da numerose classiche ricerche, può essere considerato quale schema dello sviluppo embrionale dei Vertebrati.

I brevi cenni sullo sviluppo di questi vari gruppi animali si riferiscono allo sviluppo embrionale sino alla formazione dei foglietti: ectoderma, endoderma e mesoderma distinto nelle sue varie parti (epimero, mesomero e ipomero). Il successivo sviluppo che porta alla formazione dei vari organi da questi foglietti è oggetto di studio da parte dell'organogenesi e va ricercato nelle voci riferenti ai singoli organi e apparati.

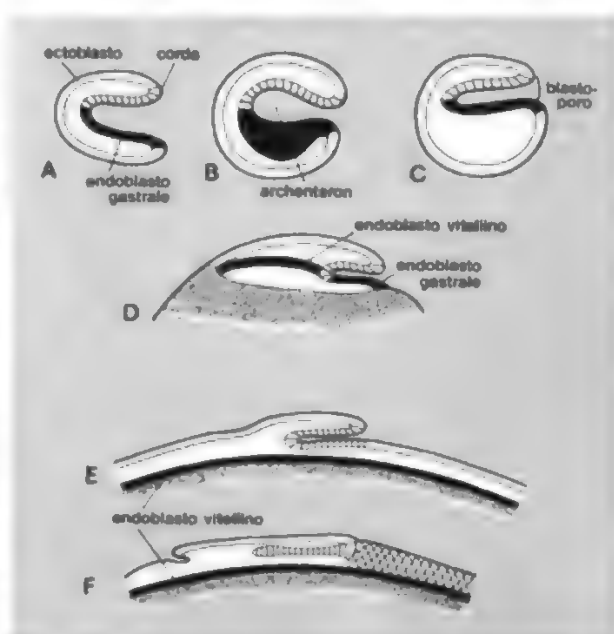


Fig. 8. Vari tipi di gastrulazione e formazione dell'endoblasto: A) embolia, endoblasto gastrale (anfiosso); B, C) embolia ed epibolia, endoblasto gastrale (Anfibi); D) invaginazione parziale, endoblasto gastrale e vitellino (Selaci); E) invaginazione del solo sacchetto cordo-mesodermico, endoblasto vitellino (Rettili); F) assenza di invaginazione, endoblasto vitellino (Uccelli e Mammiferi). (Da Stefanelli).

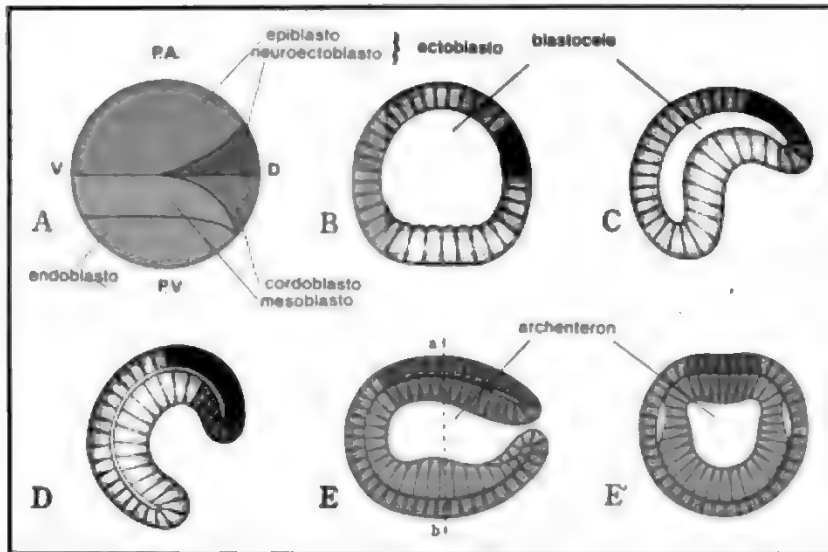


Fig. 9. Rappresentazione schematica della gastrulazione nell'anfiosso: A) territori presuntivi sulla superficie della blastula, vista dal lato sinistro; B, C, D) invaginazione (embolia) dell'endoblasto e del cordo-mesoblasto; E) fine della gastrulazione; E') sezione trasversale di E) secondo il piano a-b. (Da Dollander e Fenart).

Anfiosso. – Uovo oligolecitico, segmentazione totale adeguale, blastula monostratificata con lieve differenza tra macromeri e micromeri. Gastrulazione per invaginazione o embolia con la formazione di un archenteron comunicante con l'esterno attraverso un blastoporo (fig. 9). Coincidente all'incirca con l'allungamento del germe si ha la prima fase della neurogenesi o neurulazione (stadio di *neurula*) e la formazione del mesoderma. La neurulazione (fig. 10) porta alla formazione del tubo neurale per accartocciamento della piastra neurale che si presenta come una zona più ispessita dell'ectoderma dorsale. Tale zona, per un processo di rottura, sprofonda e l'ectoderma si risalda sopra il materiale neurale sprofondato che, successivamente, si accartocchia a tubo. Il mesoderma si forma per la proliferazione di una zona localizzata al margine blastoporale (teleblastema) che viene a produrre vescicolette successive, in due ordini simmetrici, che rimangono per un certo tempo in collegamento con l'endoderma mediante un peduncolo e che sono situate ai lati di un processo impari mediano, lungo il lato superiore dell'endoderma, che darà la corda dorsale. Man mano che l'embrione si allunga, vengono a formarsi nuove vescicole e le prime formate si allontanano sempre più dal teleblastema; durante questa migrazione in senso cefalico il peduncolo che metteva in comunicazione la cavità della vescicola mesodermica con l'archenteron si oblitera. Successivamente ogni vescicola si estende ventralmente e si vengono a distinguere una parte dorsale (*epimero*) e una ventrale (*ipomero*), collegate da un peduncolo (*mesomero*). Mentre gli epimeri e i mesomeri con-

servano la metameria originaria, gli ipomeri si fondono a costituire due grandi cavità, una destra e una sinistra, che successivamente, per rottura della doppia parete divisoria ventrale al tubo digerente (mesentero ventrale), si mettono in comunicazione formando un'unica grande cavità: il *celoma*, o cavità secondaria del corpo. Gli epimeri costituiscono i *somiti* la cui cavità è detta *miocoele*. Le pareti mesodermiche del celoma sono dette *somatopleura*, la più esterna, e *splanchnopleura* quella più interna a contatto con l'endoderma. L'epimero darà origine, con la sua parete mediale o miotomo, alla muscolatura scheletrica e, con la parete laterale, al derma cutaneo; il mesomero darà origine all'apparato urogenitale; l'ipomero ai mesoteli (peritoneo, mesenter).

Anfibi. – Uova telolecitiche oloblastiche, segmentazione disuguale (micromeri al polo animale e macromeri al polo vitellino) (fig. 3), blastula pluristratificata con blastocoele eccentrica, gastrulazione per introflessione con un movimento di embolia e di epibolia (o scorrimento dei micromeri sui macromeri) (fig. 11). L'invaginazione, come è stato dimostrato da Ruffini, avviene per movimento attivo delle cellule (sticotropismo) lungo una linea tra i micromeri e i macromeri. Si forma così un solco (1° solco falciforme) che, estendendosi, assume l'aspetto (negli Anfibi anuri) di un solco circolare (la parte opposta al 1° solco è detta 2° solco falciforme) che viene a comprendere una regione centrale, detta tappo vitellino. Il tappo vitellino si va via via riducendo fino a introflettersi completamente. Si ha così la costituzione di un archenteron che comunica con l'esterno attraverso un tipico blastoporo.

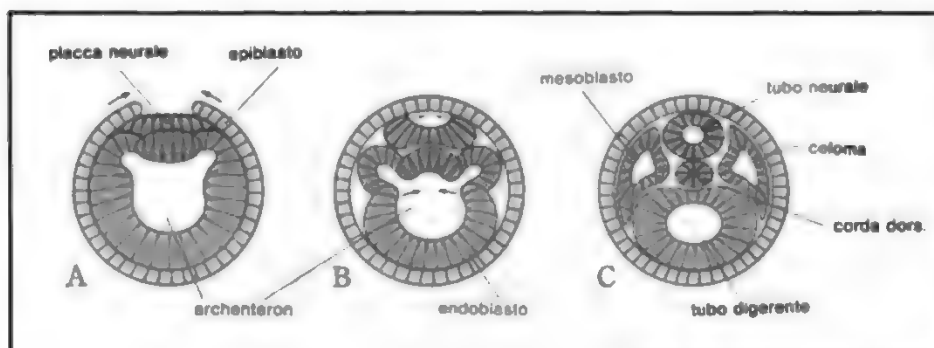
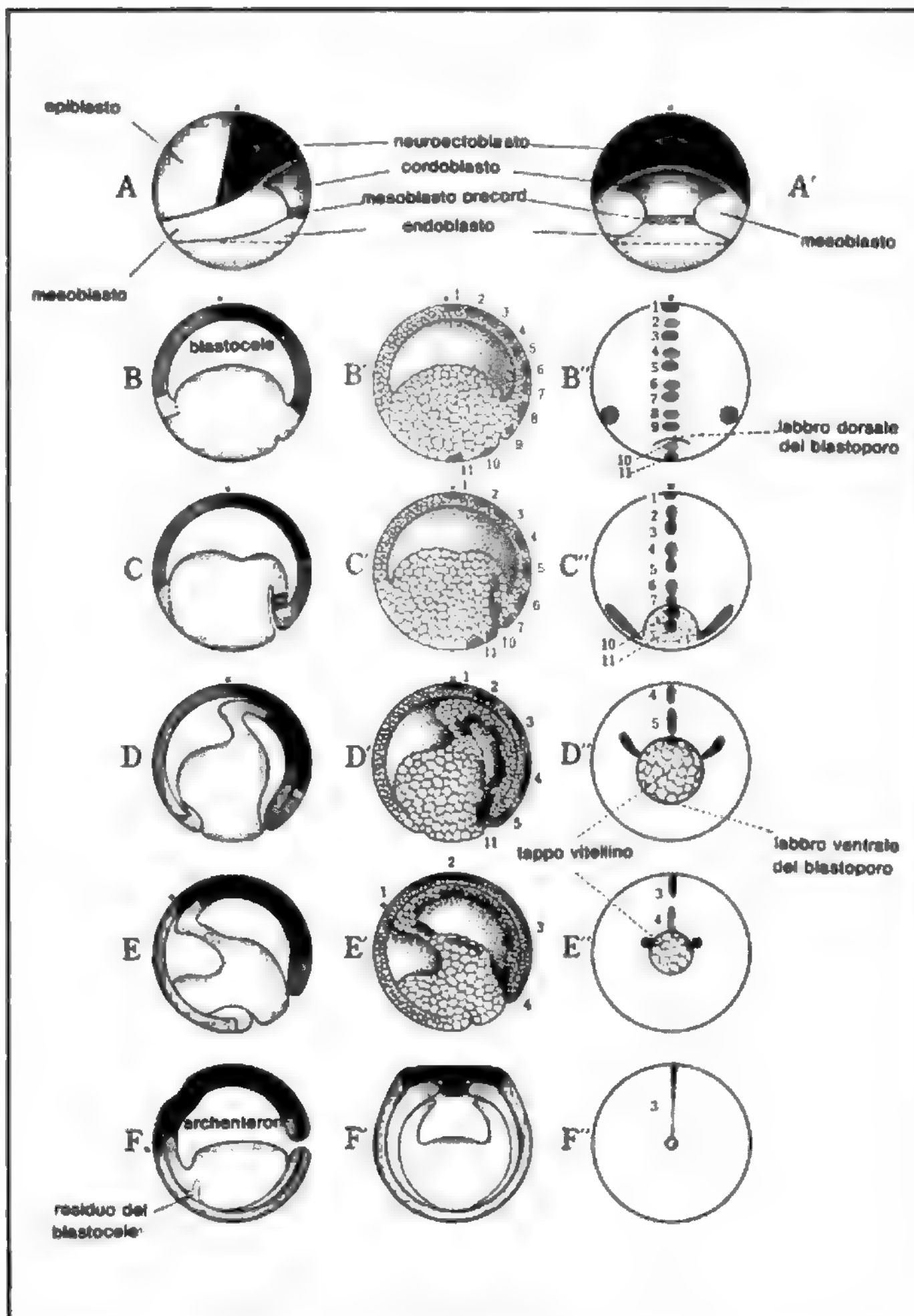


Fig. 10. Rappresentazione schematica della neurulazione nell'anfiosso. Sezioni trasversali di stadi successivi. (Da Dollander e Fenart).

Fig. 11. Rappresentazione schematica della gastrulazione negli Anfibi. Territori presuntivi della blastula, vista dal lato sinistro (A) e dalla superficie dorsale (A'); la x indica il polo animale; B-E, B'-E') sezioni sagittali mediane di stadi successivi; F) fine della gastrulazione; F') lo stesso stadio in sezione trasversale; B''-F'') stadi di sviluppo visti dall'esterno; notare l'evoluzione del blastoporo e gli spostamenti dei marchi colorati (visibili in sezione nella serie B'-E'). (Da Dollander e Fenart).



Con il progressivo ingresso di materiale endodermico e mesodermico la cavità dell'archenteron s'ingrandisce, mentre il blastocoele gradualmente si oblitera. Il mesoderma s'invagina soprattutto attraverso il labbro dorsale del blastoporo, e va a costituire il «tetto» dell'archenteron. Nella regione longitudinale mediale, dorsalmente, s'identifica la corda dorsale che diventa sempre più estesa con l'allungamento dell'embrione. Le regioni mesodermiche ai lati della corda si segmentano nei somiti (fig. 12) assumendo così una disposizione metamERICA mentre le parti più ventrali (ipomero: piastre laterali) non si segmentano rimanendo in rapporto con i somiti mediante peduncoli (mesomeri). Nei somiti si forma successivamente una cavità (miocoele) e così pure dalle piastre laterali, mediante un processo di

sfaldatura, vengono a identificarsi la splancnopleura e la somatopleura fra cui si forma la cavità del celoma.

Dai due foglietti ectodermico e endodermico e dalle due parti del mesoderma derivano cellule che vanno ad occupare gli spazi tra ectoderma e somatopleura, da un lato, ed endoderma e splancnopleura, dall'altro, e gli spazi attorno alla corda dorsale, i somiti e il tubo nervoso (che intanto si è venuto a formare come ora vedremo): il tessuto formato da queste cellule è il connettivo embrionale ed è detto *mesenchima*.

Il processo ora descritto della formazione del mesoderma è alquanto diverso da quello che avviene nell'anfiosso, seppure porti ad un risultato finale simile. Esso si riscontra anche negli altri Vertebrati.

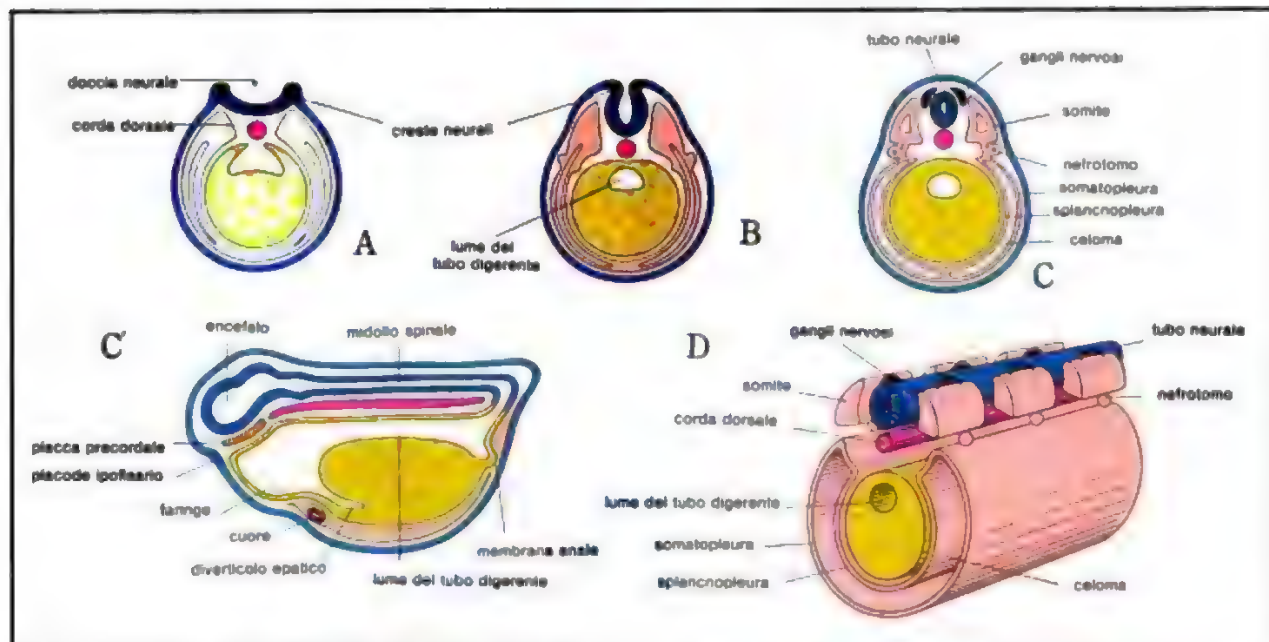


Fig. 12. Rappresentazione schematica di alcuni stadi della morfogenesi secondaria nella rana. A, B, C) Sezioni trasversali in momenti successivi della neurulazione; C') sezione sagittale mediana di C; D) organizzazione metamerica dopo la neurulazione. (Da Dollander e Fenari).

Anche negli Anfibii i due sacchi celomatici destro e sinistro sono separati tra loro dai mesenteri dorsale e ventrale, ma la distruzione di gran parte del mesentero ventrale viene a costituire una cavità celomatica unica. Il mesentero ventrale che rimane ha grande importanza nella morfogenesi del cuore. I mesoteli dell'ipomero si differenziano in peritoneo, pleure e pericardio.

Il sistema nervoso degli Anfibii si forma in un modo un poco diverso da quello dell'anfiosso e rappresenta il procedimento generale dei Vertebrati (fig. 12). Si forma, come nell'anfiosso, una piastra neurale, ma il tubo si costituisce per la formazione di due pieghe longitudinali che la trasformano in doccia neurale: le due pieghe, estendendosi anche ai lati del blastoporo, fanno sì che questo si venga a trovare nella doccia. Con un processo di saldatura e rottura la doccia si salda in un tubo che si separa poi dall'ectoderma; le pieghe si sovrappongono al blastoporo e si viene a formare un canale neuroenterico. Anteriormente il tubo rimane aperto per breve tempo: l'apertura è detta neuroporo anteriore; con la sua chiusura si forma all'apice del tubo neurale il recesso neuroporico.

Con la chiusura del blastoporo mediante le pieghe neurali viene ad obliterarsi la comunicazione diretta tra l'archenteron, o intestino primitivo, e l'esterno. Senonché dal blastoporo si prolunga ventralmente un solco che rimane esterno al tubo neurale. Da questo solco si forma un infossamento, o proctodeo, che si mette in contatto con una estroflessione dell'endoderma; rompendosi poi la doppia parete ectodermica del fondo, si forma l'ano definitivo. Anche anteriormente, con un processo analogo di affossamento dell'ectoderma nello stomodeo e di successiva rottura del fondo (velopendolo primitivo), si forma la bocca.

Selaci. — Uovo grosso, telolecitico, a segmentazione parziale; formazione di una discoblastula. Al margine della discoblastula, che s'identifica per la parte posteriore dell'embrione, si forma un solco per introflessione delle cellule del bordo del disco; nel centro di questo processo di

aspetto falciforme, l'introflessione si approfonda maggiormente in una tasca gastrulare. Si forma così un archenteron tipico tappezzato da endoderma gastrale, o di invaginazione. Ma non tutto il disco partecipa a questo processo:

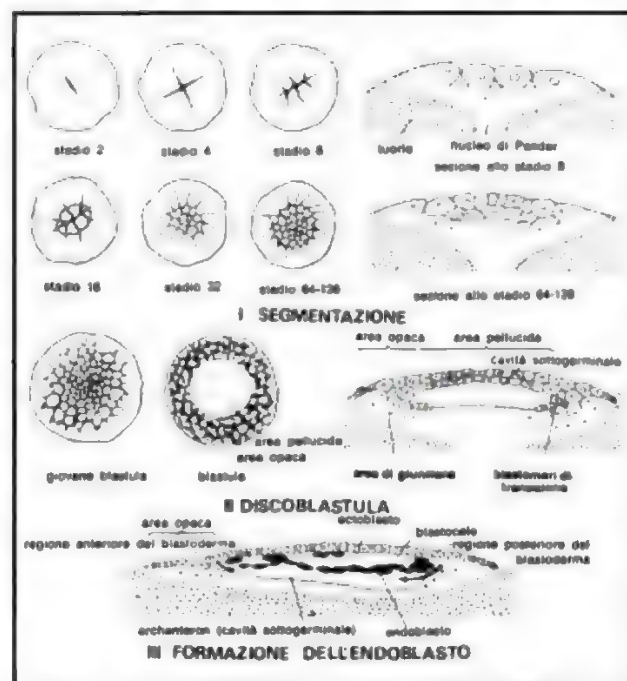
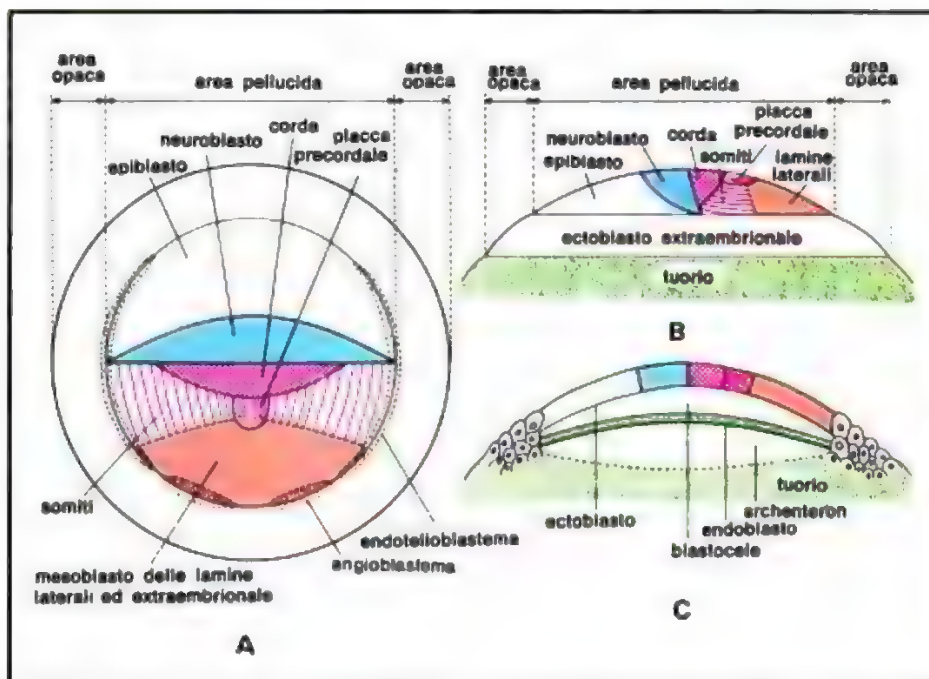


Fig. 13. Stadi iniziali di sviluppo dell'uovo di pollo: I) segmentazione; è rappresentato solo il disco germinativo, visto dall'alto e in sezione; II) discoblastula; si sono formate l'area opaca e l'area pellucida; III) sezione della blastula al momento della deposizione; le frecce indicano la migrazione delle cellule che vanno a costituire l'endoblasto. (Da Houllon).

Fig. 14. Mappa dei territori presuntivi nel blastoderma di pollo al momento della deposizione: A) visione polare; B) visione laterale; C) visione laterale in sezione schematica. (Da Houllon).



nel restante disco si forma per delaminazione o, secondo le più recenti opinioni, per immigrazione, un secondo strato di cellule, sottostante all'ectoderma; queste cellule si mettono in continuità con l'endoderma gastrale e formano l'endoderma vitellino. L'embrione, tuttavia, si forma solo nella regione con endoderma gastrale mentre il restante disco, estendendosi, viene ad avvolgere completamente il tuorlo, costituendo così il primo annesso embrionale che troviamo nei Vertebrati: il *sacco del tuorlo*. Interessante nei Selaci è la formazione del mesoderma; il materiale mesodermico infatti all'inizio si invagina insieme all'ectoderma, mentre successivamente il movimento avviene per scorrimento lungo tutta la zona di contatto endo-ectodermica, e cioè lungo i bordi della zona falciiforme di invaginazione e nella parte dorsale della zona gastrulare (corrispondente al labbro dorsale del blastoporo degli Anfibi) dove, nella zona impari mediana, si individua la corda dorsale. Gli antichi AA. consideravano erroneamente una doppia origine del mesoderma nei Selaci, paracordale e pericordale, ma in realtà è tutta una stessa formazione che, con lo sviluppo e l'allungamento dell'embrione e lo scorrimento delle parti peristomali, viene alla fine a sistemarsi ai lati della corda dorsale. Infine il mesoderma si estende tra i due foglietti (ecto-endoderma) in tutta la loro estensione e quindi anche nelle pareti del sacco del tuorlo.

La metamerizzazione del mesoderma nella parte ai lati della corda, la formazione dell'ipomero con le due pleure, si verificano con procedimento simile a ciò che avviene negli Anfibi. Simile è la formazione del mesenchima. Il sistema nervoso si forma dalla regione ectodermica sovrastante l'invaginazione con la tipica successione di placca, doccia e tubo.

Rettili. - Uova grosse, telolecitiche, a segmentazione parziale; discoblastula. La cavità tra la parte segmentata e il tuorlo (tappezzata da elementi cellulari non isolati, ma in parte fusi con quello: i merociti) è detta cavità sottogerminale. Formazione prevalente dell'endoderma per delaminazione (endoderma vitellino); tuttavia si produce un tentativo di invaginazione in corrispondenza della

cosiddetta piastra embrionale che viene ad essere compresa, con lo sviluppo del disco germinativo, nell'area embrionale. In questa sede si forma una piccola fossetta detta dagli antichi AA. fossetta mesodermica. La cavità di questa fossetta corrisponde all'archenteron e le sue pareti all'endoderma gastrale. Ma l'esiguità di queste formazioni non consente la formazione dell'embrione solo in questa sede (come nei Selaci) e l'embrione si sviluppa anteriormente alla fossetta nell'area embrionale. Tuttavia la fossetta, in seguito a sfondamento, mette in rapporto la cavità sottogerminale con l'esterno conservando il valore di blastoporo; dal suo margine anteriore, come nelle specie in cui si forma un blastoporo, prende inizio la formazione della corda dorsale e (nella zona di contatto ecto-endodermica) del mesoderma, che s'interpone tra l'ectoderma e l'endoderma vitellino.

La formazione dei somiti e del tubo neurale avviene come negli Anfibi e Selaci.

Nei Rettili è importante la complicazione degli annessi

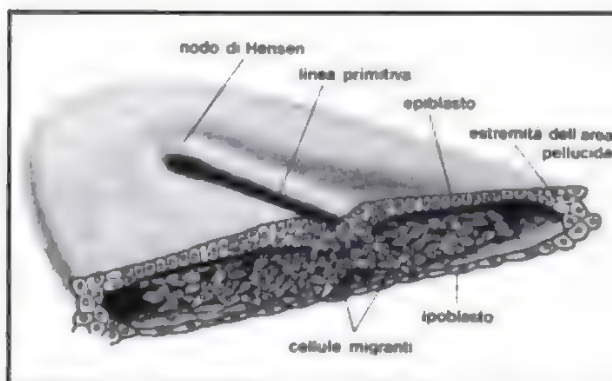


Fig. 15. Regione anteriore dell'area pellucida di un embrione di pollo, vista dall'alto ed in sezione trasversale, per mostrare la migrazione delle cellule mesoblastiche e ipoblastiche dalla stria primitiva. (Da Balinsky).

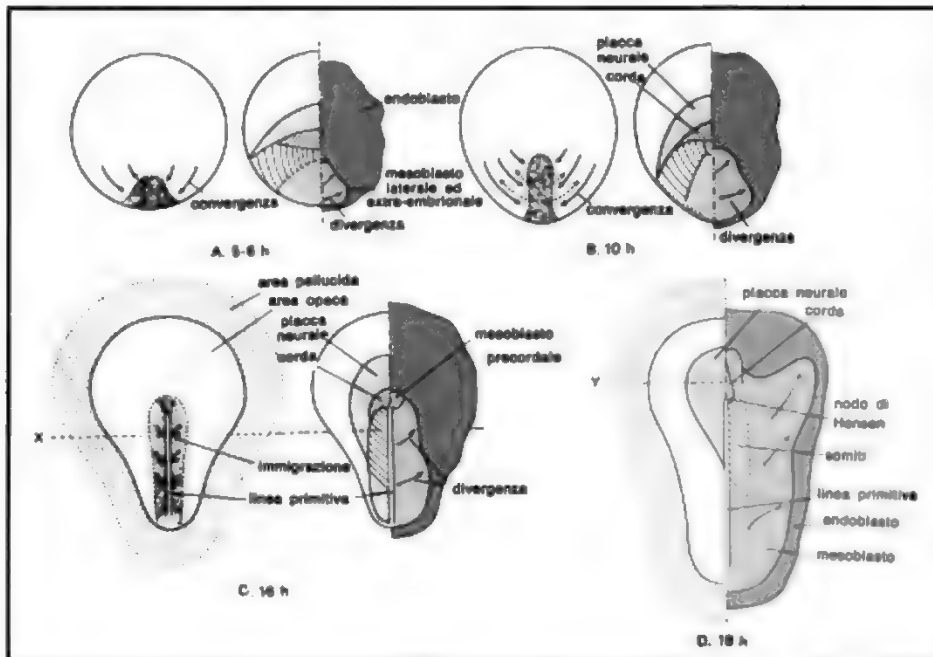


Fig. 16. Alcuni stadi della gastrulazione negli Uccelli. Negli schemi a colori, la metà sinistra rappresenta i territori presuntivi posti in superficie, la metà destra i foglietti posti in profondità; le frecce indicano la direzione dei movimenti morfogenetici. (Da Houllon).

embrionali, che si formano in conseguenza della quantità del tuorlo, come nei Selaci (sacco del tuorlo), e della nuova condizione ecologica di deposizione delle uova fuori dall'acqua. Questo nuovo fatto porta alla costituzione di membrane atte a proteggere l'embrione, sia dal disseccamento che dagli insulti meccanici. A questa funzione sono addetti il *corion* (v.) e l'*amnio* (v.) che si vengono a formare per pieghe ectomesodermiche attorno all'area embrionale e, sollevandosi e chiudendosi sopra l'embrione, lo avvolgono con una doppia membrana. Nella membrana amniotica si raccoglie il liquido amniotico entro cui si sviluppa l'embrione.

Queste protezioni portano di necessità alla formazione di un altro annesso embrionale, l'*allantoide* (v.), organo endomesodermico riccamente vascolarizzato che si estroflette e si adagia contro il corion con una vasta superficie e che rappresenta l'organo respiratorio embrionale.

Uccelli. - Uovo di grandi dimensioni, telolecitico, a segmentazione parziale; discoblastula (figg. 13 e 14). Si riteneva un tempo che la formazione dell'endoderma avvenisse solo per delaminazione; studi più recenti hanno invece dimostrato processi di invaginazione, che interessano gruppi più o meno estesi di cellule che successivamente si riuniscono a costituire uno strato. Sono considerati come un blastoporo modificato la linea primitiva e il nodo embrionale che si vengono a formare nell'area embrionale. La linea primitiva (o stria primitiva) parte da un punto del bordo del disco embrionale e si estende fin verso il suo centro, ove si allarga nel nodo cefalico, o di Hensen, ed è percorsa da un leggero solco longitudinale. Vi sono state in passato molte discussioni sul significato della linea primitiva; le ricerche moderne hanno inequivocabilmente dimostrato che essa ha il significato di un blastoporo estremamente allungato, lungo il quale avviene l'invaginazione del mesoderma (fig. 15). La parte anteriore del nodo viene ad avere il valore di labbro dorsale del blastoporo, e da questo punto si forma, quale prolungamento della linea primitiva, la corda dorsale. L'ectoderma sovrastante si ispessisce nella placca neurale e tutto il complesso prende nome di *processo cefalico*. Mediante un meccanismo di scorrimento delle due ali mesoder-

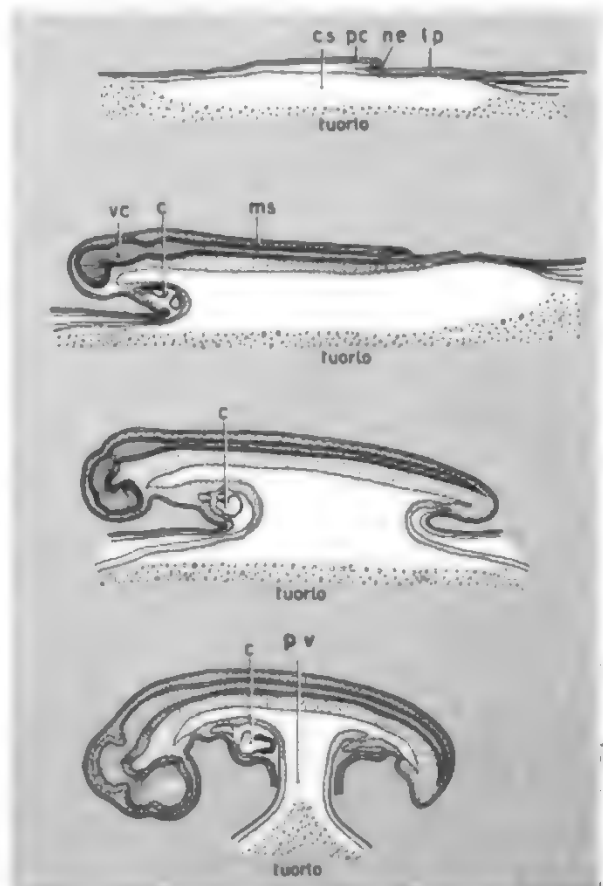


Fig. 17. Stadi successivi di sviluppo del pollo; sezioni sagittali che mostrano il sollevamento dell'embrione e la formazione dell'intestino: pc) processo cefalico; ne) nodo embrionale; lp) linea primitiva; cs) cavità sottogerminali; vc) vescicole cerebrali; ms) midollo spinale; c) cuore; pv) peduncolo vitellino. (Da Patten, ridisegnata).

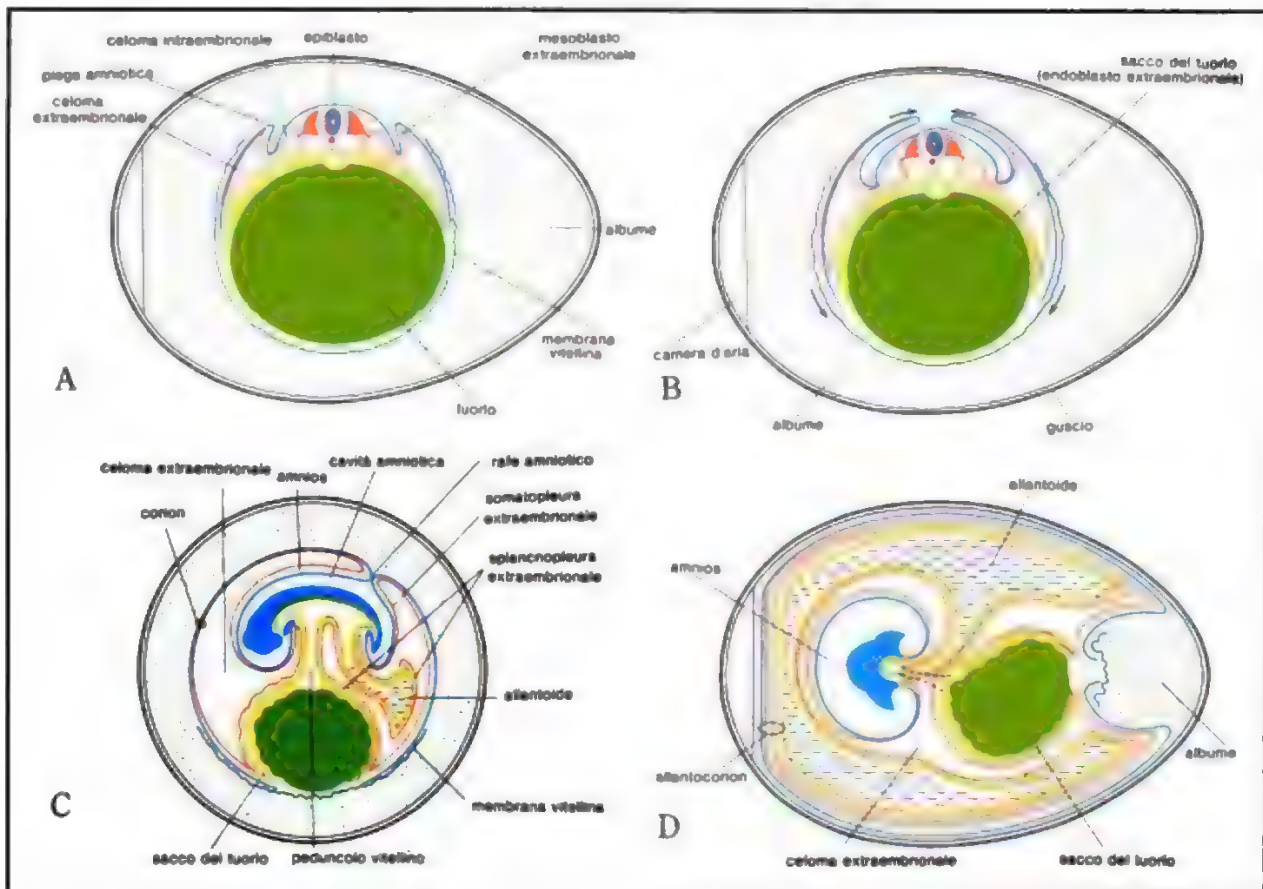


Fig. 18. Stadi successivi dello sviluppo degli annessi embrionali nel pollo. A, B) Sezioni trasversali dell'embrione; C) sezione sagittale mediana; D) sezione trasversale che interessa il peduncolo allantoideo e mostra il grande sviluppo dell'allantoide: tratteggiata la proiezione del peduncolo vitellino. (Da Dollander e Fenart).

miche ai lati della stria, coadiuvato da un accorciamento della stria stessa e dalla retrocessione del processo cefalico, il mesoderma si viene a portare ai lati della corda e, man mano che ciò si compie, si metamerizza, nelle parti immediatamente a contatto della corda, nei somiti (fig. 16). L'intestino si origina completamente a spese dell'endoderma vitellino e poiché il blastoporo non è pervio, negli Uccelli non si forma un canale neuroenterico; avvenuto il sollevamento dell'embrione (fig. 17), l'intestino resta in comunicazione con il sacco del tuorlo mediante il peduncolo vitellino.

Anche negli Uccelli, come nei Rettili, si formano il sacco del tuorlo, l'amnio, il corion e l'allantoide quali annessi dell'embrione (fig. 18).

Mammiferi. - Nei Mammiferi la condizione di sviluppo è assai varia nei vari gruppi; troviamo infatti una successiva modificazione che è collegata al passaggio dalla ovi-parità, come nei Monotremi, alla viviparità, come nei Placentati; nei Placentati, poi, vi è un vario grado di complessità della placenta (v.) che porta ad una condizione di rapporti sempre più stretti tra madre e feto (acoriati, coriati adecidui e decidui).

Monotremi. - Questo gruppo è costituito da poche specie di Mammiferi ovipari (ornitorinco, echidna). L'uovo è assai simile a quello degli Uccelli, pur avendo un guscio membranoso, e così è il suo tipo di sviluppo: uovo telolecitico a segmentazione parziale; endoderma vitellino; linea primitiva e processo cefalico, sacco del

tuorlo con tuorlo; amnio; corion e allantoide con funzione respiratoria.

Marsupiali. - L'uovo dei Marsupiali si presenta con notevoli variazioni di grandezza nelle varie specie, ma in genere è di dimensioni microscopiche (nel *Dasyus* raggiunge i 240 μ di diametro). Ha tuttavia una distinta polarità avendo un polo con deutoplasma e un polo citoplasmatico. Durante il passaggio nelle trombe uterine l'uovo acquista due involucri accessori. Nell'utero il deutoplasma viene espulso in una o più vescicole a fianco della parte citoplasmatica che incomincia a segmentarsi seguendo il tipo di segmentazione totale radiale. Le cellule si dispongono contro il guscio dell'uovo avvolgendo così la massa deutoplasmatica primitivamente espulsa; si vengono a distinguere una regione embrionale ad un polo e una regione del trofoblasto, al polo opposto, che darà origine al sacco del tuorlo (contenente il pochissimo tuorlo dell'uovo).

Nella regione embrionale lo sviluppo è simile a quello degli Uccelli: delaminazione di due foglietti, ectoderma ed endoderma, formazione della linea primitiva, del processo cefalico, del mesoderma per migrazione ai lati della linea primitiva. Così, simile è la formazione dell'amnio, per pieghe, e dell'allantoide.

La parete esterna dell'uovo è liscia, senza villi, e prende il nome di *involucro sieroso*. I Marsupiali sono perciò anche classificati come acoriati. In alcune specie l'uovo rimane libero nella cavità dell'utero, in altre si stabili-

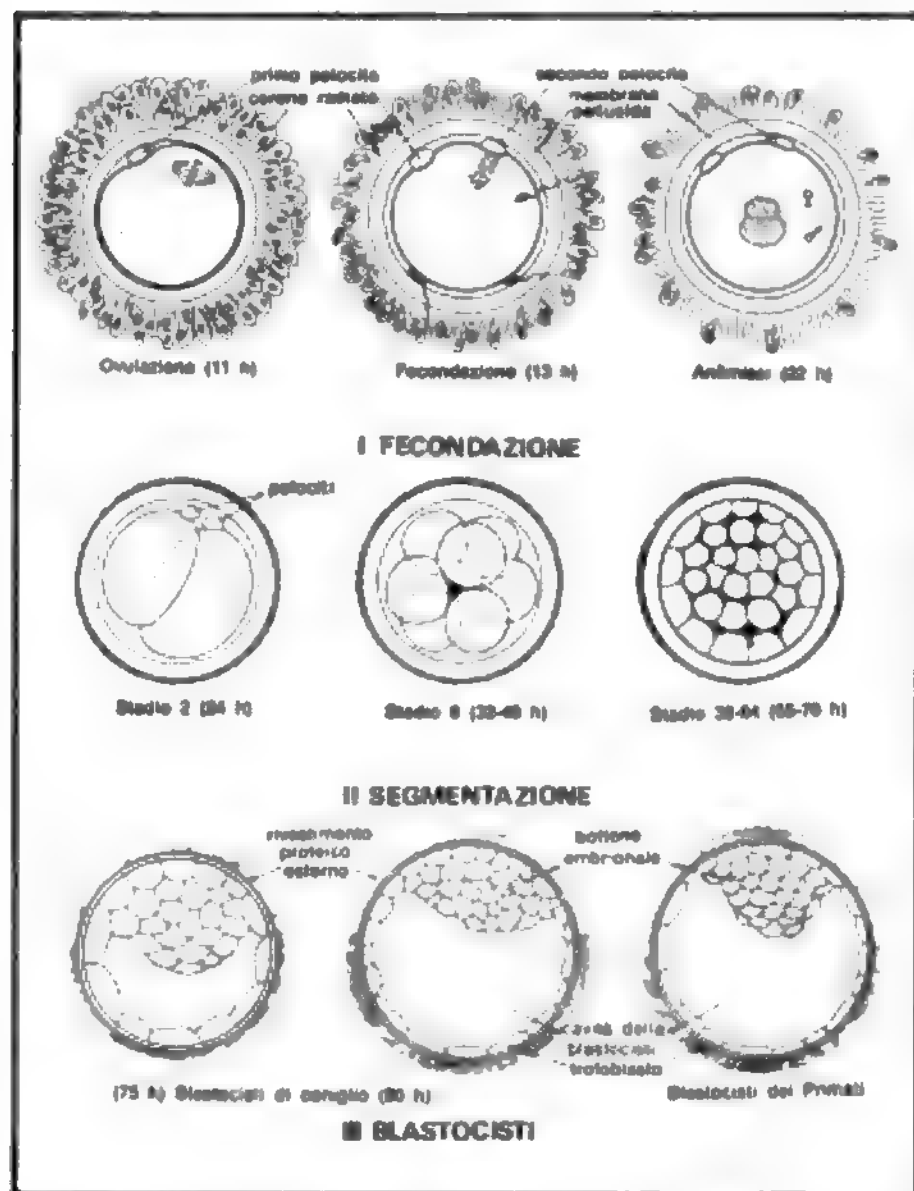


Fig. 19. Stadi iniziali di sviluppo dell'uovo di coniglio: I) fecondazione; II) segmentazione; III) formazione della blastocisti: a destra è rappresentata la blastocisti dei Primati, nella quale il trofoblasto è continuo e ricopre il bottone embrionale. Le ore indicate tra parentesi sono quelle trascorse dall'accoppiamento. (Da Houillon).

scono rapporti con la parete uterina e si forma così una placenta primitiva.

Questa condizione non permette uno sviluppo intrauterino molto prolungato dell'embrione: infatti si ha il parto dei piccoli in condizione molto precoce; essi, però, vengono messi dalla madre nel marsupio, ripiegamento cutaneo dell'addome in cui sboccano i capezzoli delle ghiandole mammarie: quivi i feti si attaccano e continuano il loro sviluppo.

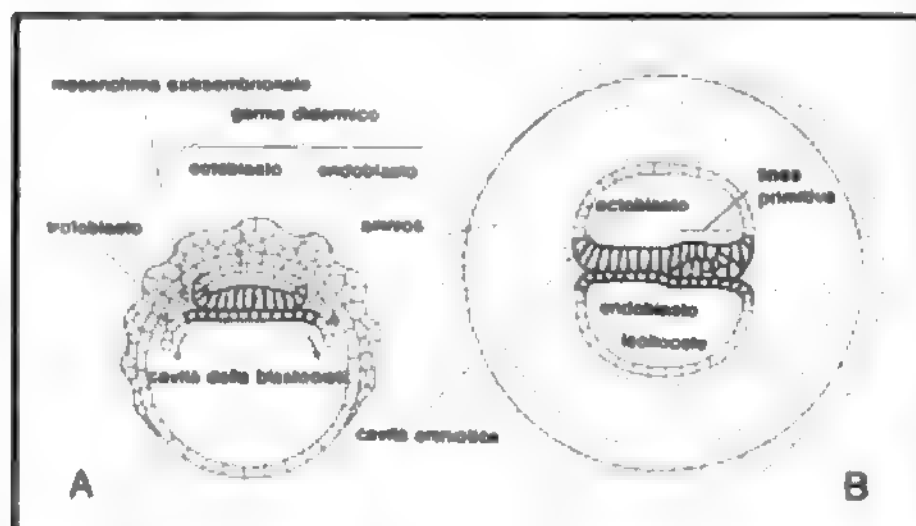


Fig. 20. Rappresentazione schematica di due stadi di sviluppo dei Primati (Mammiferi placentati): A) germe didermico (pregastrulazione); B) sezione sagittale mediana allo stadio di formazione della linea primitiva. (Da Dollander e Fenart).

Mammiferi placentati. - L'uovo dei Mammiferi placentati è microscopico, e raggiunge nella specie umana i 120 μ di diametro. È poverissimo di vitello e pertanto è detto alecítico. La segmentazione (fig. 19), che comincia durante la sua discesa nella tromba uterina, è totale, adeguata. A seconda della specie, l'uovo arriva nell'utero suddiviso in pochi o molti blastomeri (2-4 nel maiale, un centinaio nel gatto, al suo termine nel topo). In alcune specie (Cervidi) la segmentazione, che s'inizia in luglio dopo la fecondazione, si arresta e le cellule si rifondono in un'unica massa; l'uovo si risegmenta per procedere oltre nello sviluppo solo a dicembre.

Alla fine della segmentazione il germe si presenta formato da uno strato periferico di cellule e da un cumulo di cellule nell'interno. Successivamente lo strato periferico, per la moltiplicazione delle cellule, aumenta in superficie e si scosta dalla massa cellulare interna. Si ha così lo stadio di vescicola blastodermica o *blastocisti*. Si forma una cavità che non è però analoga al blastocoele di una blastula tipica (fig. 19).

Per l'accrescimento dello strato periferico la vescicola blastodermica può accrescersi molto e assumere anche una forma allungatissima, come di un tubolino, nel cui punto di mezzo è fissata la massa cellulare interna. Tale è, ad es., il caso dei Ruminanti, del maiale, e di altri Mammiferi in cui può raggiungere i 25-30 cm. In questi casi, tuttavia, le parti distali della vescicola si atrofizzano successivamente, conservandosi solo quella centrale contenente la massa cellulare interna.

La massa cellulare interna, inizialmente formata da una moruletta di cellule, si adagia contro la parete della blastocisti che assume il valore di membrana coriale, e viene detta *scudo embrionale*. Questo scudo è dapprima costituito da cellule strettamente addossate, ma poi si delamina in due strati evidenti: lo strato più interno, rivolto verso la cavità della blastocisti, è l'endoderma (che si forma pertanto come l'endoderma vitellino dei Rettili e degli Uccelli) e prende anche il nome di *lecitoforo*. Le sue cellule, per proliferazione, si estendono venendo a tappezzare internamente la parete della blastocisti. Lo strato più esterno, che rimane in continuità con la parete esterna della blastocisti, è l'ectoderma. A questo stadio il germe dei Mammiferi assomiglia a quello dei Rettili e degli Uccelli, a prescindere dalle assai minori dimensioni: si osserva infatti un disco germinativo (lo scudo embrionale), sovrastante una cavità che, a differenza dei Rettili e Uccelli, è senza tuorlo (fig. 20).

Nella piastra embrionale i fenomeni morfogenetici sono simili a quelli degli Uccelli: si forma una stria primitiva, lungo la quale avviene la invaginazione del materiale mesodermico, e il nodo embrionale o di Hensen; all'estremità anteriore di questo processo si forma il processo cefalico sede della morfogenesi della corda e del sistema nervoso centrale. Nei Mammiferi la corda si forma lungo la volta del canale della corda che rappresenta un'invaginazione che parte dal nodo di Hensen e si porta nella cavità sottogerminale.

Anche nei Mammiferi il mesoderma, che si forma come due ali ai lati della linea primitiva, migra ai lati del processo cefalico metamerizzandosi nei somiti.

Di particolare importanza è la modalità di formazione degli annessi dei Mammiferi placentati (fig. 21).

Il sacco del tuorlo è la diretta trasformazione della cavità della blastocisti tappezzata dal lecitoforo. L'alantoide si forma, come negli Uccelli, da un diverticolo della parte caudale del tubo digerente embrionale, ma non assume lo sviluppo che ha negli Uccelli e nei Rettili in quanto, non essendo le uova dei Mammiferi deposte,

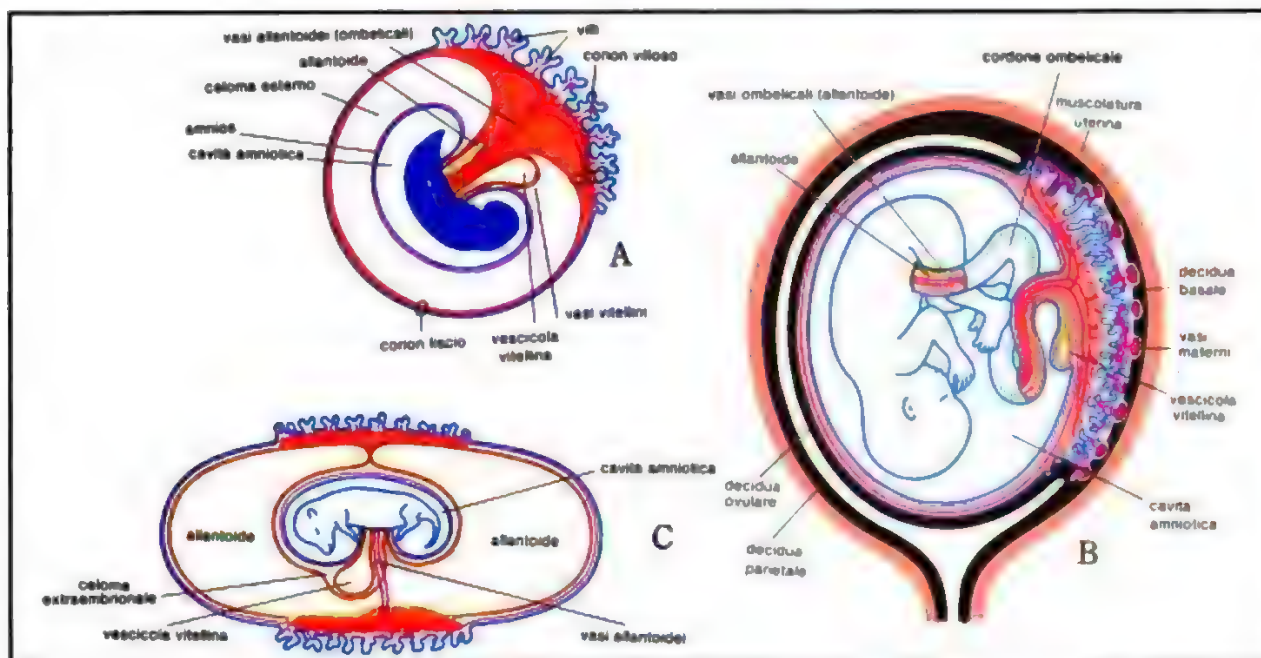


Fig. 21. Annessi embrionali nei Mammiferi placentati. A) Stadio di sviluppo e B) assetto finale nell'uomo; C) disposizione degli annessi nel cane. (Da Dollander e Fenart).

non ha il valore di un organo respiratorio embrionale che si adagi contro il guscio. Tuttavia i vasi dell'allantoide hanno un'importanza fondamentale in quanto, nei Mammiferi superiori, vengono a rappresentare i vasi della placenta (arterie e vena ombelicali; placente allantoidee, in contrapposizione alle placente onfaloidee di alcuni Marsupiali, in cui sono invece utilizzati i vasi del sacco del tuorlo).

Più complesso e vario è il modo di formazione dell'amnio e della cavità amniotica. Mentre in alcuni Mammiferi (Carnivori, alcuni Insettivori) l'amnio si forma per pieghe ectomesodermiche ai margini del disco embrionale attorno all'embrione (pieghe che finiscono per avvolgerlo, costituendo, con un processo di rottura e saldatura, la cavità amniotica), in altri si forma direttamente per deiscenza (Chiroterti, alcuni Insettivori, Roditori, uomo) e in altri ancora con condizione intermedia (Ungulati, alcuni Insettivori).

Bibliografia

- Balinsky B. I., *Introduzione alla embriologia*, 1968, Zanichelli, Bologna.
 Bellairs R., *Processi di sviluppo nei Vertebrati superiori*, 1972, Ambrosiana, Milano.
 Bodemer C. W., *Modern Embryology*, 1968, Holt, Rinehart & Winston, New York.
 Dalcq A. M., *Introduzione all'embriologia generale*, 1967, Feltrinelli, Milano.
 Dollander A., Fenart R., *Eléments d'embryologie*, 1970, Flammarion, Paris.
 Houillon C., *Embriologia dei Vertebrati*, 1973, Ambrosiana, Milano.
 Mathews W. W., *Atlas of Descriptive Embryology*, 1972, Macmillan, New York.
 Montalenti G., *Compendio di embriologia*, 1974, Idelson, Napoli.
 Nelsen O. E., *Comparative Embryology of the Vertebrates*, 1953, McGraw-Hill, New York.
 Raunich L., *Embriologia e morfogenesi*, 1972, Azzoguidi, Bologna.
 Stefanelli A., *Istologia ed embriologia*, 1976, Ateneo, Roma.
 Torrey T. W., *Morphogenesis of the Vertebrates*, 1971, Wiley, New York.

ALBERTO STEFANELLI E SALVATORE RUSSO-CAIA

EMBRIOLOGIA SPERIMENTALE

SOMMARIO

Introduzione (col. 1218). - I problemi centrali della embriologia sperimentale (col. 1219). - Embriologia e genetica (col. 1229). - Studi sul metabolismo del germe (col. 1231). - Studi sul comportamento dell'embrione (col. 1232).

Introduzione

L'analisi *causale* dei processi di sviluppo si rese possibile soltanto quando nell'indagine embriologica fu introdotto l'esperimento. Molti AA. durante la seconda metà del secolo XIX contribuirono a gettare le basi dell'e. analitica, ma (come sopra si è detto) W. Roux fu il primo a darle un nome e un programma: egli la chiamò *Entwicklungsmechanik*, meccanica dello sviluppo, e ne definì gli scopi nell'analisi delle cause, forze e fattori che si manifestano nello sviluppo dell'organismo.

Da queste ormai lontane origini, l'e. sperimentale è andata incontro a uno sviluppo imponente. I rudimentali mezzi di lavoro a disposizione degli embriologi del secolo scorso sono stati via via sostituiti in relazione alle esigenze di metodiche sempre più complesse e precise. Si possono oggi eseguire, sotto il controllo del microscopio, operazioni delicate quali: distruzione, isolamento, trapianti di parti circoscritte del germe, iniezioni di microgocce nell'interno di singole cellule o prelievo di materiali citoplasmatici, trasferimento del nucleo da una cellula all'altra, etc., senza che venga gravemente turbato l'equilibrio della sostanza vivente. Aghi, micropipette e altri strumenti di vetro per tali operazioni possono essere costruiti, nella forma e dimensioni richieste, sotto controllo microscopico per mezzo di opportuni strumenti (microforgia di De Fombrune); aghi, anse, pipette si manovrano a mano libera o meglio con il sussidio di speciali apparecchi che ne consentono spostamenti minimi e precisi (micromanipolatore di Péterfi e Chambers, di De Fombrune, etc.).

La microradiopuntura con raggi U.V. trova il suo impiego per lesioni circoscritte di singole cellule o di parti di cellule; distruzioni meno localizzate si ottengono con microtermocauteri

e microelettrocoagulatori; l'irradiazione di parti circoscritte, con i raggi X o i raggi γ del radio. Con l'introduzione della tecnica delle *marcature colorate* (v. sotto) e di scambi di parti fra germi di forme animali affini i cui tessuti presentino caratteristiche differenziali (diversa grandezza dei nuclei, diverso numero o tipo dei cromosomi, ricchezza varia di pigmenti), oppure incorporando nelle cellule del frammento da innestare materiali radioattivi, fu possibile seguire con esattezza il destino di singoli territori dell'embrione e la partecipazione di gruppi di cellule all'organogenesi delle varie parti.

Larga applicazione hanno trovato i metodi per coltivare fuori dell'organismo parti isolate del germe di invertebrati e vertebrati. Il materiale per questi esperimenti può essere preventivamente sottoposto a trattamenti (con tripsina, resine di scambio), i quali, senza produrre alterazioni apprezzabili della sostanza vivente, consentono la separazione di singoli tessuti o delle singole cellule che li costituiscono. Tali costituenti possono poi essere coltivati isolatamente o variamente ricombinati, a contatto reciproco oppure con l'interposizione, fra tessuto e tessuto, di lamine di materiale impermeabile oppure variamente poroso (filtri Millipore). Tale tecnica ha reso preziosi servizi ad es. nello studio della capacità di sviluppo *autonomo*, o rispettivamente *dipendente*, di certe parti del germe di vertebrati e nell'analisi delle interazioni fra tessuti embrionali diversi.

In anni recenti si è enormemente estesa l'applicazione di tecniche cito-, isto- e biochimiche allo studio di vari problemi dello sviluppo. I metodi della biochimica e biofisica sono soprattutto utilizzati per lo studio della composizione di costituenti diversi delle cellule e dei loro organelli sino a livello molecolare, previa frammentazione e successiva omogenizzazione del materiale adeguatamente preparato, separando poi dagli omogenati i costituenti che interessa analizzare stratificandoli in gradienti di saccarosio (o altre sostanze) con la centrifugazione frazionata. La centrifugazione, d'altra parte, era stata applicata anche in passato al materiale biologico vivente per ottenere lo spostamento di parti formate nell'interno delle cellule (uovo vergine o fecondato, blastomeri), modificandone quindi sede e rapporti reciproci senza alterare l'integrità biologica del sistema. Anche l'uso della tecnica microcinematografica, che consente di registrare graduali e lenti mutamenti di forma e di struttura che intervengono nel germe o nei suoi costituenti isolati e mantenuti in condizioni opportune di sopravvivenza, è diventato da molti anni corrente nella ricerca embriologica. Oggi, però, grazie all'impiego del microscopio elettronico, il controllo della struttura del materiale sottoposto a trattamenti sperimentali, che era stato per lungo tempo limitato alle strutture di grandezza microscopica, si può spingere vantaggiosamente sino a livello delle ultrastrutture e delle macromolecole.

Per ragioni di spazio, nei capoversi che seguono saranno prospettati, brevemente, soltanto alcuni fra i numerosi problemi dello sviluppo, al chiarimento dei quali l'applicazione del metodo sperimentale ha contribuito.

I problemi centrali della embriologia sperimentale

Molti studi continuano ancor oggi ad essere dedicati all'analisi della *fecondazione*, in particolare dell'attivazione dell'uovo determinata dalla penetrazione dello spermio. Gli esperimenti di attivazione artificiale di uova vergini mature sembrano provare che lo spermio agisce innanzitutto scatenando qualche reazione iniziale che mette in moto una catena di processi successivi. Tale reazione s'inizia in superficie (reazione corticale): se lo spermio è iniettato con una micropipetta direttamente in seno al citoplasma dell'uovo, non si produce attivazione di sviluppo. Le prime modificazioni che seguono la fecondazione (o l'attivazione partenogenetica) sarebbero dovute alla liberazione di enzimi idrolitici contenuti in particolari granuli corticali, o nei mitocondri, oppure forse in lisosomi; ne conseguono rimangiamenti delle strutture visibili dell'uovo, cambiamenti di permeabilità delle membrane, più tardi attivazione della sintesi proteica a livello dei ribosomi e comparsa di nuovi tipi di molecole. L'uovo è stimolato a dividersi in cellule

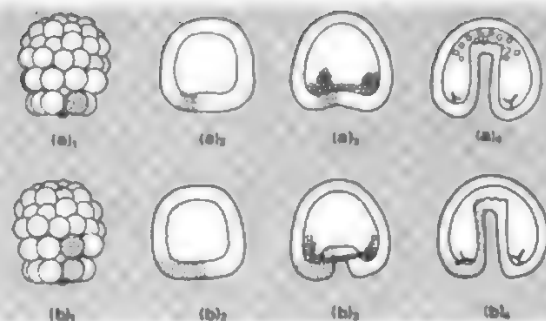


Fig. 22. Colorazione vitale con solfato di blu Nilo di un solo (a)₁ e, rispettivamente, di due (b)₁ blastomeri (punteggiati nel disegno) della blastula di un riccio di mare, e parti del germe formate a spese di tali blastomeri marcati nel corso della gastrulazione: (a)₁ → (a)₄; (b)₁ → (b)₄. (Da Hörstadius, 1936).

(blastomeri) le quali racchiudono tutte un nucleo equivalente, ma differiscono fra loro a seconda della regione del citoplasma ovulare in cui si formano, non soltanto in relazione alla varia distribuzione degli inclusi microscopicamente o submicroscopicamente visibili ma anche per caratteristiche più sottili, tuttora non definite, tali da conferire una specificità caratteristica ad ognuna di esse. Le differenze *regionali* del citoplasma dell'uovo condizionerebbero le varie *linee di differenziazione* di blastomeri diversi, o di gruppi di blastomeri, grazie a interazioni che si istituiscono fra geni nucleari e citoplasma: infatti l'informazione genetica ha sede negli acidi nucleici dei nuclei mentre l'espressione fenotipica dell'attività dei geni sembra manifestarsi nella struttura delle proteine sintetizzate nel citoplasma sotto controllo nucleare. Esperimenti di enucleazione fanno ritenere che non esistano componenti citoplasmatici capaci, indipendentemente dal nucleo, di ridurre e di favorire la differenziazione.

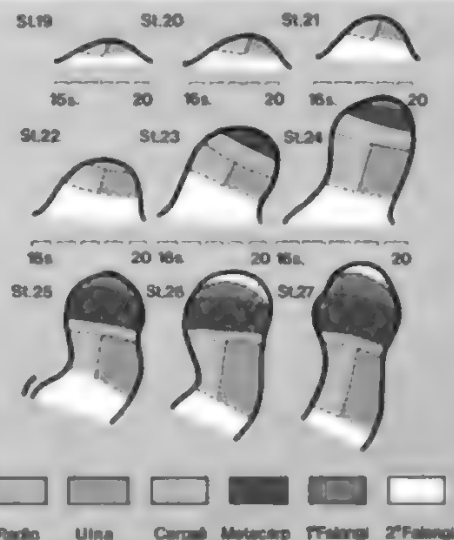


Fig. 23. Mappe della topografia delle varie parti dell'abbozzo dell'ala destra dell'embrione di pollo fra il 3° e il 6° giorno di incubazione (stadi 19-27) destinate a dare origine ai materiali del braccio, della metà radiale e ulnare dell'avambraccio e dei vari costituenti della mano: regione carpale, metacarpale, digitale. La linea spezzata sotto la base dei singoli abbozzi indica la estensione craniocaudale dei somiti, 15s., 16s., ... 20s. (Da Amprino e Camosso, 1958).

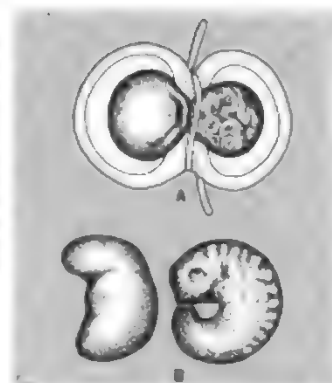
Per poter seguire il destino delle diverse parti del germe anche nelle specie nelle quali i blastomeri non differiscono fra loro per forma, grandezza, struttura, fu introdotto il metodo delle *marcature colorate* (W. Vogt, 1923). Determinate parti dell'uovo segmentato vengono colorate *in vivo* con l'applicazione in superficie di frammenti di agar imbevuti di colori non tossici (solfato di blu Nilo, rosso neutro, etc.) e diventano pertanto riconoscibili all'esame esterno o nelle sezioni microscopiche del germe (fig. 22). Grazie a questa tecnica furono costruite precise mappe topografiche dei *territori organoformativi* da uova, blastule, blastodermi, gastrule di varie forme di invertebrati e vertebrati. Già in questi stadi, e meglio ancora più tardi, parti diverse del germe possono essere marcate anche con l'apposizione o l'introduzione in seno alle cellule o fra le cellule di granuli colorati inerti (ad es. di carbone) (fig. 23).

Altri mezzi di marcatura più precisi e di uso più recente sono rappresentati dalla sostituzione di una parte di un germe, o di un embrione, con la parte corrispondente di un altro germe della stessa specie ed età previamente trattato con materiali radioattivi, oppure con la parte corrispondente di embrione di specie diversa le cui cellule posseggano caratteristiche strutturali del nucleo diverse da quelle delle cellule dell'embrione ospite e agevolmente rilevabili (ad es., innesto di parti di embrione di quaglia su pollo, o viceversa); il destino della parte innestata può essere rintracciato nelle comuni sezioni microscopiche direttamente nel secondo caso, mentre se furono usati materiali radioattivi è necessario ricorrere all'esecuzione di automicroradiografie per rivelare la posizione delle cellule derivate dal frammento innestato.

Il destino dei blastomeri di molte forme animali non è fissato sin dall'inizio: esperimenti di separazione di blastomeri hanno dimostrato sin dal secolo scorso (Driesch) che, ad es., ciascuna delle due prime cellule che nello sviluppo del germe intatto dà origine a una metà sola dell'embrione è capace di formare, in condizioni di isolamento, un embrione intero (fig. 24). Driesch credeva di aver dimostrato inoltre che nel riccio di mare tale potenza dei singoli blastomeri si conserva anche in periodi più inoltrati della segmentazione (stadio a 8 blastomeri), potendosi pertanto sviluppare un embrione completo a spese di un ottavo della massa totale del protoplasma normalmente impegnata nello sviluppo dell'organismo. Fu rilevato più tardi che tali osservazioni di Driesch erano erranee e che, in realtà, parti diverse del germe in condizioni di isolamento seguono uno sviluppo differente le une dalle altre (Hörstadius, 1973). Tuttavia, la scoperta che una parte sola dell'uovo può dare origine a costituenti della larva diversi da quelli che essa avrebbe formato nello sviluppo normale prospettava l'esistenza di una capacità di *regolazione* del tutto a spese di una sola sua parte, il che aprì una nuova, larga problematica la quale a sua volta stimolò innumeri indagini sperimentali: queste dimostrarono, fra l'altro, che la regolazione, assai spiccata in certe uova in periodi precoci, si esaurisce gradualmente nel tempo e si localizza in singoli distretti dell'embrione, che restano dunque capaci di compensare perdite più o meno estese di materiale in confronto ad altre che hanno perduto questa prerogativa. Può inoltre essere *regolata* anche l'*addizione* di parti in eccesso; ad es. può svilupparsi un solo embrione a spese di *due* uova mantenute a stretto contatto durante le prime fasi della segmentazione (fig. 25).

In base alla più o meno precoce perdita della capacità di regolare, le uova di gruppi animali diversi furono classificate in passato in due tipi a comportamento apparentemente antitetico: uova *a mosaico*, nelle quali il destino delle singole parti è precocemente fissato, talora sin dall'inizio della segmentazione, e

Fig. 24. Produzione di due embrioni con la separazione dei due primi blastomeri dell'uovo di Tritone. A) La metà destra dell'uovo, in cui era contenuto il pronucleo maschile, si è già divisa più volte; la metà sinistra inizierà la divisione in ritardo; B) embrioni gemelli sviluppati dalle due metà dell'uovo; quello di sinistra è alquanto arretrato nello sviluppo.



uova *a regolazione*. Più tardi si comprese che fra il comportamento dei due tipi di uova esistono soprattutto differenze di grado: nelle uova cosiddette a mosaico la differenziazione delle parti è rapida e la segmentazione tardiva, talché l'uovo, anche se sottoposto ad esperimento in stadi precocissimi, ha già oltrepassato il periodo nel quale una parte può sostituirsi all'altra nello sviluppo; mentre nelle uova dette a regolazione la differenziazione procede più lentamente e la segmentazione s'inizia presto.

La capacità di regolazione si conserva in certi gruppi animali anche in periodi relativamente avanzati dello sviluppo embrionale pur circoscrivendosi in territori sempre più limitati. Caratteristico al riguardo è, ad es., il comportamento dell'abbozzo degli arti di Anfibi ed Uccelli: l'*asportazione* generosa di parti dell'abbozzo oppure l'*addizione* di una porzione rilevante di un abbozzo in seno ad un altro abbozzo completo di arto può essere perfettamente compensata, sicché si sviluppa un arto normale (regolazione per *difetto* o, rispettivamente, per *eccesso* di materiale) (fig. 26).

Al diverso comportamento di parti differenti del germe a seconda che il loro destino appaia precocemente stabilito oppure no, come si può desumere dallo sviluppo al quale esse vanno incontro ad es. in esperimenti di isolamento, si riallaccia il concetto di *determinazione*. Si considerano determinate le parti il cui destino risulta definitivamente fissato (determinazione stabile), non determinate o determinate labilmente le porzioni del germe che, saggiate in condizioni sperimentali adatte, possono ancora subire modificazioni del proprio destino. La determinazione va tenuta distinta dalla differenziazione, che è successiva alla prima: infatti la differenziazione, non la determinazione, si accompagna in genere a modificazioni obiettivamente morfologiche e biochimiche, specifiche, e tali modificazioni si accentuano gradualmente nel tempo sino alla differenziazione completa.

In periodi assai precoci dello sviluppo si fissa, nei vertebrati, il piano di *simmetria bilaterale* definitivo dell'organismo. I fattori della *reazione di simmetrizzazione* possono

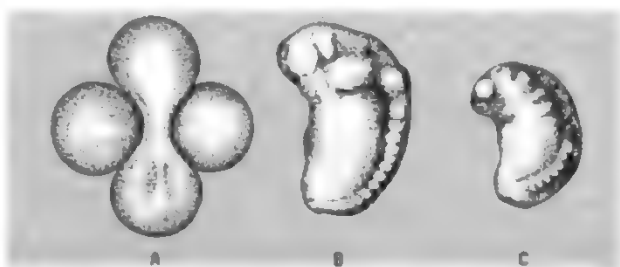
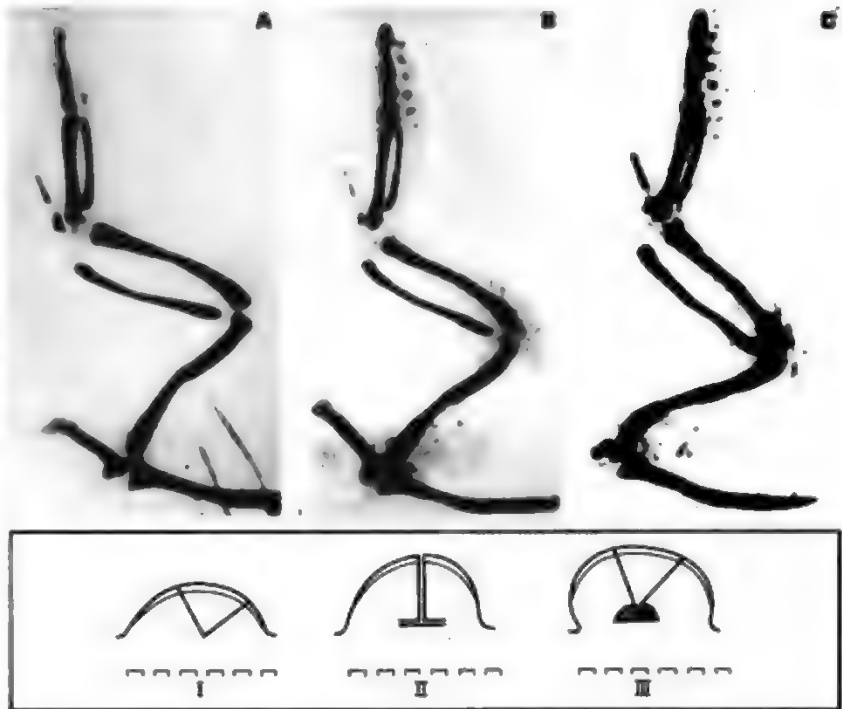


Fig. 25. Produzione di un embrione con la fusione di due uova. A) Fusione in croce, di due uova di tritone allo stadio a due blastomeri. L'embrione unico che si sviluppa (B) è all'incirca il doppio più grande di un embrione normale di controllo (C).

Fig. 26. *Regolazione conseguente alla rimozione e, rispettivamente, all'aggiunta di una parte dell'abbozzo dell'ala dell'embrione di pollo nel 3° giorno d'incubazione. In basso: schema dell'operazione: I) isolamento della parte intermedia dell'abbozzo donatore da asportare; II) preparazione di una adeguata fessura nell'abbozzo ospite; III) innesto nell'abbozzo ospite del materiale isolato dall'abbozzo donatore. In alto: le ali operate e un'ala normale di controllo dopo 10 giorni di sviluppo; spiccano, perché intensamente colorati, gli elementi scheletrici. A) Ala dell'embrione donatore; B) ala di controllo; C) ala dell'embrione ospite. Lo scheletro appare perfettamente regolato, cioè uguale a quello dell'ala non operata, sia nel caso di asportazione (A) sia dopo aggiunta (B) di una cospicua porzione intermedia dell'abbozzo. (Da Amprino e Camosso, 1965).*



essere diversi, e l'esperimento dimostra non soltanto che talora hanno effetto reversibile ma che determinante è quello che agisce per ultimo, prima della reazione di simmetrizzazione. Questa appare dovuta a modificazioni fisico-chimiche dell'uovo, in particolare del suo strato corticale. La distribuzione del deutoplasma ha notevole importanza nei riguardi del tempo di fissazione del piano di simmetria: nelle uova a segmentazione totale il piano si fissa prima ancora che inizi la segmentazione, in quelle a segmentazione discoidale il piano di simmetria è fissato alla fine della segmentazione.

Soltanto il metodo sperimentale poteva consentire di dedurre che i movimenti connessi alla gastrulazione, e per i quali il materiale cordomesodermico presuntivo invaginandosi nell'interno della blastula viene a stabilire intimi rapporti di contatto con l'ectoderma dorsale (ectoderma neurale presuntivo), hanno importanza essenziale per la realizzazione del destino di quest'ultimo. H. Spemann e coll., trapiantando in blastule di anfibio il materiale destinato a invaginarsi (labbro dorsale del blastoporo) in contatto con l'ectoblasto ventrale, che in condizioni di sviluppo normale forma soltanto epidermide banale, vi indussero la formazione di una placca neurale e di organi di senso oppure di un intero embrione. Se, invece, la regione del labbro dorsale del blastoporo viene asportata prima che s'invagini e si disponga quindi in contatto con l'ectoblasto neurale presuntivo, quest'ultimo non riceve più l'indispensabile stimolo per la differenziazione della placca neurale e si differenzia in epidermide banale. Analogamente, l'abbozzo del S. N. C. non si forma se il contatto fra materiale cordomesodermico presuntivo ed ectoderma non si realizza in conseguenza di un'inibizione artificiale dell'invaginazione gastrulare (esogastrulazione, Holtfreter). Queste fondamentali ricerche ponevano dunque in luce l'esistenza di parti a sviluppo dipendente, cioè consecutivo a un processo d'induzione esercitato da altre porzioni del germe. L'induzione sarebbe la conseguenza del trasferimento di sostanze particolari dal materiale evocatore a quello competente, quando si trovano a contatto. Ricerche succes-

sive dimostrarono che l'evocazione esercitata dal materiale cordomesodermico presuntivo (organizzatore di primo ordine o induttore primario) può essere provocata da materiali organici svariati, da tessuti ed estratti di tessuti anche di individui adulti e persino dall'azione diretta sull'ectoderma competente di sostanze acide o basiche che possono determinare in quest'ultimo una lieve citolisi. L'aspecificità dell'induttore sembra indicare che il materiale competente possiede capacità intrinseche di sviluppo, le quali richiedono tuttavia uno stimolo perché sia avviata la catena di processi che hanno come esito, ad es., lo sviluppo del S. N. C. D'altra parte, con metodi di purificazione per frazionamento di estratti di materiali induttori si dimostrò che

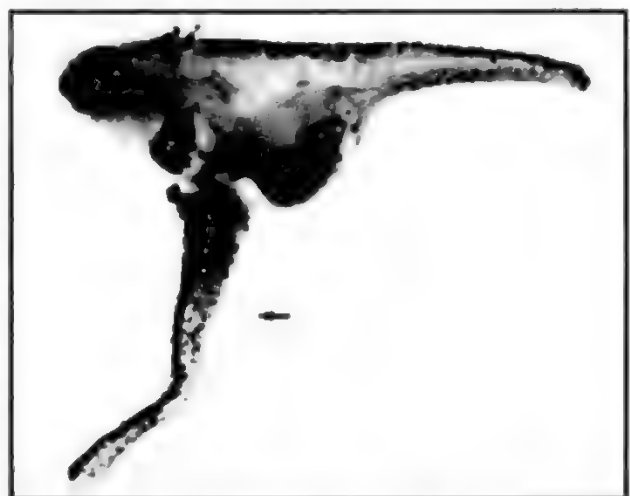


Fig. 27. Esempio di sviluppo di una coda sovrannumeraria (indicata dalla freccia) in una larva di anfibio *Triturus* in conseguenza dell'attività d'induzione esercitata allo stadio di gastrula dall'impianto di un induttore mesodermico. (Da Tiedemann, 1966).

alcune frazioni inducono preferibilmente lo sviluppo di tessuti di un certo tipo, ad es. tessuto nervoso o derivati del mesoderma (induttori *neurali*, *mesodermici*, etc.) (fig. 27).

Dal tempo della scoperta di Spemann ad oggi si sono moltiplicate le ricerche indirizzate all'identificazione della natura chimica del materiale che verrebbe trasferito al tessuto competente per la realizzazione del suo destino, e varie teorie sono state avanzate sul meccanismo dell'induzione primaria (Dalcq e Pasteels, Nieuwkoop, Yamada, Toivonen e Saxén, Chuang, etc.). Nonostante tanto fervore di ricerche resta insoluto ancor oggi il problema dei fenomeni che avvengono nel sistema di reazione sotto l'azione dell'induttore normale o di estratti di vari organi differenziati; tuttavia, l'esistenza di interazioni induttive fra costituenti diversi del germe è un fatto sicuramente acquisito. Azioni induttive analoghe a quelle accennate si manifestano anche in periodi più tardivi dello sviluppo (induzioni di 2°, di 3° ordine). Ad es., il materiale della coppa retinica dell'abbozzo dell'occhio, localizzato nella placca neurale e quindi risultato di un'evocazione, induce a sua volta la formazione del cristallino a spese dell'ectoderma della testa (o di altre regioni in condizioni di trapianto eterotopico). A sua volta la formazione del cristallino sembra indispensabile per l'evocazione della cornea e per la persistenza successiva della sua caratteristica struttura e trasparenza.

In breve, nel corso dello sviluppo poche strutture sono elaborate senza che inizialmente s'istituisca un'interazione fra i loro tessuti costitutivi. Tali *interazioni induttive*, che determinano nello sviluppo modificazioni dei sistemi interagenti, sono apparentemente mediate sempre da contatti di superficie che consentono scambi di materiale. Ad es., la differenziazione di molti tessuti epiteliali (di rivestimento o ghiandolari) dipende da interazioni fra gli epitelii stessi e il mesenchima: certe tipiche strutture epiteliali (tubuli ghiandolari, bronchiali, etc.) non si differenziano in espianti *in vitro* se non in presenza di mesenchima. Tale induzione può esercitarsi anche se fra i due tessuti è interposta una lamina di materiale poroso (filtri Millipore) che impedisce il contatto diretto fra i due tessuti affrontati, ma consente tuttavia il passaggio di sostanze di grandezza molecolare. Per certi organi le influenze induttrici si esercitano in un solo senso e spesso la specificità di tessuto non è assoluta; per altri organi le interazioni fra tessuti diversi sono reciproche (ad es. fra diverticolo ureterale e mesenchima metanefrogeno nell'organogenesi del rene).

Le interazioni induttive accennate si esercitano fra stipiti cellulari o tessuti fra loro diversi; ma nello sviluppo degli organi intervengono anche altre interazioni fra cellule dello stesso tipo che posseggono un'*affinità* specifica, che cioè sono capaci, per così dire, di « riconoscersi » e di aggregarsi a costituire *blastemi* e abbozzi caratteristici. Infatti cellule di embrioni di Echinodermi, Anfibi, Uccelli, Mammiferi isolate in sospensione, per trattamento con sostanze polianioniche che allontanano dai tessuti i cationi bivalenti oppure con tripsina che dissocia le cellule senza alterarne la vitalità, si riaggregano secondo i tipi funzionali dei tessuti e, sino a un certo punto, indipendentemente dalla specie alla quale gli embrioni donatori appartengono (Moscona e coll., e altri). Certi AA. ritengono che tali affinità fra cellule siano connesse a proprietà intrinseche della membrana cellulare (Holtfreter), mentre alcuni esperimenti di riaggregazione hanno fatto supporre che le cellule dei tessuti embrionali liberino in superficie un fattore extracellulare che determina aggregazione delle cellule di determinati tipi nella morfogenesi. A questi materiali appartengono forse anche alcune sostanze specie-specifiche che furono estratte dal mezzo in cui le cellule vivono e che possono favorire la loro aggregazione (ad es. in certe spugne oppure in mixomiceti pluricellulari). Fra queste l'*acrasina*, una sostanza, chimicamente non identificata,

che diffonde dalla massa centrale di mixamebe aggregate dell'organismo multicellulare del *Dictyostelium discoideum*; l'*acrasina* favorisce una migrazione orientata di tipo chemiotropico delle mixamebe isolate, e la loro aggregazione (Bonner).

Un altro settore dell'e. largamente indagato con metodo sperimentale è quello della *migrazione* di cellule, le quali nello sviluppo si allontanano dalla sede di origine per occupare posizioni diverse nell'organismo, ove si differenziano. Asportazioni o trapianti di *cresta neurale*, matrice di cellule pigmentifere, delle cellule che si differenziano nei neuroni sensitivi e viscerali, di elementi mesenchimali scheletogeni, hanno consentito di gettar luce sull'origine e sui meccanismi di spostamento e di distribuzione di tali elementi in embrioni di Anfibi e di Uccelli. Con tecniche differenti è stata dimostrata la migrazione dei *gonociti* (cellule germinali primordiali) dal margine anteriore dell'area embrionaria all'abbozzo della gonade durante il 2° giorno di incubazione nell'embrione di pollo. I gonociti sono trasportati alla loro sede definitiva per via sanguifera: infatti, espiantando *in vitro* coppie di blastodermi di pollo in modo tale da favorire l'istituirsi di anastomosi fra i vasi extraembryonali di un embrione normale e di un embrione reso sterile con raggi X, si vide che soltanto nei casi nei quali si istituivano anastomosi vascolari la gonade dell'embrione sterile veniva colonizzata da gonociti del partner non irradiato (Simon).

Il metodo sperimentale è stato fruttuosamente impiegato anche nell'analisi dell'*accrescimento*, uno dei parametri fondamentali dello sviluppo. Sono stati indagati i fattori che regolano la grandezza definitiva di vari organi, ad es. analizzando le conseguenze che l'impianto sulla membrana corioallantoidea di parti di organo (rene, milza) comporta sullo sviluppo degli stessi organi nell'embrione di pollo: in queste condizioni l'organo omologo a quello innestato su corio-allantoide si accresce assai più che di norma, e questo effetto sembra sia specie-specifico e specifico per l'organo. Secondo Ebert, l'aumentato accrescimento dell'organo dell'embrione ospite sarebbe semplicemente dovuto a incorporazione selettiva (sotto forma di molecole libere o di minute particelle citoplasmatiche-microsomi, assunte forse per pinocitosi?) di proteine specifiche del tessuto, che si liberano dall'innesto su corio-allantoide e, per via vascolare, raggiungerebbero i tessuti omologhi dell'ospite. Altre ipotesi assai più elaborate sono state avanzate per spiegare questi misteriosi fenomeni; ad es., secondo P. Weiss, l'accrescimento degli organi sarebbe regolato da un meccanismo analogo a quello delle reazioni antigene-anticorpo, che si istituirebbe fra molecole contenute nelle cellule e molecole diffusibili che si liberano dalle cellule e passano nei fluidi intercellulari. Tuttavia la prova dell'esistenza di specie molecolari che sembrano regolare in modo elettivo l'accrescimento di determinati tessuti od organi è stata data sinora soltanto per il cosiddetto *fattore d'accrescimento nervoso* (NGF, Levi Montalcini e Cohen) e il *fattore di accrescimento epiteliale* (EGF, Cohen), l'uno e l'altro presenti nel tessuto stesso su cui agiscono, nel plasma, nel connettivo e contenuti in concentrazione elevata nelle ghiandole salivari di topolini maschi. Il primo (NGF) stimola, anche *in vitro*, la moltiplicazione e l'accrescimento dei simpaticogoni dei gangli viscerali; un antisiero contro questo fattore, iniettato in topini neonati o nei primi giorni di vita, determina atrofia elettiva e quasi totale dei gangli della catena del simpatico (*simpatectomia immunologica*). Questi reperti indicano, fra l'altro, che certe proteine assunte da cellule indifferenziate possono promuovere la loro divisione e differenziazione, cioè proteine esogene possono agire come regolatori delle funzioni cellulari. Infatti, l'assunzione di NGF nella cellula determina entro due ore un sensibile aumento della sintesi di RNA seguita tosto da incremento nella sintesi di DNA e proteine.

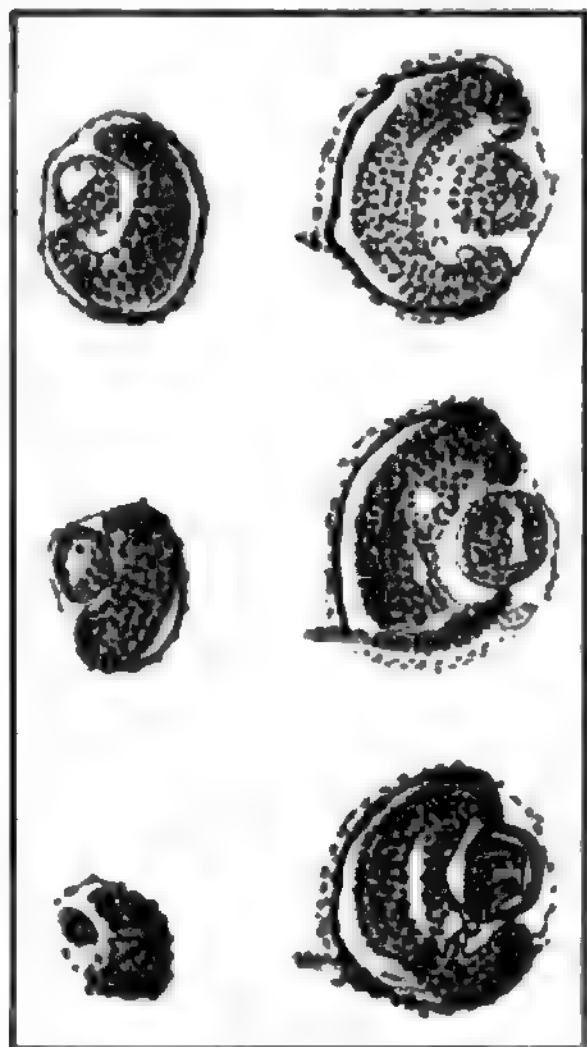


Fig. 28. Correlazioni fra la grandezza del calice ottico e del cristallino nell'anuro *Bombinator pachypus*. A sinistra: 3 gradi diversi di riduzione del calice ottico e rispettiva riduzione proporzionale del cristallino. A destra: occhio controlaterale normale, di controllo.

Alla conoscenza dei fattori dell'accrescimento hanno contribuito anche le indagini sperimentali sui rapporti fra numero dei cromosomi e grandezza cellulare, ispirate da antiche, classiche osservazioni di Boveri. Rientrano in quest'ordine di ricerche gli esperimenti di *aploidia* (negli Anfi), per attivazione partenogenetica dell'uovo o per impedimento della fusione dei pronuclei dell'uovo fecondato, che comportano sviluppo di individui le cui cellule contengono un numero aploide (n) di cromosomi, metà di quello diploide ($2n$) caratteristico della specie. Nei casi nei quali l'embrione aploide raggiunge la metamorfosi, la grandezza media dei nuclei e delle cellule risulta circa metà di quella di organismi diploidi, mentre il loro numero totale nell'organismo è proporzionalmente accresciuto. Nella *poliploidia*, sia spontanea sia prodotta artificialmente con shock termico, la grandezza di nuclei e cellule dell'embrione è circa proporzionale al numero dei cromosomi ($3n$, $4n$, etc.), mentre il numero delle cellule è relativamente ridotto. La grandezza somatica non sarebbe quindi condizionata dalla grandezza delle cellule ma sarebbe una caratteristica di specie fissata dalla costituzione genetica. Se, invece, il corredo cromosomico tipico della specie non viene quantitativamente modificato ma si modifica sperimentalmente la quantità del citoplasma che partecipa allo sviluppo, come negli esperimenti di isolamento delle due metà del germe allo stadio a due blastomeri (riccio di mare, Driesch; tritone, Herlitzka), oppure di fusione di due uova di tritone allo stadio a due blastomeri (Spemann), si producono embrioni con cellule di grandezza tipica della specie ma in numero minore (o maggiore), cioè embrioni nani o rispettivamente giganti a seconda che provengano da mezzo uovo o da due uova fuse.

In fasi più tardive di sviluppo l'accrescimento dell'organismo o di sue parti è ancora sottoposto al giuoco di fattori *intrinseci*, geneticamente fissati. Lo dimostrano gli ingegnosi esperimenti di trapianti eteroplastici fra specie dotate di diverso potenziale d'accrescimento e quindi di grandezza definitiva diversa (Harrison, Spemann e coll.): la capacità di accrescimento, che è dunque una caratteri-

stica della specie, non muta sostanzialmente se un abbozzo di organo (occhio, arto) di una specie a basso potenziale d'accrescimento è trapiantato in un ospite a potenzialità d'accrescimento maggiore, o viceversa. D'altra parte, in seno a singoli organi si manifestano durante lo sviluppo *adattamenti* fra l'accrescimento dei vari costituenti: ad es., l'accrescimento del cristallino è regolato da quello della coppa retinica, e una riduzione precocemente indotta dell'ampiezza di quest'ultima comporta una riduzione proporzionale nell'accrescimento del cristallino (fig. 28). Così pure l'accrescimento sia dei muscoli motori del bulbo oculare sia delle palpebre si adegua alla grandezza del bulbo oculare, al quale questi organi sono anatomicamente e funzionalmente associati (*accrescimento correlativo*). I meccanismi di questi adeguamenti possono essere di varia natura, ma dipendono evidentemente da fattori *estrinseci* ai singoli organi.

Il problema della sintesi di proteine specifiche da parte delle cellule, siano esse destinate a costituire parte dell'edificio molecolare di struttura della cellula stessa o enzimi oppure ad essere liberate fuori dalla cellula come materiali metaplastici (sostanze intercellulari) o prodotti di secrezione, s'identifica in larga misura con quello della *differenziazione* cellulare (v. sopra). La sintesi delle nuove proteine che compaiono durante lo sviluppo e che caratterizzano dunque struttura e funzione di determinati stipiti cellulari è stata studiata soprattutto con l'impiego di tecniche immunologiche.

Queste tecniche non sono tuttavia abbastanza sensibili da consentire di accertare la totale assenza di una data proteina (o di un determinato enzima) nell'uovo ancor prima dell'inizio dello sviluppo. È accertato, d'altra parte, che molti enzimi dell'organismo adulto sono già rintracciabili nell'ovocito; non si sa se provengono come tali dal sangue materno durante l'ovogenesi oppure sono sintetizzati nell'ovocito a spese di molecole più semplici, le quali passano dal plasma materno nel deutoplasma dell'uovo. Antisieri furono preparati per rivelare la comparsa di nuovi enzimi o proteine di struttura con il test della precipitazione *in vitro*, oppure per determinare inibizione specifica dello sviluppo, o citolisi elettiva, di tessuti o abbozzi di organi. Poiché gli estratti di tutto l'embrione, usati dapprima come antigeni nella preparazione degli antisieri, erano assai eterogenei, cioè contenevano proteine varie, i primi risultati furono poco significativi. Poi s'impiegarono estratti di singoli organi che contengono proteine caratteristiche che si possono più agevolmente purificare. Si dimostrò in tal modo la presenza di una proteina caratteristica del cristallino maturo, dotata di capacità antigenica, in estratti di vescicola cristallina di embrioni di pollo di sole 58 h d'incubazione, quando cioè il placode cristallino non si è ancora separato dall'ectoderma circostante. Sempre con la tecnica della precipitazione è stato rilevato che blastodermi precoci contengono antigeni identici o molto simili a quelli isolabili dal miocardio di cuore adulto; correlativamente, lo sviluppo del cuore è soppresso in modo elettivo in blastodermi precoci di pollo coltivati su mezzi che contengono sieri antimiocardio. L'area del blastoderma che possiede antigeni miocardici è molto più estesa dell'area cardiogena propriamente detta da cui si segrega l'abbozzo del cuore; circostanza questa che può essere interpretata sia come la conseguenza di una migrazione, con addensamento in un'area più circoscritta delle cellule capaci di tale sintesi specifica, sia come la perdita della proprietà di produrre proteine miocardiche da parte di cellule che primitivamente la possedevano. Questa restrizione secondaria è stata rilevata anche per altri stipiti cellulari che sintetizzano altri tipi di proteine, semplici o coniugate, specifiche.

Embriologia e genetica

La rivelazione di proteine specifiche caratteristiche di determinati tipi di cellule ha orientato l'interesse degli embriologi verso lo studio dei fattori che condizionano la differente capacità di sintesi di cellule diverse e dei meccanismi attraverso i quali si manifestano tali capacità. Si è detto all'inizio di questo articolo che ognuna delle varie regioni del citoplasma dell'uovo ha caratteristiche sue proprie e che esperimenti di enucleazione (in organismi unicellulari, *Amoeba*, *Acetabularia*) dimostrano non soltanto che nucleo e citoplasma sono ambedue indispensabili per lo sviluppo ma anche che, in assenza di nucleo, il citoplasma non è in grado di continuare a lungo nei suoi processi di sintesi. D'altra parte, negli organismi pluricellulari a generazione sessuata, i nuclei sono equivalenti fra loro perché tutti contengono cromosomi derivati per reduplicazione, e successiva separazione, dei cromosomi del nucleo dell'uovo fecondato. Sono dunque le interazioni fra nucleo e citoplasma a condizionare una risposta differenziale dei geni nucleari i quali, in conseguenza delle divisioni di segmentazione dell'uovo, vengono a trovarsi in regioni diverse del citoplasma: cioè i geni, variamente attivati dal citoplasma in cui hanno sede, determinerebbero la natura specifica di molte molecole che la cellula produce e pertanto le caratteristiche di forma, struttura, funzione dei vari tipi cellulari. Queste essenziali relazioni fra nucleo e citoplasma sono state particolarmente indagate con la tecnica dei *trapianti nucleari*, iniettando il nucleo prelevato da cellule donatrici entro uova previamente attivate partenogeneticamente ed enucleate (King e Briggs, Gurdon, etc.). Tali esperimenti contribuiscono per due vie alla conoscenza della differenziazione cellulare: perché consentono l'analisi sia di differenze funzionali persistenti fra nuclei prelevati da cellule di tipo diverso, sia del meccanismo grazie al quale il citoplasma dell'uovo può causare modificazioni nelle funzioni del nucleo trapiantato. È stato dimostrato infatti (negli Anfibii) che il nucleo, prelevato da blastomeri sino allo stadio di blastula tardiva e trapiantato nell'uovo enucleato e attivato, conserva la capacità di contribuire allo sviluppo normale dell'organismo. Nuclei prelevati in fasi più tardive dello sviluppo, ad es. da cellule dell'entoderma, non consentono sempre uno sviluppo normale del germe. Se ne dedusse che durante lo sviluppo intervengono nel nucleo mutamenti stabili; questa conclusione contrasta tuttavia con l'osservazione che, in alcuni casi, nuclei dell'epitelio intestinale di larve natanti di *Xenopus* hanno consentito ancora uno sviluppo normale dell'uovo sino ad animale adulto fecondo. Il fatto che il nucleo di cellule già specializzate possa sostenere lo sviluppo normale dell'uovo enucleato sino allo stato adulto dimostra che, in conseguenza del trapianto, il nucleo subisce profonde modificazioni funzionali. Il citoplasma interverrebbe in queste modificazioni in due modi, cioè *inibendo* o *attivando* la funzionalità del sistema nucleare che sovrintende alle sintesi citoplasmatiche. Infatti, se il nucleo di una cellula che sta sintetizzando RNA è trapiantato in un uovo, l'attività di sintesi di RNA si arresta e non viene ripresa sin dopo lo stadio di blastula, esattamente come avviene nel germe che si sviluppa da un uovo fecondato normale. È dunque il citoplasma dell'uovo che sopprime la sintesi di RNA nucleare non appena un nucleo attivo sia esposto alla sua influenza. Reciprocamente, trapiantando nell'uovo enucleato nuclei di cellule differenziate adulte (del fegato, cervello o globuli rossi) che non sintetizzano più DNA, essi ricominciano spesso a sintetizzare DNA nel nuovo ambiente citoplasmatico. La ripresa della sintesi di DNA può essere simultaneamente indotta in centinaia di nuclei introdotti nel citoplasma di un solo uovo. Risultati analoghi sono stati

rilevati in *eterocari* artificiali ottenuti con la fusione di cellule, rispettivamente differenziate e indifferenziate, in presenza di virus inattivati che favoriscono appunto la fusione fra cellule. Quando la cellula differenziata, il cui nucleo è quindi *inattivo*, è fusa con una cellula ancora capace di sintetizzare acidi nucleici, questa proprietà si risveglia anche nel nucleo della cellula differenziata, che viene così indotto a riprendere la sintesi di RNA o di DNA o di ambedue.

Con l'analisi della marcatura discontinua del DNA nucleare mediante timidina tritiata (radioattiva) durante la divisione cellulare è stato dimostrato (Markert e coll.) che i singoli cromosomi non si comportano in modo uniforme in tutta la loro estensione, ma piuttosto come se fossero costituiti da serie longitudinali di molecole di DNA legate fra loro, ognuna delle quali replica in modo indipendente. Tuttavia, regioni corrispondenti di cromosomi identici (*omologhi*) replicano sincronicamente; il che indica l'esistenza di meccanismi di controllo che interessano contemporaneamente e in modo uguale gli stessi geni nei due cromosomi. Lo stesso stato fisico del cromosoma sembra possa regolare la funzione dei geni. Infatti le parti *eteroplenotiche*, condensate, dei cromosomi sono inattive nella trascrizione del codice del DNA nell'RNA e cominciano in ritardo la sintesi di DNA quando si approssima il momento della divisione cellulare. Nel complesso, sembra che soltanto una piccola porzione del genoma di qualsiasi cellula sia in funzione in qualsiasi momento. Certamente molti geni, forse quasi tutti, sono inattivi nelle prime fasi di divisione del germe; modificazioni graduali dell'ambiente pericromosomico attiverrebbero volta a volta certi geni secondo una determinata sequenza.

Sfruttando le caratteristiche dei cromosomi giganti (*polytenici*) di certi tessuti larvali di Ditteri (*Drosophila*, *Chironomus*) che per le dimensioni si prestano in modo singolare ad un'analisi microscopica precisa degli eventi che vi si producono, sono stati rilevati altri fatti i quali proverebbero, come quelli sopra accennati, che geni o gruppi di geni diversi, i quali quindi occupano posizione differente nei cromosomi, entrano in attività in tempi differenti. Una data regione del cromosoma può infatti apparire nei preparati microscopici come una *banda* netta, e questa è la condizione più frequente; la struttura a banda corrisponderebbe ad un loco inattivo. Quando questa regione del cromosoma entra in attività si costituisce nella sede della primitiva banda un rigonfiamento (*puff*) ben riconoscibile. Le zone di rigonfiamento sarebbero dunque una manifestazione microscopicamente apprezzabile dell'attività dei geni. Si è rintracciato inoltre un rapporto temporale preciso fra comparsa di rigonfiamenti di parti determinate dei cromosomi giganti e produzione di materiali cellulari specifici, ad es. di granuli di secrezione nelle cellule delle ghiandole salivari; più in generale, determinate sequenze di rigonfiamenti dei cromosomi si producono nel corso dello sviluppo dei singoli tessuti. Se in larve di *Chironomus* s'inietta dell'ecdisione, un ormone che stimola la pupazione di questi insetti, la distribuzione delle zone di rigonfiamento nei cromosomi giganti muta improvvisamente e diventa uguale a quella che normalmente si rileva nei cromosomi delle stesse cellule della pupa: cioè l'ecdisione determinerebbe un brusco mutamento delle cellule e certi loci genetici rispondono a tale mutamento. Le zone di rigonfiamento sarebbero segmenti despiralizzati del cromosoma; la spiralizzazione e la despiralizzazione di loci specifici potrebbero dunque costituire, almeno in parte, un meccanismo della trascrizione genetica. Le *unità funzionali* dei cromosomi in termini di sintesi di RNA sarebbero segmenti di DNA lunghi sino a 50 μ e più; questi segmenti probabilmente consistono di parecchi *cistroni*, essendo il cistrono l'unità di materiale genetico che controllerebbe la sintesi di un polipeptide specifico.

Questi, in breve, alcuni dei fatti accertati. Incerti e a tutt'oggi ipotetici sono invece i meccanismi operativi. Le

basi molecolari delle accennate interazioni fra nucleo e citoplasma sono attualmente prospettate secondo lo schema elaborato su basi sperimentali per i batteri (Jacob e Monod) e che è stato postulato anche per le cellule degli organismi pluricellulari pur non essendo dimostrata la sua validità per i sistemi *cromosomici*, tanto diversi dai sistemi *cromonemici* (Whitehouse) come i batteri e le alghe azzurre, nei quali il DNA non è associato a proteine basiche e non è racchiuso in una membrana nucleare. L'ipotesi di Jacob e Monod propone l'esistenza di almeno due categorie di geni, *strutturali* e *di controllo*; i primi specificherebbero le sequenze degli aminoacidi nelle proteine, i secondi regolerebbero la funzione del DNA e si distinguerebbero a loro volta in geni *regolatori* e geni *operatori*. Ogni gruppo di geni, strettamente associati come funzione (*operone*), sarebbe sotto il controllo di un determinato *operatore*. Quando l'operatore entra in attività, i geni strutturali, sotto il suo controllo, sintetizzerebbero RNA messaggero; quando esso è inattivo i geni strutturali non sintetizzerebbero RNAm. L'operatore diverrebbe inattivo ogni qualvolta si combina con un *repressore* specifico, a sua volta prodotto di un gene regolatore. Il prodotto del gene regolatore sarebbe quello che interagisce con l'ambiente, cioè con i metaboliti specifici delle cellule, e questi sarebbero dunque gli effettori dell'induzione e repressione enzimatica. Tuttavia sinora non è stata data la dimostrazione che induzione e repressione enzimatica abbiano luogo nei tessuti embrionali, né si sa se tale induzione e tale repressione abbiano parte determinante nella differenziazione.

Studi sul metabolismo del germe

Sempre maggior rilievo hanno assunto gli studi sul metabolismo del germe, in particolare l'analisi, soprattutto in Anfibi, degli effetti dell'anaerobiosi e di inibitori metabolici sulle varie tappe dello sviluppo. È stato da più parti confermato quanto era già stato messo in luce da J. Needham più di 40 anni or sono, cioè che il metabolismo carboidrato è di significato essenziale negli stadi precoci dello sviluppo dell'embrione di Anfibi e di Uccelli. È stato dimostrato inoltre che i mitocondri, i quali contengono importanti enzimi per la fosforilazione ossidativa, sono distribuiti nelle uova secondo determinati gradienti (dorsoventrale, animale-vegetativo). Tuttavia, nelle uova di Echinodermi, gli inibitori della glicolisi e della respirazione non esercitano sullo sviluppo effetti paragonabili a quelli del trattamento con i cosiddetti agenti *animalizzanti* e *vegetativizzanti*; questi ultimi eserciterebbero un'azione più diretta sulla formazione delle proteine enzimatiche, come dimostra ad es. l'azione del cloramfenicolo, un inibitore della sintesi proteica, che esercita una spiccata azione vegetativizzante. Molte altre interessanti conoscenze sono derivate dallo studio della diversa suscettibilità delle cellule del germe all'azione di inibitori del metabolismo; per citare un esempio, basse concentrazioni di antimicina A inibiscono quasi completamente lo sviluppo delle cellule cardioformative mentre non alterano quello del sistema nervoso. D'altra parte, le conseguenze dell'azione inibitoria appaiono diverse in stadi differenti di sviluppo.

Fruttuoso è risultato anche lo studio delle sostanze indispensabili per lo sviluppo di determinati organi coltivandone *in vitro* l'abbozzo primitivo su terreni sintetici a composizione nota e aggiungendovi via via tipi diversi di zuccheri o differenti aminoacidi.

Ricerche sono state eseguite anche allo scopo di correlare certi processi di sviluppo con reazioni biochimiche specifiche, studiando ad es. la comparsa e la localizzazione della sintesi di mucopolisaccaridi acidi solforati nella differenziazione del tessuto cartilagineo per mezzo dell'incorporazione di solfo radio-

attivo (^{35}S) nella molecola dei condroitinsolfati, oppure la differenziazione delle cellule pigmentifere, che derivano dalla cresta neurale, in relazione al metabolismo della fenilalanina o della tirosina. Piccole alterazioni della molecola della fenilalanina, o la sostituzione di questo aminoacido con un suo analogo, sono sufficienti per inibire la differenziazione delle cellule pigmentifere. L'assenza di fenilalanina comporta inibizione di sviluppo della cresta neurale dell'embrione di Urodeli (Wilde).

Con tecniche analoghe sono stati rivelati i fattori e i meccanismi della regressione di determinati organi o parti dell'embrione, regressione che si istituisce normalmente nello sviluppo di determinate specie (dotti di Müller nell'embrione di pollo, coda dei girini nella metamorfosi di Anfibi anuri). Questi studi hanno messo in luce la presenza di enzimi idrolizzanti (catepsine) entro lisosomi citoplasmatici, e dimostrato che la liberazione di tali enzimi idrolitici dai lisosomi è favorita da ormoni (testosterone nel caso dei dotti di Müller) o da vitamine (Vit. A).

Studi sul comportamento dell'embrione

Rientra ancora nell'ambito d'indagine dell'e. sperimentale lo studio dello sviluppo del comportamento dell'animale (*e. del comportamento*): un settore questo della ricerca biologica, praticamente aperto con la pubblicazione, nel 1885, della monumentale opera di W. Preyer « *Spezielle Physiologie des Embryo* », nel quale convergono gli interessi oltre che degli embriologi anche di cultori di psicologia sperimentale e di varie altre discipline. Tali ricerche sono rivolte soprattutto all'analisi sperimentale della comparsa e sviluppo della reattività dell'embrione condotta in parallelo allo studio dello sviluppo del sistema nervoso centrale e periferico, con particolare riguardo all'istituirsi di connessioni anatomiche e funzionali sia fra gli elementi nervosi sia fra questi e i tessuti od organi periferici (cute, organi dei sensi, muscoli, etc.). Lo studio sinora è stato perseguito su embrioni di Crostacei, Pesci, Anfibi, Uccelli, ma anche di Mammiferi e persino sull'embrione e feto umano. Fra i problemi indagati sono da ricordare, ad es., quelli relativi al comportamento motorio dell'embrione di pollo nel periodo che precede la schiusa, ai meccanismi neuromuscolari impegnati nell'atto della schiusa, che si produce per rottura del guscio dell'uovo ad opera dell'embrione, agli stati di sonno e di veglia del pulcino ed ai rapporti di questi con la schiusa e la motilità embrionale, agli effetti di fattori ambientali, come rumori, suoni, etc., sullo sviluppo e sull'attività dell'embrione.

Nonostante la sua antica origine questo ramo dell'e. è stato sinora relativamente poco coltivato e costituisce quindi tuttora un campo aperto a promettenti indagini.

Bibliografia

- Abercrombie M., Brachet J. eds., *Advances in Morphogenesis*, I/VIII, 1961/1970, Academic Press, New York.
 Balinski B. I., *An Introduction to Embryology*, 1960, Saunders, Philadelphia.
 Bell E. ed., *Molecular and Cellular Aspects of Development*, 1965, Harper & Row, London.
 Bonner J. T., *Morphogenesis. An Essay on Development*, 1963, Athenaeum, New York.
 Brachet J., *The Biochemistry of Development*, 1964, Pergamon, Oxford.
 Dalcq A. M., *Introduzione all'embriologia generale*, 1967, Feltrinelli, Milano.
 DeHaan R. L., Ursprung H. eds., *Organogenesis*, 1965, Holt, Rinehart & Winston, New York.
 De Reuck A. V. S., Knight J. eds., *Cell Differentiation*, 1967, Churchill, London.
 Ebert J. D., *Lo sviluppo*, 1966, Zanichelli, Bologna.
 Goss R. J., *Adaptive Growth*, 1964, Logos, London.
 Gottlieb G. ed., *Behavioral Embryology*, 1973, Academic Press, New York, London.
 Hörstadius S., *Experimental Embryology of Echinoderms*, 1973, Clarendon Press, Oxford.

- Kuhn A., *Vorlesungen über Entwicklungsphysiologie*, 1965, 2 ed., Springer, Berlin.
- Locke M. ed., *Cytodifferentiation and Macromolecular Synthesis*, 1963, Academic Press, New York.
- Locke M. ed., *Cellular Membranes in Development*, 1964, Academic Press, New York.
- Moscona A. A., Monroy A. eds., *Current Topics in Developmental Biology*, 1/IV, 1966/74, Academic Press, New York.
- Needham J., *Biochemistry and Morphogenesis*, 1942, Cambridge Univ. Press, London.
- Saxén L., Toivonen S., *Primary Embryonic Induction*, 1962, Logos, London.
- Spemann H., *Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung*, 1936, Springer, Berlin.
- Waddington C. H., *Organisers and Genes*, 1940, Cambridge Univ. Press, London.
- Waddington C. H., *New Patterns in Genetics and Development*, 1963, Columbia Univ. Press, New York.
- Weiss A. P., *Principles of Development*, 1939, Holt, New York.

RODOLFO AMPRINO

EMBRIOLOGIA MOLECOLARE

Sia nell'e. descrittiva che in quella sperimentale, alle osservazioni morfologiche si è aggiunto, soprattutto a partire dagli inizi del '900, un numero sempre maggiore di osservazioni biochimiche. Ha preso così corpo l'e. *chimica*, della quale la pubblicazione della classica opera di Joseph Needham («*Chemical Embryology*», 1931) rappresenta in certo modo la data ufficiale di nascita, in quanto è la prima raccolta organica dei numerosissimi dati ottenuti fino a quel momento dall'analisi biochimica dello sviluppo.

All'indirizzo «chimico» dell'e., della cui evoluzione sono tappe significative altre due opere: «*Biochemistry and Morphogenesis*» (1942) dello stesso Needham e «*Embryologie chimique*» (1945) di Jean Brachet, si è sostituito negli anni successivi al cinquanta quello «molecolare» attualmente in piena elaborazione.

Non si tratta ovviamente di cambiare un aggettivo con un altro, ma del dichiarato obiettivo di applicare allo studio dello sviluppo degli organismi superiori i metodi e soprattutto i concetti che hanno negli ultimi venti anni

profondamente mutato le scienze biologiche, e in particolare la genetica (v. BIOLOGIA; BIOLOGIA MOLECOLARE; GENETICA).

Il compito non è facile, perché il genoma degli eucarioti e i meccanismi che lo regolano sono molto più complessi e assai meno noti di quelli dei procarioti; è inoltre evidente che l'esistenza di un'organizzazione pluricellulare, e perciò di interazioni tra cellule e gruppi di cellule, pone una serie di problemi riguardanti la funzione coordinata del genoma dei singoli elementi che la biologia molecolare, costruita soprattutto sui microrganismi, non ha mai dovuto affrontare.

I meccanismi della sintesi proteica, cioè del fenomeno fondamentale della vita cellulare — duplicazione del DNA, trascrizione, traduzione — sono gli stessi sia nei procarioti che negli eucarioti e l'azione del gene, fonte primaria di tutte le informazioni, resta perciò il punto centrale anche per la biologia dello sviluppo (v. DIFFERENZIAMENTO); occorrono però, perché da un uovo si formi un organismo, anche istruzioni — ad es. quelle che derivano dalla polarità, dalla diversa distribuzione delle sostanze nell'ooplasma, dalla struttura del *cortex* — che non appaiono in diretto rapporto con le informazioni contenute nel DNA nucleare.

Non vi è dubbio che anch'esse sono geneticamente determinate, e l'apparente paradosso si risolve considerando che molte delle istruzioni occorrenti per l'iniziale sviluppo di un individuo sono state accumulate durante l'oogenesi, nel corso cioè di un processo che appartiene temporalmente al ciclo vitale di un altro individuo; questo concetto, che collega a livello molecolare lo sviluppo dell'individuo a quello della specie, e perciò all'evoluzione, è stato recentemente svolto con particolare ampiezza da John Tyler Bonner (1974).

Il fenomeno appare chiaramente dal grafico della fig. 29, che mostra l'andamento della sintesi del DNA e dei vari tipi di RNA durante l'oogenesi e lo sviluppo embrionale degli Anfibi; gli RNA messaggeri, informativi (mRNA), così come quelli di transfer (tRNA) e i riboso-

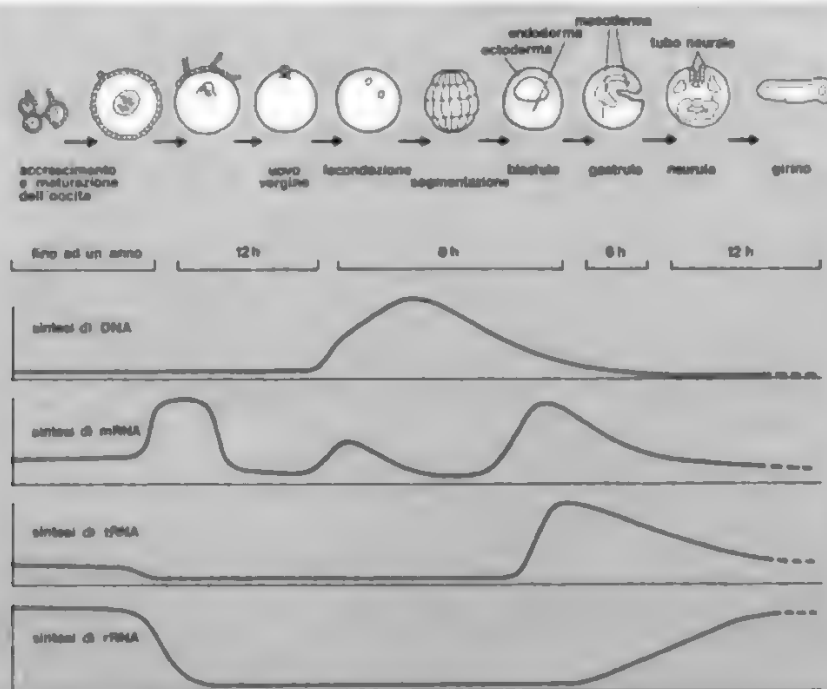


Fig. 29. Sintesi del DNA e dei vari tipi di RNA durante l'oogenesi, la fecondazione e l'iniziale sviluppo embrionale di *Xenopus laevis*; spiegazione nel testo. (Da Gurdon, ridisegnata).

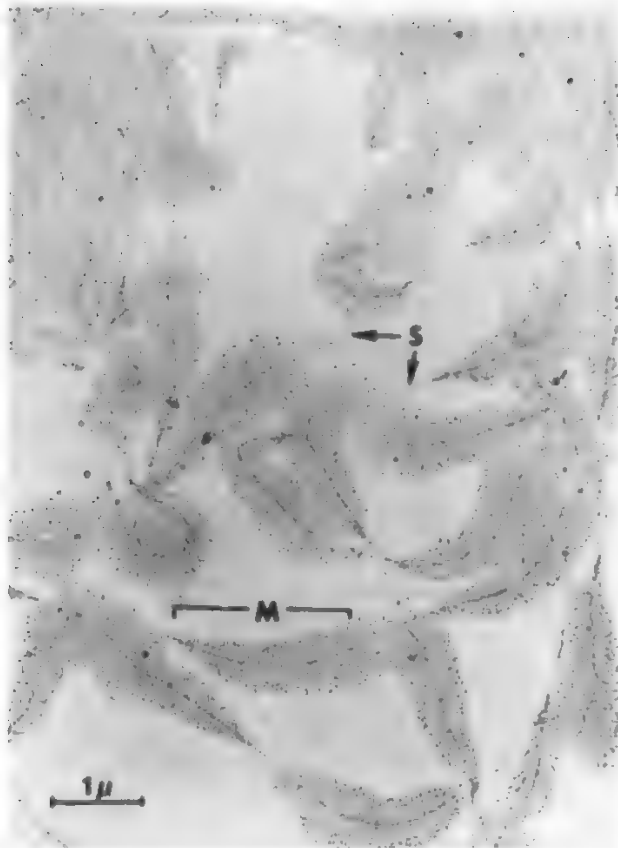


Fig. 30. Micrografia elettronica di geni nucleolari di un oocita di anfibio; questi geni codificano per l'RNA ribosomale e rappresentano l'esempio meglio conosciuto di amplificazione. Da ciascun filamento di DNA, che costituisce l'asse centrale del segmento M, avviene la trascrizione simultanea di ca. 100 fibrille di RNA, che appaiono di diversa lunghezza in rapporto allo stadio di sintesi; S) segmento di DNA spaziatore, non trascritto. (Da Miller e Beatty).

mali (rRNA) sono attivamente sintetizzati durante l'accrescimento e la maturazione dell'oocita, mentre il contenuto di DNA rimane costante. Le sintesi si arrestano nell'uovo maturo, che appare in uno stato di repressione metabolica (diminuito consumo di ossigeno, bassa sintesi proteica), e riprendono alla fecondazione, con l'ingresso dello spermatozoo. Un andamento simile si osserva nel riccio di mare e, seppure con varianti, anche in altri animali; la generalizzazione non appare quindi arbitraria.

Il basso livello della sintesi proteica che si osserva abitualmente nelle uova vergini indica che gran parte degli mRNA sintetizzati durante l'oogenesi restano inattivi; le informazioni in essi contenute non sono quindi immediatamente tradotte in proteine, ma verranno utilizzate solo in stadi successivi dello sviluppo. Da ciò è derivato il concetto di RNA « mascherati » cioè resi temporaneamente inattivi con vari meccanismi, in parte noti; se n'è anche dedotto che il principale effetto della fecondazione è una derepressione piuttosto che un'attivazione. Questa derepressione, per usare le parole di Brachet, « non opera, come al solito, a livello genico ma a livello post-trascrizionale ».

Avvenuta la fecondazione, la sintesi dei vari tipi di RNA non riprende contemporaneamente: durante, o al termine della segmentazione, inizia quella di nuovi mRNA, e subito dopo quella dei tRNA; l'RNA ribosomale invece comincia ad essere sintetizzato solo con l'inizio della ga-

strulazione. Anche gli RNA messaggeri prodotti da geni attivati dopo la fecondazione non sono utilizzati immediatamente, e il nuovo programma di informazioni genetiche in essi trascritto verrà tradotto più tardi.

Nel periodo che precede la gastrulazione lo sviluppo procede quindi indipendentemente dall'utilizzazione, e talora dalla sintesi, di nuovi RNA; nell'uovo vergine sono perciò contenute tutte le sostanze che occorrono per gli stadi iniziali dell'embriogenesi e dalla loro ineguale distribuzione nell'ooplasma dipende la successiva attivazione (o derepressione) dei geni nucleari nei diversi blastomeri. È solo alla gastrulazione, quando si attuano i movimenti morfogenetici, che diventano necessarie nuove informazioni, contenute soprattutto negli RNA sintetizzati durante gli stadi iniziali dello sviluppo.

Con la gastrulazione inizia nell'embrione anche la sintesi di RNA ribosomale, peraltro non strettamente indispensabile perché durante l'oogenesi è stata prodotta una quantità di ribosomi largamente sufficiente per completare tutto lo sviluppo embrionale e giungere ad uno stadio larvale avanzato, cioè al girino in grado di nutrirsi.

Questa enorme sintesi di RNA ribosomale si verifica in quel periodo dell'oogenesi che è caratterizzato, negli Anfibi e in molti altri animali, dalla presenza dei cromosomi a spazzola, e costituisce l'esempio meglio conosciuto di amplificazione genica. Le sequenze nucleotidiche del DNA che codificano per l'RNA ribosomale (corrispondenti ai cosiddetti organizzatori nucleolari) vengono cioè selettivamente replicate nei giovani oociti; i geni replicati — le extra copie — sono presenti nelle centinaia di nucleoli tipici degli oociti degli Anfibi (fig. 30) o in strutture, anch'esse caratterizzate dalla presenza di DNA extracromosomale, che si trovano ad es. negli oociti di alcuni Insetti (fig. 31).

Notevole il fatto che, a differenza di quanto avviene in altre cellule, gli RNA prodotti durante l'oogenesi, pur restando inattivi per lungo tempo, non vengono metabolizzati; nel rospo africano *Xenopus laevis* e in altre specie di Anfibi, tra lo stadio di diplotene della meiosi, nel quale sono presenti cromosomi a spazzola, e l'ovulazione passa più di un anno. Il fenomeno appare con particolare evidenza negli oociti, ma rappresenta, più in generale, una delle caratteristiche che distinguono il genoma degli eucarioti da quello dei batteri, nei quali sia gli RNA messaggeri che le sostanze prodotte dai geni regolatori sono soggetti ad un rapido decadimento; il genoma degli organismi

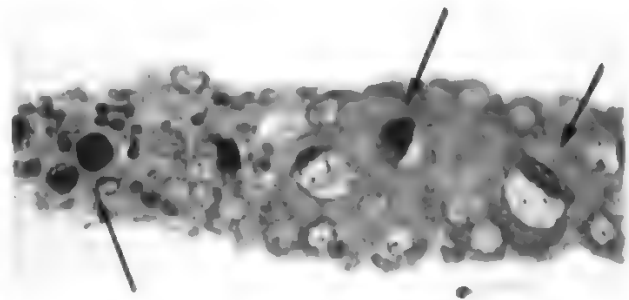


Fig. 31. Camera terminale di un ovario di un insetto (il coleottero *Dytiscus marginalis*) nella quale sono presenti cellule nutrici e oociti in accrescimento; nei nuclei degli oociti sono evidenti masse di DNA extracromosomale (masse di Giardina), espressione morfologica della selettiva replicazione dei geni che codificano per l'RNA ribosomale. Le frecce indicano masse in vari stadi di evoluzione; colorazione Feulgen-verde luce. (Originale Urbani e Russo-Caja).

superiori ha perciò meccanismi di controllo che consentono una separazione temporale anche notevole tra l'attività genica (trascrizione DNA-RNA) e la successiva utilizzazione dell'informazione, e in ciò starebbe il significato della ridondanza e ripetitività delle sequenze nucleotidiche che lo caratterizzano.

Questi dati spiegano, a livello molecolare, il ruolo preminente che il citoplasma dell'uovo insegmentato, prima, e dei diversi blastomeri, poi, ha negli stadi iniziali dell'embriogenesi; rappresentano quindi una conferma della teoria sulle interazioni nucleo-citoplasmatiche durante lo sviluppo che Morgan espone nel 1934 e che, come si è già detto (v. CELLULA), rimane ancor oggi la più valida.

Secondo l'ipotesi di Morgan infatti l'organizzazione citoplasmatica dell'uovo è eterogenea e i nuclei, che contengono tutti gli stessi geni, si trovano distribuiti al termine della segmentazione in regioni della blastula chimicamente diverse; determinati geni saranno perciò attivati in alcune parti dell'embrione e non in altre. I prodotti dei geni attivati renderanno il citoplasma dei diversi blastomeri ancor più eterogeneo; si avrà perciò un'ulteriore attivazione differenziale di geni e così via, fino al completo differenziamento cellulare.

Resta da comprendere il meccanismo con il quale il citoplasma esercita questo controllo sul genoma; l'ipotesi più ovvia è che ciò avvenga soprattutto mediante la penetrazione nei nuclei di sostanze citoplasmatiche, cioè di messaggi chimici destinati ad attivare o reprimere determinati geni nucleari. Esiste un certo numero di ricerche in questo senso, e tra esse sono particolarmente importanti quelle che dimostrano l'ingresso di proteine citoplasmatiche nei nuclei trapiantati nell'uovo e, con le esperienze di ibridazione cellulare, nei nuclei degli eritrociti dopo che è avvenuta la fusione con altre cellule e la formazione di eterocarioti.

Non si conosce con esattezza la natura di queste proteine, ma alcuni risultati indicano che anche in questo caso si tratta di proteine istoniche e soprattutto acide, tra le quali le RNA-polimerasi e i loro cofattori.

Nel paragrafo dedicato all'e. sperimentale sono state ricordate, in rapporto alle uova cosiddette « a mosaico » o « regolate », alcune delle numerose osservazioni che dimostrano l'eterogeneità chimica dell'ooplasma e, dopo la segmentazione, del citoplasma dei diversi blastomeri. È difficile compiere osservazioni di questo tipo su cellule diverse dall'uovo, che hanno dimensioni assai minori; ve ne sono tuttavia alcune particolarmente significative, come quelle sui neuroblasti della cavalletta (Carlson). Queste cellule vanno incontro ad una serie di divisioni, da ciascuna delle quali derivano un altro neuroblasto e una cellula nervosa differenziata non più capace di dividersi; la cellula differenziata si forma dal polo in cui, immediatamente prima della mitosi, compare una zona di citoplasma chiaro. Ruotando il fuso mitotico in modo da cambiare la disposizione dei due gruppi di cromosomi, la cellula nervosa differenziata si forma sempre da quella metà di citoplasma che contiene la zona chiara; il destino delle due cellule figlie dipende quindi ad ogni divisione dalla ineguale distribuzione nel citoplasma di sostanze capaci di regolare diversamente l'espressione degli stessi geni.

Ciò che è stato detto fin qui sugli acidi nucleici dà un'idea del modo in cui si realizza in termini di progressiva espressione di geni, cioè di sintesi preferenziale di determinate proteine, il programma originariamente contenuto nello zigote.

Durante lo sviluppo embrionale le informazioni genetiche si traducono in strutture morfologiche via via più complesse, ed è chiaro che il fenomeno fondamentale che

rende possibile la formazione di queste strutture è il differenziamento cellulare, cioè appunto la sintesi di proteine specifiche. Lo sviluppo di un organismo superiore però non può essere compreso solo considerando la graduale comparsa delle innumerevoli proteine che lo costituiscono; occorre considerare che queste proteine fanno parte di cellule che si organizzano in tessuti e organi secondo precisi modelli spaziali e danno luogo a forme complesse, caratteristiche di ciascuna specie.

Restano cioè da chiarire i meccanismi della morfogenesi, ed è qui naturalmente che l'indagine a livello molecolare dello sviluppo trova le difficoltà maggiori, perché i microrganismi non possono fornire modelli elementari di questi fenomeni.

Punto centrale dei processi morfogenetici sono le associazioni e interazioni tra cellule, delle quali si è già trattato in un paragrafo della voce CELLULA e nella voce DIFFERENZIAMENTO; le cellule vengono a reciproco contatto con la loro superficie e le caratteristiche della membrana che la delimita acquistano nei fenomeni di riconoscimento la massima importanza. Fondamentale a questo proposito la scoperta che i meccanismi di riconoscimento cellulare dipendono dalla presenza nelle membrane di strutture molecolari complementari, cioè che esiste un *linguaggio* con il quale le cellule comunicano tra loro.

Un numero notevole di evidenze ottenute negli ultimi anni dimostra che i segnali di questo linguaggio sono gli zuccheri; essi rappresentano una percentuale piuttosto bassa (dal 2 al 10%) delle sostanze che costituiscono la membrana e ciò spiega come, studiandone soprattutto la permeabilità, l'interesse sia stato rivolto in passato ai lipidi e alle proteine, assai più abbondanti: gli zuccheri furono considerati essenzialmente dal punto di vista energetico.

In realtà si è potuto dimostrare che i glicidi possiedono tutte le caratteristiche occorrenti per formare strutture specifiche capaci di trasmettere un'informazione biologica; ogni molecola di glicosio può unirsi ad un'altra molecola di glicosio in cinque punti diversi, e ciascun legame può assumere due diverse configurazioni spaziali (α e β). La quantità di combinazioni possibili tra più monosaccaridi aumenta vertiginosamente, e con quattro di essi si ha un numero di combinazioni superiore a quello che venti aminoacidi possono dare in un polipeptide di uguale grandezza (Sharon); a differenza degli altri polimeri biologici, i polisaccaridi inoltre possono essere ramificati, e questo ne aumenta ulteriormente la variabilità.

Con questo sistema la cellula acquista i mezzi di comunicazione che le consentono di condurre la vita « sociale » richiesta dalla organizzazione pluricellulare, e può modulare il suo rapporto con le altre cellule sia nel senso di un'affinità differenziale (che spiega ad es. le aggregazioni specifiche), sia nel senso di un'influenza, diretta o indiretta, sul loro genoma (che spiega ad es. i fenomeni d'induzione); le evidenze in favore della reale operatività di questi meccanismi sono in continuo aumento, e vi sono prove del ruolo che la membrana può avere nel regolare la duplicazione del DNA e la mitosi (fig. 32).

Si è già accennato alle lectine, proteine vegetali che si fissano specificamente a determinati zuccheri; ad es. l'agglutinina del germe di grano all'acetilglucosamina, l'agglutinina della soia all'acetilgalattosamina o al galattoso, la concanavalina al glicosio e al mannosio. Con queste sostanze si modificano le proprietà delle membrane; da questa e. molecolare sperimentale della superficie cellulare verranno certamente chiariti molti aspetti dei meccanismi morfogenetici.

Altri fattori di estrema importanza nella morfogenesi

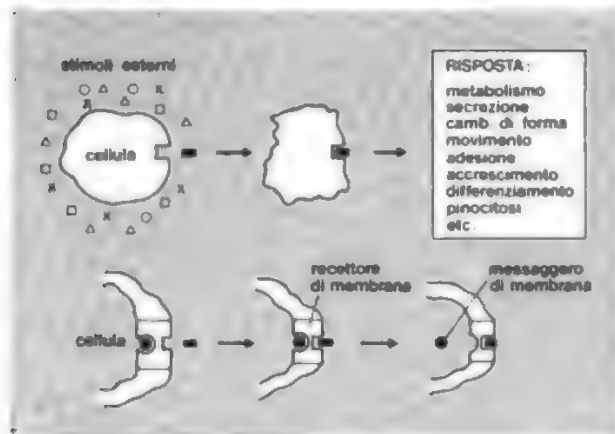


Fig. 32. Schema dell'ipotesi del «messenger di membrana». La membrana cellulare traduce gli stimoli esterni in segnali interni, che ne determinano la risposta, mediante la liberazione di una o più sostanze, i «messaggeri di membrana». La specificità della risposta è assicurata dal fatto che sulla superficie cellulare esistono recettori specifici per i diversi stimoli, da ciascuno dei quali viene liberato un diverso messaggero. (Da Roseman, in Moscona, ridisegnata).

sono i movimenti e i cambiamenti di forma delle cellule e anche in questo campo alcune recenti indagini mettono in evidenza sequenze che, attraverso l'organizzazione di determinate macromolecole in strutture submicroscopiche, conducono a modificazioni dinamiche cellulari da cui derivano fenomeni morfogenetici elementari.

Le substrutture implicate in questi fenomeni sono i microtubuli, responsabili dell'allungamento delle cellule, e i microfilamenti, che contraendosi ne modificano la forma. Chimicamente i microtubuli sono costituiti da proteine (le tubuline A e B) di cui sono note molte caratteristiche, e che hanno siti specifici sui quali si fissano la colchicina e altri inibitori del fuso mitotico, come la vinblastina; i microfilamenti sono invece costituiti da actina e miosina, o da proteine simili.

Lo schema della fig. 33 esemplifica alcuni effetti morfogenetici provocati dalla contrazione localizzata dei microfilamenti e studiati da Wessells; essi si riferiscono in particolare alla morfogenesi dell'ovidutto degli Uccelli, durante la quale si formano estroflessioni ghiandolari, e delle ghiandole salivari dei Mammiferi, nelle quali all'opposto si originano introflessioni che portano alla tipica struttura ramificata.

Con meccanismi di questo tipo si possono spiegare anche altri processi morfogenetici, quali i movimenti della gastrulazione e la formazione della doccia e del tubo neurale; una conferma della validità di questo modello deriva dall'inibizione che esercita su tutti questi processi la citocalasina B, una sostanza isolata dai funghi che disorganizza i microfilamenti.

La scoperta di un meccanismo di riconoscimento e comunicazione cellulare basato sulla presenza nella membrana di macromolecole complementari ha dato una concreta base molecolare al concetto d'informazione posizionale, che rappresenta la più moderna estensione del classico concetto di gradiente.

È noto da molto tempo che durante lo sviluppo embrionale l'evoluzione dei singoli territori è soggetta all'influenza di relazioni topografiche che dipendono dalla posizione relativa che questi territori hanno nell'embrione. Molti di questi gradienti sono stati identificati nell'uovo vergine (animale-vegetativo) e nell'embrione (cefalo-caudale,

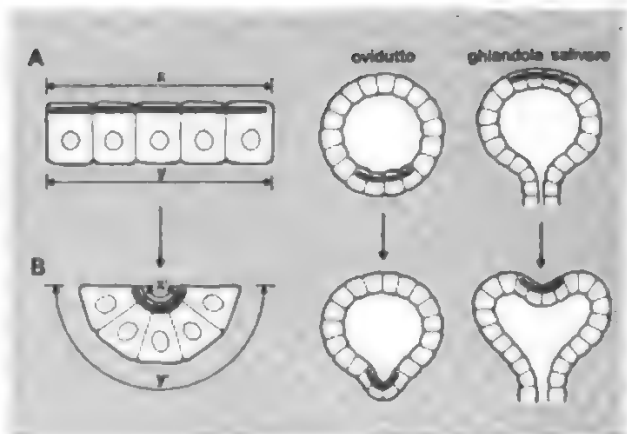


Fig. 33. La contrazione localizzata dei microfilamenti (colorati) provoca un cambiamento della forma cellulare, dal quale derivano movimenti: una struttura laminare (A) assume, ad es., una conformazione a doccia (B). Meccanismi di questo tipo intervengono durante la morfogenesi dell'ovidutto degli Uccelli e delle ghiandole salivari dei Mammiferi nella formazione, rispettivamente, di estroflessioni o di introflessioni. (Da Wessells, ridisegnata).

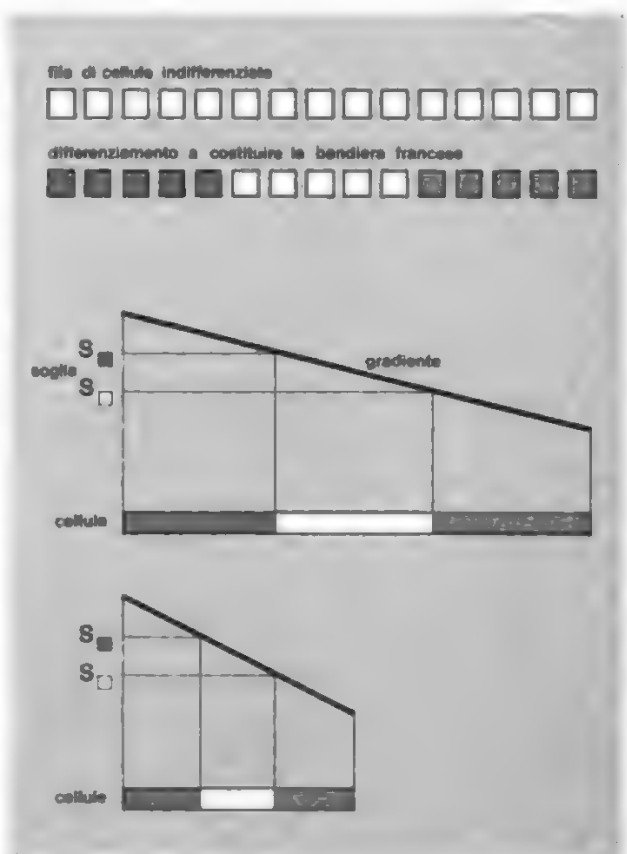


Fig. 34. Lo schema, che Wolpert chiama «della formazione della bandiera francese», rappresenta il modo in cui la posizione delle cellule in rapporto al gradiente di concentrazione di una sostanza può determinarne, influenzando sul genoma, il differenziamento. Ogni cellula riceve dalla concentrazione alla quale si trova esposta un'informazione posizionale e la «interpreta» differenziandosi; ad es., le cellule esposte ad una concentrazione superiore alla soglia più elevata diventano «blu». (Da Wolpert, ridisegnata).

dorso-ventrale, etc.), e la loro esistenza è stata messa in rapporto soprattutto con la concentrazione gradualmente variabile di determinate sostanze, per lo più diffusibili.

Questo concetto appare oggi rivalutato ed esteso, e si è compreso che nella maggior parte dei casi una cellula riceve informazioni su «ciò che deve fare» dalle cellule vicine; la sua ulteriore evoluzione dipende perciò dalla posizione che occupa, e si è introdotto il termine di informazioni posizionali (fig. 34).

Ovviamente la possibilità di riconoscimento e di adesione tra le superfici cellulari e i dimostrati cambiamenti della permeabilità della membrana in seguito al contatto rappresentano la condizione essenziale perché questo meccanismo possa operare, e in questo senso le ricerche sulle membrane sono oggi la «frontiera» dell'e. molecolare.

Non è facile concludere queste brevi e incomplete notizie sull'orientamento molecolare dell'e., scienza che si sta in questo periodo faticosamente costruendo.

Lo faremo ponendo la domanda che serve da titolo all'ultimo capitolo di «Developmental Genetics» di Markert e Ursprung: «tutto l'embrione deriva dal DNA?» e riportandone la provvisoria risposta conclusiva: «le macromolecole possono assumere molte conformazioni diverse, il cui numero è limitato dalla struttura primaria specificata dal DNA. Ciò che determina quale di queste conformazioni è assunta, è tuttavia l'ambiente in cui la molecola viene a trovarsi. In questo senso gran parte dello sviluppo, a tutti i livelli di organizzazione biologica, è chiaramente un fenomeno epigenetico».

L'antico dilemma preformismo-epigenesi sembra oggi riproporsi, e sarà molto probabilmente compito dell'e. molecolare dimostrarne l'insussistenza, in una visione integrata a tutti i livelli dello sviluppo embrionale.

Bibliografia

- Berrill N. J., *Developmental Biology*, 1971, McGraw-Hill, New York.
 Biggers J. D., Schuetz A. W., *Oogenesis*, 1972, University Park Press, Baltimore.
 Bonner J. T., *On Development. The Biology of Form*, 1974, Harvard Univ. Press, Cambridge.
 Brachet J., *Embryologie chimique*, 1945, Masson-Desoer, Paris-Liège.
 Brachet J., *Embriologia molecolare*, 1973, Mondadori, Milano.
 Cox R. P. ed., *Cell Communication*, 1974, Wiley, New York.
 Davidson E. H., *Gene Activity in Early Development*, 1971, Academic Press, New York.
 Denis H., *Précis d'embryologie moléculaire*, 1974, Presses Universitaires de France, Paris.
 Ebert J. D., Sussex I. M., *Interacting Systems in Development*, 1970, Holt, New York.
 Gurdon J. B., *The Control of Gene Expression in Animal Development*, 1974, Clarendon Press, Oxford.
 Markert C. L., Ursprung H., *Developmental Genetics*, 1971, Prentice-Hall, Englewood Cliffs.
 Monroy A., *Curr. Top. Develop. Biol.*, 1970, 5, xvii.
 Moscona A. A. ed., *The Cell Surface in Development*, 1974, Wiley, New York.
 Needham J., *Chemical Embryology*, 1931, Cambridge Univ. Press.
 Needham J., *Biochemistry and Morphogenesis*, 1942, Cambridge Univ. Press.
 Newlon C., Gussin G., Lewin B., *Cell*, 1975, 5, 213.
 Rutter W. J., Pictet R. L., Morris P. W., *Ann. Rev. Biochem.*, 1973, 42, 601.
 Sharon N., *Recherche*, 1975, 6/52, 16.
 Waddington C. H., *Principles of Development and Differentiation*, 1966, MacMillan, New York.
 Weber R. ed., *The Biochemistry of Animal Development. III. Molecular Aspects of Animal Development*, 1975, Academic Press, New York.
 Wessells N. K., *Tissue Interactions in Development*, 1973, Addison-Wesley, Reading, Mass.
 Wolpert L., *The Development of Pattern and Form in Animals*, 1974, Oxford Univ. Press, London.

SALVATORE RUSSO-CAIA

EMBRIOLOGIA UMANA

SOMMARIO

Introduzione (col. 1242). - Periodi dello sviluppo (col. 1242). - Materiale di studio (col. 1243). - Prime fasi dello sviluppo dell'uovo umano (col. 1244). - Formazione della linea primitiva e del mesoderma intraembrionale (col. 1252). - Determinazione della forma del corpo dell'embrione e ulteriore formazione degli abbozzi degli organi (col. 1263).

Introduzione

In questa parte vengono descritti soltanto i processi embriologici dell'uomo; altri capitoli dell'e. sono svolti in altra sede (ricordiamo, fra gli altri, la struttura e la maturazione degli elementi germinali, la fecondazione, lo studio anatomocomparativo degli annessi embrionali, etc., per i quali si rimanda alle voci: ALLANTOIDE; AMNIO; CORION; FECONDAZIONE; GAMETOGENESI; PLACENTA, etc.). Inoltre per l'organogenesi v. le varie voci di organi e apparati.

L'e. dell'uomo non può prescindere dallo studio dello sviluppo di altre forme animali, ossia dall'e. comparata, in quanto essa ne trae giovamento, sia per una migliore comprensione di alcune particolari formazioni, sia per l'inquadramento dei processi dello sviluppo umano in un ordine più generale e unitario.

Tuttavia ogni specie ha i suoi particolari caratteri di evoluzione e pertanto, se è necessario descrivere i processi dello sviluppo per ogni singola specie, questa necessità si fa sentire maggiormente quando si tratta dell'uomo, perché la conoscenza dello sviluppo della nostra specie, non solo ha un particolare interesse teorico speculativo, ma è anche di grande importanza nel campo delle discipline mediche. È noto, infatti, come molte condizioni patologiche abbiano la loro origine in un alterato sviluppo embrionale e come gli studi embriologici abbiano contribuito largamente ad illustrare, almeno in parte, alcuni problemi anche di carattere più generale. I progressi della medicina e della chirurgia nel trattamento di molte malformazioni congenite hanno accresciuto notevolmente l'interesse del medico a conoscere i processi embriologici, potendosi ora curare parecchi difetti di sviluppo, che prima erano soltanto oggetto di studio teorico da parte del ricercatore. È superfluo, infine, rilevare le relazioni di ordine fisiologico e patologico tra l'organismo embrionale e l'organismo materno.

L'e. comprende, essenzialmente, i fenomeni dello sviluppo prenatale, sebbene i processi evolutivi non terminino alla nascita, ma si continuino anche dopo e non esista un limite preciso ed eguale per tutti i processi in questione che segni il loro confine.

Si potrebbe essere indotti a pensare che solo per convenzione, in un certo senso, lo studio embriologico non vada oltre la nascita. A renderci però cauti verso una tale concezione è opportuno non dimenticare che un evento così essenziale, quale la nascita, segna il termine di un periodo della vita e l'inizio di un altro e ben più importante periodo, e che il passaggio dall'uno all'altro comporta fondamentali modificazioni morfologiche.

L'uovo umano, come quello dei Mammiferi placentati, è un uovo oligolecitico, ossia possiede una scarsa quantità di deutoplasma, e presenta pertanto una segmentazione totale e adeguata (fig. 35).

Periodi dello sviluppo

Lo sviluppo prenatale nell'uomo può essere distinto in 3 periodi: 1) il periodo del germe o dell'uovo; 2) il periodo embrionale; 3) il periodo fetale.

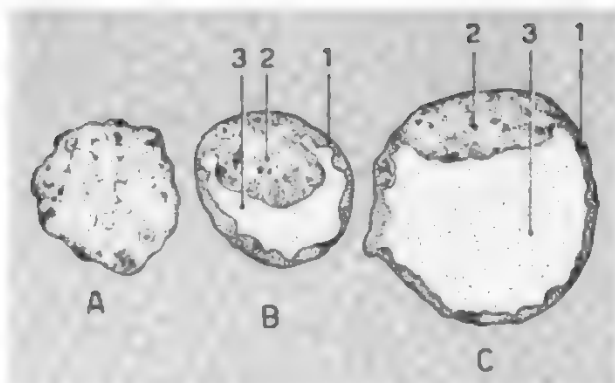


Fig. 35. Schema della segmentazione dei Mammiferi: A) morula; B) formazione della blastocisti; C) blastocisti; 1) trofoblasto; 2) nodo embrionale; 3) cavità della blastocisti, che prima dei recenti studi, si riteneva, nell'embrione umano, inesistente, occupata fin dall'inizio dal magma reticolato. (Originale dell'A.).

Nel 1° periodo si effettua il processo della segmentazione e quello della differenziazione dei foglietti germinativi, rappresentati dall'ectoderma, dall'endoderma e dal mesoderma. Tale stadio comprende le prime 3 settimane ca. dello sviluppo.

Nel 2° periodo si formano gli abbozzi dei diversi organi e si differenzia chiaramente la parte che costituirà il corpo dell'embrione da quella che andrà a formare gli annessi embrionali; l'embrione, però, non ha assunto ancora decisamente i caratteri propri della specie umana. Detto periodo ha una durata non esattamente precisabile, che tuttavia è stata calcolata aggirarsi intorno a 5 settimane; alcuni (Streeter, 1920; 1938) però ritengono che abbia una durata minore e cioè di ca. 3 settimane.

Nel 3° periodo, che ha una durata di gran lunga maggiore, perché giunge fino alla nascita, predominano i fenomeni di accrescimento del nuovo individuo e un perfezionamento dei suoi tessuti e organi, che divengono sempre più simili a quelli dell'adulto. Questo periodo ha inizio verso l'VIII settimana, quando il soggetto ha assunto una forma decisamente umana e pertanto facilmente riconoscibile come appartenente a questa specie. Secondo Streeter, invece, tale stadio si inizierebbe alla VI settimana, dato che egli assegna solo 3 settimane al periodo embrionale.

Materiale di studio

Le conoscenze embriologiche concernenti lo sviluppo dell'uomo provengono da esemplari umani ottenuti da autopsie o da atti operatori e anche da analogie desunte dall'esame di altri Vertebrati e specialmente di Mammiferi.

È ovvio che occorre essere molto prudenti nello stabilire analogie, perché non raramente si è osservato come, anche fra specie zoologicamente molto vicine, possano esistere differenze notevoli in alcuni processi dello sviluppo. Comunque, non vi è dubbio che l'e. comparata sia di utilità somma nello studio dello sviluppo dell'uomo, anche per meglio comprendere molti aspetti generali e per cogliere momenti sperimentali che nell'uomo non possono almeno finora essere osservati.

Un grande ostacolo per lo studio dell'e. umana è dato dalla difficoltà di procurarsi il materiale, poiché esso proviene da autopsie o da interventi chirurgici e pertanto solo in una parte dei casi giunge nel laboratorio dell'embriologo in buone condizioni; in altri casi, o non vi perviene affatto o, se vi perviene, è già profondamente alterato, onde non offre più quella utilità che avrebbe invece potuto presentare se fosse stato convenientemente trattato fin da principio.

Negli ultimi tempi dette condizioni sono però molto miglio-

rate e infatti, specialmente negli U.S.A., sono stati esaminati embrioni che si trovavano nei primi periodi dello sviluppo, onde le conoscenze intorno alle prime fasi dello sviluppo dell'embrione umano hanno subito un grande ampliamento o, meglio, addirittura un cambiamento radicale rispetto alle idee dominanti fino a pochi decenni or sono.

Due ordini di fattori hanno principalmente contribuito al progresso delle conoscenze e cioè, da un lato, come è stato già ricordato, il reperto di alcuni embrioni umani che si trovavano nelle fasi precocissime dello sviluppo, e dall'altro lo studio sperimentale embriologico dei Primati e soprattutto del *Macacus rhesus*.

È stato specialmente merito di Streeter e della sua scuola l'aver sistematicamente condotto ricerche sperimentali intorno ai primi processi dello sviluppo su apposite colonie di scimmie, e particolarmente di *M. rhesus*, in modo da illustrare chiaramente molti aspetti di questo interessante problema; è stato, infine, indiscusso merito di Stieve, Rock ed Hertig l'aver studiato embrioni umani in uno stadio precocissimo di evoluzione, in modo da fornire sufficienti conoscenze intorno alle prime fasi dello sviluppo dell'embrione umano.

In questi ultimi anni sono stati anche effettuati esperimenti sullo sviluppo di germi umani *in vitro*, ossia al di fuori dell'utero; ma non hanno dato finora risultati conclusivi, onde per ora non è il caso di soffermarsi su questo argomento, per il quale occorre attendere eventuali ulteriori sviluppi.

Prime fasi dello sviluppo dell'uovo umano

L'uovo umano fecondato va incontro ad un processo di segmentazione simile a quello degli altri mammiferi in genere; la durata di tale periodo non è ancora esattamente conosciuta; si è repertato, è vero, recentemente, un uovo umano allo stadio di 9 blastomeri e gli si è attribuita un'età di 4 giorni, ma non tutti sono d'accordo che esso abbia veramente tale età, e che sia in condizioni normali.

Ancora più recentemente sono stati preparati ed osservati altri germi umani ancora allo stadio della segmentazione: così è da ricordare un germe descritto da Hertig e Rock, che era alla sua prima divisione, formato cioè da due elementi o blastomeri; esso è stato prelevato dalla salpinge durante il periodo della migrazione. Un altro esempio è un germe, costituito da 58 cellule o blastomeri, nel quale già si osserva, sebbene appena all'inizio, la cavità della blastocisti. Comunque, si può ritenere che il processo di segmentazione sia ultimato al 6° giorno dello sviluppo. Nei casi normali vi può essere una variabilità di qualche ora soltanto per diverse cause di natura germinale od extra-germinale. L'uovo si segmenta secondo il tipo delle uova oligolecitiche, ossia secondo una segmentazione totale e adeguata.

Al termine della segmentazione il germe si è differenziato in un rivestimento esterno, il trofoblasto, che è destinato ad effettuare il processo di annidamento nella decidua, ed in seguito, verso la III settimana, a trasformarsi in corion, contribuendo alla formazione della placenta, della quale il corion costituisce la parte fetale.

Durante la segmentazione avviene la migrazione dell'uovo dall'orificio addominale della salpinge alla cavità dell'utero. Generalmente l'uovo percorre la tuba dello stesso lato dell'ovaio dal quale si è originato (migrazione diretta o interna); ma può anche indirizzarsi verso la tuba dell'altro lato (migrazione indiretta o esterna), per diversi motivi.

La migrazione si calcola che si effettui in ca. 6 giorni, poiché le uova di 7 e di 7 giorni e 1/2 studiate da Rock e Hertig (1942) erano parzialmente annidate nella decidua.

Al termine della segmentazione, nell'uovo si distinguono il trofoblasto ed una massa cellulare interna; quest'ultima, separandosi gradualmente per un tratto molto esteso dalla superficie interna del trofoblasto e rimanendo pertanto in



Fig. 36. Embrione di *Macacus rhesus* al 9° giorno dello sviluppo. Esso rappresenta una tipica blastocisti, costituita dal trofoblasto all'esterno (1), dal trofoblasto polare (2), dal nodo embrionale (3), sulla cui superficie libera si sta differenziando l'endoderma (4) e dalla cavità della blastocisti (5). (Da Streeter, ridisegnata).

rapporto con questo soltanto per una piccola zona, dà origine alla formazione di una cavità tra essa e il trofoblasto, e pertanto determina la costituzione della blastocisti. Questa, infatti, è rappresentata da un rivestimento esterno, il trofoblasto, dal nodo embrionale all'interno, situato in posizione eccentrica, e da una cavità, la cavità della blastocisti, delimitata dal trofoblasto e dal nodo embrionale. È opportuno ricordare ancora che il nodo embrionale rimane in rapporto con una zona relativamente piccola di trofoblasto. Detto trofoblasto può essere chiamato polare, mentre quello che concorre a delimitare la cavità della blastocisti può essere indicato come trofoblasto parietale della blastocisti.

In corrispondenza di quella parte della superficie del

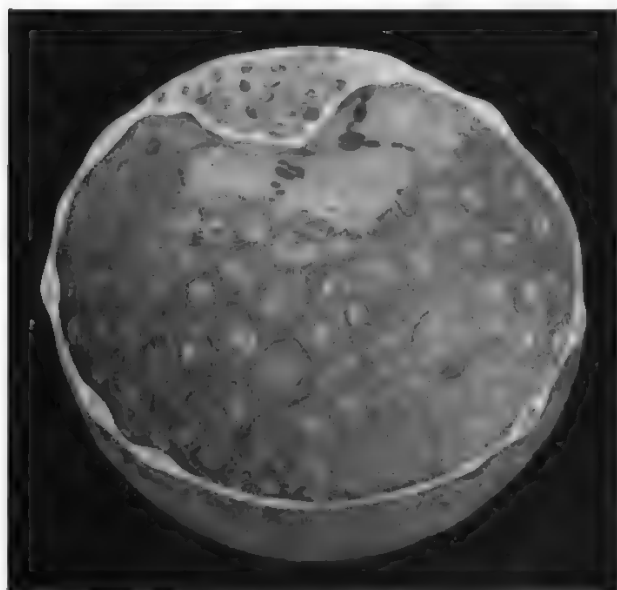


Fig. 37. Ricostruzione dell'embrione di *Macacus rhesus* della figura precedente. (Da Streeter, ridisegnata).

nodo embrionale che è rivolta verso la cavità della blastocisti, e che, pertanto, in quel tratto, contribuisce alla delimitazione di quest'ultima, si differenzia successivamente uno strato di elementi piuttosto appiattiti, che costituiscono il primo apparire dell'endoderma (figg. 36 e 37).

Che tali elementi costituiscano l'endoderma è dimostrato da un analogo comportamento che si osserva nel *M. rhesus* (come hanno messo in evidenza Streeter, Heuser ed altri), ove, appunto, dalla superficie interna del nodo embrionale si differenzia l'endoderma. La cavità della blastocisti è occupata da un liquido che è il liquido della blastocisti e che ha molte funzioni: meccaniche, chimico-fisiche, biologiche, etc.

Gli embrioni di 7 giorni e di 7 giorni e 1/2 di Rock e Hertig appaiono, come è stato detto sopra, già annidati nella decidua, e precisamente negli strati superficiali della medesima, il che fa appunto ritenere che la migrazione dell'uovo attraverso l'ovidutto avvenga in ca. 6 giorni e che l'annidamento abbia inizio tra il 6° ed il 7° giorno. L'annidamento dell'uovo ha luogo normalmente nella decidua del fondo dell'utero, ma abnormemente può aver luogo altrove (fig. 38). Se l'uovo si annida nel segmento inferiore si ha la placenta previa; se si impianta nella tuba si ha una gravidanza extrauterina tubarica; le altre forme di gravidanza extrauterina (gravidanza ovarica, addominale) sono rarissime.

Negli embrioni di 7 giorni e di 7 giorni e 1/2 il trofoblasto può essere distinto già nelle 2 zone sopra ricordate: una formata da cellule appiattite ed una formata da cellule più voluminose e già disposte in più ordini; la prima appartiene alla parete della blastocisti; la seconda (trofoblasto polare) è situata in corrispondenza della zona dell'uovo che contiene il nodo embrionale, e che è penetrata più profondamente nella decidua. In essa si nota appunto quella differenziazione degli elementi cellulari, in seguito alla quale gli strati periferici mostrano, in parte, una trasformazione sinciziale (sinciziotrofoblasto), mentre gli strati profondi costituiscono lo strato basale o di Langhans (citotrofoblasto).

In corrispondenza del nodo embrionale di uno dei due embrioni di 7 giorni e di 7 giorni e 1/2 si osserva una pic-

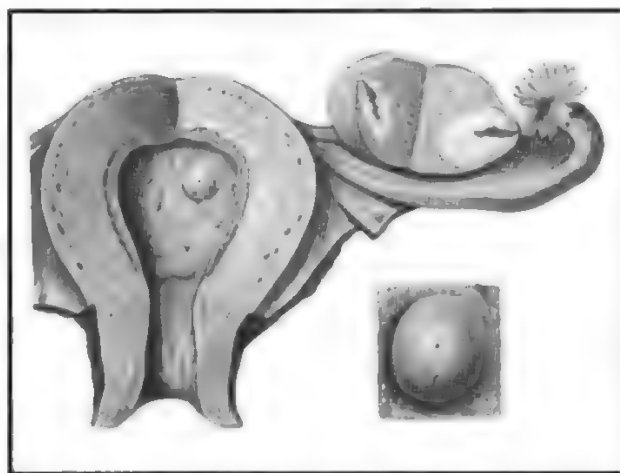


Fig. 38. Annidamento dell'uovo. Si osserva una sezione dell'utero, nella mucosa del quale (decidua) si nota una sporgenza costituita da un uovo annidato. A destra di chi guarda si osserva l'ovidutto e l'ovaio sezionato nel quale si nota la sezione di un corpo luteo. La piccola figura in basso a destra rappresenta la zona di annidamento dell'uovo nella decidua e si osserva pure il coagulo di chiusura, là dove l'uovo è penetrato. (Da Hamilton e coll., ridisegnata).

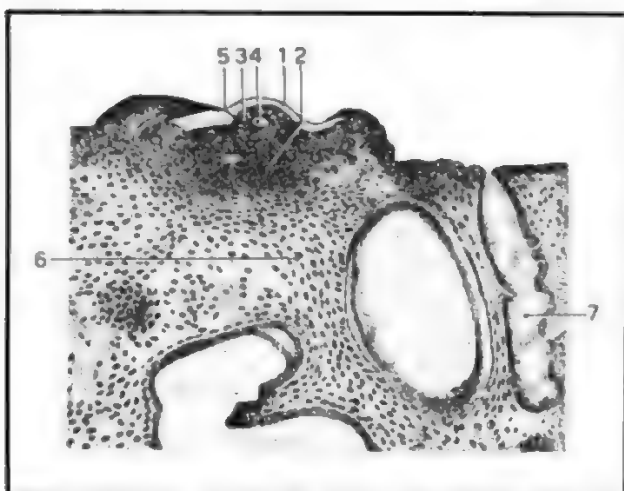


Fig. 39. Embrione dell'età di 7 giorni e 1/2 studiato da Rock e Hertig. Si osserva l'embrione che ha già iniziato il processo di annidamento nella decidua: 1) trofoblasto parietale; 2) trofoblasto polare molto sviluppato; 3) nodo embrionale; 4) inizio della cavità amniotica; 5) inizio della formazione dell'endoderma; 6) decidua; 7) lume di una ghiandola della decidua. (Da Rock e Hertig, modificata).

cola cavità, dall'aspetto di una fessura, che si ritiene costituisca la prima apparizione della cavità amniotica; detta cavità appare nel nodo embrionale, o, secondo alcuni, tra il trofoblasto della zona (trofoblasto polare) e il nodo embrionale stesso.

Tutto l'uovo si presenta appiattito, tanto che la cavità della blastocisti appare come una fessura, ciò che potrebbe far sospettare un'alterazione del germe, ma che potrebbe essere ritenuta come una conseguenza del processo di annidamento, il quale, cioè, abbia provocato un appiattimento del germe stesso.

Il secondo dei due embrioni suddetti studiati da Rock e Hertig mostra essenzialmente le stesse particolarità; si nota, tuttavia, la formazione di alcune cellule mesodermiche dal citotrofoblasto (secondo alcuni AA.), mentre l'endoderma si è già abbastanza differenziato dall'ectoderma, cosicché l'embrione si trova nettamente allo stadio didermico. Non esiste però ancora traccia della vescicola ombelicale. La cavità amniotica appare sotto forma di due fessure e l'ectoderma si continua con l'epitelio amniotico, modificandosi gradualmente (fig. 39).

Un embrione di 8 giorni, sempre studiato da Rock e Hertig, mostra la cavità amniotica che si forma tra l'ectoderma e il trofoblasto soprastante. Le cellule che costituiranno il tetto della cavità amniotica appaiono derivare dal trofoblasto medesimo. Il sacco vitellino primario non si è ancora formato; alcune cellule mesodermiche (mesoderma extraembrionale) sembrano derivare pure dal trofoblasto (esemplare n. 8155 Carnegie).

Un embrione di 9 giorni (Carnegie n. 8171), anche questo studiato da Rock e Hertig, mostra una cavità amniotica non ancora completamente chiusa, ciò che potrebbe far sorgere qualche dubbio sulle modalità dell'origine dell'amnio, se gli AA. non avessero osservato in altri esemplari che la volta della cavità amniotica è formata da cellule derivanti da quella parte di trofoblasto che è in rapporto con il nodo embrionale. L'ectoderma è costituito da più ordini di cellule ed è in continuazione con l'epitelio dell'amnio. Nella cavità coriale esiste del sangue che si ritiene provenire da soluzioni di continuo del trofoblasto.

Negli embrioni di 11 e 12 giorni si osserva il trofoblasto costituito da sinciziotrofoblasto e da citotrofoblasto. Il mesoderma extraembrionale è già comparso ed ha già assunto la forma di mesenchima che forma anzitutto il magma reticolato ed occupa quello spazio che prima costituiva la cavità della blastocisti e che ora potrebbe essere chiamata cavità coriale. Al disotto del disco embrionale (formato dall'ectoderma, che si continua con il rivestimento della vescicola amniotica, della quale esso costituisce una parte, e dall'endoderma, costituito da alcuni elementi relativamente alti, cubici o ovalari), nella regione centrale del germe si osserva il profilo della vescicola ombelicale, o sacco vitellino, costituito da cellule appiattite e con prolungamenti citoplasmatici. Esse non sono tutte a contatto reciproco e pertanto l'interno della vescicola ombelicale comunica con la cavità coriale e appare contenere la stessa sostanza fondamentale che si presenta come rappresa. Detti elementi, che possono essere chiamati mesoteliali, sono in continuazione con l'endoderma del disco embrionale verso il quale mostrano una netta linea di demarcazione. In sostanza il sacco vitellino è delimitato da due tipi di cellule: un primo tipo è costituito dalle cellule mesoteliali sopra ricordate; un secondo tipo è rappresentato dalle cellule endodermiche che fanno parte dell'area embrionale. La zona che darà origine al corpo dell'embrione è ancora allo stadio didermico, costituita, cioè, da ectoderma e da endoderma. La cavità amniotica è relativamente piccola, ma completamente formata e costituita dall'ectoderma e dalle cellule dell'epitelio dell'amnio. È opportuno notare che l'ectoderma e l'endoderma sono direttamente in contatto (fig. 40).

È opportuno inoltre ricordare ancora che gli AA. americani hanno denominato la vescicola ombelicale con il nome di esoceloma e la parete di essa con il nome di membrana esocelomica. Dette denominazioni non sembrano molto appropriate, perché possono essere confuse con quella di celoma extraembrionale, che è tutt'altra cosa. Comunque occorre tener presenti dette denominazioni per non incorrere in errate interpretazioni. Il sacco vitellino, così formato, costituisce il sacco vitellino primario, poiché, come vedremo, successivamente si avrà la formazione del sacco vitellino secondario (o vescicola ombelicale definitiva).

Il sacco vitellino secondario si presenta costituito da

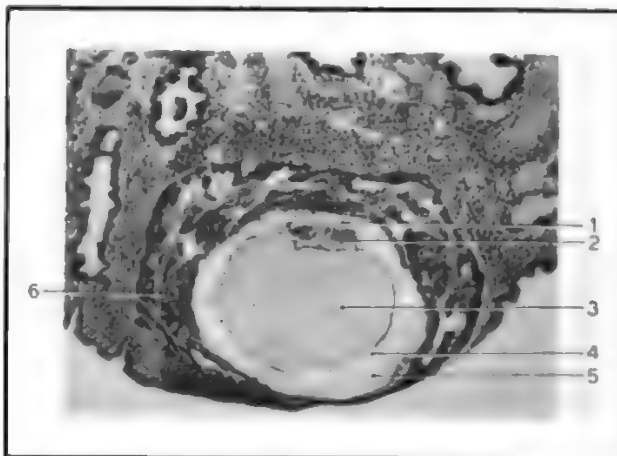


Fig. 40. Microfotografia di un embrione di età calcolata a 12 giorni e studiato da Hertig e Rock: 1) amnio; 2) ectoderma; 3) sacco vitellino primario (esoceloma degli AA. americani); 4) parete del sacco vitellino primario (membrana esocelomica o di Heuser degli AA. americani); 5) mesoderma extraembrionale (magma reticolato) che occupa la cavità della blastocisti, divenuta cavità coriale; 6) trofoblasto e sue espansioni.

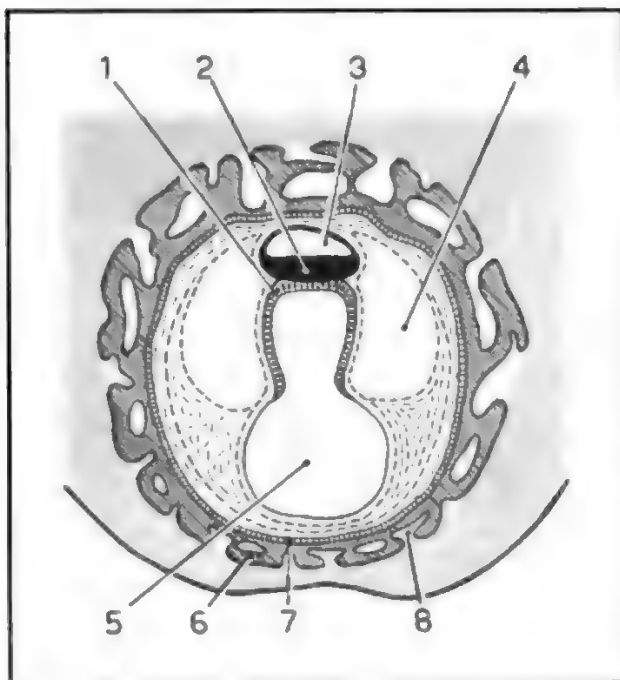


Fig. 41. Rappresentazione schematica secondo l'ipotesi emessa dagli AA. americani per spiegare la formazione del sacco vitellino secondario. 1) Endoderma originatosi in corrispondenza del nodo embrionale, che si estende al di fuori dell'area embrionale e va a rivestire la superficie interna della porzione prossimale del sacco vitellino primario, mentre la parte distale del sacco vitellino (5) resta priva del rivestimento endodermico e si separa successivamente dalla prima costituendo le appendici del sacco vitellino; 2) ectoderma; 3) vescicola amniotica; 4) celoma extraembrionale in via di formazione, per effetto della scomparsa del magma reticolato che occupava la cavità coriale; 5) sacco vitellino; la linea cade nella porzione distale del medesimo, in quella, cioè, che andrà a formare le appendici del sacco vitellino; 6) sincizio-trofoblasto; 7) cito-trofoblasto; 8) spazio intervilloso. (Da Hamilton e coll., ridisegnata).

un rivestimento interno endodermico formato da cellule di forma cuboidale e da un rivestimento esterno composto di elementi mesodermici. Tale rivestimento esterno costituisce la cosiddetta splanchnopleura extraembrionale.

La parete si presenta così formata solo nella parte libera della vescicola ombelicale, mentre, in corrispondenza della zona di contatto delle due vescicole, l'ectoderma e l'endoderma sono in rapporto diretto, e tale rapporto si mantiene fino a quando avrà inizio la formazione del mesoderma intraembrionale.

Per la formazione del sacco vitellino secondario gli AA. pensano a due ipotesi: o gli elementi endodermici del disco embrionale, moltiplicandosi ed estendendosi oltre la periferia dell'area embrionale, vanno a rivestire la superficie interna del sacco vitellino primario; ovvero sono le cellule mesoteliali stesse del sacco vitellino primario che si trasformerebbero in elementi cubici. La prima ipotesi appare forse più plausibile perché spiegherebbe meglio la presenza di due ordini di cellule a costituire la parete della vescicola ombelicale secondaria, e cioè degli elementi endodermici all'interno e di quelli mesodermici (che costituiscono la splanchnopleura extraembrionale) all'esterno (figg. 41 e 42).

Occorre mettere anche in rilievo che la vescicola ombelicale secondaria è più piccola di quella primaria e che, subito dopo la sua differenziazione (che si verifica verso la fine della II settimana), nelle sue vicinanze e spesso in continuazione o in rapporto con essa si osservano delle for-

mazioni, denominate dagli AA. di lingua inglese residui del sacco vitellino (*remnants of the yolk sac*), ma altrettanto propriamente indicate da Chiarugi con il nome di appendici del sacco vitellino (cordone o processo del sacco vitellino; *Nabelblasenstrang* o *Dottersackstiel*, degli AA. tedeschi).

Gli AA. americani, per spiegare la formazione delle appendici del sacco vitellino, ritengono che solo la parte prossimale (ossia quella prossima al disco embrionale) del sacco vitellino primario venga ad essere rivestita dalle cellule endodermiche e che la parte distale del medesimo rimanga tagliata fuori e vada a costituire le appendici del sacco vitellino. Tali appendici vanno poi in atrofia, tanto che negli embrioni che hanno oltrepassato la III settimana di sviluppo di regola non si osservano più; esse, infatti, sono, ad es., presenti nell'embrione Hugo di Stieve, che, appunto, si trova nella III settimana (fig. 43).

Contro questa interpretazione dell'origine delle appendici del sacco vitellino sta il fatto (secondo Andreassi) che esse sono formate da cellule di aspetto endodermico rivestite all'esterno da cellule di aspetto mesodermico, mentre, se costituissero la parte distale del sacco vitellino primario, dovrebbero possedere, come quest'ultimo, solo un rivestimento mesoteliale. Appare quindi più probabile che, in un primo momento, tutto il sacco vitellino primario si trasformi in secondario e che, successivamente, la parte distale del secondario si separi sotto forma di appendici del sacco stesso. Spesso alcune di queste appendici presentano una piccola cavità ed hanno l'aspetto di piccole vescicole.

Il mesoderma extraembrionale, oltre a formare il magma reticolare, si addensa a formare un rivestimento in corrispondenza della superficie interna del trofoblasto, un rivestimento alla superficie esterna, sia della vescicola amniotica, sia della vescicola ombelicale (salvo in quella zona dove le due vescicole sono in contatto), e, infine, viene a

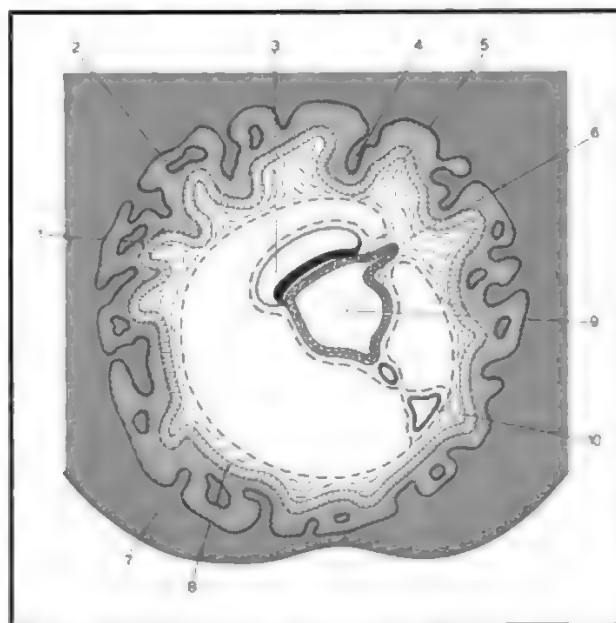


Fig. 42. Rappresentazione schematica di embrione umano per spiegare la formazione del sacco vitellino secondario e delle appendici del sacco stesso. 1) Corion; 2) sincizio-trofoblasto; 3) cavità amniotica; 4) spazio intervilloso; 5) mesoderma di un villo coriale; 6) peduncolo addominale; 7) decidua capsulare; 8) cito-trofoblasto; 9) sacco vitellino secondario; 10) appendici del sacco vitellino. (Da Hamilton e coll., ridisegnata).

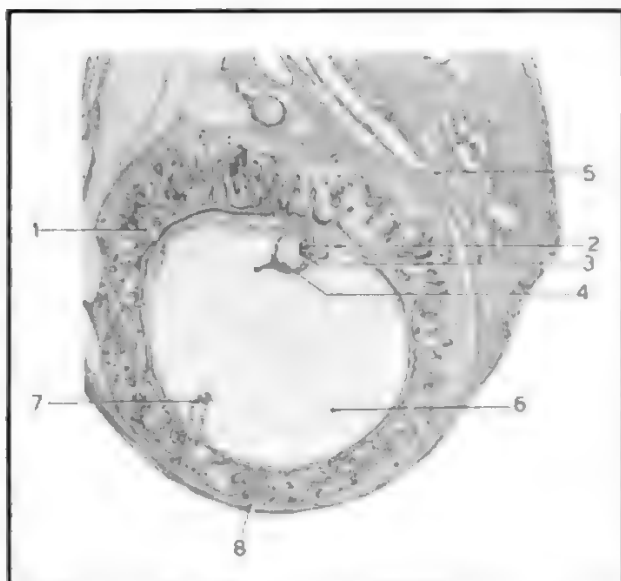


Fig. 43. Embrione Hugo di Stieve già parzialmente annidato nella decidua. 1) Trofoblasto; 2) cavità amniotica; 3) area embrionale costituita da una lamina didermica (ectoderma e endoderma); è già presente la linea primitiva, dalla quale deriverà il mesoderma intraembrionale (stadio tridermico); dato il piccolo ingrandimento della figura non è possibile individuare esattamente la linea primitiva; 4) vescicola ombelicale o sacco vitellino in corrispondenza del quale si riscontra un prolungamento sotto forma di stilo che rappresenta una parte delle appendici del sacco vitellino; 5) decidua basale; 6) cavità coriale (già cavità della blastocisti) contenente il magma reticolato; 7) appendice del sacco vitellino; 8) decidua capsulare. (Da Stieve, ridisegnata).

formare quel tessuto che unisce le due vescicole alla superficie profonda del trofoblasto, ossia il peduncolo addominale che è il primo abbozzo del cordone ombelicale.

È interessante aggiungere che il mesoderma extraembrionale, nell'uomo, si differenzia in mesenchima precocissimamente, e cioè quasi subito dopo la sua prima comparsa. Questa, ripetiamo, è una caratteristica dell'embrione umano. Pertanto, non solo il mesoderma extraembrionale compare relativamente molto prima di quello intraembrionale, ma si trasforma in mesenchima immediatamente dopo la sua apparizione, cosicché, quando dalla linea primitiva si forma il mesoderma intraembrionale, al di fuori dell'area embrionale esiste già una discreta quantità di mesenchima a costituire quei derivati mesodermici extraembrionali che sono stati sopra ricordati.

Verso il 15° giorno dello sviluppo, come risulta già dagli embrioni conosciuti da tempo (ad es., quello di Peter di 13 giorni che però, secondo Grosser, sarebbe di 17 giorni), si osservano le due vescicole: l'amniotica, rivestita da una lamina epiteliale continua che forma sia l'ectoderma dell'embrione sia l'ectoderma dell'amnio, e la vescicola ombelicale che è costituita da endoderma. Le due vescicole sono tangenti e l'endoderma della zona di tangenza formerà l'endoderma intestinale. I due foglietti nella zona di contatto costituiscono il disco embrionale, che è, pertanto, in questo periodo, allo stato didermico. Non vi è ancora l'allantoide, mentre il mesoderma extraembrionale è differenziato completamente in mesenchima e riveste sia la superficie interna del trofoblasto, sia la superficie libera delle due vescicole, salvo per quella parte con la quale esse sono in rapporto diretto. Non si osserva ancora nettamente un peduncolo addominale.

Durante la III settimana dello sviluppo, dalla parte posteriore della vescicola ombelicale secondaria, e cioè da

quella parte che è in rapporto con il peduncolo addominale, si origina un'estroflessione endodermica che, sotto forma di un diverticolo, si insinua nello spessore del peduncolo addominale e tende a raggiungere la superficie profonda del trofoblasto. Tale diverticolo costituisce l'allantoide, che, dopo la formazione dell'intestino, resterà in comunicazione con quella porzione di quest'ultimo che va sotto il nome di cloaca. L'allantoide si presenta come un canalino rivestito da un epitelio cubico ad un solo strato, salvo che nella parte iniziale che è tappezzata da un epitelio piatto (Andreassi). Successivamente, quando, come vedremo, la cloaca si dividerà in una porzione ventrale (canale urogenitale) e in una porzione dorsale (intestino retto), l'allantoide rimarrà in continuazione con il canale urogenitale. L'allantoide ha importanza per la formazione dei vasi allantoidei che uniscono l'embrione con il trofoblasto (che diverrà il corion); i vasi allantoidei diverranno poi i vasi ombelicali, attraverso i quali il sangue embrionale viene condotto dal feto alla porzione fetale della placenta o *chorion frondosum* (arterie ombelicali in numero di 2) e torna al feto (mediante la vena ombelicale) dopo che si è effettuato quello scambio di sostanze che è alla base della funzione placentare.

Per quanto concerne la placenta si consulti la voce relativa. Qui basti dire che la placenta è costituita da una parte materna (ossia da una parte della mucosa uterina, la decidua basale) e da una parte fetale (il *chorion frondosum*), e che, tra il sangue del feto e quello della madre non vi è comunicazione diretta, ma solo scambio di sostanze. La placenta umana è del tipo emocoriale.

Inoltre, tra la II e la III settimana dello sviluppo, si forma la cavità del celoma extraembrionale che possiamo descrivere in breve nel modo seguente. Il magma reticolato, che occupa la cavità della blastocisti o cavità coriale, si rarefa e si porta, sia verso la superficie profonda del trofoblasto, sia verso le due vescicole, amniotica e ombelicale, delle quali riveste la superficie esterna (meno che in quella parte delle medesime in cui esse vengono a contatto). La primitiva cavità della blastocisti resta nuovamente libera e si forma così uno spazio compreso tra il mesoderma di rivestimento delle due vescicole (somatopleura e splancnopleura extraembrionali) e quello del trofoblasto e del peduncolo addominale. Tale spazio è, appunto, il celoma extraembrionale.

Formazione della linea primitiva e del mesoderma intraembrionale

In corrispondenza della faccia profonda del foglietto ectodermico, le cellule ectodermiche della linea mediana dell'area embrionale, all'inizio della III settimana dello sviluppo, vanno incontro ad un processo di attiva proliferazione che incomincia dal margine posteriore (contrassegnato dalla zona ove si origina il peduncolo addominale) dell'area embrionale, sotto forma di un piccolo nodo, il nodo caudale, e si estende dall'indietro in avanti fino ad una certa distanza dal margine anteriore della medesima area.

Gli elementi così originatisi diventano arrotondati e si insinuano, pertanto, nello spazio compreso tra l'ectoderma e l'endoderma, onde, esaminando l'embrione dal lato della cavità amniotica, si osserva, in corrispondenza della regione mediana, una zona più ispessita ed opaca che ha un aspetto lineare e cui si è dato il nome di linea o stria primitiva. Tale aspetto è dovuto, come si comprende, al fatto che, mentre ai lati l'area embrionale è più trasparente, in corrispondenza della linea mediana, per l'attiva proliferazione cellulare, si ha un tratto lineare ispessito, e di conseguenza più opaco, che risalta in confronto alle regioni circostanti (figg. 44 e 45).

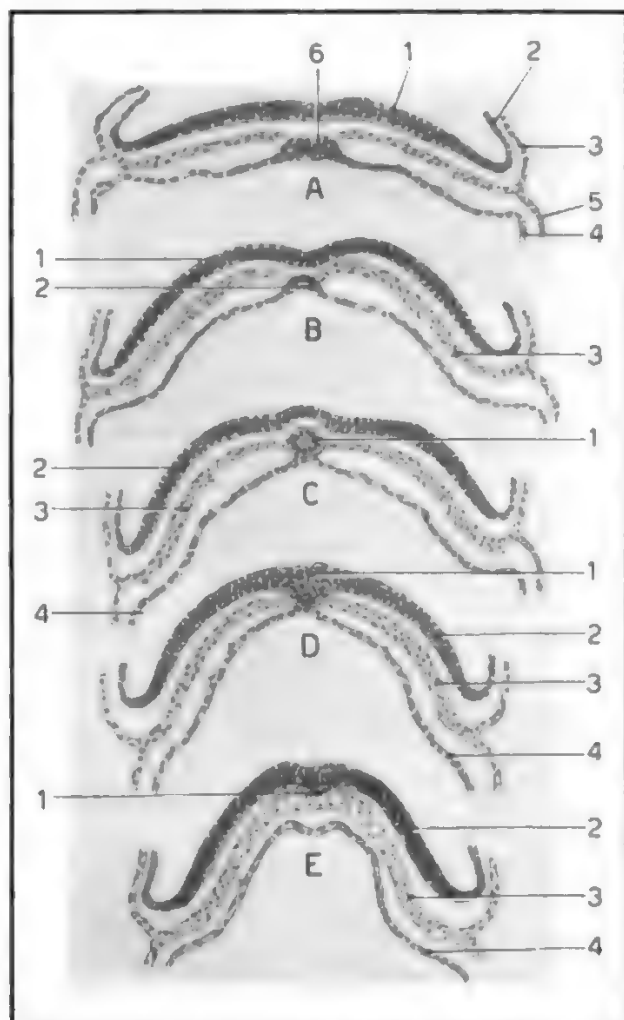


Fig. 44. Sezioni a diversi livelli di un embrione umano a ca. 18 giorni di sviluppo. A) Sezione a livello della placca precordale: 1) ectoderma; 2) epitelio amniotico; 3) foglietto mesodermico, che forma il rivestimento esterno dell'amnio (somatopleura extraembrionale); 4) endoderma del sacco vitellino in continuità con l'endoderma embrionale; 5) foglietto mesodermico che riveste la superficie esterna dell'endoderma della vescicola ombelicale (splanchnopleura extraembrionale); 6) placca precordale. B) Sezione a livello del prolungamento anteriore della linea primitiva, o prolungamento del nodo cefalico di Hensen: 1) ectoderma; 2) prolungamento anteriore della linea primitiva che dopo essersi scavato a canale si è intercalato nell'endoderma; 3) mesoderma. C) Sezione a livello della porzione del prolungamento della linea primitiva vicina al nodo cefalico o di Hensen: 1) canale blastoporico o cordale, scavato nell'interno del prolungamento della linea primitiva; 2) ectoderma; 3) mesoderma intraembrionale; 4) endoderma. D) Sezione di un embrione a livello della fossetta del nodo di Hensen: 1) nodo di Hensen e sua fossetta (blastoporo); 2) ectoderma; 3) mesoderma intraembrionale; 4) endoderma. E) Sezione in corrispondenza della linea primitiva: 1) linea primitiva; 2) ectoderma; 3) mesoderma intraembrionale, originato dalla linea primitiva; 4) endoderma. (Da Hamilton e coll., ridisegnata).

Successivamente gli elementi così proliferati si portano anche lateralmente e in avanti, restando sempre intercalati tra ectoderma ed endoderma. Si costituisce, pertanto, un terzo foglietto, che, essendo compreso tra gli altri due, prende il nome di mesoderma e costituisce, appunto, il mesoderma intraembrionale o mesoderma propriamente detto. A questo punto l'embrione dallo stadio didermico, ossia a 2 foglietti, è passato a quello tridermico, o a 3 fo-

glietti, in quanto è composto da ectoderma, mesoderma ed endoderma. La linea primitiva sta ad indicare l'asse longitudinale del corpo dell'embrione.

In alcune specie, nelle porzioni anteriori della linea primitiva, si forma un solco longitudinale, denominato solco primitivo.

L'area embrionale, nel frattempo, si allunga più di quanto non si allarghi, e l'accrescimento in senso trasversale è maggiore anteriormente che posteriormente; onde essa acquista un aspetto che ricorda quello di una suola di scarpa.

L'endoderma si estende alquanto all'indietro della linea primitiva e viene pertanto a contatto con l'ectoderma senza interposizione di mesoderma, costituendo così la membrana cloacale.

Alcuni AA., forse più giustamente, ritengono che il contatto tra endoderma ed ectoderma, per la formazione della membrana cloacale, si produca in un'altra maniera, e cioè si formi, in un primo tempo, anche in quella zona il mesoderma, ma che questo, successivamente, venga spinto alla periferia in guisa che l'ectoderma si metta in rapporto diretto con l'endoderma, dando luogo alla formazione della membrana cloacale che, pertanto, resta costituita solo da questi due foglietti.

Come abbiamo detto, la linea primitiva non giunge fino al margine anteriore dell'area embrionale, ma si arresta ad una certa distanza da esso. Al limite anteriore della linea primitiva, in seguito ad una maggiore proliferazione cellulare dell'ectoderma (secondo alcuni del tutto indipendente da quella della linea primitiva), si forma un particolare ispessimento di forma nodulare, conosciuto con la denominazione di nodo cefalico, o di Hensen, in corrispondenza del quale si produce una invaginazione dell'ectoderma stesso. Tale invaginazione costituisce la fossetta primitiva, o fossetta del nodo di Hensen, da alcuni considerata come un blastoporo, nella quale si può distinguere: un labbro ventrale (o posteriore), che si continua con la linea primitiva, uno dorsale (o anteriore) e due laterali. È bene dire fin d'ora che in seguito la linea primitiva, insieme con il nodo di Hensen, si retrae dall'avanti all'indietro, fino a scomparire del tutto.

Dal nodo di Hensen si origina successivamente una proliferazione cellulare che si spinge in avanti, insinuandosi tra l'ectoderma e l'endoderma sotto forma lineare e restando sempre in corrispondenza della linea mediana, ma senza raggiungere il limite anteriore dell'area embrionale; detta proliferazione ha avuto il nome di prolungamento anteriore della linea primitiva, o di processo cefalico, o anche di prolungamento o processo cordale (o notocordale). Innanzi all'estremità del detto prolungamento si ha un'ispessimento dell'area embrionale che giunge fino al suo limite anteriore, costituendo la placca precordale. Tale ispessimento appare in principio dovuto essenzialmente al fatto che qui l'endoderma si presenta più sviluppato in altezza; secondo alcuni nella placca precordale non penetrerebbe mesoderma e questa costituirebbe la membrana buccofaringea (v. sotto); secondo altri, invece, in seguito si svilupperebbe anche il mesoderma. In sostanza i vari AA. (Brachet, Hamilton, Keith, Hubrecht, Adelmann, etc.) interpretano molto diversamente gli uni dagli altri il modo di formazione e anche l'ulteriore destino della placca precordale e non è, pertanto, possibile riportare qui dettagliatamente le loro opinioni; comunque, molti affermano la partecipazione di detta formazione allo sviluppo degli organi mesodermici e mesenchimatici della testa e particolarmente della porzione precordale di questa. L'endoderma precordale prenderebbe parte alla formazione del rivestimento epiteliale della volta dell'intestino cefalico.

Frattanto il processo cordale si scava all'interno ed

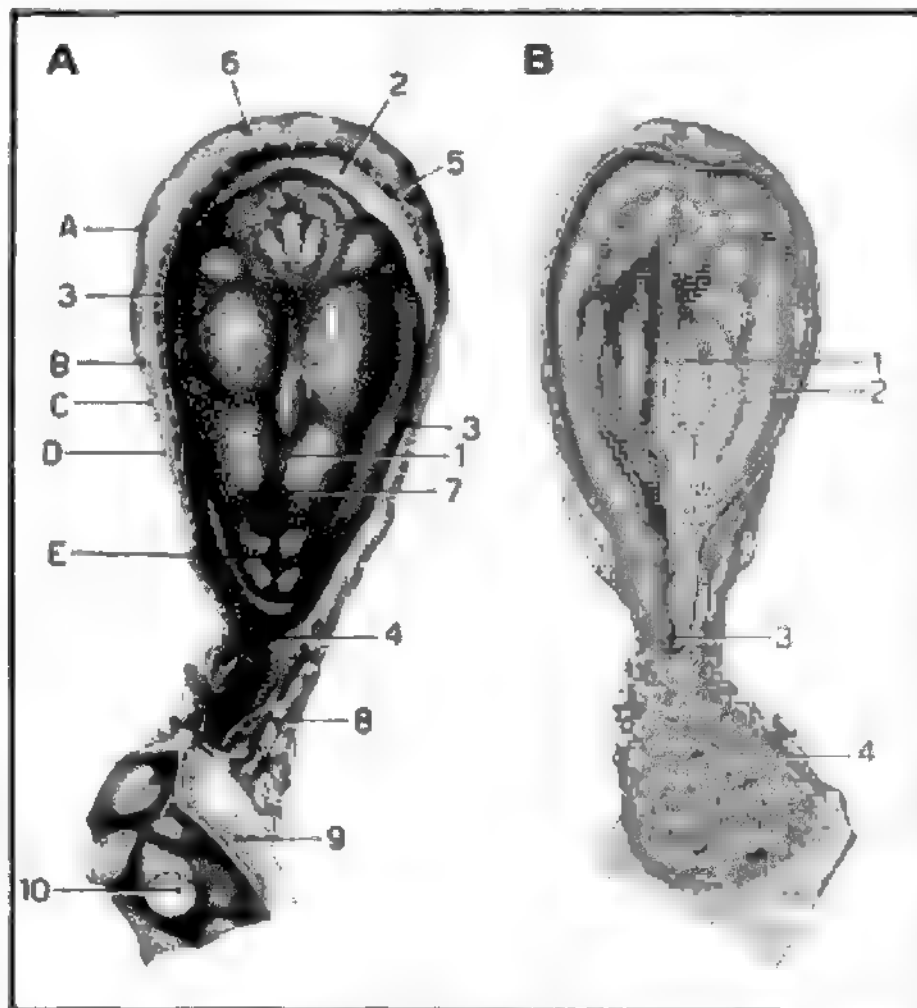


Fig. 45. Rappresentazione di un embrione umano al 18° giorno di sviluppo, visto dalla sua faccia dorsale (A) e dalla superficie interna in seguito alla sezione della vescicola ombelicale (B). A): 1) fossetta del nodo di Hensen; 2) recesso o solco amniotico anteriore che si continua con i recessi o solchi amniotici laterali (3) e posteriore (4); 3) solchi amniotici laterali; 4) solco amniotico posteriore; 5) amnio costituito da uno strato ectodermico (epitelio amniotico) che delimita la cavità amniotica e da uno strato esterno mesodermico che costituisce il foglietto somatopleurico extraembrionale; 6) sacco vitellino; 7) linea primitiva; 8) peduncolo addominale; 9) corion; 10) villi coriali. Le lettere A, B, C, D, E corrispondono ai piani delle sezioni della figura precedente. B): 1) apertura nel sacco vitellino del canale blastoporico (o notocordale), scavato nello spessore del prolungamento anteriore della linea primitiva; 2) parete del sacco vitellino, costituita da endoderma, che ne tappezza la superficie interna, e da mesoderma (splanopleura extraembrionale), che ne riveste la superficie esterna. Nella figura si distinguono perfettamente le 2 lamine (la endodermica e la mesodermica) che, anzi, sono in rapporto mediante dei sottili tratti di tessuto mesenchimatico; 3) orificio che dà accesso al canale dell'allantoide; 4) corion. (Da Hamilton e coll., ridisegnata).

assume, pertanto, la forma di un esile canalino che è in continuità con la fossetta blastoporica del nodo di Hensen e che ha ricevuto il nome di canale cordale o notocordale, o anche di canale archenterico (fig. 44).

Il mesoderma, che si è originato dalla linea primitiva e dal nodo di Hensen, si estende, insinuandosi tra l'ectoderma e l'endoderma, sia posteriormente, sia lateralmente, sia anteriormente. Il mesoderma, che si porta in avanti, si trova, conseguentemente, a fiancheggiare il prolungamento della linea primitiva fino al confine anteriore dell'area embrionale.

È discusso il modo con il quale si stabilisce la continuità tra il mesoderma intraembrionale e quello extraembrionale, poiché essa si verifica in maniera diversa nelle varie specie di Mammiferi. In alcune, ad es., il mesoderma intraembrionale si estende oltre l'area embrionale per costituire, appunto, quello extraembrionale. Talora il mesoderma che fianeggia il prolungamento anteriore della linea primitiva, portandosi anteriormente, si riunisce con quello del lato opposto alquanto al di là del margine anteriore dell'area embrionale. Subito anteriormente a questa rimane pertanto una piccola zona circoscritta, nella quale in un primo tempo il mesoderma non

penetra, e alla quale è stato dato il nome di proamnio; questo scompare poi più o meno precocemente per il successivo estendersi del mesoderma. Nell'uomo, essendo il mesoderma extraembrionale assai precoce e precedendo quello intraembrionale, si ha tra i due una fusione successiva analogamente a quanto ha messo in evidenza Bonnet nella pecora, sebbene in questa il mesoderma extraembrionale abbia una diversa origine che nell'uomo.

Il canale cordale, intanto, aderisce al sottostante endoderma e, in seguito, il pavimento del canale stesso, formato dagli elementi del prolungamento anteriore della linea primitiva fusi con l'endoderma, incomincia a presentare delle soluzioni di continuo, che poi aumentano di numero e di volume, finché esso sparisce del tutto e quindi il canale cordale comunica per tutta la sua lunghezza con la cavità endodermica, o meglio enterovitellina. Pertanto detta cavità, che, come è noto, rappresenta l'insieme dell'intestino e del sacco vitellino, non ancora separati l'uno dall'altro, finisce, in un secondo tempo, per comunicare con la cavità amniotica attraverso il canale blastoporico. Tale comunicazione diverrà, come vedremo in seguito, il canale neurenterico.

Il prolungamento della linea primitiva si accresce dall'avanti all'indietro, perché, essendo anteriormente limitato dalla placca precordale, può progredire solo posteriormente; ciò avviene a spese del nodo di Hensen e della linea primitiva che, come abbiamo detto sopra, si retraggono progressivamente.

In seguito a detti processi, il tetto del sacco vitellino viene ora nella zona mediana ad essere formato dagli elementi del prolungamento della linea primitiva. Successivamente, procedendo dall'avanti all'indietro, le cellule del detto prolungamento si separano di nuovo gradualmente dall'endoderma, che si ricostituisce al disotto saldandosi sulla linea mediana, onde il prolungamento medesimo torna ad essere una formazione indipendente, modificandosi, tuttavia, come vedremo in seguito. Si può supporre che alcuni elementi del detto prolungamento rimangano inclusi nell'endoderma stesso, e particolarmente in quella zona che formerà poi l'endoderma intestinale. Gli elementi del prolungamento anteriore della linea primitiva, separatisi, come è stato detto, dall'endoderma sottostante, modificano la loro forma e si trasformano in cellule piuttosto voluminose, poste a contatto reciproco e contenenti glicogeno (tessuto vescicolare). Esse poi si rivestono di una guaina e costituiscono una formazione cilindrica che va sotto il nome di corda dorsale.

Durante lo svolgimento dei processi suddetti, se si praticano a diversi livelli sezioni trasversali del corpo dell'embrione, si osserva che, in corrispondenza del nodo cefalico, tutti e tre i foglietti (ectoderma, mesoderma ed endoderma) sono riuniti in un'unica formazione; avanti al nodo cefalico il prolungamento cefalico è fuso con l'endoderma, mentre, posteriormente al nodo, l'endoderma è indipendente, ma la linea primitiva (dalla quale ha origine il mesoderma) è unita all'ectoderma (fig. 44).

Mentre durante la III settimana dello sviluppo si svolgono i suddetti processi, nello stesso periodo si ha la comparsa del canale neurale; si forma dapprima, lungo la linea assiale dell'embrione e sulla superficie di questo rivolta verso la cavità amniotica, un ispessimento dell'ectoderma che ha ricevuto il nome di piastra neurale; detta piastra si deprime successivamente in modo da formare una doccia che diviene sempre più profonda fino a che i margini della doccia stessa, che si continuano in un primo tempo con l'ectoderma, si avvicinano e si saldano lungo la linea mediana, separandosi dall'ectoderma stesso che si ricostituisce al disopra. In seguito a detta saldatura, la doccia si tra-

sforma in un canale che è appunto il canale neurale, dal quale si origina tutto l'asse cerebrospinale, e cioè l'encefalo e il midollo spinale.

La doccia neurale incomincia a chiudersi ad una certa distanza dall'estremità anteriore e da questo punto il processo di saldatura si continua nelle direzioni craniale e caudale.

Le labbra della doccia formano da ciascun lato una cresta, la cresta gangliare, dalla quale derivano i gangli spinali. Come è stato poc'anzi detto, l'ectoderma si ricostituisce al disopra, cosicché il tubo neurale rimane al disotto, rendendosi indipendente.

Dalla descrizione sopra riportata risulta che la doccia rimane aperta alle due estremità per un certo tempo; tali aperture costituiscono il neuroporo anteriore e quello posteriore, i quali si chiuderanno successivamente. L'orificio mediante il quale la fossetta del nodo di Hensen comunicava con la cavità amniotica viene a trovarsi nell'ambito della doccia neurale e pertanto resta compreso nel canale neurale; ne consegue che, aprendosi la fossetta del nodo di Hensen con l'altra sua estremità nel sacco vitellino, quest'ultimo, che in un primo tempo, attraverso la fossetta in questione, è in rapporto con la cavità amniotica, successivamente comunica, invece, con il tubo neurale, venendosi in tal modo a costituire il già ricordato canale neurenterico, che più tardi si oblitera.

Il tubo neurale costituisce uno degli organi situati lungo la linea assiale dell'embrione ed ha una convessità rivolta dorsalmente in conformità della curva che presenta l'embrione già in questo periodo. La porzione di esso che si forma in questo primo periodo rappresenta essenzialmente la porzione cefalica del S. N. C., ma la formazione della piastra, della doccia e, infine, del canale neurale, continua in direzione caudale parallelamente alla retrazione della linea primitiva e alla comparsa dei somiti, dei quali diremo più oltre. In tal modo, in un primo tempo, il tubo neurale è costituito soltanto dalla zona che darà luogo all'encefalo e alla porzione cervicale del midollo spinale e successivamente si formano le altre parti del midollo stesso; il segmento encefalico comprende i 2/3 di detta primitiva porzione, e il segmento midollare il terzo restante.

Il segmento del tubo neurale che dà origine all'encefalo si differenzia in maniera molto cospicua a causa dell'ineguale accrescimento delle sue pareti; esso si divide dapprima in due porzioni, che sono l'archiencefalo e il deuterencefalo; successivamente l'archiencefalo si segmenta in prosencefalo e mesencefalo, mentre il deuterencefalo forma soltanto il rombencefalo, ottenendosi in tal modo tre vescicole. Secondo Sterzi, invece, l'archiencefalo darebbe luogo soltanto al prosencefalo, mentre il mesencefalo e il rombencefalo deriverebbero dal deuterencefalo.

Più tardi ancora il prosencefalo si divide in telencefalo e diencefalo, il mesencefalo rimane indiviso e il rombencefalo dà luogo al metencefalo e al mielencefalo, cosicché in seguito a questi processi si formano cinque vescicole — cioè, in senso craniocaudale, il telencefalo, il diencefalo, il mesencefalo, il metencefalo, il mielencefalo — che rappresentano le cinque sezioni che caratterizzano l'encefalo definitivo. Le cavità delle vescicole danno luogo ai ventricoli cerebrali e alle formazioni che li mettono in comunicazione reciproca, come sarà detto oltre. Successivamente il telencefalo dà origine alla corteccia cerebrale e ai nuclei della base con i ventricoli laterali; il diencefalo dà origine ai talami ottici, fra i quali è situato il terzo ventricolo, al chiasma dei nervi ottici, alle vescicole ottiche, alla ghiandola pineale, al lobo posteriore o nervoso dell'ipofisi, etc.; il mesencefalo forma principalmente i peduncoli cerebrali e i tubercoli quadrigemini con l'acquedotto di Silvio; il meten-

cefalo dà origine al ponte di Varolio, o protuberanza anulare, al cervelletto e alla metà superiore (triangolo protuberanziale) del quarto ventricolo; il mielencefalo infine forma il bulbo, o midollo allungato, e la metà inferiore (triangolo bulbare) del quarto ventricolo.

A proposito della cavità del tubo neurale ricordiamo che essa nel midollo spinale forma il canale ependimale, mentre nell'encefalo, per le molteplici differenziazioni sopra descritte, dà luogo ai ventricoli cerebrali, dei quali abbiamo ora parlato anche in rapporto alla loro topografia. È da aggiungere che dal quarto ventricolo si passa al terzo attraverso l'acquedotto di Silvio, il quale è una parte poco modificata del primitivo canale ependimale, e che dal terzo ventricolo si passa ai ventricoli laterali mediante i forami di Monro; i ventricoli laterali rappresentano la cavità della vescicola prosencefalica che viene divisa in due parti simmetriche in seguito a vari processi, fra i quali ricordiamo la formazione della falce del cervello, che dà origine alla scissura interemisferica.

Secondo molti AA. nel fondo della piastra neurale appare un solco che la percorre longitudinalmente, essendo in rapporto con il prolungamento anteriore della linea primitiva, che riceve da questo prolungamento una parte dei materiali costitutivi. Cosicché quest'ultimo, non solo darebbe origine alla corda dorsale, ma contribuirebbe anche alla formazione del fondo della doccia neurale.

Intanto il mesoderma che fiancheggia il prolungamento anteriore della linea primitiva nella sua porzione mediale (mesoderma parassiale), e cioè in quella che è più vicina al prolungamento stesso, si suddivide in tanti segmenti che aumentano di numero man mano che la linea primitiva si retrae e parallelamente all'allungamento del prolungamento della linea primitiva. Tali segmenti, che vengono detti somiti, sono quindi metamerici e si trovano immediatamente ai lati del tubo neurale e della corda dorsale.

A questo proposito occorre rilevare che il mesoderma intraembrionale viene distinto in 3 porzioni: una prima porzione, prossima alla linea mediana (mesoderma parassiale), che costituisce appunto i somiti; una intermedia, o peduncolo del somite; una laterale, o lamina laterale.

I somiti, parallelamente all'allungamento del processo cefalico, aumentano progressivamente di numero, giungendo, nell'uomo, fino alla cifra di 40 o 41. Il loro numero non è sempre costante, perché gli ultimi si presentano meno sviluppati e possono, in parte, anche regredire (fig. 46).

In essi può formarsi una cavità, detta miocoele, in comunicazione, come vedremo, con la cavità del celoma, della quale dobbiamo ancora parlare. Si osserva in seguito una proliferazione della parte inferiore del somite e gli elementi che si formano penetrano nella cavità del miocoele o, comunque, nell'interno del somite o segmento mesodermico, costituendone il nucleo. Nel corso ulteriore dello sviluppo, la porzione mediale e inferiore del somite si isola dal resto e, unendosi con quella corrispondente del lato opposto, si dispone attorno agli organi cosiddetti della linea assiale, ossia attorno al tubo neurale e alla corda dorsale, circondandoli e trasformandosi in tessuto mesenchimatico; detta porzione è indicata con il nome di sclerotomo, perché costituirà l'abbozzo dello scheletro del tronco e, essenzialmente, delle vertebre.

La rimanente porzione dei somiti, ossia la parte laterale di essi, prolifera in corrispondenza della zona dorsale e si trasforma in un complesso costituito da 2 lamine: una superficiale, la lamina cutanea, e una più interna, la lamina muscolare. La prima, trasformandosi in tessuto mesenchimatico, dà luogo alla formazione del derma cutaneo. La lamina muscolare, alla quale compete il nome di miotomo (sebbene tale denominazione venga talora usata per il

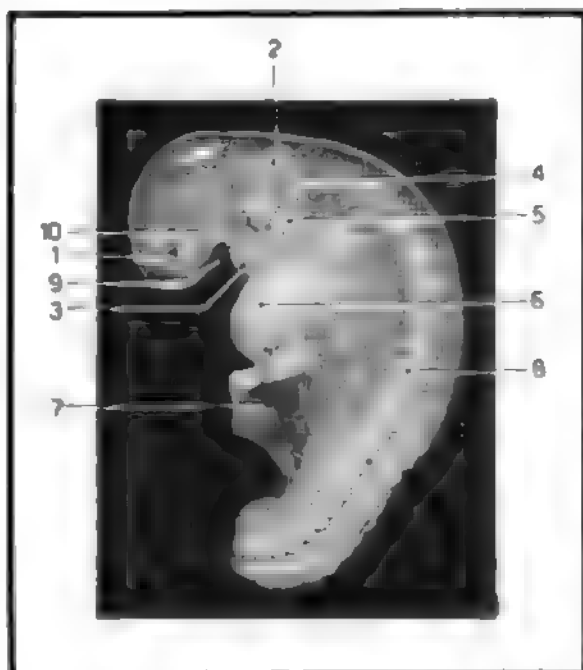


Fig. 46. Embrione umano della lunghezza di ca. 3,5 mm. 1) Vescicola ottica; 2) vescicola otica; 3) 1° arco branchiale o mandibolare; 4) 2° arco branchiale o ioideo; 5) 3° arco branchiale; 6) bozza cardiaca; 7) cordone ombelicale in via di costituzione; 8) linea dei somiti; 9) stomodeo; 10) 1° solco branchiale. (Da Hamilton e coll., *ridisegnata*).

complesso delle due lamine), risulta costituita da elementi allungati e si estende, sia verso la linea dorsale mediana, sia, ventralmente, fra quella che, come vedremo, è la lamina parietale del mesoderma e l'ectoderma, per costituire principalmente i muscoli striati del tronco e, secondo alcuni, anche degli arti.

La porzione intermedia del mesoderma, originariamente in continuità con i somiti, si presenta costituita anch'essa metamericamente ed è rappresentata da tanti tratti che sono in rapporto con i somiti e che, pertanto, hanno ricevuto anche il nome di peduncoli dei somiti; essi, nei Mammiferi, si presentano sotto forma di cordoncini pieni, mentre in alcuni animali sono cavi e fanno comunicare il miocele con la cavità del celoma, della quale più sotto parleremo.

I peduncoli dei somiti andranno a formare gli organi urinari rappresentati, in rapporto al tempo della loro comparsa e procedendo in senso cranio-caudale, prima dal pronefro, poi dal mesonefro e, infine, dal metanefro.

Il pronefro si forma dai peduncoli dei somiti più craniali dal 1° occipitale al 3° toracico, ma nell'uomo è un organo rudimentale; esso è costituito da canalini scavati appunto nello spessore dei peduncoli (che però non sempre giungono ad essere pervi), i quali, da un lato comunicano con il celoma mediante un'apertura detta nefrostoma, provvista di cellule ciliate, e dall'altro terminano unendosi con i canalicoli sottostanti e formando così il condotto collettore del pronefro. Di fronte al nefrostoma fa sporgenza nella cavità celomatica, rivestito dall'epitelio (mesotelio) del celoma, un glomerulo vascolare formato da un ramo dell'aorta. Vi può essere un secondo glomerulo che fa invece sporgenza direttamente nell'interno del tubulo in vicinanza del nefrostoma. Il primo glomerulo viene chiamato corpuscolo renale esterno; il secondo, corpuscolo renale interno. Il condotto collettore del pronefro giunge infine nella cloaca, ove ha il suo sbocco. Il secreto (qualora si formi) proviene dal glomerulo vascolare esterno e si versa nella cavità celomatica; passa quindi, attraverso il nefrostoma, provvisto di epitelio ciliato, nel corrispondente canalino del pronefro e infine nel condotto collettore del medesimo, raggiungendo in tal modo la cloaca.

Il mesonefro si origina pure dai peduncoli dei somiti, caudalmente al pronefro, e cioè dal 6° somite cervicale fino al 3° lombare; alcuni AA. ritengono che qualche condottino più caudale del pronefro possa trasformarsi in un condottino del mesonefro. La caratteristica essenziale del mesonefro, quella cioè che soprattutto lo differenzia dal pronefro, è che i suoi canalicoli non comunicano con il celoma, ma sono in rapporto ciascuno con un glomerulo arterioso (corpuscolo renale interno) costituito da un ramo dell'aorta (arterie mesonefridiche, che sono pertanto segmentali o metameriche). Il secreto, in tal modo, non passa attraverso il celoma per essere raccolto dal nefrostoma, come nel pronefro, ma si versa direttamente nel canalicolo. I canalicoli, poi, terminano nel canale collettore

del pronefro che diventa così il canale collettore del mesonefro, o condotto di Wolff, il quale, a sua volta, sbocca nella cloaca e, dopo la divisione di questa, nel canale urogenitale.

Per alcuni AA. quei canalicoli del pronefro che presentano il corpuscolo renale interno sarebbero canalicoli del pronefro in procinto di trasformazione in mesonefro. Il quesito, comunque, non è ancora risolto.

È importante notare che i peduncoli dei somiti, che danno luogo al mesonefro, formano, dapprima, ciascuno una gemma. Le gemme si fondono in una formazione unica longitudinale che è il cordone nefrogeno, o blastema del mesonefro, dal quale poi si formano i canalicoli del mesonefro che, perciò, non sempre corrispondono in numero ai peduncoli dei somiti dai quali il cordone nefrogeno è derivato.

Il mesonefro si forma tra la fine della III e il principio della IV settimana dello sviluppo.

Il metanefro si forma caudalmente al mesonefro da tre costituenti principali: 1) dal tratto caudale del cordone nefrogeno del mesonefro (blastema renale), che dà origine al rivestimento dei glomeruli renali di Malpighi (capsula di Bowman), ai tubuli contorti di 1° ordine, all'ansa di Henle e ai tubuli contorti di 2° ordine, mediante complesse modificazioni, che troveranno una descrizione adatta in altre voci; 2) da una evaginazione tubulare (l'uretere definitivo) del condotto di Wolff; da questa evaginazione deriverà, non solo l'uretere, ma anche la pelvi renale, i calici maggiori e minori, i condotti papillari e i canali collettori; 3) da un componente vascolare rappresentato dai glomeruli vascolari forniti dai rami di un'arteria che sarà la renale, ma che, in origine, è un'arteria del mesonefro, che poi fornirà anche un'arteria surrenale (la media). I glomeruli sono rivestiti dalla capsula di Bowman, costituita dall'estremità a fondo cieco dei tubuli contorti di 1° ordine. Sembra però, che, in un primo tempo, il sangue sia portato da vasi venosi provenienti dalle vene cardinali inferiori, onde si formerebbe una specie di sistema a tipo portale, i cui rami di deflusso si verrebbero nelle vene del mesonefro.

Il metanefro si origina nella cavità del bacino e in seguito risale fino alla sua sede definitiva nella regione lombare.

La lamina laterale del mesoderma, ossia quella posta lateralmente ai peduncoli dei somiti, si sdoppia in 2 lamine per un processo di fissurazione; una di esse, la lamina parietale del mesoderma, va a rivestire la superficie profonda dell'ectoderma e forma così la somatopleura; l'altra, che rappresenta la lamina viscerale del mesoderma, si accolla all'endoderma e forma la splancnopleura; alcuni AA. con la denominazione di somatopleura intendono la lamina costituita dall'ectoderma e dal foglietto parietale del mesoderma, e con quella di splancnopleura la lamina formata dall'endoderma e dal foglietto viscerale del mesoderma; altri AA., invece, con le due denominazioni intendono, rispettivamente, soltanto la lamina parietale, o la lamina viscerale del mesoderma. Per ragioni puramente descrittive ci atterremo, nel corso della trattazione, a questo secondo modo di vedere.

In seguito allo sdoppiamento della lamina laterale del mesoderma, tra i due foglietti di divisione viene a formarsi uno spazio, che costituisce la cavità primitiva del corpo, ed è denominato celoma o cavità celomatica. Poiché la somatopleura embrionale, ai confini dell'area embrionale, si mette in continuità con il foglietto mesodermico extraembrionale che riveste la superficie esterna dell'amnio (già denominato somatopleura extraembrionale) e la splancnopleura si unisce con il rivestimento mesodermico del sacco vitellino (già denominato splancnopleura extraembrionale), la cavità del celoma intraembrionale si mette in continuità con la cavità del celoma extraembrionale (già cavità della blastocisti, o blastocela, e, più tardi, cavità coriale). La cavità del celoma intraembrionale darà origine, poi, alle cavità sierose, e cioè alle cavità pleuriche, a quella pericardica e a quella peritoneale; come dipendenza di quest'ultima, nel sesso maschile, si originerà la cavità vaginale del te-

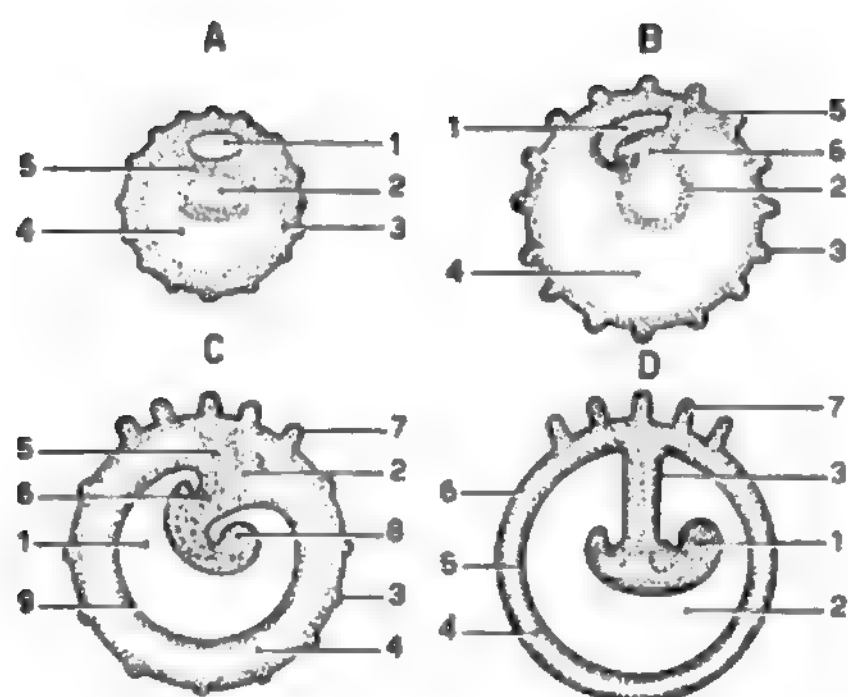


Fig. 47. Rappresentazione schematica di quattro momenti delle prime fasi dello sviluppo dell'uovo umano per spiegare la costituzione degli annessi embrionali (corion, allantoide, sacco vitellino, amnio, condotto vitellino, cordone ombelicale) e dell'abbozzo del corpo dell'embrione. A) Stadione delle due vescicole tra il 12° e il 15° giorno dello sviluppo: 1) vescicola amniotica (amnio-ectodermica); 2) vescicola vitellina (entero-vitellina); 3) corion rivestito all'interno dal mesoderma extraembrionale; 4) cavità coriale (cavità della blastocisti) contenente il magma reticolato; 5) zona dove si svilupperà l'embrione, costituita da due foglietti (stadione didermico): l'ectoderma in continuità con l'ectoderma che costituisce l'epitelio dell'amnio e l'endoderma in continuità con l'endoderma che riveste la superficie interna del sacco vitellino. B) Inizio della formazione del corpo embrionale (tra il 16° e il 20° giorno ca. dello sviluppo): 1) vescicola amniotica nella quale si osserva la comparsa dei fondi ciechi anteriore e posteriore; 2) vescicola ombelicale; 3) corion; 4) cavità coriale (già cavità della blastocisti) o celoma extraembrionale; 5) peduncolo addominale; 6) zona di comunicazione tra l'intestino e la cavità della vescicola ombelicale. C) Formazione del *chorion frondosum* e del *chorion laeve*, intorno alla IV settimana dello sviluppo: 1) cavità amniotica che si va espandendo; 2) vescicola ombelicale che, per mezzo del condotto vitellino, ormai formatosi, comunica con l'intestino; 3) *chorion laeve*; 4) cavità del celoma extraembrionale che, per l'espansione dell'amnio, va diminuendo di volume; 5) peduncolo addominale; 6) allantoide; 7) *chorion frondosum*; 8) tubercolo cefalico; 9) amnio. D) Formazione del cordone ombelicale. V settimana dello sviluppo: 1) tubercolo cefalico; 2) cavità amniotica; 3) cordone ombelicale, costituito dall'accollarsi della vescicola ombelicale e del peduncolo addominale; 4) residuo del celoma extraembrionale. Quando l'amnio con il suo rivestimento esterno mesodermico (l'interno è di derivazione ectodermica) si metterà in rapporto con il rivestimento interno, anch'esso mesodermico, del corion, la cavità del celoma extraembrionale scomparirà del tutto e tra amnio e corion il mesoderma extraembrionale, che li unisce, costituirà il tessuto interannessiale; 5) amnio costituito da 2 foglietti (da ectoderma all'interno e da mesoderma extraembrionale all'esterno); 6) corion costituito dal primitivo trofoblasto all'esterno e da mesoderma extraembrionale all'interno; 7) *chorion frondosum* costituito dai villi del polo embrionale che frattanto continuano a proliferare espandendosi. (Da Dodds, modificata).

sticolo. Il celoma extraembrionale è invece destinato a scomparire quando, in seguito all'aumento di volume della cavità amniotica, il foglietto amniotico si accollerà alla superficie interna del corion; ora, poiché, tanto la superficie esterna dell'amnio, quanto quella interna del corion, sono rivestite da mesoderma, le lamine epiteliali delle due membrane non giungeranno a contatto reciproco, ma si metteranno in rapporto mediante il suddetto mesoderma, che, differenziandosi in mesenchima, costituirà il tessuto interannessiale (fig. 47).

L'epitelio che riveste la superficie interna del celoma

intraembrionale darà origine al mesotelio di rivestimento delle cavità sierose suddette, e inoltre, in corrispondenza del pericardio, darà origine, oltreché al foglietto sieroso viscerale del pericardio stesso, ossia all'epicardio, anche al miocardio.

Dall'epitelio celomatico, alquanto lateralmente al blastema del mesonefro, si forma, da ciascun lato, un canale: il gonodotto o canale di Müller, detto anche condotto paramesonefridico. Detti canali, procedendo caudalmente, si avvicinano alla linea mediana e si fondono distalmente in un unico condotto. La parte craniale forma, sempre da ciascun lato, nella femmina, l'ovidutto, mentre la parte caudale, fusa con quella del lato opposto, dà luogo all'utero e alla vagina. Nel maschio i gonodotti o condotti di Müller vanno in regressione e restano solo dei rudimenti, quali l'idatide di Morgagni nel testicolo e l'otricolo prostatico.

Secondo alcuni AA. (Perna, Chiarugi, Ciardi-Dupré) l'otricolo prostatico deriverebbe, invece, dal seno urogenitale. Analogamente si dovrebbe ammettere che la vagina derivi dal seno urogenitale e non dai gonodotti (anche secondo gli studi di Mijsberg, Spürl, Kenpermann, Vilas ed altri). Infatti i rudimenti maschili del gonodotto o canale di Müller sono gli omologhi delle formazioni genitali femminili sopra ricordate.

In corrispondenza dell'epitelio (mesotelio) celomatico, medialmente alla plica mesonefridica, si forma da ciascun lato un ispessimento di questo epitelio, che costituisce la cosiddetta cresta genitale e che va dagli ultimi segmenti cervicali ai primi sacrali.

Detti ispessimenti costituiscono le pliche genitali dalle quali deriveranno, rispettivamente, i testicoli nel maschio e gli ovaie nella femmina. Si discute se gli elementi germinativi derivino proprio dalle cellule epiteliali, o meglio mesoteliali del celoma, ovvero se i detti elementi si differenzino già nei primi tempi dello sviluppo e vengano successivamente a portarsi in corrispondenza della parete posteriore della cavità celomatica, dando l'impressione di essersi originati *in situ*. Comunque, topograficamente, l'origine apparente delle gonadi, testicolo e ovaio, avviene in corrispondenza dell'epitelio celomatico che tappezza la parete posteriore della cavità stessa, medialmente al mesonefro, tra questa ultima formazione e l'impianto del mesentero dorsale sulla parete posteriore dell'addome.

Dall'epitelio celomatico derivano, inoltre, gli elementi che formano la porzione corticale, o sostanza corticale, della ghiandola surrenale. La porzione midollare della stessa ghiandola, invece, deriva da cellule dette feocromoblasti, le quali derivano, a loro volta, dai simpaticoblasti, ossia dagli elementi che daranno origine ai neuroni dei gangli simpatici. I feocromoblasti mostrano la caratteristica reazione cromaffine verso il V mese ca. dello sviluppo.

È opportuno ricordare che, tra il foglietto parietale del mesoderma e l'ectoderma, come pure tra la lamina viscerale del mesoderma e l'endoderma, si forma quel particolare tessuto che va sotto il nome di mesenchima. Il mesenchima è costituito da cellule stellate con prolungamenti citoplasmatici con i quali i vari elementi possono mettersi in rapporto fra loro; tra le cellule è interposta una sostanza fondamentale amorfa. Il mesenchima, originato in massima parte dal mesoderma, dà luogo alla formazione di tutti i tessuti connettivi e, almeno in grandissima parte, del tessuto muscolare liscio. Il mesenchima dà origine, infine, agli elementi del sangue e ai vasi sanguigni.

Qui occorre però distinguere due momenti: in un primo tempo, e cioè nel periodo di formazione del sacco vitellino, direttamente dal mesoderma delle pareti del sacco stesso si forma un tessuto cosiddetto angioblastico (che, peraltro, può conside-

rarsi come mesenchima specializzato) nel quale si verifica il primo apparire dei vasi e degli elementi del sangue, limitati, questi ultimi, solo agli eritroblasti embrionali, più propriamente detti megaloblasti.

Le dette formazioni appaiono, in un primo tempo, sotto forma di piccoli accumuli di elementi cellulari, indicati anche come isole del sangue. Le cellule periferiche di queste formazioni si appiattiscono e formano l'endotelio primitivo, mentre gli elementi centrali vengono ad essere circondati dall'endotelio suddetto e costituiscono, opportunamente modificati, gli eritroblasti primitivi o megaloblasti: in seguito, nell'interno delle isole, si formano dei vacuoli che si riempiono di un liquido, il plasma, che contribuisce alla mobilitazione degli eritroblasti stessi. Successivamente le cavità così formate si uniscono formando una rete di canali che sono i primi vasi sanguigni e che si metteranno poi in continuità coi vasi che si formano più tardi nell'embrione. I vasi della vescicola ombelicale costituiscono i vasi vitellini od onfalomesenterici, che danno origine alla prima circolazione detta, appunto, vitellina od onfalomesenterica. In un secondo tempo è, invece, il mesenchima stesso che completerà la formazione dei vasi, e particolarmente di quelli del corpo dell'embrione, non essendo dimostrato che l'angioblasto persista e continui nella sua attività, in quanto gli elementi che ulteriormente danno luogo alla formazione dei vasi e del sangue non si distinguono dagli elementi mesenchimatici e non vi sono dati che permettano di ritenerli derivati dal primitivo tessuto angioblastico. D'altra parte, come abbiamo detto, il tessuto angioblastico ha in sostanza l'aspetto di un mesenchima e potrebbe, pertanto, essere considerato come un mesenchima particolare. In conclusione: il primo apparire dei vasi sanguigni e del sangue ha luogo fuori del corpo dell'embrione, nell'area cosiddetta extraembrionale.

I globuli rossi primitivi così originatisi sono più grandi di quelli che si osservano nell'adulto e vengono denominati, pertanto, *megalociti*. Essi misurano ca. 10 μ di diametro. Quando possiedono ancora il nucleo costituiscono i megaloblasti, che, in analogia con quanto si verifica nell'ematopoiesi definitiva, vengono indicati, in ordine cronologico di maturazione, come: megaloblasti basofili, quando il loro citoplasma non contiene ancora emoglobina; megaloblasti policromatofili, quando incomincia ad apparire il detto pigmento; megaloblasti ortocromatici, quando hanno completato il loro quantitativo normale di emoglobina. Dai megaloblasti ortocromatici derivano i megalociti mediante la scomparsa del nucleo. Occorre aggiungere, però, che, nei primi stadi, la totalità o quasi degli elementi rossi è costituita da megaloblasti ortocromatici (De Santis).

Questo primo periodo costituisce il periodo embrionale, o anche pre-epatico, dell'ematopoiesi.

Determinazione della forma del corpo dell'embrione e ulteriore formazione degli abbozzi degli organi

Mentre si svolgono i processi sopra descritti, il corpo dell'embrione si va abbozzando e si va delimitando sempre più nettamente dall'area extraembrionale, perché, per un maggiore accrescimento della zona embrionale, in confronto alle regioni limitrofe, si produce, tutt'attorno a detta zona, un solco limitante che separa nettamente il corpo dell'embrione dall'area extraembrionale. Detto solco si rende primitivamente e maggiormente evidente in rapporto alla zona che corrisponderà all'estremità anteriore dell'embrione, ove si forma la curva cefalica e viene a delinearsi il tubercolo cefalico. Di qui il solco si estende ai lati del corpo embrionale, costituendo le pliche laterali, che, in ultimo, si congiungono in una plica, la plica caudale, all'estremità posteriore del corpo dell'embrione, in corrispondenza dell'estremità posteriore della linea primitiva. L'estremità posteriore del corpo embrionale assume quindi l'aspetto di un piccolo tubercolo che viene indicato come tubercolo caudale.

Il solco suddetto è costituito da ectoderma e dalla lamina parietale del mesoderma e viene a delimitare, non solo le estremità caudale e cefalica del corpo, ma anche le

pareti laterali, cosicché il corpo dell'embrione si rende ben evidente e ben delimitato, assumendo una forma allungata con l'estremità cefalica più sviluppata (fig. 45, A e B).

Le pliche ectomesodermiche (che alcuni indicano come somatopleura, mentre altri come somatopleura indicano solo la lamina parietale del mesoderma) convergono verso una zona della parete ventrale del corpo che è l'ombelico, detto anche ombelico cutaneo, perché segna il limite tra la superficie del corpo dell'embrione e l'amnio e pertanto, in corrispondenza di esso, l'epidermide si continua con l'epitelio amniotico. Si comprende bene come abbia luogo tale continuazione, quando si rifletta che essa si è stabilita già nel primo momento della formazione della cavità amniotica, in quanto l'ectoderma è fin dall'inizio in continuità con il rivestimento dell'amnio ed entrambi contribuiscono a formare la parete della vescicola amnio-ectodermica.

La formazione di detti solchi, i quali, in realtà, costituiscono un unico solco che gira tutt'attorno al corpo dell'embrione e lo delimita, contribuisce anche alla formazione delle pareti laterali e della parete ventrale. Infatti, in un primo momento, l'embrione è costituito da una lamina didermica (ectoderma ed endoderma) posta approssimativamente in uno stesso piano; successivamente detta lamina, dopo l'apparizione della linea primitiva, si trasforma da didermica in tridermica per la comparsa del mesoderma che deriva dalla linea primitiva. In seguito, appunto, alla formazione del solco e delle pliche, l'embrione incomincia ad assumere una forma allungata e irregolarmente cilindrica e a sollevarsi, formando una curva a convessità dorsale, che sporge verso la cavità amniotica. Le pliche suddette, convergendo tutte verso la regione ombelicale, costituiscono le pareti laterali e la parete ventrale del corpo. Questo fatto spiega anche perché alcuni organi (ad es. il cuore) si originino molto cranialmente e poi si spostino caudalmente; infatti il ripiegamento del corpo dell'embrione in corrispondenza della plica cefalica e il portarsi del fondo del solco relativo verso l'ombelico fa accrescere in senso craniocaudale la parete ventrale nella sua porzione sopraombelicale; così pure caudalmente la plica che si viene a determinare in corrispondenza del tubercolo caudale fa accrescere la parete ventrale nella sua porzione sottombelicale in senso caudocraniale, in maniera che la parete ventrale del corpo viene a costituirsi per un fenomeno di accrescimento convergente, e cioè craniocaudale in corrispondenza della regione cefalica, caudocraniale in corrispondenza della regione caudale e in senso lateromediale in corrispondenza delle regioni laterali. Il limite al quale tende detto accrescimento è, appunto, la regione ombelicale. Occorre infatti sottolineare, come è stato già detto, che anche lateralmente, per l'accartocciamento delle pareti laterali, queste si accrescono convergendo verso la linea mediana e precisamente verso la medesima zona ombelicale. Cosicché, da un certo punto di vista, si potrebbe concepire la formazione delle pareti laterali e della parete ventrale del corpo come conseguenza di un movimento di accartocciamento della primitiva lamina pianeggiante che costituisce in origine l'embrione, in modo da fare assumere a quest'ultimo una forma grossolanamente cilindrica; diciamo grossolanamente, perché il corpo dell'embrione non ha un calibro uniforme, essendo, fra l'altro, l'estremità caudale molto più esile in confronto a quella cefalica. Si comprende subito che tale punto di vista, sebbene sia utile per spiegare la formazione del corpo dell'embrione, è però molto unilaterale, poiché a tal fine concorrono, come è ovvio, anche i fenomeni di accrescimento, come vedremo oltre.

Per comprendere meglio la formazione del corpo dell'embrione occorre mettere in rilievo che l'intestino si origina dalla parte, per così dire, alta della vescicola ombelicale, ossia da quella parte che è tangente alla vescicola amniotica. Infatti il solco, del quale si è ora parlato, delimita l'ectoderma dell'embrione da quello dell'amnio.

In seguito alle osservazioni su embrioni di 8 e 9 giorni studiati da Rock e Hertig, si è rafforzato il dubbio se il rivesti-

mento della cavità amniotica, al di fuori dell'area embrionale, sia da considerare come ectoderma; comunque, esso è in diretta continuazione con l'ectoderma embrionale.

Ora, per l'accrescimento maggiore dell'area embrionale in confronto alle formazioni limitrofe (amnio e vescicola ombelicale), l'embrione stesso (come abbiamo già ricordato), mentre prima era alla stessa altezza dell'amnio circostante, si solleva e costituisce una salienza, sempre più evidente, che sporge nella cavità amniotica. Poiché la cavità amniotica, almeno allo stato delle nostre conoscenze, si origina per deiscenza, si può dire che l'embrione umano si trovi fin dal suo primo inizio contenuto nella cavità amniotica, e che, anzi, l'evoluzione della cavità amniotica abbia importanza per la delimitazione del corpo dell'embrione.

Tornando ora alla formazione dell'intestino occorre fissare l'attenzione sulle pliche di cui abbiamo parlato, che stabiliscono la continuità tra ectoderma embrionale (rivestito dalla lamina parietale del mesoderma) ed epitelio amniotico (anch'esso rivestito dal mesoderma). Dette pliche corrispondono al segmento superiore della vescicola ombelicale formando un cercine ectomesodermico che spinge innanzi a sé la parete del sacco vitellino. Si forma così un cercine endomesodermico, inscritto in quello ectomesodermico, che divide la vescicola ombelicale in due porzioni: una inferiore, che rimane a costituire la vescicola ombelicale propriamente detta, e una superiore, che costituisce l'intestino e che, per opera del solco stesso, viene inclusa nel corpo dell'embrione. Il cercine endomesodermico costituisce il cosiddetto ombelico intestinale. Successivamente la vescicola ombelicale, per il suo accollamento al peduncolo addominale, viene a subire un'ulteriore modificazione di forma, e cioè: la porzione che segue immediatamente all'ombelico intestinale a causa del detto accollamento, si restringe e si trasforma in un condotto, che è il condotto vitellino, il quale resta compreso fra gli elementi del cordone ombelicale, mentre la parte distale rimane più espansa e costituisce la vescicola ombelicale residua, che resta compresa tra amnio e corion (fig. 47). La vescicola ombelicale va incontro, poi, ad un processo di riduzione, tanto che, alla nascita, il sacco vitellino è generalmente ridotto ad un piccolo corpicciolo del diametro da 1 a 5 mm in genere, raramente di più. Il condotto vitellino va pure incontro ad un processo di riduzione, cosicché, alla nascita, è scomparso, oppure, tutt'al più, ne residuano solo alcuni rudimenti.

Da quanto si è detto risulta, quindi, che l'intestino, in un primo tempo, comunica ampiamente con la vescicola ombelicale, della quale è una dipendenza. Successivamente la comunicazione tra queste due formazioni va riducendosi e si effettua attraverso il condotto vitellino; con la scomparsa di quest'ultimo ogni comunicazione tra intestino e vescicola ombelicale viene definitivamente a cessare. È noto, però, che, abnormemente, possono residuare dei segmenti del condotto vitellino e particolarmente nel primo tratto, ossia quello che comunica con l'intestino. Questo tratto va sotto il nome di diverticolo di Meckel ed è noto in patologia per varie forme morbose alle quali può dar luogo a causa delle diverse modalità con le quali il diverticolo stesso si presenta. Il diverticolo di Meckel (v. MECKEL, DIVERTICOLO DI), quando esiste, è situato in corrispondenza dell'ileo ad una distanza variabile dalla valvola ileocecale che, in media, oscilla da 60 cm a 1 m.

Come aggiunta occorre rilevare che, oltre ad essere uno dei fattori che contribuiscono alla delimitazione dell'intestino dal resto del sacco vitellino, l'approfondirsi del solco tra membrana amniotica ed ectoderma fa sì che l'amnio venga a rivestire il complesso formato dalla vescicola om-

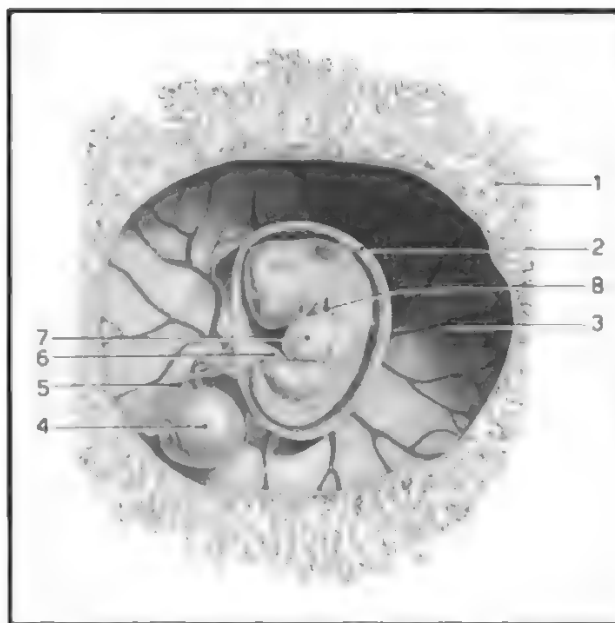


Fig. 48. Embrione umano della lunghezza di ca. 10 mm e suoi rapporti con le membrane. La vescicola coriale e la vescicola amniotica sono state aperte. 1) Corion e villi coriali; 2) amnio sezionato che lascia vedere la cavità amniotica contenente l'embrione; 3) spazio intercedente tra l'amnio e il corion (celoma extraembrionale) ancora presente; 4) vescicola ombelicale (sacco vitellino); 5) condotto vitellino od onfalomesenterico; 6) cordone ombelicale; 7) bozza cardiaca; 8) regione branchiale. (Da Hamilton e coll., ridisegnata).

belicale e dal peduncolo addominale, e cioè il cordone ombelicale (fig. 47).

In corrispondenza del cordone ombelicale, tra le pliche dell'amnio resta compresa una porzione del celoma extraembrionale, che costituisce il celoma del funicolo e che raccoglie, dapprima, la vescicola ombelicale, poi il condotto vitellino od onfalomesenterico, nonché, nei primi periodi, una parte dell'intestino. Detta porzione intestinale costituisce l'ernia ombelicale fisiologica che poi scompare in seguito alla reposizione delle anse dell'intestino in quella porzione del celoma intraembrionale che costituirà la cavità peritoneale, restando nel funicolo solo il condotto vitellino. È noto che, anche a questo riguardo, si possono originare alterazioni dello sviluppo (ernia ombelicale congenita, onfalocele, etc.) per una deficienza più o meno estesa della formazione della parete ventrale.

Con quanto sopra è detto viene spiegato come il cordone ombelicale, o funicolo ombelicale, venga ad essere rivestito totalmente dall'amnio per la fusione delle pliche amniotiche. A questo processo concorre anche l'embrione mediante una rotazione di ca. 180°, cosicché la superficie dorsale del corpo viene ad essere rivolta in senso opposto a quello originario (fig. 48).

In altri termini, considerando il processo da un punto di vista schematico, il recesso amniotico anteriore, spingendosi sempre più profondamente, e coadiuvato da un movimento analogo dei solchi laterali, si porta in senso craniocaudale producendo una ripiegatura della lamina embrionale e costituisce, in tal modo, la porzione sopra-ombelicale della parte anteriore del corpo. Successivamente si fonde, salvo che nella regione ombelicale, con il recesso amniotico posteriore che (in senso inverso ossia caudocraniale) si è portato ventralmente, producendo un'analogha ripiegatura. I recessi o solchi laterali, estendendosi medial-

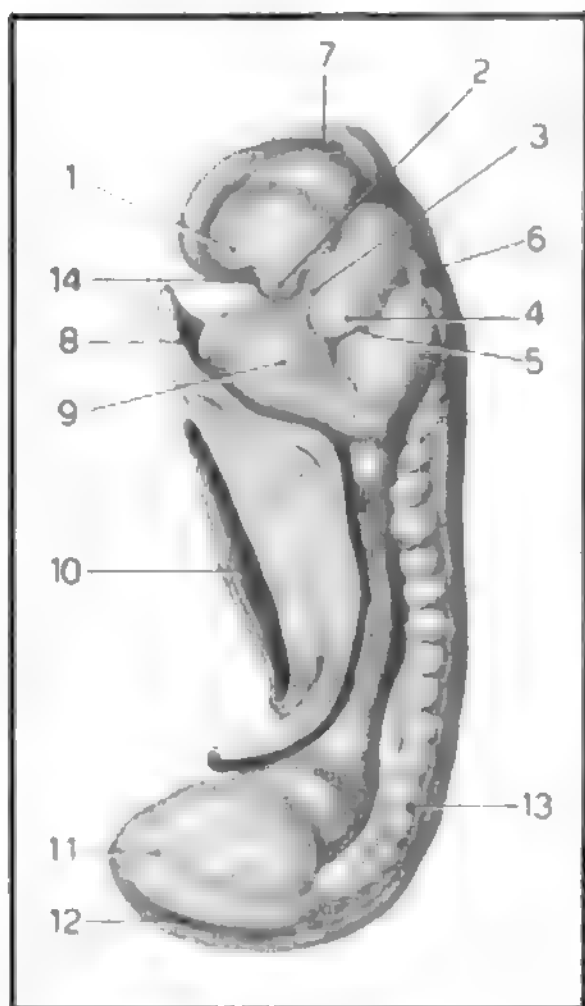


Fig. 49. Rappresentazione di un embrione umano di 14 somiti (ca. 25 giorni di età). 1) Processo mascellare originato dall'arco mandibolare; 2) 1° arco branchiale o arco mandibolare; 3) 1° solco branchiale; 4) 2° arco branchiale; 5) 2° solco branchiale; 6) vescicola otica; 7) neuroporo anteriore; 8) lembo della membrana amniotica sezionata; 9) bozza cardiaca; 10) comunicazione tra l'intestino e la vescicola ombelicale (ombelico intestinale); 11) tubercolo caudale; 12) neuroporo posteriore; 13) linea dei somiti; 14) stomodeo. (Da Hamilton e coll., *ridisegnata*).

mente, convergono reciprocamente e concorrono alla formazione delle pareti laterali e di quella ventrale del tronco. I recessi amniotici restano pertanto separati solo nella regione ombelicale dove hanno sospinto, rispettivamente, il sacco vitellino e il peduncolo addominale, contenente l'allantoide. Ora, poiché la plica amniotica è formata da ectoderma e mesoderma (somatopleura) e poiché il sacco vitellino è rivestito da endoderma e da mesoderma (splanchnopleura), anche nel cordone ombelicale, che è costituito dall'accollamento del sacco vitellino e del peduncolo addominale, resta, tra la somatopleura e la splanchnopleura, quello spazio già ricordato, che è appunto il celoma del funicolo, o recesso celomatico del funicolo, nel quale si fa strada quella parte dell'intestino che è in comunicazione con il condotto vitellino e costituisce l'ernia ombelicale fisiologica della quale è stato già detto.

Resta così meglio spiegato come il cordone ombelicale venga ad essere rivestito tutto dall'amnio e come, a livello dell'ombelico cutaneo, si abbia la continuazione tra l'epitelio dell'amnio e l'epidermide dell'embrione.

A livello dell'estremità craniale dell'intestino, che termina a fondo cieco, viene a corrispondere una fossetta di origine ectodermica il cui fondo, rivestito appunto dall'ectoderma, si mette in rapporto diretto con l'endoderma dell'intestino, senza interposizione di mesoderma, in quanto quest'ultimo viene spinto ai lati; in tal modo si forma una membrana costituita da 2 foglietti (ectoderma ed endoderma) che separa la cavità intestinale dall'esterno (figg. 46 e 49). Detta membrana ha avuto il nome di *membrana faringea*, mentre la fossetta di origine ectodermica si chiama *fossetta boccale o stomodeo*. La membrana faringea successivamente scompare, onde l'intestino si mette in comunicazione con l'esterno attraverso lo stomodeo che costituirà (in seguito ad un processo di divisione in 2 piani) la cavità boccale e le fosse nasali.

A carico del segmento craniale dell'intestino (in e., come è noto, per intestino si intende tutto il tubo digerente) si hanno altre importanti modificazioni che sono piuttosto precoci e che, pertanto, debbono essere ricordate.

In rapporto, infatti, alle pareti laterali dell'intestino sud-

detto si formano delle estroflessioni dell'endoderma che si portano verso la superficie del corpo; dette estroflessioni costituiscono le tasche branchiali. Inversamente, a livello di ciascuna tasca, si formano corrispondenti depressioni dell'ectoderma che si portano verso l'endoderma. Dette depressioni sono state indicate con il nome di solchi branchiali. Nell'uomo le tasche e i solchi sono, rispettivamente, in numero di 5 per lato. È bene, però, dire subito che, nell'uomo, la 5ª tasca e il 5° solco sono rudimentali. Dette formazioni non compaiono tutte insieme, ma si originano successivamente e ordinatamente in senso craniocaudale e vengono pertanto indicate come 1°, 2°, 3°, 4° e 5° solco branchiale e, rispettivamente, 1°, 2°, etc., tasca branchiale (figg. 46, 49, 50).

Le tasche sono dirette trasversalmente, e cioè in senso dorsoventrale, e sono tra loro parallele. La 1ª tasca è la più sviluppata, mentre le altre raggiungono uno sviluppo ciascuna progressivamente minore, procedendo sempre in senso craniocaudale. Infatti la 5ª tasca è la più piccola, tanto che, come abbiamo detto, è rudimentale ed appare come una dipendenza della 4ª.

I solchi si comportano in maniera analoga alle tasche, sia per l'epoca della comparsa, sia per lo sviluppo che raggiungono, sia, infine, per la loro direzione. Come risulta in maniera ovvia dalla descrizione, i solchi, essendo formazioni ectodermiche, si osservano dall'esterno, mentre le tasche (di origine endodermica) si mettono in evidenza dall'interno dell'intestino. Questa porzione dell'intestino è detta, perciò, branchiale o faringea.

Dato il movimento di avvicinamento reciproco tra l'ectoderma del fondo dei solchi branchiali e l'endoderma del fondo delle tasche, il mesoderma, che separava, in un primo tempo, in quella zona, l'ectoderma dall'endoderma, viene respinto cranialmente e caudalmente, cosicché, cranialmente e caudalmente a ciascun solco e alla corrispondente tasca, si forma un rilievo che decorre anch'esso parallelamente ai solchi e alle tasche. Questi rilievi sono conosciuti con il nome di archi branchiali e sono in numero di 4, perché il 5°, che dovrebbe essere situato in rapporto con il 5° solco e con la 5ª tasca, non si sviluppa. Infatti, analogamente alle tasche e ai solchi, anche gli archi sono gradualmente più piccoli procedendo in senso craniocaudale.

Data la progressiva riduzione in senso craniocaudale delle formazioni branchiali ne consegue che l'estremità ventrale di queste rimane, in quelle più caudali, sempre più distante dalla linea mediana rispetto a quelle più craniali, e pertanto si forma al disotto del 1° arco una zona di forma triangolare (con il vertice in alto e la base in basso) detta area mesobranchiale. Quest'area, che si continua caudalmente con la parete anteriore del tronco, è, a causa della curva cefalica dell'embrione, nascosta in una profonda insenatura, tra testa e torace, che è detta seno precervicale. Tale seno poi scompare per un processo di saldatura.

Il 1° arco branchiale è compreso tra lo stomodeo dal lato craniale e il 1° solco e la 1ª tasca; il 2° arco è compreso tra il 1° solco e la 1ª tasca cranialmente e il 2° solco e la 2ª tasca caudalmente, e così via.

In corrispondenza delle tasche e dei solchi l'intestino è separato dall'esterno da una membrana ectoendodermica che, talora, può, in alcuni punti, andare incontro ad un processo di atrofia, e allora si formano delle fessure branchiali, attraverso le quali l'intestino comunica direttamente con l'esterno. Tali comunicazioni sono però eccezionali nell'uomo e nei Mammiferi in genere, mentre si verificano nei bassi Vertebrati e specialmente in quelli acquatici, ove le fessure branchiali e le branchie hanno una funzione respiratoria.

Le fessure branchiali, seppure eccezionalmente presenti

nell'uomo, scompaiono più tardi, ma possono, talora, lasciare dei residui sotto forma di fistole laterali del collo o sotto forma di cisti, etc. Anche le tasche e i solchi, dopo aver dato origine ad alcune importanti formazioni, che ricorderemo più oltre, finiscono per scomparire; esse pure, talora, lasciano dei reliquati che, eventualmente, possono dar luogo a processi molteplici (fistole, cisti, tumori, etc.). Da quanto si è detto si comprende che le fistole possono essere complete o a fondo cieco; nel primo caso l'intestino (faringe) comunica con l'esterno; nel secondo caso terminano a fondo cieco o dal lato cutaneo o dal lato della faringe.

Le formazioni branchiali, come è stato detto, danno origine a parecchi organi che schematicamente indicheremo qui appresso.

Dalla 1ª tasca derivano l'orecchio medio (cassa del timpano) e la tuba di Eustachio. Dalla 2ª tasca deriva, da ciascun lato, la tonsilla palatina; dalla 3ª e dalla 4ª derivano le paratiroidi che, pertanto, sono in numero di 4, due per lato, distinte ciascuna in una superiore, o interna, e una inferiore, o esterna. È peraltro da rilevare che la superiore deriva dalla 4ª e l'inferiore dalla 3ª perché, durante l'ulteriore evoluzione, avviene che quella derivata dalla 3ª è trascinata più in basso dal movimento del timo, mentre l'altra rimane più o meno *in situ*. Dalla parete ventrale della 3ª e, secondo alcuni, anche della 4ª, deriva il timo, i cui abbozzi originari si fondono, poi, in una formazione unica: la ghiandola timica, che si porta in basso situandosi dietro lo sterno.

Degli archi branchiali meritano speciale menzione il 1° e il 2°. Il 1°, detto arco mandibolare, forma essenzialmente la mandibola e, con una sua dipendenza, il mascellare superiore; quest'ultimo concorre alla formazione del palato primitivo che divide lo stomodeo in cavità boccale e fosse nasali. Il primo arco dà origine anche al martello e all'incudine dell'orecchio medio. Il 2°, detto anche arco ioide, forma la maggior parte dell'osso ioide e dà origine alla

staffa della cassa del timpano. Per ulteriori particolari si consultino le voci relative.

Tra il 1° e il 2° arco, ossia in corrispondenza del 1° solco e, propriamente, nella porzione posteriore di questo, si formano il condotto uditivo esterno e il padiglione dell'orecchio.

Il 3° e il 4° arco branchiale sembrano concorrere alla formazione delle cartilagini della laringe.

La ghiandola tiroide deriva da una estroflessione (dotto tireoglosso) che avviene sulla linea medioventrale dell'intestino branchiale tra due formazioni della parete anteriore dell'intestino branchiale stesso, e cioè il tubercolo linguale mediano e la copula, le quali danno luogo rispettivamente al corpo e alla radice della lingua. Il dotto tireoglosso si porta caudalmente e dà origine, con la sua parte distale, alla ghiandola tiroide. Alcuni ammettono che alla formazione della tiroide concorra anche la parte ventrale della 4ª tasca branchiale e che questa parte quindi non produca sostanza timica. Questo modo di vedere spiegherebbe perché le paratiroidi superiori, originate dalla 4ª tasca, rimangano situate cranialmente rispetto a quelle derivate dalla 3ª e, pertanto, presentino dei rapporti più intimi con la tiroide, onde meritano il nome, non solo di superiori, ma anche di interne, in confronto alle altre (quelle, cioè, originate dalla 3ª tasca) che vengono dette inferiori o esterne.

Il dotto tireoglosso, nella sua parte craniale, si atrofizza, ma, talora, ne rimangono delle tracce che possono dar luogo a cisti o a tiroidi accessorie, le quali si riscontrano, quando esistano, sulla linea mediana.

L'apparato respiratorio si origina pure come una estroflessione dell'intestino branchiale, che ha luogo, in forma di doccia, dalla linea mediana della parete anteriore dell'intestino. Essa poi si chiuderà dando luogo al condotto laringotracheale, il quale si situa tra il dotto tireoglosso e l'intestino e, caudalmente, si divide in 2 diverticoli, destro e sinistro, che sono il primo abbozzo dei due bronchi principali e dei due polmoni relativi.

Dall'intestino o, secondo i più, dal fondo dello stomodeo, e precisamente dalla sua parete dorsale, si origina un diverticolo che, sotto il nome di tasca di Rathke, si porta sotto il diencefalo e formerà l'ipofisi ghiandolare (preipofisi o adenoipofisi), ossia il lobo anteriore dell'ipofisi; detto lobo si mette in rapporto, posteriormente, con un diverticolo proveniente dal diencefalo, il quale ultimo, situato subito dietro al primo, costituirà il lobo posteriore dell'ipofisi, detto anche lobo nervoso o neuroipofisi. Mentre il lobo posteriore rimane unito al diencefalo mediante il diverticolo dal quale si è originato, e che costituisce il cosiddetto peduncolo ipofisario, la comunicazione, invece, tra ipofisi anteriore e stomodeo, ossia la tasca di Rathke, va incontro a processi di regressione e scompare. Ne restano solo alcuni elementi nella parte iniziale, che costituiscono l'ipofisi faringea; abnormemente possono rimanere altri residui della tasca di Rathke e dare origine ad ipofisi accessorie, quali quella intracranica e quella intraossea.

Ancora a proposito dell'ipofisi occorre aggiungere che, alla porzione di questa ghiandola a secrezione interna posta tra il lobo anteriore e quello posteriore o, per meglio intenderci, alla zona posteriore del lobo anteriore, che presenta alcune differenze strutturali in confronto al resto del lobo anteriore, viene da alcuni attribuita una diversa origine: e cioè si ritiene che essa derivi da un'altra estroflessione, detta tasca di Sessel, proveniente dall'intestino branchiale, subito dietro la membrana faringea. Questa porzione costituisce il cosiddetto lobo intermedio. L'esistenza della tasca di Sessel è però molto incerta e le ultime ricerche sull'argomento tendono ad escluderne la presenza.

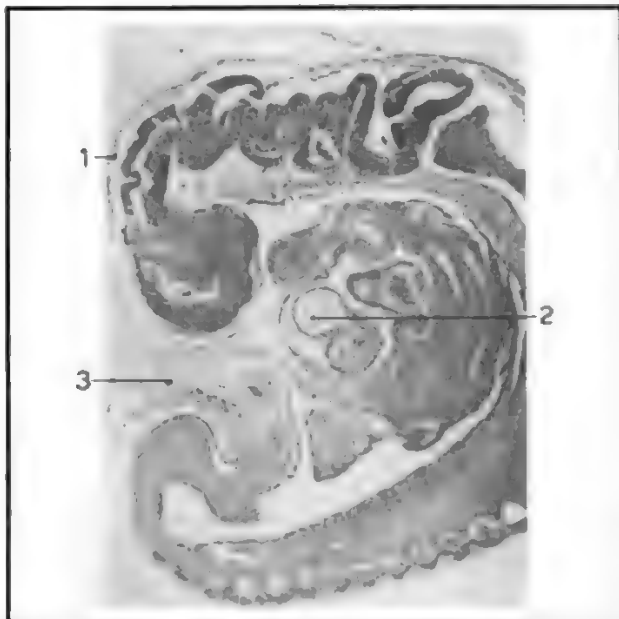


Fig. 50. Sezione sagittale di un embrione umano della lunghezza di 4 mm ca. 1) Estremità craniale; 2) cuore; 3) peduncolo addominale, nel quale si riscontrano alcuni vasi che costituiscono in un primo tempo i vasi allantoidei e successivamente i vasi ombelicali. (Originale dell'A.).

Passando ora all'estremità caudale del tronco, ricordiamo che la regione della vescicola ombelicale dalla quale si origina l'allantoide è quella che darà origine alla parte posteriore dell'intestino e precisamente a quella porzione che avrà il nome di cloaca.

La cloaca rappresenta, infatti, la porzione alquanto dilatata del tratto posteriore dell'intestino primitivo. In corrispondenza della sua porzione ultima si forma, a carico dell'ectoderma, una fossetta la quale, con il suo fondo, viene a mettersi in rapporto con l'endoderma che tappezza la cloaca; si forma così una membrana costituita dall'ectoderma del fondo della fossetta e dall'endoderma della cloaca, membrana che ha ricevuto il nome di membrana cloacale, mentre la fossetta ha avuto il nome di fossetta anale o proctodeo.

La membrana cloacale si forma in corrispondenza del tratto affatto posteriore della linea primitiva, anzi, secondo alcuni, addirittura posteriormente a questa. A causa dell'incurvamento dell'embrione e della formazione della plica caudale, la zona dove si origina detta membrana si riflette verso il lato ventrale, cosicché la membrana stessa viene ad occupare la regione del corpo corrispondente alla futura regione perineale, e pertanto il margine anteriore della membrana stessa, in rapporto con la linea primitiva, diverrà dorsale mentre quello posteriore diverrà ventrale. Il tubercolo caudale che deriva dalla linea primitiva, subito cranialmente al primitivo margine anteriore della membrana cloacale, verrà a trovarsi dorsalmente rispetto alla membrana cloacale.

Successivamente la cloaca si divide in 2 porzioni, una ventrale e una dorsale, per opera di un sepimento che si dispone in un piano frontale: lo sperone perineale o di Wolff. La porzione ventrale della cloaca costituirà il canale urogenitale e rimarrà in continuazione con l'allantoide, mentre la parte posteriore costituirà l'intestino retto; anche la membrana resterà divisa in una porzione anteriore, o membrana urogenitale, ed in una posteriore che sarà la membrana anale. Quest'ultima, in seguito, si atrofizzerà, analogamente a quanto avviene a carico di quella faringea, e così l'intestino retto si aprirà all'esterno. È importante ricordare tali processi per comprendere l'origine di alcune malformazioni di questa regione per un'alterazione dei processi normali dello sviluppo, come, ad es., l'ano imperforato, in conseguenza di un mancato riassorbimento della membrana anale, l'atresia rettale e così via.

In seguito alla formazione della parete ventrale e delle pareti laterali l'intestino va sempre più differenziandosi dalla vescicola ombelicale. Infatti, al tempo del primo abbozzo intestinale, si osservano: una porzione intermedia dell'intestino, foggata a doccia e comunicante ampiamente con la vescicola ombelicale, e due porzioni, una craniale e una caudale (già di forma tubulare a seguito dell'iniziata formazione delle pareti laterali e ventrale del corpo) costituenti il recesso anteriore e il recesso posteriore dell'intestino. Il recesso, o tratto anteriore, darà essenzialmente origine alla faringe e all'esofago.

La porzione intermedia, con il restringersi progressivo della comunicazione della vescicola ombelicale, diviene anch'essa tubulare e costituirà la cosiddetta ansa ombelicale. Questa ansa va incontro ad un processo di rotazione, detto appunto rotazione dell'ansa ombelicale, e ad un progressivo accrescimento in lunghezza. La rotazione ha come perno il condotto vitellino; la porzione dell'ansa posta cranialmente all'origine del condotto vitellino darà origine allo stomaco e a quasi tutto il tenue, mentre la porzione posta caudalmente alla suddetta origine darà luogo alla formazione dell'ultima parte del tenue, al cieco e al colon ascendente e trasverso. Il recesso posteriore

costituisce l'intestino terminale (che formerà, infine, il colon discendente, quello ileopelvico e, con la sua porzione cloacale, l'intestino retto). Dalla porzione duodenale dell'intestino si origineranno, sotto forma di diverticoli endodermici, il fegato e il pancreas. Il fegato si metterà in rapporto con il setto trasverso, che è una formazione mesenchimatica proveniente dalle pareti anteriore e laterale dell'addome e contenente le vene vitelline. Dal setto trasverso deriverà la parte anteriore del diaframma.

Abbiamo già parlato dei possibili residui del condotto vitellino, che di regola scompare del tutto. Oltre al diverticolo di Meckel, talora si hanno dei tratti residui del condotto vitellino, parzialmente o totalmente fibrosi, che possono giungere, in alcuni casi, fino all'ombelico. Queste malformazioni (diverticolo di Meckel, etc.) sono interessanti per il medico, oltre che dal punto di vista embriologico, soprattutto dal punto di vista chirurgico, onde si rimanda il lettore alla voce **INTESTINO TENUE E CRASSO**.

Il canale urogenitale, che rappresenta la porzione anteriore, o meglio ventrale della cloaca, darà origine alla vescica urinaria, la cui cavità, pertanto, in un primo tempo rimane in continuità con quella dell'allantoide. In seguito, per l'atrofia dell'allantoide, tale comunicazione si oblitera e la porzione intraembrionale dell'allantoide formerà l'uraco o legamento ombelico-vescicale mediano. La porzione distale del canale urogenitale dà origine all'uretra primitiva e al seno urogenitale. Quest'ultimo è in rapporto con la membrana urogenitale della quale abbiamo parlato sopra.

L'uretra primitiva costituirà nella femmina l'uretra definitiva, mentre, nel maschio, rappresenterà solo la porzione iniziale della stessa, e cioè una parte dell'uretra prostatica fino allo sbocco dei canali eiaculatori. In corrispondenza della terminazione dell'uretra primitiva, ossia nel punto ove questa si continua con il seno urogenitale, si riscontra lo sbocco delle vie genitali, costituite nel maschio dai condotti eiaculatori, e nella femmina dal canale vaginale. Il seno urogenitale forma nel maschio la parte restante (e pertanto la maggiore) dell'uretra, mettendosi in rapporto ed espandendosi in un accumulo di cellule appartenenti alla membrana urogenitale, mentre nella femmina costituisce il vestibolo della vagina, che si mette in comunicazione con l'esterno dopo usura di un tratto della membrana urogenitale stessa.

Tra lo sbocco delle vie genitourinarie e dell'intestino retto si forma il perineo primitivo, che dagli AA. più antichi si riteneva fosse originato dall'unione del setto perineale, o sperone perineale di Wolff, con la membrana cloacale, mentre alcuni AA. più recenti ritengono che il perineo primitivo sia costituito solo dallo sperone di Wolff, in quanto, secondo questi AA., tutta la membrana cloacale va distrutta. Il perineo primitivo sarebbe così formato dallo sperone di Wolff, il quale consta di un tessuto mesenchimatico rivestito di endoderma; sarebbe appunto detto endoderma che si affaccerebbe al piano perineale, dopo la scomparsa della membrana cloacale.

Alcuni AA. di grande autorità come, fra gli altri, il Chiarugi, hanno accolto con un certo favore questa veduta la quale ha ricevuto appoggio da alcune recenti ricerche di Ronzoni. Saranno però utili ulteriori studi, prima che essa possa essere sicuramente confermata.

Mesenchima. Il mesenchima, che ha origine in gran parte dal mesoderma, è un tessuto costituito essenzialmente da elementi cellulari di forma stellata, immersi in una sostanza fondamentale intercellulare amorfa e situati a varia distanza l'uno dall'altro. Gli elementi cellulari sono provvisti di prolungamenti citoplasmatici mediante i quali possono mettersi in rapporto reciproco. A seconda della distanza maggiore o minore interposta fra gli elementi cel-

lulari si hanno mesenchimi lassi e mesenchimi densi. Il mesenchima è considerato da molti come un quarto tessuto embrionale. In alcune regioni il mesenchima è preceduto da un tessuto acellulare detto mesostroma, ad es. nel corpo vitreo (Virno).

Comunque, il mesenchima si estende, sia tra l'ectoderma e il mesoderma, sia tra l'endoderma e il mesoderma, venendo così a trovarsi interposto tra gli abbozzi dei vari organi alla cui formazione esso prende parte quasi senza eccezione, dando origine a tutti i tessuti connettivi e al tessuto muscolare liscio.

Per citare un esempio, quella parte di mesenchima che viene a trovarsi nella parete dell'intestino tra l'endoderma e il foglietto splancopleurico, che riveste in un primo tempo da solo l'endoderma, dà origine a tutte le formazioni connettivali e muscolari della parete dell'intestino, cosicché, in definitiva, l'endoderma costituisce soltanto l'epitelio della mucosa, mentre il mesenchima costituisce i seguenti strati: la tonaca propria della mucosa, la sottomucosa, le tonache muscolari e lo strato sottosieroso; l'epitelio, meglio detto mesotelio, della sierosa è costituito direttamente dal mesoderma che, sotto forma di splancopleura, ha tappezzato il primitivo endoderma. Se riflettiamo poi che anche il mesenchima è un derivato mesodermico, possiamo concludere che, ad eccezione dell'epitelio della mucosa, originato dall'endoderma, tutto il resto della parete intestinale è un derivato diretto o indiretto del mesoderma.

Condizioni analoghe si verificano in quasi tutti gli altri organi; il mesenchima, pertanto, da un punto di vista quantitativo, è il tessuto di gran lunga più rappresentato nell'organismo. A questo punto occorre mettere in rilievo che non esistono, si può dire, organi derivati da un solo foglietto, eccettuate alcune formazioni di origine esclusivamente mesenchimatica.

Dal mesenchima deriva pure gran parte dell'apparato vascolare; anzi, se si considera che l'angioblasto, dal quale deriva pure una parte dei vasi, e cioè quelli extraembrionali (nelle pareti del sacco vitellino, etc.), ha origine comune con il mesenchima ed è molto simile a questo, si può dire che tutto l'apparato vascolare abbia origine mesenchimatica.

Lo sviluppo del cuore ha luogo per opera di due formazioni costituite ciascuna da un accumulo cellulare e situate una a destra e una a sinistra nella parete ventrale della porzione cervicale del tronco fra la splancopleura e l'endoderma; tali accumuli si scavano all'interno, onde, più tardi, essi presentano una cavità. Gli elementi che costituivano detti accumuli, delimitano ora una cavità e si presentano appiattiti; essi formano l'endotelio, o meglio l'endocardio; dette cavità di forma longitudinale costituiscono due tubuli, che poi si avvicinano sulla linea mediana e si fondono in un'unica cavità che è, appunto, il cuore (fig. 50). Il rivestimento mesodermico costituirà tanto la muscolatura del cuore (miocardio), quanto il rivestimento sieroso viscerale (epicardio), ed è chiamato anche con il nome di lamina o mantello mioepicardico. La porzione di celoma che viene così a comprendere il cuore costituirà la cavità pericardica. Detta cavità è delimitata da una lamina mesodermica parietale, il pericardio sieroso parietale, che è rivestito, all'esterno, da una lamina fibrosa (pericardio fibroso); il pericardio sieroso parietale resta poi in continuità con la lamina mesodermica viscerale sopra ricordata, e cioè con l'epicardio.

Dopo la fusione dei due primitivi tubi cardiaci in un'unica formazione che è, appunto, il cuore primitivo, si riscontrano in questo, andando in senso caudocraniale, 3 segmenti che sono: il seno venoso, nel quale sboccano i dotti

venosi di Cuvier, l'atrio, il ventricolo, il bulbo e il tronco arterioso. (Per la descrizione del successivo sviluppo del cuore v. CUORE).

I vasi si originano in maniera analoga, salvo che essi si scavano direttamente nel mesenchima e non sono in rapporto con la cavità celomatica, eccezione fatta per i tratti iniziali delle arterie aorta e polmonare e per i segmenti terminali delle vene cave, superiore ed inferiore. Questi vasi si originano, però, più tardi, e pertanto v. CIRCOLATORIO APPARATO; CUORE; VENE.

Dati i suddetti rapporti del mesenchima con i vasi, si comprende come il tessuto connettivo, originato dal mesenchima, sia il veicolo dei vasi e come questi penetrino negli organi sempre per mezzo del connettivo.

Il mesenchima dà origine anche ai vasi linfatici, ai linfonodi, alla milza e, in breve, a tutte le formazioni linfatiche.

Lo scheletro è anche esso in totalità un derivato del mesenchima; la colonna vertebrale si origina dagli sclerotomi, mentre lo scheletro degli arti deriva direttamente dal mesenchima che occupa l'interno degli abbozzi relativi (v. ARTO).

Lo scheletro del cranio deriva dal mesenchima che si forma attorno all'estremità anteriore o craniale del tubo neurale, ossia attorno a quella parte del tubo neurale che darà luogo all'encefalo; esso costituisce il neurocranio. Lo scheletro della faccia (splancocranio) deriva, invece, dal mesenchima, originato, a sua volta, dal mesoderma degli archi branchiali. È noto che il mesenchima, salvo alcune zone ristrette (volta del cranio), dà luogo dapprima ad un blastema cartilagineo, poi a cartilagine, che, infine, è sostituita da osso. Nella volta del cranio il tessuto osseo si forma direttamente dal mesenchima (v. CRANIO).

Bibliografia

- Andreassi G., *C. R. Ass. Anatomistes*, 1947, 50, 6.
 Andreassi G., *Riv. Biol.*, 1949, 41, 227.
 Andreassi G., *Recenti ricerche e interpretazioni sulle prime fasi di sviluppo dell'uovo umano*, 1950, Simonelli, Perugia.
 Andreassi G., *C. R. Ass. Anatomistes*, 1951, 54.
 Chiarugi G., *Monit. Zool. Ital.*, 1933, 44.
 Chiarugi G., *Trattato di embriologia*, III, 1935, Soc. Ed. Libreria, Milano.
 Gerard P., *Arch. Biol. (Paris)*, 1932, 43, 93.
 Grosser O., *Frühentwicklung, Eihautbildung und Placentation des Menschen*, 1927, Bergmann, München.
 Hamilton W. J., *J. Anat.*, 1944, 78, 1.
 Hamilton W. J., Boyd J. D., Mossman H. W., *Human Embryology*, 1962, 3 ed., Heffer, Cambridge.
 Hertig A. T., Rock J. D., *Anat. Rec.*, 1945, 91.
 Hertig A. T., Rock J. D., *Anat. Rec.*, 1946, 94, 469.
 Heuser C. G., *Contrib. Embryol.*, 1941, 28.
 Heuser C. G., Streeter G. L., *Contrib. Embryol.*, 1941, 29, 15.
 Hill J. P., *Phil. Trans. Roy. Soc. London (Biol.)*, 221, 45.
 Langman J., *Medical Embryology*, 1969, 2 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
 Lewis W. H., Hartman C. G., *Contrib. Embryol.*, 1933, 24.
 Miller J. W., *Berlin. Klin. Wschr.*, 1913, 19.
 Peters H., *Arch. Gynäk.*, 1899, Deuticke, Leipzig.
 Rock J., Hertig A. T., *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1942, 44, 973.
 Ronzoni P., *Ric. Morfol.*, 1962/63, 28.
 Starck D., *Ergebn. Anat. Entwicklungsgesch.*, 1956, 35, 133.
 Stieve H., *Z. Mikr. Anat. Forsch.*, 1926, 7, 295.
 Stieve H., *Z. Mikr. Anat. Forsch.*, 1936, 40, 281.
 Strauss F., *Rev. Suisse Zool.*, 1945, 52, 213.
 Streeter G. L., *Contrib. Embryol. (Memorial to Mall)*, 1920, 2.
 Streeter G. L., *Carnegie Inst. Washington (Year Book)*, 1938, 37.
 Streeter G. L., *Carnegie Inst. Washington (Cooperation to Research)*, 1938, 501.
 Virno V., *Ric. Morfol.*, 1933, 13.
 Vogt W., *Roux Arch.*, 1925, 106, 342.
 Wislocki G. B., *Contrib. Embryol.*, 1938, 27, 1.

GIACOMO ANDREASSI

EMBRIOMA: v. TERATOMA.

EMBRIOPATIE E FETOPATIE

F. embryopathies et foetopathies. - 1. embryopathies and foetopathies. - T. Embryopathien und Foetopathien. - S. embryopatias e fetopatias.

Generalità

Le embriopatie [e.] e le fetopatie [f.] sono i processi morbosi che colpiscono il prodotto del concepimento durante la vita endouterina, dalle primissime fasi del suo sviluppo fino a termine di gravidanza e in travaglio di parto (v. anche: EMBRIOFETORIA).

Prima di esaminare i vari fattori di patologia prenatale e intranatale occorre ricordare alcune fondamentali nozioni di fisiopatologia embriofetale la cui conoscenza è indispensabile per meglio comprendere la patogenesi delle varie lesioni che possono insorgere a carico del prodotto del concepimento.

L'insorgenza di un danno embriofetale è in diretto rapporto con il periodo della gravidanza in cui viene colpito il nuovo essere in via di sviluppo e pertanto con le sue possibilità di reazione, con l'intensità patogena e la natura stessa dell'agente morboso che può essere dotato a volte di una certa specificità tissutale.

È ormai acquisito che la sensibilità del prodotto del concepimento all'azione delle varie *noxae* patogene è di grado diverso a seconda delle varie fasi di sviluppo. Estremamente elevata nelle prime settimane della vita endouterina e precisamente nel periodo della blastogenesi prima e della differenziazione e formazione dei vari organi poi (I trimestre), si riduce gradualmente con il progredire della gravidanza e cioè nel periodo di accrescimento e di perfezionamento degli organi stessi (II-III trimestre).

Il periodo della *blastogenesi* (processo di segmentazione e differenziazione dei tre foglietti germinativi) corrisponde ad uno stadio importante di vulnerabilità. Fattori nocivi di notevole intensità distruggono la blastocisti. Se l'azione patogena non è però troppo intensa ed è limitata, lo sviluppo successivo dell'uovo a volte si può ancora attuare senza danni sensibili; i blastomeri infatti possiedono ancora la loro totipotenzialità iniziale e possono riparare o rimpiazzare gli elementi distrutti, non verificandosi quindi alcuna malconformazione.

Nel periodo *embrionale*, poi, il prodotto del concepimento passa attraverso una rapida attività morfogenetica e pertanto intensamente anabolica che ha lo scopo di formare la maggior parte dei suoi organi (organogenesi): è questo il periodo di massima sensibilità teratogena (periodi critici embrionali).

Poiché l'organogenesi non è simultanea, ma i diversi organi hanno un periodo evolutivo differente, ne consegue che ogni organo ha un suo periodo di sensibilità teratogena massima e a seconda dello stadio evolutivo in cui lo stimolo nocivo agisce, si determinerà un tipo particolare di malconformazione (orario embriopatico).

Così se lo stimolo patogeno colpisce l'embrione dalla IV all'VIII settimana, può causare alterazioni a carico dell'apparato oculare (anoftalmia, microftalmia, coloboma cataratta, etc.); o degli arti (focomelia, emimelia, ectromelia, peromelia, etc.); se lo colpisce dalla V alla X settimana, può causare alterazioni a carico dell'apparato cardiovascolare (malformazioni cardiache, anomalie di inserzione dei grossi vasi, etc.); se dalla VII alla X settimana, le alterazioni saranno a carico dell'apparato cocleare e vestibolare (sordità). Occorre inoltre ricordare che mentre per alcuni organi la formazione e la maturazione funzionale è più precoce e si conclude prima della fine dell'organogenesi (ad es. cuore, arti), per altri è più lenta

e si prolunga nel periodo fetale (ad es. S.N.C., apparato genitale, etc.).

Pertanto, se dal punto di vista strettamente anatomico il limite fra periodo embrionale e periodo fetale è segnato dall'inizio della circolazione placentare, dal punto di vista biologico tale limite è certamente meno definito. Si può ritenere che il momento più significativo per separare i due periodi della vita endouterina sia quello (XV-XVIII settimana) in cui l'organismo comincia a reagire agli stimoli patogeni in modo analogo a quanto avverrà nel periodo postnatale (prime reazioni infiammatorie, comparsa delle prime immunoglobuline autoctone, etc.).

Esiste pertanto un periodo che si può definire di transizione, in cui possono insorgere, con una frequenza assai bassa, malformazioni di scarso rilievo e limitate a pochi organi.

Nel periodo *fetale* il rischio di danni a carico del prodotto del concepimento esiste ancora, pur diminuendo con il progredire della gestazione. Le f. sono responsabili, oltre che di morte endouterina, di lesioni dei tessuti e/o anomalie funzionali di qualche organo o sistema, raffigurabili, sotto certi aspetti, in postumi di una vera e propria malattia (infettiva, endocrino-metabolica, etc.) superata dal feto. Inoltre, siccome nel periodo fetale si assiste al perfezionamento e ad un semplice accrescimento dei singoli organi e delle varie parti ormai definitivamente conformate, eventuali f. possono essere rappresentate da puri difetti di accrescimento o di posizione (micromelia, microcefalia, microsomia fetale, etc.) in rapporto a cause di varia natura (infettive, tossiche, meccaniche, etc.).

Le f. che insorgono in travaglio di parto possono essere di natura traumatica (parto strumentale, rivolgimento, estrazione podalica, etc.), infettiva (infezioni intranatali), tossica (analgesia, anestesia, medicinali, etc.) e si associano costantemente con uno stato di sofferenza più o meno grave alla nascita.

Etiologia

Le più recenti acquisizioni in campo biologico, genetico, immunologico, endocrinologico e ginecologico in particolare, ci permettono di ricondurre il vasto capitolo della patologia embriofetale ad una serie di fattori quanto mai complessi, eterogenei e non sempre ben definibili.

Tali fattori di *patologia prenatale e intranatale* possono, a nostro avviso, essere schematicamente distinti in due grandi gruppi e precisamente il gruppo dei *fattori progenetici* e quello dei *fattori metagenetici*.

Fattori progenetici

Sono rappresentati da genopatie o disgenesie che possono essere di origine ereditaria o paraereditaria.

1. *Fattori progenetici ereditari o genetici.* - Sono indubbiamente importante causa di quadri morbosi anche se non sempre facilmente ravvisabili. In questi casi si tratta di una genopatia ereditaria, di un difetto proprio di uno dei due gameti la cui unione è indispensabile per la formazione dello zigote. Nell'individuo colpito il gene per il carattere normale è sostituito da un allelomorfo per il carattere patologico. Quando esiste una vera deficienza genica, così che alla cromatina dei cromosomi dell'ovocita e dello spermatozoo, vettori dei caratteri ereditari, manca un costituente, un gene corrispondente a qualche carattere somatico dell'individuo, in genere si determinano alterazioni talmente profonde da impedire lo sviluppo dell'uovo. Il fenomeno si confonde allora con quello dei geni letali.

Un'anomalia del gene sarà comunque oltremodo aggravata quando venga a sommarsi con altra analoga etero-

sessuale; il che spiega la maggior frequenza e gravità in casi di consanguineità.

I quadri morbosi risultano trasmissibili secondo le leggi mendeliane. Per molti di essi però tale tipo di trasmissione non è facilmente dimostrabile. Si parla pertanto di affezioni *autosomiche ereditarie dominanti* (polidattilia, sindattilia, cataratta congenita, ectopia del cristallino, distrofia miotonica, neurofibromatosi, teleangectasia emorragica con epatosplenomegalia di Rendu-Osler, etc.), *recessive* (microcefalia, anencefalia, lussazione dell'anca, albinismo, idiozie amaurotiche, ittiosi congenita, *xeroderma pigmentosum*, etc.), *intermedie* (alcune forme di ipoacusia, etc.) e di affezioni *eterocromosomiche o legate al sesso*. Tra queste sono diagnostiche quelle trasmesse dalla femmina (eterozigote, fenotipicamente sana) e manifestantisi clinicamente nei maschi, come l'emofilia, il daltonismo, l'emeralopia, l'atrofia ottica, il nistagmo congenito. Sono oloandriche quelle che si trasmettono dal padre ai figli maschi tramite un gene posto nel cromosoma Y (ad es. zigodattilia).

2. *Fattori progenetici paraereditari o gametici*. - Si identificano prevalentemente in anomalie dell'ovocita e dello spermatozoo inerenti alla costituzione dei genitori o da questi acquisite (mutazioni primitive o secondarie) le quali esplicano la loro influenza prima e nel momento della fecondazione (anomala combinazione dei cromosomi).

Per quanto riguarda l'ovulo si ritiene che la presenza di più vescicole germinative rappresenti un'anomalia teratogena; inoltre avrebbe anche importanza il momento in cui l'ovulo viene fecondato. È noto infatti che la cellula sessuale femminile perde progressivamente la sua capacità alla fecondazione dopo aver abbandonato l'ovaio e nel giro di 24 h diventa inadatta alla riproduzione per probabili fenomeni degenerativi nucleari. Orbene se le cellule riproduttive fecondate in questo stadio non muoiono prima, si sviluppano feti malformati (Lesinski).

A proposito dell'attività degli spermatozoi anormali (deviazione nella forma e nel volume, presenza di più teste, etc.) numerosi studi sperimentali dimostrano la loro possibilità di fecondazione con un'influenza dannosa sul prodotto del concepimento. Inoltre, non solo le anomalie evidenziabili dello spermatozoo, ma anche un'alterazione invisibile sarebbe in grado, senza inibire la sua proprietà fecondante, di modificare le proprietà evolutive dell'uovo fino a renderne impossibile lo sviluppo, dare luogo ad aborti o parti prematuri, causare malformazioni fetali.

Quale fattore biologico di un certo valore, sia esso pre-disponente o associato, è da rammentare l'età dei genitori, e in particolare quella della madre. La sua estrema giovinezza e soprattutto la sua età avanzata comporterebbero dei rischi specifici di embriofetopatie. Nelle donne anziane, infatti, insorgono squilibri endocrino-metabolici con lente modificazioni delle funzioni e della morfologia delle ghiandole sessuali, e s'instaura una vera e propria debolezza ovocitaria (Stieve). Nelle cellule sessuali di queste donne è più facile pertanto che compaiano disturbi della disgiunzione dei cromosomi e aumento delle mutazioni genetiche.

Occorre sottolineare infatti il ruolo importante delle anomalie cromosomiche nell'etiopatogenesi delle embriofetopatie, ormai definitivamente dimostrato dalle indagini di citogenetica effettuate negli ultimi anni.

Le anomalie cromosomiche possono essere suddivise, secondo C. E. Ford, in tre gruppi. Il primo comprende le *anomalie del numero dei cromosomi sessuali o eterocromosomi*. Fanno parte di questo gruppo la sindrome di Klinefelter, che è un'anomalia cromosomica in eccesso: 47 cromosomi di cui 44 autosomi e 3 eterocromosomi

XXY (Jacobs e Strong; Ford, Polani, Briggs e Bishop), e la sindrome di Turner, anomalia cromosomica in difetto: 45 cromosomi di cui 44 autosomi e un eterocromosoma XO (Ford e coll.; Book, Fraccaro e Lindstein). V. anche: GONADICHE DISGENESIE.

Nel secondo gruppo rientrano le *anomalie del numero degli autosomi*. Sono rappresentate dalle trisomie primarie, che possono in teoria essere 22. Esempio classico è la sindrome di Down (mongolismo; v. DOWN, SINDROME DI), considerata oggi come «un'anomalia trisomica 21» con un totale di 47 cromosomi di cui 45 autosomi e 2 eterocromosomi (Lejeune e coll.; Turpin e coll.; Fraccaro e coll.). Sono ancora da ricordare la trisomia 17-18 (bambini ipotrofici con malformazioni del cranio, del cuore, dei reni, delle dita) (Edwards e coll.), la trisomia 13-15 (cardiopatia congenita, microcefalia, anomalie cerebrali, coloboma, cheilognatoschisi, difetti del cuoio capelluto, malformazioni delle estremità) (Patau e coll.).

Il terzo gruppo infine è rappresentato dalle *anomalie strutturali* che possono essere alterazioni interessanti uno solo (inversioni, duplicazioni, delezione) o due cromosomi (traslocazioni), da cui origina un nuovo elemento che non esiste nel cariotipo umano normale (Lejeune). Esempio di anomalia strutturale autosomica è la polidispndilia, costituita da una grave distrofia vertebrale cervico-dorsolombare, e da ritardo dello sviluppo psichico (Turpin e Lejeune). Altro esempio è la malattia del *cri du chat*, che è una delezione incompleta del braccio corto del cromosoma 5 (46, XY, 5) (Lejeune e coll.).

Occorre inoltre ricordare le *anomalie complesse* che sono determinate dalla contemporanea presenza di anomalie numeriche strutturali nello stesso soggetto. Un esempio è dato dal tipo mongoloide con sindrome di Klinefelter e 48 cromosomi, nel quale sono presenti l'anomalia XXY e la trisomia 21.

Fattori metagenetici

Dipendono dall'ambiente che circonda il nuovo essere in via di sviluppo. Si possono suddividere, a seconda della loro natura, in endogeni ed esogeni. Per dimostrare la vastità dell'argomento da trattare, che investe, si può dire, tutta la patologia materna pre-gravidica e per-gravidica, riteniamo utile ricordarli dapprima schematicamente. Non essendo possibile considerare ogni singola voce, esamineremo poi i fattori più importanti di danno embrio-fetale.

1. Fattori esogeni.

a) *Fattori infettivi*. - Fra questi prevalgono in linea assoluta le *virosi*, che sono generalmente causa di e.: rosolia, morbillo, varicella, vaiolo, parotite, *herpes simplex*, *herpes zoster*, epatite virale, malattia da inclusione citomegalica, encefalite letargica, coxsackie, dengue, psittacosi, rickettsiosi, febbre Q, influenza, poliomielite. Fra le *infezioni batteriche* (sepsi strepto- e stafilococciche, scarlattina, polmonite, meningite, carbonchio, tetano, difterite, pertosse, lebbra, tifo, colera, brucellosi, febbre ricorrente, peste, tularemia, framboesia, leptospirosi, tubercolosi) la listeriosi e la lue (fig. 1) sono invece più frequentemente causa di f., come la toxoplasmosi tra le *infezioni da protozoi* (malaria, tripanosomiasi).

Nelle *infezioni intranatali* entrano in gioco sia i germi potenzialmente patogeni della flora microbica ospite abituale della vagina (autoinfezione) che quelli decisamente patogeni introdotti nel canale genitale dall'esterno (eteroinfezione). Questi germi raggiungono il feto per via ascendente in caso di rottura prematura delle membrane, e meno spesso anche a membrane integre (infezione amniotica). In presenza di processi infettivi cervicali e vulvo-

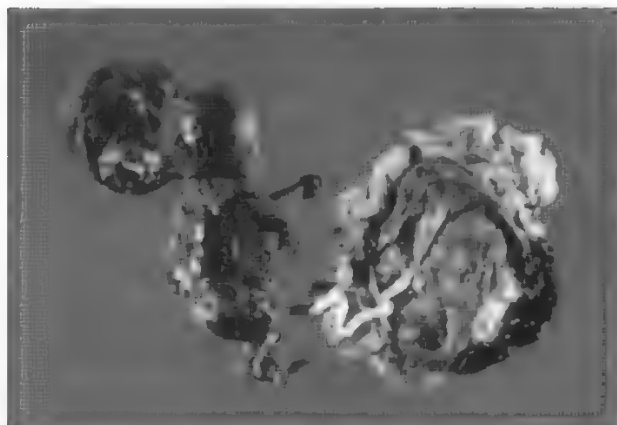


Fig. 1. Feto morto e macerato con meningocele al V mese di gravidanza. Luc. materna ignorata.

vaginali si può facilmente verificare un'aggressione batterica del feto durante il passaggio attraverso il canale genitale (via transgenitale).

Trattiamo adesso in dettaglio l'etiopatogenesi di alcune embriofetopatie da cause infettive.

1) *Virosi*. - Da quando Gregg, nel 1941, ha lanciato il primo allarme in occasione dell'epidemia di rosolia (v.), dimostrando il rapporto causale fra questa malattia sofferta dalla madre in gravidanza e le malformazioni fetali, il riferimento etiologico di e. e f. da una pregressa virosi gravidica risulta sempre più frequente nella letteratura.

Sono state descritte malformazioni fetali di vario tipo la cui etiologia è stata attribuita a differenti malattie virali sofferte dalla madre durante la gravidanza, come (oltre naturalmente la rosolia) la parotite, l'influenza, l'epatite, la varicella, il morbillo, la scarlattina, l'*herpes simplex*, la poliomielite, etc.

Queste malformazioni si sono manifestate sotto forma di microcefalia, idrocefalia, cataratta, microftalmia, lesioni cardiovascolari, sordità, ritardo psicomotorio, ritardato accrescimento, etc.

Le acquisizioni più recenti sul meccanismo patogenetico mediante il quale la virosi materna provoca il danno embrionale o fetale proverebbero la necessità di un passaggio del virus dalla madre al prodotto del concepimento. È stata infatti riscontrata una elevata percentuale di e. anche in gravide che, pur non presentando manifestazioni cliniche di malattia, erano state semplicemente esposte al contagio (Lundström, Dumont).

Nell'e. virale il danno è limitato a livello cellulare senza presenza di alcun fenomeno reattivo. Negli ultimi dieci anni si è rilevato che il virus infettante può causare importanti alterazioni a carico del genoma cellulare: fratture dei cromosomi, loro polverizzazione, modificazione del loro numero (Nichols). Pertanto il ruolo biologico delle alterazioni genetiche da virus, anche se non del tutto chiaro, assume indubbiamente importanza nella teratogenesi e nell'aumento del rischio genetico della popolazione.

L'azione nociva del virus si esplicherebbe quindi mediante un'alterazione del metabolismo delle cellule dei vari apparati embrionali nel senso che l'e. assumerebbe caratteristiche di gravità differenti a seconda dell'entità e del tipo del danno cellulare. Questo può giungere fino alla morte della cellula; in tal caso si ha un'e. « per difetto » che può manifestarsi clinicamente con l'assenza o l'incompleta formazione di un organo. Se invece l'alterazione del metabolismo delle cellule colpite è compatibile con la vita, l'ulteriore sviluppo seguirà un decorso anormale.

Naturalmente gli apparati cellulari corrispondenti a una più intensa attività proliferativa nei primi mesi di sviluppo sono quelli più facilmente compromessi, e ciò spiega la somiglianza delle alterazioni morfologiche nelle varie e. da cause infettive differenti.

Pertanto il danno embriofetale non è tanto legato al tipo di agente patogeno in causa, quanto all'epoca di gestazione in cui esso esplica l'effetto dannoso.

Il rischio embriofetale in presenza di un'infezione virale materna è anche in rapporto alla possibilità di *morte endouterina*, che si verifica nei casi di estrema gravità della malattia, di *interruzione abortiva della gravidanza*, di *parti prematuri* con conseguente immaturanza (immaturi deboli).

In linea generale, pertanto, si può dire che l'azione dei vari virus nei confronti del prodotto del concepimento si equivale, per cui potenzialmente tutte le malattie da virus in gravidanza potrebbero provocare l'e. e la f. con caratteristiche analoghe, anche se nell'adulto le manifestazioni cliniche sono assai differenti per tipo e per gravità in rapporto alle prerogative biologiche dei virus rispettivamente dermatotropi, adenotropi, neurotropi, pneumotropi, epatotropi, etc.

Tuttavia occorre tener presente che sono state segnalate nella letteratura feto-neonotopatie con caratteri di specificità propri dell'agente morboso (morbillo, varicella, vaiolo, epatite, *herpes zoster*). Ciò dimostra la possibilità di una somiglianza sintomatologica delle f. con i quadri clinici delle età successive, possibilità che aumenta con il progredire della gestazione in rapporto con le nuove proprietà reattive gradualmente acquisite dal feto (reazione antinfiammatoria, produzione di interferon, produzione di anticorpi specifici assimilabili alle IgM) e con la comparsa della specificità d'organo relativa alle prerogative biologiche dei vari agenti patogeni.

2) *Listeriosi*. - È una malattia dovuta a *Listeria monocytogenes*, comune negli animali domestici e trasmissibile all'uomo, che si contagia per contatto diretto o per ingestione di prodotti provenienti da questi animali (v. anche: LISTERIOSI).

L'infezione materna è spesso inapparente; in altri casi si palesa con febbre, congiuntivite o cistopielite, per altro affatto caratteristica come sintomatologia e decorso clinico.

L'infezione del feto può avvenire per via ematica transplacentare o per passaggio nelle vie aeree al momento del parto, se il germe è presente in vagina.

Nella patogenesi della listeriosi endouterina fetale bisogna tener presente che la diffusione di questi germi al feto presuppone l'esistenza di minute lesioni dell'epitelio dei villi coriali e che i focolai placentari da inoculazione retrograda si formano a brevissima distanza dall'inizio della sepsi fetale.

Una precoce infezione del prodotto del concepimento può condurre all'aborto. Maggior interesse riveste invece l'infezione fetale tardiva e neonatale. Si può avere la morte endouterina del feto: gli esami autopsici parlano di granulomi disseminati in tutti gli organi. La listeriosi neonatale è frequente: la sintomatologia è per lo più caratterizzata da un quadro meningitico o setticemico; a volte è presente un quadro di polmonite grave.

L'elevata incidenza di mortalità perinatale causata dalla listeriosi, spesso non diagnosticata nella madre per la scarsità dei sintomi, dovrebbe orientarsi nella ricerca sistemica del germe in tutti i casi di morte feto-neonatale senza causa apparente. È infatti probabile che la listeriosi abbia un ruolo importante nel determinismo del danno feto-neonatale.

3) *Toxoplasmosi*. - È una forma morbosa comune all'uomo e agli animali dovuta a *Toxoplasma gondii*, molto frequente, ma in genere benigna e inapparente. Nella gravida invece il danno che ne deriva al prodotto del concepimento è considerevole (v. anche: TOXOPLASMOSI).

Se l'infezione avviene nei primi mesi è probabile che per la virulenza spiccata del toxoplasma sui tessuti embrionali ne derivi la morte dell'embrione e quindi l'aborto. Se la malattia colpisce la madre nell'ultimo trimestre di gravidanza, esiste un notevole rischio, per passaggio transplacentare del germe, di toxoplasmosi congenita.

Le sindromi classiche rappresentanti la sequela dell'infezione fetale sono: a) sindrome neurologica, caratterizzata da una sintomatologia encefalitica (ipertonica, tremori, scosse muscolari); b) sindrome oculare (persistenza della membrana pupillare, coriorretinite, microftalmia); c) idrocefalia; d) calcificazioni cerebrali (presenti nel 50-60% dei casi).

In caso d'infezione fetale tardiva o intranatale nel nuovo nato si possono osservare altre manifestazioni schematizzabili in una fase primaria parassitemica (ittero con epatosplenome-

galia, sindrome emorragica con localizzazioni polmonari e intestinali) e una fase secondaria caratterizzata da una encefalite subacuta.

Le possibilità di sopravvivenza per i bambini con chiare lesioni alla nascita sono minime. La prognosi è costantemente riservata e grave anche per i nati che palesano dopo le prime settimane sintomi neurologici e oculari.

b) *Fattori nutritivi.* - È ormai accertato che l'errore alimentare materno può essere causa di malconformazioni congenite. Ha valore patogenetico non solo un'alimentazione inadeguata quantitativamente, situazione questa che del resto si realizza solo in periodi bellici o di carestia, ma anche qualitativamente per l'insufficienza o la mancanza di albumine, di aminoacidi essenziali, di enzimi, di sali minerali e infine di vitamine. È noto infatti che le vitamine esplicano un'attività essenziale per un'armonica differenziazione embrionale e un regolare sviluppo fetale, per cui uno stato di disvitaminosi può essere responsabile di embriofetopatie.

c) *Fattori fisici.* - Irradiazioni radium e roentgen, radioisotopi; marconiterapia; elettroterapia; radiazioni atomiche.

Lesioni traumatiche dirette dell'embrione, della placenta e delle membrane ovariali nei tentativi infruttuosi di aborto criminoso.

Lesioni traumatiche fetali intranatali (fratture, contusioni, emorragie endocraniche, paralisi periferiche o centrali) in caso di parto operativo (forcipe, *vacuum extractor*, estrazione podalica, rivolgimento).

d) *Fattori chimici.* - Intossicazioni materne di vario tipo: professionali (piombo, mercurio, benzolo, solfuro di carbonio, arsenico, fosforo, etc.); voluttuarie (alcol, tabacco, stupefacenti, etc.); accidentali (ossido di carbonio, tallio, sostanze tossiche di varia natura, etc.); da sostanze ritenute abortive (segale cornuta, apiolo, chinino, sublimato, etc.).

Insufficiente ossigenazione tessutale materna (ipossia di varia natura). Inadeguata somministrazione di farmaci in gravidanza (embriofetopatie iatrogene).

Trattiamo adesso più in dettaglio alcune e. e f. di origine farmacologica.

Nella somministrazione di farmaci durante la gravidanza occorre sempre tener presente la possibilità di effetti sfavorevoli sul prodotto del concepimento. L'argomento è divenuto di più viva attualità negli ultimi anni dopo le clamorose tragiche conseguenze dell'uso indiscriminato del talidomide (fig. 2).

Tale triste episodio, se ci indica chiaramente che alcuni medicinali in apparenza inoffensivi e ben tollerati dalla gestante possono essere causa di un grave danno embriofetale, al contempo ribadisce la necessità di una estrema cautela nell'utilizzazione in terapia dei nuovi farmaci.

Sarà opportuno ancora ricordare che il possibile danno embriofetale di un farmaco somministrato in gravidanza è in diretto rapporto con le sue caratteristiche chimiche e farmacologiche, con la dose di somministrazione in quantità e durata, con il periodo in cui viene somministrato, con la sua permeabilità placentare, con lo stato di nutrizione materna, con la



Fig. 2. Peromelia da talidomide.

situazione ormonale della gestazione e infine con la situazione istochimica dei tessuti embriofetali.

È logicamente impossibile in questa sede considerare separatamente i farmaci di più comune impiego nella terapia della gravidanza onde valutare per ognuno le possibilità di un danno embriofetale.

Le nostre attuali conoscenze in campo clinico ci permettono di affermare che:

non devono essere somministrati in gravidanza il testosterone e derivati, i tireostatici, il CAF, la novobiocina, alcuni sulfamidici (quelli ad azione prolungata), gli ipoglicemizzanti orali, la vasopressina, gli ergotinici, la Vit. K, alcuni anticoagulanti (dicumarolici e derivati), alcuni diuretici (tiazide, clorotiazide, acetazolamide), gli antifolici, i citotossici;

devono essere impiegati con estrema prudenza perché pericolosi le tetracicline, i cortisonici, gli stilbenici, alcuni ipotensivi (reserpina), gli antistaminici, alcuni farmaci psicotropi (antipsicotici, ansiolitici, antidepressivi).

Ogni medico, quando debba effettuare un trattamento in gravidanza, deve sempre adottare rigorose misure precauzionali ricorrendo a quei medicinali che l'esperienza clinica ha dimostrato non essere dotati di attività lesiva per il prodotto del concepimento e considerando tutti gli altri farmaci, specie se di recente composizione, come potenzialmente dannosi per il nuovo essere in via di sviluppo. È indispensabile quindi una saggia posizione di equilibrio per ogni necessità terapeutica, tenendoci lontani, da un lato, da una troppo facile farmacomania, dall'altro da una troppo sospettosa farmacofobia.

In ogni caso occorre tener presente che: 1) un farmaco va somministrato solo se necessario, su indicazioni precise, e scelto fra quelli ritenuti non dannosi o comunque meno dannosi; la somministrazione va eseguita con estrema prudenza adottando rigorosamente dosi terapeutiche, onde evitare iperdosaggi; infine la durata del trattamento deve essere limitata al minimo indispensabile, sospendendo la somministrazione del farmaco con il regredire della sintomatologia; 2) il periodo di gravidanza più pericoloso per il prodotto del concepimento è indubbiamente il I trimestre, e in particolar modo le prime settimane (embriopatie). I danni più gravi e irreversibili in questo periodo sono rappresentati dalla morte dell'embrione (aborto), da una lesione anatomica grossolana (effetto teratogeno), da un difetto metabolico subdolo permanente (e. latente). Anche se con il progredire della gestazione il rischio di danni fetali diminuisce, esistono però farmaci la cui somministrazione è pericolosa anche a termine. Le f. si manifestano di solito nella vita extrauterina con varia sintomatologia: basso peso neonatale (tranquillanti, stupefacenti, fumo); depressione postnatale dei centri del respiro e della circolazione (sedativi, analgesici, ipnotici); ipotermia postnatale (neuroplegici); congestione delle mucose (reserpina); ileo paralitico neonatale (esametonio); iponatremia e altre turbe degli elettroliti (diuretici, fleboclisi); alterazioni del processo di coagulazione (salicilici, idantoinici, cloroquina, tiazinici, meperidina, dicumarolici, etc.); iperbilirubinemia da iperemolisi (Vit. K idrosolubile, sulfamidici, nitrofurantici, antipiretici, analgesici, chinidina, CAF, etc.); varie sindromi neonatali da astinenza (stupefacenti); modificazione di colore dei denti (tetracicline); sordità (streptomicina); ritardo mentale (ioduro di potassio, antitiroidei di sintesi, deficit di piridossina da superdosaggio di isoniazide); 3) il prodotto del concepimento può dimostrare una particolare sensibilità rispetto ad alcuni farmaci che, ben tollerati dalla madre, risultano quindi responsabili di effetti sfavorevoli embriofetali (ormoni, tiouracilici, anticoagulanti, sedativi, etc.).

e) *Fattori emozionali e neuropsichici.* - Impressioni improvvise ed eccitazioni psichiche di grado elevato della gravida durante i primi stadi di sviluppo dell'embrione possono, in soggetti predisposti costituzionalmente, riflettersi in modo dannoso sul prodotto del concepimento.

2. *Fattori endogeni.*

a) *Malattie proprie della gravidanza.* - Fra queste ricordiamo particolarmente la minaccia di aborto nei primi periodi della gestazione (turbe emodinamiche e istotossiche da carenza di O_2); l'insufficienza cervico-segmentaria; la gravidanza extramembranosa ed ectopica; il polidramnios

EMBRIOPATIE E FETOPATIE

e l'oligoamnios; la presenza di *briglie amniotiche*, espressione di alterata amniogenesi (aschizamnios); la *gestosi*, sia quella del primo trimestre (iperemesi) in rapporto allo stato carenziale nutritizio specie vitaminico, che quella tardiva del III trimestre per la sua azione tossico-dismetabolico-anossica, la *gravidanza multipla*; l'isoimmunizzazione da disaffinità emogruppale materno-fetale, la *placenta previa*, la *gravidanza protratta*.

b) *Fattori endocrino-metabolici*. - Sono da ricordare le disfunzioni ipofisarie (acromegalia, diabete insipido), le disfunzioni tiroidee (morbo di Basedow, distiroidismi), le disfunzioni surrenaliche (morbo di Addison, di Cushing, feocromocitoma) e soprattutto il prediabete e il diabete mellito.

Prendiamo ora in considerazione il *diabete mellito* quale causa più importante, fra queste affezioni morbose, di embriofetopatia.

Premesso che la gravidanza rappresenta sempre un fattore aggravante per il diabete mellito in rapporto alle interferenze ormoniche sul ricambio glicidico (iperincretazione di ACTH, di HGH; modificazioni funzionali della tiroide; ipercorticismo nella seconda metà della gestazione e soprattutto azione diabetogena anabolizzante dell'ormone lattogeno placentare umano o HPL), l'effetto patogeno del diabete sulla gravidanza è certo. Esso è riferibile alla diatesi vasculopatica propria della sindrome con lesioni degenerative delle arteriole terminali (retinopatia, arterite obliterante, ipertensione); allo squilibrio idrosalino con tendenza alla ritenzione idrica; allo squilibrio ormonale (elevata concentrazione di HGC, diminuita pregnandioluria, diminuzione degli estrogeni).

Il rischio embriofetale dipende dal substrato patologico ricordato (alterazioni glicometaboliche, lesioni epatorenali e circolatorie, tendenza all'acidosi e alla chetonemia) e dalla frequente associazione di complicazioni diabetiche o gravidiche. Pertanto oltre ad un rischio specifico (vasculopatia distrettuale placentare con disturbi emodinamici e ipossici) esiste anche un rischio aggravato dalle complicanze diabetiche (chetoacidosi, coma) o gravidiche (gestosi, idramnios).

L'è. *diabetica* è causa di malformazione a carico dell'apparato cardiovascolare (comunicazioni interatriali e interventricolari, trasposizione dei grossi vasi), del S.N.C. (spina bifida, meningocele, idrocefalia, anencefalia), degli apparati uropoietico, digerente e scheletrico. Inoltre si osservano spesso epatomegalia, ipertrofia o anomalie a carico del sistema endocrino (pancreas, ipofisi).

Va ricordata la sindrome di «displasia caudale» (*caudal dysplasia*) che, pur essendo di etiopatogenesi oscura (antidiabetici orali?), pare essere tipica dei nati da madre diabetica o prediabetica: agenesia sacrococcigea parziale o totale con possibile associazione di malformazioni anche gravi a carico degli arti inferiori (fig. 3).

La *mortalità fetale* è notevolmente elevata (15% ca.) e si palesa improvvisamente, via via che ci si avvicina al termine di gravidanza e spesso senza sintomi premonitori.

La *mortalità postnatale*, anch'essa molto alta (10% ca.), è attribuibile, più che all'ipoglicemia, a condizioni di debilità congenita, a ipossia tessutale dovuta per lo più alla sindrome di difficoltà respiratoria (membrana ialina spesso associata ad atelettasia ormonale), a malformazioni congenite incompatibili con la vita e alle emorragie endocraniche.

Caratteristica precipua dei nati da diabetica è la *macrosomia*: tale sindrome è correlabile alle alterazioni metaboliche ormonali materne (aumento dell'incresione di HGH; ipercorticismo; alterazioni idrosaline; iperinsulinismo con utilizzazione del glicoso in eccesso circolante e conseguente effetto anabolico, etc.). Sono però dei *macrosemi deboli*: si comportano funzionalmente come immaturi (crisi di cianosi, pianto flebile, difficoltà nell'alimentazione). Il loro aspetto caratteristico è in rapporto all'idropofilia tessutale. Superate le prime 48-60 h di vita (rischio anossico *post-partum*) la prognosi è più favorevole.

c) *Malattie ginecologiche*. - Di varia natura, specie quelle localizzate all'utero (endometriti, fibromi, malformazioni congenite, ipoplasia uterina, neoplasie, etc.) possono



Fig. 3. Embriopatia diabetica: sindrome di displasia caudale.

condizionare un irregolare annidamento dell'uovo, favorire una minaccia d'aborto, ostacolare un normale sviluppo del prodotto del concepimento, con possibili gravi ripercussioni a carattere malformativo sull'organismo embriofetale.

A questo punto sarà opportuno sottolineare come in pratica non sia sempre facile identificare le varie cause di patologia embriofetale, e ciò anche perché esiste un'associazione di più fattori patogeni.

Inoltre può essere difficile anche una distinzione fra cause progenetiche e cause metagenetiche. Infatti in alcuni casi esiste un agente causale determinante di natura genetica, il quale però non si manifesta se non per l'attività di un fattore rivelatore occasionale di natura ambientale, che può variare nei singoli individui.

Bibliografia

- Book J. A. et al., *Acta Paediat.*, 1959, 48, 453.
Colla G. et al., *Minerva Ginec.*, 1969, 20, 1390.
Dellepiane G., Cappetti C. A., Colla G., *Patologia feto-neonatale*, 1963, Minerva Medica, Torino.
Dellepiane G., Colla G., in *Trattato italiano di ginecologia*, IV, 1970, De Agostini, Novara, p. 359.
Dulmont M., *Presse Méd.*, 1960, 68, 1087.
Edwards J. H. et al., *Lancet*, 1960, 1, 787.
Flam H., *Pränatalen Infektionen der Menschen*, 1959, Thieme, Stuttgart.
Ford C. E. et al., *Lancet*, 1959, 1, 711.
Ford C. E., *Ciba Found. Sympos. Congr. Mal.*, 1960, Churchill, London, p. 32.
Fraccaro M. et al., *Lancet*, 1959, 1, 886.
Hertig A. T., Rock J., Adams E. C., *Amer. J. Anat.*, 1956, 98, 435.
Jacobs P. A. et al., *Lancet*, 1959, 1, 710.
Lejeune J., Turpin R., *Les chromosomes humaines*, 1965, Gauthier-Villars, Paris.
Lesinski J., *Minerva Ginec.*, 1963, 7, 325.
Nichols W. W., *Handbook of Molecular Cytology*, 1969, Lima-De Faria, Amsterdam.
Patau K. et al., *Lancet*, 1960, 1, 790.
Thalhammer O., *Patologia umana prenatale*, 1971, PEM, Roma.
Tondury G., *Triangle*, 1965, 4, 90.
Zunin C. et al., *Aggiorn. Clin. n. 1*, 1974, Minerva Medica, Torino.

GIUSEPPE COLLA

EMBRIOTOMIE

F. *embryotomies*. - I. *embryotomies*. - T. *Embryotomien*. - S. *embriotomias*.

SOMMARIO

Definizione (col. 1285). - **Embriotomie sul capo** (col. 1285): *Craniotomia*. - *Cranioclastia*. - *Cefalotripsia*. - *Basiotripsia*. - **Embriotomie sul collo e sul tronco** (col. 1289): *In situazione longitudinale del feto: cleidotomia*. - *In situazione trasversa od obliqua del feto: rachiotomia; eviscerazione*.

Definizione

Le embriotomie sono interventi mediante i quali si riduce il volume del feto allo scopo di renderne possibile l'espulsione o l'estrazione attraverso le vie genitali materne.

Esse vengono praticate sempre più raramente; tuttavia è necessario conoscerle perché di tanto in tanto trovano ancora un'indicazione concreta.

Le operazioni embriotomiche sono i più antichi tra gli interventi ostetrici: ad esse si doveva ricorrere per risolvere il parto per via vaginale nella gran parte dei casi di patologia ostetrica. Una loro riduzione sensibile si ebbe dopo il 1550 quando Paré, riformando l'arte ostetrica, precisò le indicazioni e la tecnica del rivolgimento. Infine si sono ridotte ancora più di numero quando il forcipe è entrato a far parte della pratica ostetrica.

Mentre un tempo l'astenersi da tale intervento rendeva talora più gravi i rischi per la madre, oggi simili circostanze sono divenute estremamente improbabili. L'e. si deve praticare solo su feto morto, poiché effettuarla su feto vivo sarebbe oltre che un delitto un grave errore clinico, dal momento che si è in grado di salvare la sua vita mediante altri interventi ostetrici come il taglio cesareo, il cui rischio per la madre è oggi diventato minimo.

Le e. possono essere eseguite sul capo, sul collo e sul tronco.

Embriotomie sul capo

Si distinguono in craniotomia, cranioclastia, cefalotripsia e basiotripsia.

Craniotomia

Consiste nella perforazione della volta cranica con fuoriuscita di materiale cerebrale allo scopo di ridurre notevolmente i diametri maggiori della testa fetale. Vengono usati per tali interventi i craniotomi, strumenti noti fin dai tempi di Ippocrate, che hanno forma di trivella, di forbice o di trapano. I più noti attualmente sono il craniotomo di Smellie, a forma di forbice con le branche parallele, e quello di Naegele (fig. 1).

Cranioclastia

È un'operazione embriotomica complementare alla craniotomia. Viene eseguita utilizzando il cranioclasse di Braun, che deriva dalle antiche pinze ossivore (fig. 2). Lo strumento è costituito da due branche robuste, una perforante, l'altra curva e fenestrata, con la concavità rivolta verso la prima. Si articolano tra loro e si stringono mediante un morsetto. La prima branca viene introdotta nel foro craniotomico, quella fenestrata si applica sulla superficie esterna del cranio, in corrispondenza del massiccio facciale. Stringendo il morsetto si ottiene una solida presa del cranio fetale che può così essere estratto mediante trazione, prima verso il basso, poi seguendo la curvatura del canale da parto e assecondando la tendenza alla rotazione interna che la testa ha sempre, anche dopo craniotomia.

Cefalotripsia

È un intervento ormai di esclusivo interesse storico. Veniva eseguito sempre su testa già craniotomizzata usando i cefalotripi (Guyon, Tarnier, Briesky), costituiti da due robuste branche con scarsa curvatura cefalica e morsi ravvicinati (fig. 3). Con tali strumenti si otteneva lo schiacciamento dello sfenoide, delle ossa temporali e dell'occipite per rendere possibile l'estrazione della testa fetale.

Gli inconvenienti di tale operazione sono numerosi, specie nei casi di avanzata ossificazione del cranio, per la facilità con cui le cuochiaie scivolano sulla testa fetale e lasciano la presa.

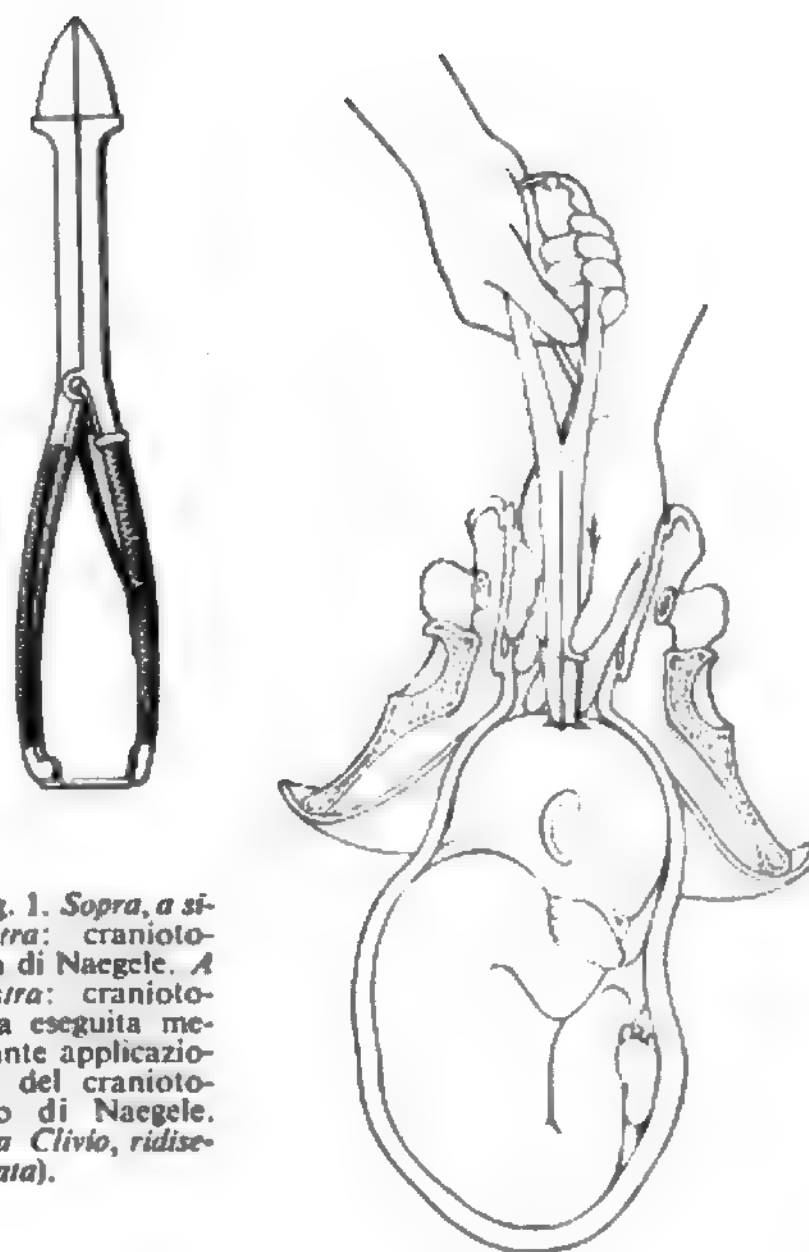


Fig. 1. Sopra, a sinistra: craniotomo di Naegele. A destra: craniotomia eseguita mediante applicazione del craniotomo di Naegele. (Da Clivio, ridisegnata).

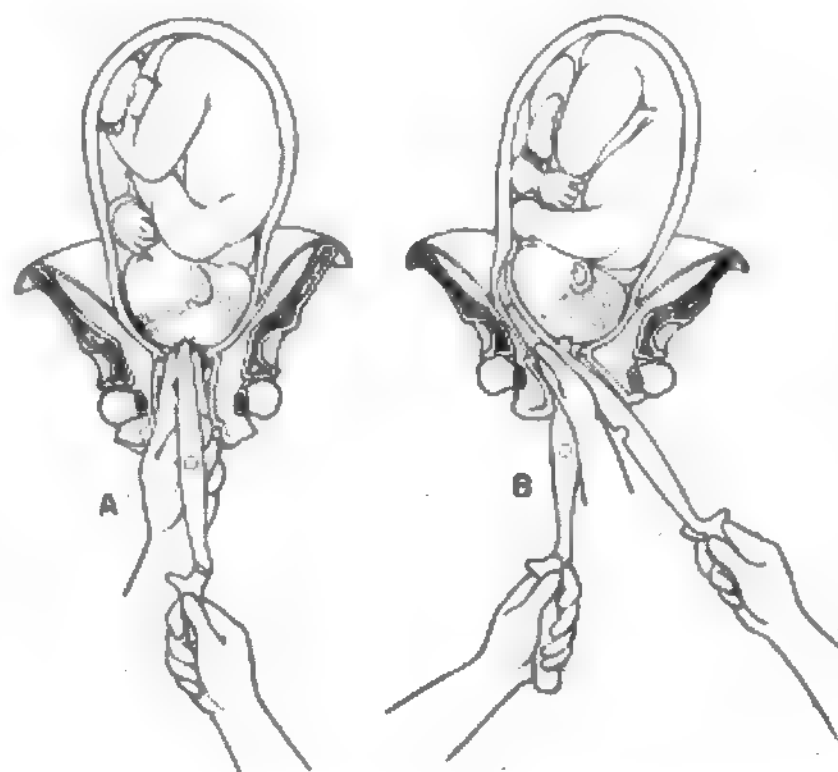


Fig. 2. Estrazione della testa craniotomizzata con il cranioclasse di Braun. A) Introduzione della branca piena nel foro della craniotomia; B) applicazione della branca esterna sulla faccia. (Da Clivio, ridisegnata).

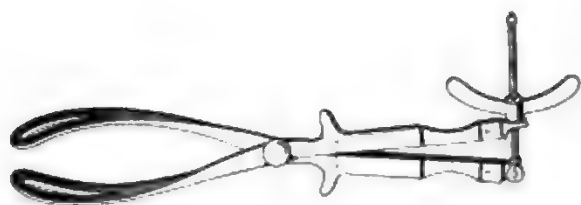


Fig. 3. Cefalotribo di Breisky.

Basiotripsia

È l'c. più usata e con essa si ottiene la riduzione della testa fetale mediante schiacciamento, utilizzando uno strumento chiamato basiotribo.

Oggi sono caduti in disuso altri interventi diretti a ridurre la testa fetale come la craniotomia, la cranioclastia e la cefalotripsia. Infatti la basiotripsia rappresenta un'operazione ostetrica derivata dall'opportuna combinazione di tali interventi, nessuno dei quali è attualmente impiegato isolatamente ad eccezione della craniotomia, che ha una indicazione precisa nell'idrocefalia in feto morto.

La basiotripsia comporta non solo lo schiacciamento della volta ma anche quello della base cranica; la riduzione di volume che si ottiene è perciò completa.

1. *Indicazioni.* - È facile comprendere come la basiotripsia trovi indicazioni sempre meno frequenti per la sempre più efficiente assistenza ostetrica. Le indicazioni sono costituite da:

a) viziature pelviche con coniugata vera tra 70 e 60 mm, eccessivo volume della base cranica fetale, quando si voglia evitare il taglio cesareo o coesista una controindicazione materna all'intervento o all'anestesia. Infatti i diametri della base cranica che si confrontano con la coniugata vera sono il bimastoideo e il bizigmatico, entrambi di 75 mm, il primo spostato verso l'occipite rispetto al punto di mezzo dell'asse anteroposteriore della base cranica, il secondo dislocato in avanti verso la fronte.

Poiché clinicamente è difficile rendersi conto dei rapporti che intercorrono fra i diametri della testa craniotomizzata e il bacino, l'operatore tenterà prima l'estrazione del feto con il cranioclaste; in caso di insuccesso sarà necessario ricorrere poi alla basiotripsia;

b) idrocefalia con feto morto: in simili casi non è di norma necessario l'intervento completo di basiotripsia, ma è spesso sufficiente praticare la craniotomia. In casi di idrocefalia con feto vivo non si deve eseguire la craniotomia, anche se le possibilità di sopravvivenza del feto sono minime, ma bisogna praticare la puntura dell'idrocefalo introducendo attraverso una fontanella un ago sottile ed estraendo una quantità di liquor sufficiente a ridurre il volume della testa fetale in modo tale da permettere l'espletamento del parto per via vaginale;

c) nella presentazione di faccia mentosacrale impegnata con feto morto ove l'evoluzione del parto è impossibile, e talora nella presentazione di fronte.

d) nell'uncinamento delle presentazioni nel parto gemellare, sempre con feti morti.

2. *Controindicazioni.* - Controindicazione assoluta alla basiotripsia è il feto vivo. Altra controindicazione è la insufficiente dilatazione del collo dell'utero.

3. *Condizioni permissive.* - Riguardano le membrane che naturalmente debbono essere rotte; la dilatazione della bocca uterina può anche non essere completa, ma deve essere superiore ai 6 cm per rendere possibile l'intro-

duzione delle due dita della mano guida dell'operatore e permettere il passaggio della testa fetale la cui estrazione va subito eseguita.

La basiotripsia si può eseguire su feto in presentazione cefalica, su testa posteriore al tronco, su testa rimasta sola nell'utero. La parte presentata deve essere sempre fissata in tutti quei casi in cui è mobile: nelle presentazioni cefaliche o nella testa rimasta sola nell'utero è necessario che si ottenga la fissazione premendo attraverso le pareti addominali; mentre nei casi di testa posteriore al tronco si esegue una trazione sugli arti inferiori del feto.

A questo proposito bisogna osservare che nei casi di feto in presentazione podalica, in cui la testa sia rimasta in utero per la insufficiente dilatazione della bocca uterina, non si deve subito ricorrere ad interventi embriotomici, ma porre la paziente in anestesia generale: nella maggior parte dei casi si assisterà al completamento della dilatazione tale da rendere possibile l'estrazione della testa fetale.

4. *Tecnica.* - Per l'esecuzione della basiotripsia si adopera il basiotribo.

I modelli più usati sono quello di Zweifel e quello di Tarnier che differiscono tra loro solo per alcuni dettagli. Essi si compongono di tre branche: una mediana a forma di lancia o di trivella, detta perforante, che viene introdotta per prima; due laterali, concave verso la branca mediana e fenestrata, che si articolano con la prima, simili alle branche del forcipe. I basiotribi sono provvisti inoltre di un morsetto di compressione, stringendo il quale si ottiene un avvicinamento graduale in senso mediano delle branche laterali che schiacciano la testa fetale.

Prima di eseguire un intervento embriotomico è necessario che la paziente abbia il retto e la vescica vuoti e si trovi in anestesia generale. L'operatore eseguirà poi una visita ostetrica accurata per rendersi conto della presentazione, della posizione e del livello della parte presentata, nonché della dilatazione del collo dell'utero. Dovranno essere accuratamente disinfettati i genitali esterni e la vagina. L'applicazione del basiotribo comprende i seguenti tempi.

a) *Perforazione della volta cranica:* condizione necessaria è che la testa sia fissa perché, se mobile, può essere facilmente respinta all'interno dell'utero, sfuggendo alla branca perforante. Si possono in tal modo provocare lesioni delle parti molli materne. La perforazione deve avvenire sempre perpendicolarmente alla calotta cranica per evitare che la trivella possa scivolare lungo la testa fetale e provocare lesioni uterine. Inoltre è preferibile perforare un'area di minore resistenza della volta cranica (fontanelle o sutura sagittale). La branca mediana afferrata con la mano destra viene introdotta in vagina delicatamente sotto la guida delle dita della mano sinistra introdotta precedentemente nel collo dell'utero. Nei casi di presentazione di faccia o podalica si può talvolta penetrare attraverso la bocca fetale. La branca perforante deve essere guidata in modo tale che la punta raggiunga il forame occipitale.

b) *Applicazione della prima cucchiata:* si affida il manico

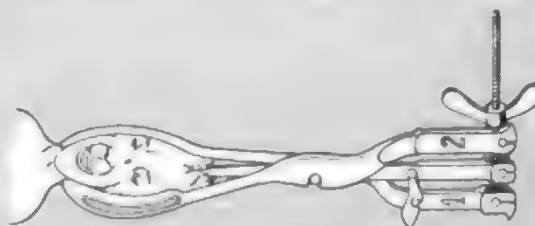


Fig. 4. Testa fetale alla fine della basiotripsia eseguita con l'embriotomo cefalico di Auvard-Zweifel. (Da Clivio, ridisegnata).

della branca perforante ad un assistente e si procede all'introduzione della branca sinistra, che si esegue seguendo la stessa tecnica usata per l'applicazione di forcipe. Una volta introdotta la branca sinistra, la si articola con quella mediana e avvicinando i manici tra loro, mediante il morsetto, si ottiene una prima riduzione della testa fetale.

c) *Applicazione della seconda cucchiata*: le modalità sono uguali a quelle che si seguono per l'introduzione della branca destra del forcipe. Dopo averla introdotta, la si deve far ruotare in modo tale da disporre la concavità di fronte a quella dell'altra cucchiata. Si procede all'articolazione inserendo il morsetto all'estremità dei manici. Stringendo il morsetto si otterrà un ravvicinamento delle branche laterali con riduzione progressiva dei diametri della testa perforata. Lo schiacciamento sarà da ritenere completo quando i manici delle branche laterali siano il più possibile ravvicinati (fig. 4).

d) *Estrazione*: prima di eseguire l'estrazione bisogna accertarsi con un dito che non vi siano schegge ossee prominenti capaci di ledere i tessuti materni. Si procede quindi all'estrazione eseguendo un movimento rotatorio di un quarto o un ottavo di cerchio in modo che il diametro più lungo della base schiacciata venga a disporsi secondo il diametro trasverso od obliquo della pelvi. La trazione deve essere fatta con cautela e dolcezza fino allo stretto inferiore dove va eseguita una rotazione opposta alla precedente per permettere la fuoriuscita della base schiacciata dall'ostio vulvare. Per ottenere una corretta applicazione del basiotribo è necessario che la presa sia obliqua; infatti le cucchiataie laterali debbono schiacciare i pilastri più consistenti della base cranica. Un'efficiente riduzione della testa si ottiene solo se si applicano le branche sul pilastro lateroanteriore di un lato e su quello lateroposteriore del lato opposto.

Embriotomie sul collo e sul tronco

In situazione longitudinale del feto: cleidotomia

La *cleidotomia* si attua su feti macrosomi morti quando, espulsa o estratta che sia la testa fetale, non è possibile estrarre le spalle per la lunghezza notevole del diametro bisacromiale. Per l'intervento ci si serve delle forbici di Dubois con le quali si recide la clavicola anteriore; se necessario, si seziona anche quella posteriore. A volte si ricorre a tale intervento per completare l'estrazione di feti macrosomi dopo aver praticato la basiotripsia.

In situazione trasversa od obliqua del feto: rachiotomia; eviscerazione

La *rachiotomia* viene praticata nella presentazione di spalla profondamente impegnata, quando qualsiasi tentativo di rivolgimento è estremamente pericoloso. A volte per estrarre il feto è sufficiente l'*eviscerazione*, che si esegue introducendo in vagina l'intera mano, che serve da guida, e forbici lunghe e robuste, con le quali si pratica un'ampia incisione della parete anteriore o laterale del torace fetale.

Quando non è possibile eseguire l'eviscerazione o non si riesce ad estrarre il feto, si ricorre alla rachiotomia, che può essere cervicale (*decollazione*) o dorsolombare (*detruncazione*).

La *decollazione* è più frequente e di più semplice esecuzione. Si attua con l'uncino di Cuzzi-Tibone, il cui margine concavo tagliente è seghettato, o con l'uncino bottonuto di Braun.

Condizioni permissive sono un collo del feto facilmente accessibile o una sufficiente dilatazione della bocca uterina. Prima di applicare l'uncino si deve esercitare una trazione su un laccio legato all'arto prode, che viene tirato verso il basso e dal lato opposto a quello in cui è situata la testa fetale, allo scopo di abbassare la presentazione. L'uncino introdotto nella pelvi materna viene applicato sulla superficie dorsale del collo del feto e con

alcuni energici movimenti si procede alla lussazione delle vertebre cervicali. Si completa l'intervento tagliando con le forbici le parti molli e i legamenti intervertebrali. Questa manovra si deve eseguire sotto il diretto controllo visivo per evitare lesioni del segmento inferiore o del collo uterino.

La *detruncazione* è di rara esecuzione e si esegue nei casi in cui è già avvenuta la rotazione interna o il tronco si accinge a discendere nello scavo.

È necessario che il tratto di colonna vertebrale da lussare sia raggiungibile senza eccessive difficoltà; tempo preliminare della detruncazione è l'*eviscerazione*.

Sotto la guida della mano s'introduce l'uncino nella cavità toracoaddominale fetale svuotata, applicandolo dall'interno verso l'esterno intorno al rachide e facendo in modo che si trovi al di sotto dei muscoli dorsali per evitare danni alle parti molli materne. Si esegue la lussazione delle vertebre e successivamente si tagliano le parti molli con le forbici di Dubois.

È evidente che l'esecuzione di tali interventi richiede una particolare abilità al fine di evitare lesioni, talvolta irreparabili, alla madre; per tale motivo le operazioni embriotomiche vengono eseguite sempre più raramente, da operatori abili, e se ne sconsiglia l'esecuzione a coloro che non ne hanno esperienza.

Bibliografia

- Assalini P., *Observationes practicae de tutiori modo extrahendi foetum jam mortuum supra viatam pelvim detentum*, 1810, De Stefani, Milano, p. 27.
Cattaneo L., *Embriotomie*, in *Enciclopedia Medica Italiana*, III, 1952, 1 ed., Sansoni, Firenze.
Clivio I., Pestalozza E. et al., *Trattato di ostetricia*, III, 1950, Vallardi, Milano.
Cuzzi A., *Gazz. Med. Torino*, 1878.
Cuzzi A., Guzzoni A. et al., *Trattato di ostetricia e ginecologia*, 1895, Vallardi, Milano.
Davis C. M., *Gynecology and Obstetrics*, II, 1949, Prior, Hagerstown.
De Lee J. B., Greenhill J. P., *Principles and Practice of Obstetrics*, 1947, Saunders, Philadelphia, London.
Encyclopedie medico-chirurgicale (sez. Obstet.), XXXIII, 5033, Ed. Techniques, Paris.
Monteggia G. B., *Osservazioni preliminari sull'arte ostetrica di Stein*, 1880, Venezia, p. 26.
Stander H. J., *Textbook of Obstetrics*, 1945, Appleton, New York, London.
Titus P., *The Management of Obstetric Difficulties*, 1945, 3 ed., Mosby, St. Louis.
Winter G., Halban J., *Trattato di operazioni ostetriche*, 1939, Soc. Ed. Libreria, Milano.

GIUSEPPE VETRANO E MAURIZIO BRESADOLA

EMBRIOTOXON

[coniato modern. su *geron(t)oxon*, con sostituzione del gr. *embryo-*, cfr. *embryon* 'embrione']. - F. *embryotoxon*. - I. *embryotoxon*. - T. *Embryotoxon*. - S. *embriotoxon*.

È un'anomalia congenita di sviluppo, talvolta con carattere ereditario, contraddistinta clinicamente da una opacità anulare, posta negli strati profondi, alla periferia della cornea, che si continua senza interruzione nella sclera. Questo carattere contraddistingue, fra l'altro, l'*embriotoxon* dal *gerontoxon*.

Tale anomalia è dovuta all'incorporamento nella cornea, invece che nell'iride, come di norma, durante lo sviluppo embrionale, della lamina papillo-capsulare. Questa è la ragione per la quale l'iride, in tale affezione, si presenta ipoplasica.

In qualche caso l'e. si associa ad altre anomalie dello sviluppo come la megalocornea e la sclera blu.

V. CORNEA (IV, 1108); GLAUCOMA.

GIUSEPPE CRISTINI

EMERALOPIA

EMERALOPIA

[lat. rinascim. *hemeralòpia*, coniato sul gr. dei medici gr. *hēmeralōps*, comp. di *hēmera* 'giorno', *ala(ōs)* 'cieco' e *ōps* 'vista', ma presto inteso come *hemeròpia* 'visione diurna']. - F. *héméralopie*. - I. *hemeralopia*; *night blindness*. - T. *Hemeralopie*. - S. *hemeralopia*.

Definizione

Il termine emeralopia (impropriamente usato, dato il significato etimologico) sta a indicare un disturbo del senso luminoso e del potere di adattamento della retina per cui l'individuo affetto vede normalmente a luce diurna mentre vede assai meno a luce ridotta (visione crepuscolare). Termini più appropriati sarebbero pertanto *cecità notturna*, *esperanopia*, *ambliopia crepuscolare*.

Sarà utile ricordare che la sensibilità dell'occhio alla luce varia notevolmente in rapporto alle condizioni di illuminazione, il che permette all'organo visivo di fornire prestazioni ottimali a livelli di luminanza assai diversi. Il fenomeno avviene sia attraverso le variazioni riflesse del diametro pupillare sia, e in misura molto maggiore, attraverso il processo di *adattamento retinico*. Questo è reso possibile da due principali fattori: l'esistenza di diversi tipi di recettori retinici (coni e bastoncelli) e la capacità dei singoli recettori di variare la propria sensibilità. È ammesso generalmente che il fenomeno dell'adattamento retinico sia collegato con fenomeni fotochimici (pigmenti retinici). Le variazioni di sensibilità hanno un'origine strettamente retinica (v. RETINA).

Cenni storici

L'e. è menzionata già nel papiro di Ebers, in antichi testi cinesi, in testi di Ippocrate, Celso, Galeno. Solo alla metà del secolo scorso l'e. venne distinta in congenita e acquisita e venne messa in rapporto con alterazioni del fondo oculare e talune carenze alimentari. Solo successivamente ricerche sperimentali posero in evidenza il nesso fra e. e avitaminosi A.

Sintomatologia

Clinicamente l'e. si rivela come riduzione del potere visivo quando il soggetto si trova in ambiente scarsamente illuminato e il sintomo viene assai precocemente accusato dal paziente, tanto da risultare patognomico per talune affezioni.

A scopo diagnostico si ricorre a determinazioni strumentali del «senso luminoso» (adattometria) misurando l'abbassamento della soglia di sensibilità luminosa assoluta in funzione della durata di permanenza all'oscurità: la variazione può essere stabilita globalmente per tutta la retina o per una sola zona di essa. I risultati di questi esami sono espressi in una curva le cui coordinate sono: sulle ascisse il tempo e sulle ordinate la luminanza del test in unità logaritmiche apostilb; si osserva un primo tratto della curva discendente (adattamento dei coni retinici) cui segue un tratto meno ripido (adattamento dei bastoncelli) che raggiunge dopo 25 min un valore considerato terminale. Fra i due tratti della curva si trova il punto α (v. ADATTOMETRIA).

Il comportamento dell'elettroretinogramma (ERG) varia secondo le differenti forme di e. Infatti, mentre è assente nelle degenerazioni tapeto-retiniche, è negativo o subnormale nelle e. essenziali, negativo nella malattia di Oguchi, normale nel *fundus albipunctatus cum hemeralopia*. Nelle forme acquisite carenziali, invece, quando il contenuto ematico della Vit. A scende sotto il valore soglia (20 U. I./100 ml) e insorge l'e., l'ERG risulta praticamente assente per poi recuperare prontamente con il normale apporto di Vit. A (v. ELETTRORETINOGRAMMA).

Forme cliniche

1. *Emeralopia ereditaria e congenita*. - L'e. essenziale ereditaria si riscontra in soggetti il cui fondo oculare è del tutto normale; la sua natura è sconosciuta. Vi è una notevole alterazione dell'adattamento al buio. La malattia si trasmette secondo un'ereditarietà autosomica dominante.

Degenerazioni pigmentarie della retina con alcuni quadri tipici si osservano nella retinosi pigmentosa classica, nella malattia di Vogt-Spielmayer, nella malattia di Oguchi, nella retinite puntata albescente, nell'albinismo. In queste forme morbose l'e. è un sintomo costante e caratteristico ■ si tratta di manifestazioni familiari ■ ereditarie a etiologia sconosciuta (v. RETINA; RETINITI).

2. *Emeralopia acquisita*. - Può manifestarsi per cause locali e generali.

Il tipo più conosciuto è quello da carenza: osservazioni cliniche e prove sperimentali hanno dimostrato che esso è conseguenza di una deficienza alimentare di Vit. A, elemento necessario per la rigenerazione della porpora retinica, essenziale per i processi biochimici della visione. Oltre l'e., vi sono alterazioni del campo visivo, alterazioni nella visione dei colori e, nei casi carenziali più gravi, la xeroftalmia (secchezza del globo oculare, chiazze di Bitot), la xerosi corneale ■ la cheratomalacia, punteggiature biancastre sulla retina; mentre, dal punto di vista generale, appaiono secchezza della cute, cheratinizzazione delle mucose, una ridotta resistenza alle infezioni.

L'e. nella gravidanza è nota da molti decenni (variazioni della vitaminemia e del metabolismo della Vit. A); vanno pure ricordate le e. che accompagnano le *epatopatie*, le *tireotossicosi*, talune *turbe del tubo gastroenterico*, la *senescenza*, etc.

Nel *glaucoma* cronico iniziale può spesso (ca. 30% dei casi) essere presente un innalzamento della soglia luminosa, il che rappresenterebbe un dato diagnostico di un certo interesse.

Nella *miopia* i valori di soglia sono in genere al di sopra del normale, con un certo parallelismo fra soglia del senso luminoso e acuità visiva; l'e. si accentua in presenza di lesioni coriorretiniche degenerative.

Prognosi e terapia

La *prognosi* dell'e. è relativamente favorevole nelle forme carenziali, specie in quelle recenti; è riservata o sfavorevole quando è sintomo di gravi affezioni oculari o generali.

La terapia delle forme carenziali è basata sull'impiego di Vit. A, che dà spesso buoni risultati. Le altre forme risentono poco delle varie terapie proposte, tra cui ricorderemo quelle a base di *eleniene*, di *dicloroetanolato di diisopropilammonio*, degli *antocianosidi* estratti dal *Vaccinium myrtillus*.

Bibliografia

Duke-Elder S., *System of Ophthalmology*, III, 1964, Kimpton, London, part. 2, p. 658.
Jayle G. E., Ourgaud A. G., *La vision nocturne*, 1950, Masson, Paris.

FRANCO D'ERMO

EMETICI

Sin: vomitivi. - F. *émétiques*. - I. *emetics*. - T. *Brechmittel*. - S. *eméticos*.

Vengono considerati emetici quei farmaci che hanno la proprietà di provocare il vomito elettivamente o, quanto meno, senza determinare fenomeni tossici o esplicitare azioni secondarie moleste.

Gli e., di largo impiego nell'antichità, caddero in disuso durante il Medioevo. Ritornarono di moda nel sec. XVI e XVII, per il motivo che dovevano espellere dall'organismo i pretesi umori peccanti, e si giunse ad abusarne enormemente. Attualmente l'uso della sonda gastrica, allo scopo di svuotare lo stomaco nei casi di avvelenamento, ha in gran parte sostituito l'impiego di questi farmaci.

Gli e. si possono distinguere in *periferici*, *centrali* e *misti*. Il giudizio sulla sede d'azione si può basare sui seguenti criteri: i farmaci che agiscono soltanto sul *centro emetico* raggiungono l'effetto assai prima se iniettati endovena o, meglio, nella carotide, che se introdotti per bocca. Nell'esperimento di Magendie sul cane (sostituzione dello stomaco con una vescica), gli e. centrali hanno ancora modo di agire; non così i periferici, che agiscono stimolando le terminazioni sensitive della mucosa gastrica, il cui eccitamento determina, per via riflessa, l'insorgenza del vomito. Vi sono, però, e. periferici che stimolano zone riflessogene diverse da quella gastrica.

Gli e. *periferici* provocano il vomito per via riflessa. Praticamente sono utilizzabili quelli che stimolano la zona riflessogena costituita dalla mucosa della regione del cardias. Sono tra questi: il *solfato di rame* (v. RAME), quello di *zinco* (v.), il *carbonato ammonico*, il *tartaro emetico* o *tartaro stibiato* (v. ANTIMONIO).

Il *solfato di rame* e quello di *zinco* determinano quasi costantemente in pochi minuti il vomito; la nausea è di breve durata, lo stato di depressione postuma minore di quello che si osserva nel vomito da apomorfina. Essi, inoltre, qualora l'effetto emetico si manifesti, non sono assorbiti, per cui non hanno modo di esplicare azioni generali tossiche. Il solfato di rame è particolarmente utile nell'avvelenamento da fosforo (v.), poiché il rame metallico che si libera nello stomaco costituisce un rivestimento impermeabile alle particelle di fosforo ancora ivi presenti. Si usa in soluzione all'1% a cucchiaini, fino ad ottenere l'effetto atteso.

Il *tartaro emetico* (tartrato di antimonile e potassio) ha interesse soltanto storico per il largo uso che se ne fece in passato. Oggi non si deve più considerare tra gli e., per la sua azione incostante, talvolta nulla, talvolta accompagnata da vivaci riflessi gastroenterici e coliche violente. Il vomito è preceduto da nausea di lunga durata e seguito da collasso. L'ac. cloridrico dello stomaco trasforma parzialmente il tartaro stibiato in *ossicloruro di antimonio*, $SbOCl$, che irrita fortemente la mucosa cardiale dello stomaco e provoca, per la via dei vaghi, l'eccitamento del centro emetico bulbare.

Da ricordare che le *soluzioni saline tiepide*, o soltanto l'*acqua calda*, e, soprattutto, la *stimolazione meccanica* delle fauci, hanno un effetto emetico che può essere utile in casi di emergenza.

Fra gli e. *centrali* il più importante è l'*apomorfina* (v.). Inoltre agiscono stimolando direttamente il centro emetico: l'*apocodeina* (v. CODEINA), l'*aconitina*, la *veratrina*, la *picrotossina* (v.), la *cocaina*, alcuni alcaloidi della *lobelia* (v. LOBELINA), quelli della *corteccia di quebracho*, la *corteccia di frangula fresca*, e altri farmaci.

L'unico e. centrale adoperato in pratica è l'*apomorfina* per la sua azione esplicita elettivamente sul centro emetico e manifestantesi in modo rapido, costante e, per lo più, senza inconvenienti, lasciando, per dosi terapeutiche, solo modica astenia.

Gli e. *misti* agiscono in parte per via centrale, in parte per via riflessa. Praticamente il loro unico rappresentante è l'*emetina* (v.), la cui azione emetica è più tardiva ma più durevole di quella dell'apomorfina. Il vomito da emetina interviene solo 30-60 min dopo la somministrazione

del farmaco. Nell'uomo l'emetina provoca il vomito se somministrata per *via orale* a dosi di 10-20 mg; per *via sottocutanea*, 60-150 mg, è raramente efficace; per *via endovenosa*, 60-200 mg, dà solo nausea e occorre giungere a dosi tossiche per ottenere l'effetto voluto. Secondo Eggleston e Hatcher, invece, l'emetina per via endovenosa è altrettanto efficace che *per os*. Essa è parzialmente eliminata per lo stomaco, ove esercita la sua azione irritante. Applicata (*tartrato di emetina* allo 0,5%) sul centro emetico bulbare del cane, provoca il vomito; dopo il taglio dei vaghi l'effetto manca. Gli effetti centrali e periferici si rinforzerebbero fra loro (Eggleston e Hatcher). L'*ipecacuana* e l'emetina si prescrivono piuttosto come espettoranti che come e. Per vuotare lo stomaco si usa l'*infuso di ipecacuana* al 2-3%, a cucchiaini.

Gli e. debbono usarsi solo quando non si possa fare la gastrolisi, per mancanza della sonda. Vale per essi, come per la lavanda gastrica, la norma di evitarne l'uso negli avvelenamenti da caustici. Gli e. non agiscono in pazienti in narcosi da clorali, da barbiturici, da altri ipnotici. Essi sono controindicati: nei cardiopatici e negli individui indeboliti, per evitare il pericolo di collassi acuti; nei tubercolotici con tendenza alle emottisi; e in tutti i casi (ulcere gastriche, aneurismi aortici, gravidanza) nei quali il violento aumento della pressione endoaddominale può riuscire pericoloso.

Bibliografia

Aiazzi Mancini M., Donatelli L., *Trattato di farmacologia*, 1970, Vallardi, Milano.
Eggleston G., Hatcher R. A., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1915, 7, 225.

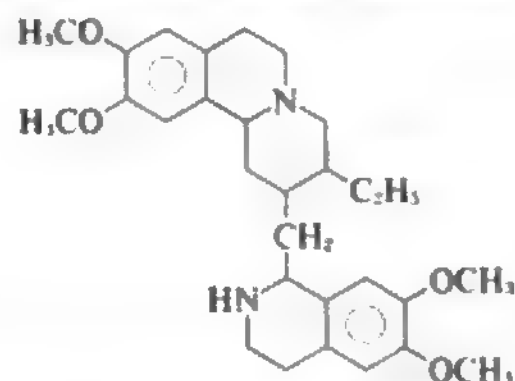
ANGELO RABBENO*

EMETINA

f. *émétine*. - i. *emetine*. - γ. *Emetin*. - s. *emetina*.

L'emetina, etere metilico della cefalina, è uno degli alcaloidi presenti nell'*ipeacuana* (v.).

La droga è costituita dalle radici di *Cephalis ipecacuana* e di *C. acuminata* (famiglia delle Rubiaceae), piante originarie del Brasile e di altre regioni dell'America meridionale e ora coltivate in paesi diversi (India, Malesia, etc.). L'e. ($C_{25}H_{40}N_2O_4$; p. m. 480,63; p. f. + 68 [74] °C; amorfa; poco solubile in acqua, molto in alcol e in etere; solubile in cloroformio, poco in benzene, fu scoperta e isolata, nel 1817, dai francesi Pelletier e Magendie. Ha la seguente formula di struttura:



Nelle radici di ipecacuana sono presenti, oltre all'e., la cefalina, che ha ugualmente azione emetica e antiamebica, l'ipecamina, l'idroipecamina e la psicotrina.

Azione antiamebica

Sebbene all'e. la denominazione derivi dall'attitudine a provocare il vomito, la sua importanza terapeutica è in rapporto con l'attività antiamebica, interpretata correttamente da Vedder nel 1912; questo A. dimostrò che l'alcaloide agisce sul parassita tanto *in vitro* che *in vivo* e che l'effetto curativo della radice di ipecacuana scompare quando essa è privata dei principi attivi.

EMETINA

Gli esperimenti *in vitro* hanno dimostrato che l'e. agisce su varie specie di *Entamoeba*, in particolare sull'*E. histolytica*, a concentrazioni molto piccole, inferiori all'1 : 1.000.000 e sicuramente raggiungibili *in vivo*. L'azione si manifesta prevalentemente sui trofozoiti ed è caratterizzata da degenerazione nucleare e citoplasmatica. Il meccanismo col quale si svolge l'effetto antiamebico non è conosciuto, ma le ricerche su altri protozoi, sui batteri e sulle cellule animali indicano che, pur entro limiti di dose abbastanza larghi, l'alcaloide tende a ledere tutti i substrati viventi (Grollman). Per questa attività tossica generale e per la tendenza ad accumularsi negli organi, il coefficiente terapeutico dell'e. è relativamente basso.

Farmacocinetica

L'e. è assorbita dal tubo gastroenterico, ma per l'azione irritante sulla mucosa, che può provocare vomito diretto (v. EME-TICI), questa via di somministrazione non è impiegata per ottenere effetti generali. Iniettata nei tessuti, l'e. determina localmente lesioni dolorose che in genere sono di modesta entità; passa facilmente in circolo e si ritrova in quantità elevate nel fegato, nei polmoni, nei reni e nella milza (Gimble e coll.). L'e. abbandona l'organismo immodificata e quasi tutta con le urine; l'escrezione può cominciare anche a breve distanza dalla somministrazione, ma dura a lungo e il farmaco continua a essere eliminato anche a distanza di molti giorni dalla somministrazione, anche nei casi in cui si è trattato di un'unica dose. Da ciò si comprende come il trattamento quotidiano ripetuto provochi accumulo.

Effetti sull'apparato digerente. - Sono caratterizzati da nausea, vomito e diarrea, e possono comparire ugualmente quando il farmaco è somministrato per via parenterale.

A differenza di quanto succede in seguito all'ingestione di e., la nausea e il vomito di cui soffre ca. il 30% dei soggetti trattati sono di origine centrale e spesso si accompagnano a vertigine, astenia, cefalea e disturbi del sensorio. A volte, questa sintomatologia costringe a interrompere la terapia, ma più spesso essa si attenua nel corso del trattamento. La diarrea, imputabile all'azione diretta sulla muscolatura liscia intestinale ed interpretabile, erroneamente, come esacerbazione della malattia in atto, spesso si accompagna a dolori addominali; meno frequente è la comparsa di sangue, muco e pus nelle feci. Essa si manifesta nel 50% dei soggetti che ricevono il farmaco e può aggravare quella già esistente, ma generalmente è preceduta da un miglioramento del quadro addominale.

Effetti neuromuscolari. - Si presentano con debolezza e dolenzia dei muscoli scheletrici, specialmente quelli del collo e degli arti. Meno frequenti i tremori. Questo quadro clinico è forse da attribuire a una miosite, e regredisce dopo sospensione dell'alcaloide.

Effetti sull'apparato cardiovascolare. - Sono i più frequenti e i più pericolosi, e complessivamente si manifesterebbero, in forma più o meno accentuata, nell'83% dei pazienti. L'*ipotensione*, generalmente modesta, è conseguenza dell'effetto inotropo negativo. Il *dolore precordiale* ricorda quello provocato dalla trombosi coronarica e la sua patogenesi è sconosciuta. La *tachicardia* è messa in rapporto con un'azione diretta sul nodo senoatriale. *Modificazioni elettrocardiografiche* si manifestano nel 25-50% dei pazienti e sono caratterizzate da appiattimento o inversione dell'onda T e prolungamento del tratto QT. Le alterazioni sono abbastanza persistenti e spesso sono rilevabili anche a distanza di uno o due mesi dalla sospensione del trattamento (Powell). È preferibile arrestare la terapia emetica già ai primi segni di sofferenza miocardica ed evitare il trattamento nei cardiopatici. Se esso non può essere sostituito, va attuato sotto controllo continuo.

Impieghi terapeutici

Sono unicamente di tipo chemioterapico. Anche se l'azione è poco specifica, può venir usata nel trattamento delle infestazioni da *Fasciola hepatica* e da *Balantidium*. L'e. è il capostipite dei farmaci antiamebici e l'effetto di questi ultimi è stato e continua a essere valutato confrontandone l'efficacia con quella dell'alcaloide.

Attualmente si ricorre al suo uso per combattere la sintomatologia diarroica grave, e, in questi casi, si può associare alle iodidrossichinoline e al carbarsone. Malgrado l'elevata attività antiamebica *in vitro*, il trattamento con la sola e. porta a guarigione definitiva soltanto il 10-15% dei pazienti e, siccome le forme cistiche riappaiono nell'intestino del 50% ca. dei soggetti affetti dalla forma disenterica acuta, essi diventano dei pericolosi portatori asintomatici. Rimasto per lungo tempo l'unico farmaco capace di combattere le localizzazioni extraintestinali dell'amebiasi, il farmaco oggi tende a essere sostituito dalla clorochina (v. ANTIMALARICI SINTETICI) e dal metronidazolo (v.), che sono meglio tollerati.

L'e., sotto forma di cloridrato, è somministrata alla dose quotidiana di 60 mg, per non più di 10 giorni; il trattamento, da effettuare per via parenterale, può essere ripetuto se necessario, dopo un intervallo non inferiore a 1 mese.

Deidroemetina. - Composto ottenuto per sintesi chimica differisce dall'e. unicamente per l'assenza di un atomo d'idrogeno. La deidroemetina ha un tempo di permanenza tissutale inferiore a quello dell'e.; essa, inoltre, a differenza di quest'ultima, abbandona il cuore più rapidamente. Nei confronti dell'e. il coefficiente terapeutico della deidroemetina sembra migliore per la minore probabilità dell'insorgenza di effetti cardiotossici. Si somministra negli adulti per 10 giorni di seguito alla dose di 80 mg per via parenterale.

Bibliografia

- Gimble A. I., Davidson C., Smith P. K., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1948, 94, 431.
Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1975, 5 ed., McMillan, New York.
Grollman A. P., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1966, 56, 1867.
Powell S. J., *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1967, 16, 447.
Vedder E. P., *J. Trop. Med. Hyg.*, 1912, 15, 313.

PIETRO BENIGNO

EMIANOPSIA

Sin.: emianopia; emiopia; emiablepsia. - **fr.** *hémianopsie*. - **it.** *hemianopia; hemianopsia*. - **τ.** *Hemianopsie*. - **3.** *emianopsia*.

SOMMARIO

Generalità (col. 1296): **Definizione.** - **Forme di emianopsia.** - **Caratteri dell'emianopsia.** - **Significato topico.** - **Emianopsie eteronime** (col. 1297): **Emianopsie bitemporali.** - **Emianopsie binasali.** - **Emianopsie omonime** (col. 1300). - **Emianopsia a quadrante o quadrantopsia** (col. 1302). - **Emianopsia orizzontale o altitudinale** (col. 1303). - **Emianopsia doppia con conservazione o meno della visione centrale** (col. 1303). - **Scotomi emianopsici centrali isolati** (col. 1303).

Generalità

Definizione

Nel senso etimologico significherebbe la perdita della visione nella metà dei campi visivi di entrambi gli occhi. Per convenzione questo termine è propriamente impiegato per i difetti visivi nei due occhi causati da una lesione in un singolo punto delle vie ottiche. Pertanto i difetti in entrambi i campi visivi causati da due lesioni in due separate regioni non dovrebbero essere denominati emianopsia, ma difetti a tipo emianopsico.

Forme di emianopsia

Per comune accordo si definisce *e. eteronima*, nella duplice varietà bitemporale e binasale, quel difetto che colpisce, rispettivamente, le metà temporali o esterne e quelle nasali o interne di entrambi i campi visivi. L'e.

omonima, rispettivamente destra o sinistra, consiste nella perdita della visione nelle metà corrispondenti dei due campi visivi. La *e. orizzontale* è quel difetto che colpisce, o le metà superiori, o quelle inferiori dei due campi visivi; *e. a quadrante* o *quadrantopsia*, il difetto, situato nel campo visivo dei due occhi, delimitato da un raggio orizzontale e da uno verticale con l'angolo rivolto sul centro di fissazione. Gli *scotomi centrali emianopsici* sono *e. centrali*. Il campo centrale può considerarsi come un campo visivo periferico in miniatura di cui sono affetti da cecità, o l'intera metà, o soltanto l'apice di un quadrante (Traquair) (v. CAMPO VISIVO).

Difetti insulari emianopsici sono difetti visivi che si limitano a due punti circoscritti dei due campi visivi, nella zona intermedia fra il centro e la periferia e, come i precedenti, possono essere omonimi o eteronimi.

Caratteri dell'emianopsia

Nell'*e.* debbono essere distinti i seguenti caratteri.

Intensità: è la densità del difetto visivo. Può variare dall'assoluta cecità a una diminuzione visiva appena dimostrabile. Dicesi *assoluta* quel difetto nel quale manca anche la percezione luminosa, e *relativo* il difetto solo per i colori (emiacromatopsia) o per alcuni colori (emidiscromatopsia). L'intensità del difetto è in diretto rapporto con la gravità della lesione nervosa. I difetti relativi denotano la possibilità di reversibilità.

Congruenza e incongruenza: questo carattere riguarda specialmente le *e. omonime*. La congruenza esiste, se con la sovrapposizione dei diagrammi dei due campi visivi l'estremità superiore del difetto perimetrico di un occhio copre esattamente l'estremità inferiore dell'altro. La congruenza ha un determinato significato topico, come vedremo, e dipende dalla reciproca posizione delle singole fibre nelle vie ottiche, nel senso che ciascuna fibra di un occhio è strettamente adiacente a quella che proviene dal corrispondente punto retinico dell'altro occhio.

Risparmio o meno della visione maculare: la linea di divisione fra la metà normale e quella cieca del campo visivo può decorrere rispetto all'area centrale in forma differente. Può passare come una bisettrice per il centro di fissazione, oppure quest'ultimo può essere completamente rispettato o, invece, inglobato nella metà cieca. Anche questo carattere ha, come vedremo, un determinato significato topico.

Comportamento e decorso: la *e.* ha un vario decorso in rapporto alla natura del focolaio lesivo ed alla direzione secondo la quale quest'ultimo si estende. Valga come esempio la *e. bitemporale* nei tumori intrasellari, che esordisce nei quadranti bitemporali superiori.

Significato topico

La *e.* è uno dei sintomi oculari più importanti, realizzato da un focolaio esteso dal chiasma alla corteccia occipitale. Le *e. eteronime* sono sintomi di lesione chiasmatica e, in associazione all'atrofia ottica discendente, costituiscono la *sindrome chiasmatica*. Le varie forme di *e. omonime* si osservano nei focolai retrochiasmatici.

Emianopsie eteronime

Sono un difetto nelle metà, o temporali o nasali, dei campi visivi dei due occhi. A seconda che siano colpite le metà temporali o quelle nasali, vengono denominate, rispettivamente, *e. bitemporale* e *e. binasale*. (In realtà quest'ultima non cade esattamente nella definizione propria di *e.* in quanto non esiste alcun punto nelle vie ottiche nel quale un singolo focolaio possa realizzarla). Il *significato topico della e. eteronima* è quello di una lesione chia-

smatica. Dato che la conoscenza dell'anatomia chiasmatica è indispensabile per indicare il focolaio della lesione e la direzione verso la quale si estende, la ricorderemo qui brevemente.

Ricordi di anatomia clinica del chiasma. - Le diverse fibre nervose provenienti dalla retina costituiscono, nell'interno del chiasma, i fasci di fibre nervose. Distinguiamo: 2 fasci di fibre dirette che trasportano le fibre delle metà temporali di ogni retina; 2 fasci di fibre crociate che trasportano le fibre delle metà nasali di ogni retina; 2 fasci di fibre maculari che trasportano le fibre delle regioni maculari. Attenendoci alla descrizione di Wilbrand, seguiremo la loro rispettiva posizione dall'estremità anteriore a quella posteriore del chiasma. I fasci di fibre dirette costeggiano da ogni lato i margini laterali del chiasma per passare direttamente nella banderella ottica omolaterale, dove si collocano nella porzione superoesterna. I fasci di fibre crociate s'incrociano fra loro nella porzione anteriore e ventrale del chiasma. Mentre, però, le fibre dorsali di ogni fascio crociato (corrispondenti ai quadranti retinici supero-interni di ogni retina) s'incrociano fra loro nella porzione posteriore del chiasma, per collocarsi poi nel quadrante mediodorsale della banderella ottica, le fibre ventrali (corrispondenti ai quadranti retinici infero-interni di ogni retina) dopo il loro incrocio, prima di passare nella banderella ottica, si dirigono, invece, verso il nervo ottico opposto formando come una specie di ansa a concavità posteriore. Anche le fibre maculari subiscono nel chiasma una parziale decussazione, come le fibre periferiche, e l'incrocio avviene nella porzione posteriore del chiasma. In altre parole: la disposizione delle fibre maculari nel chiasma è come quella di un piccolo chiasma posto posteriormente allo stesso chiasma.

La particolare complicatezza del decorso dei fasci nervosi chiasmatici rende difficile, in pratica, almeno all'inizio di una *e. bitemporale*, indicare con precisione la sede del focolaio. Data anzi la separazione così netta fra le fibre crociate e quelle dirette, possono osservarsi vari gradi di incongruenza fra i due campi visivi e occasionalmente anche

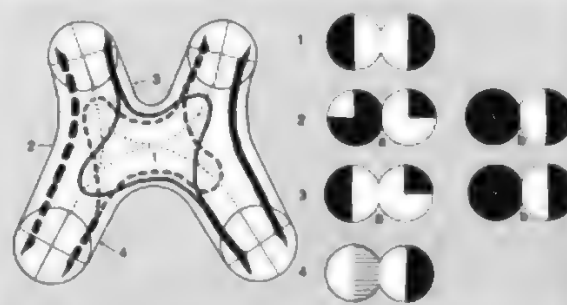


Fig. 1. *E.* per lesioni del chiasma, indicate sullo schema a sinistra. 1) Lesione mediana del chiasma: *e. bitemporale* tipica (compromissione dei fasci di fibre crociate); 2) lesione laterale del chiasma: *a)* *e. nasale* e *quadrantopsia temporale inferiore omolaterale*; *quadrantopsia temporale superiore controlaterale* (compromissione del fascio di fibre dirette emolaterali e delle fibre crociate dorsali omolaterali e ventrali controlaterali); *b)* *cecità omolaterale* con *e. temporale controlaterale* (compromissione di tutte le fibre omolaterali che entrano nel chiasma del nervo ottico e di quelle crociate controlaterali); 3) lesione anteromediale del chiasma: *a)* *e. temporale omolaterale* con *quadrantopsia temporale superiore controlaterale* (compromissione delle fibre crociate omolaterali e delle fibre ventrali crociate controlaterali); *b)* *cecità omolaterale* con *e. temporale controlaterale* (compromissione di tutte le fibre omolaterali, che penetrano nel chiasma e di quelle crociate controlaterali); 4) lesione posteromediale del chiasma. *E. temporale controlaterale* alla lesione eventualmente seguita da una *e. nasale* dello stesso lato (compromissione delle fibre crociate controlaterali e successivamente del fascio diretto omolaterale). (Da Duke-Elder, modificata).

difetti visivi puramente unilaterali. Nello schema che qui accludiamo possono anzi osservarsi le varie combinazioni perimetriche per un focolaio singolo nel chiasma. Lo schema (fig. 1) ha il vantaggio di rendere le varie combinazioni emianopsiche meccanicamente più comprensibili di una descrizione che potrebbe apparire complicata.

Emianopsie bitemporali

Sono il tipico difetto emianopsico causato da un focolaio posto nella porzione mediale del chiasma, come, ad es., un tumore intrasellare che leda i fasci di fibre crociate. Nei casi purissimi il limite del difetto visivo segue, nei due occhi, esattamente la linea di separazione verticale e taglia come una bisettrice l'area centrale. Se, con la e., l'area centrale è totalmente compromessa, ciò significa che il focolaio ha una posizione più arretrata, nel punto in cui si trovano le fibre maculari.

Lo studio delle varie caratteristiche cliniche con le quali si presenta una c. bitemporale nei diversi casi può fornirci preziosi ragguagli sulla natura patologica del focolaio di lesione e sulla direzione nella quale si estende. Teoricamente un qualsiasi focolaio causa l'e. per uno dei seguenti meccanismi: compressione, ischemia arteriosa e congestione venosa, infiammazione.

Statisticamente i tumori chiasmatici costituiscono la causa più frequente della c. bitemporale. Carattere comune perimetrico dei tumori intrasellari è quello di modificare il campo visivo in forma regolare. In caso di tumori intrasellari l'e. s'inizia generalmente dai quadranti superoesterni con carattere relativo (utilità dell'impiego di mire colorate anche a luce ridotta o di mire bianche che sottendano angoli visivi molto piccoli), per divenire poi assoluta estendendosi progressivamente la cecità ai quadranti inferiori esterni e poi a quelli nasali inferiori (decorso nello stesso senso della lancetta dell'orologio per il campo visivo dell'occhio destro e in senso contrario per quello dell'altro occhio). L'eventuale ripristino della visione avviene nell'ordine inverso: ultimi a modificarsi saranno i quadranti colpiti per primi. Il decorso dei tumori soprasellari e perichiasmatici è, invece, generalmente, più rapido e la c. bitemporale è irregolare con forte incongruenza. Le affezioni flogistiche del chiasma hanno in comune i seguenti caratteri perimetrici: apparizione rapida con precoce compromissione dell'area centrale, e. irregolare, con decorso *ondulante* nelle aracnoiditi (Di Marzio). Nelle affezioni vascolari (ad es., per aneurismi del poligono del Willis) la c. bitemporale è alquanto rara. Eccezionali sono le c. per affezioni traumatiche del chiasma, dato che questa regione non si trova a contatto diretto con le ossa craniche. In entrambi i casi il difetto visivo è irregolare con scotoma centrale e la sua apparizione è improvvisa.

Emianopsie binasali

Teoricamente non dovrebbero rientrare fra le e. propriamente dette, in quanto non esiste alcun punto del chiasma nel quale un singolo focolaio possa determinarle. La c. binasale è infatti indice di una duplice lesione che interferisce contemporaneamente sulla conduzione dei due fasci di fibre dirette.

In linea teorica un tumore chiasmatico può determinare una c. binasale alla condizione che sollevi il chiasma e che le arterie cerebrali anteriori lo strangolino nelle sue parti laterali. Nella sclerosi del sifone carotideo, negli aneurismi fusiformi bilaterali della carotide interna, come pure nella gliosi perivascolare di Alzheimer, si hanno difetti emianopsici a tipo binasale. Egualmente difetti emianopsici di questo tipo sono stati osservati nelle ara-

cnoiditi, nella tabe, nella stessa ipertensione endocranica, senza però che, in quest'ultimo caso, si potesse assegnare alcun valore topico (v. anche: OTTICO-CHIASMATICHE SINDROMI).

Il seguente schema è un tentativo di diagnosi perimetriche differenziali, con valore soltanto indicativo.

Diagnosi perimetrica	Etiologia
S'inizia nei quadranti superiori; coinvolge progressivamente gli altri quadranti; risparmio della visione maculare; congruenza della e.	tumori intrasellari
S'inizia nei quadranti inferiori; scotoma bitemporale centrale; risparmio della visione centrale.	lesioni del III ventricolo; idrocefalo interno
S'inizia con scotoma bitemporale centrale; risparmio della visione centrale.	tumori soprasellari
S'inizia nei quadranti inferiori; perdita della visione centrale.	aneurismi anteriori
S'inizia con scotoma centrale; difetti irregolari bitemporali e binasali; decorso ondulante.	aracnoiditi
Difetti irregolari binasali senza perdita della visione centrale.	tabe dorsale
Difetti emianopsici binasali irregolari; scotoma centrale.	sclerosi bilaterale del sifone carotideo

Emianopsie omonime

È la perdita della visione nella metà nasale di un occhio e di quella temporale dell'altro. Si chiama *e. omonima destra* quando i difetti visivi colpiscono le metà destre dei campi; *e. omonima sinistra* quando i difetti colpiscono le metà sinistre.

Mentre con la c. bitemporale viene a perdersi la visione soltanto nelle porzioni esterne del campo visivo appaiato e si conserva invece nella parte centrale, con le e. omonime anche quest'ultimo viene ad essere danneggiato e perciò la menomazione della visione binoculare risulta più grave. La e. omonima di destra causa, inoltre, maggiore difficoltà per la lettura che non quella di sinistra, in quanto l'infermo non riesce a seguire la riga di lettura.

Il significato topico della e. omonima è quello di una lesione nelle vie ottiche retrochiasmatiche. La e. omonima di destra depone per una lesione nelle vie ottiche retrochiasmatiche di sinistra, la e. omonima di sinistra per una lesione delle vie ottiche di destra.

L'esatta comprensione dei difetti emianopsici omonimi esige la conoscenza della posizione dei diversi fasci di fibre lungo le vie ottiche retrochiasmatiche; pertanto ne ricorderemo brevemente la posizione, così come si è fatto per il chiasma (fig. 2).

Ricordi di anatomia clinica. - *Banderella ottica:* alla sua estremità anteriore, il fascio di fibre crociate (metà nasali della retina controlaterale) si avvicina al fascio di fibre dirette (metà temporali della retina omolaterale). Il primo fascio occupa una posizione medioventrale, il secondo una laterodorsale.

Le fibre dei due differenti fasci non sono, perciò, esattamente affiancate l'una all'altra, per cui una lesione parziale determinerà difetti perimetrici incongrui.

Corpo genicolato esterno: qui le fibre corrispondenti alla metà temporale omolaterale della retina e quelle della retina nasale controlaterale giacciono nella porzione ventrale; le fibre maculari, invece, occupano una posizione centrodorsale. Più precisamente, le fibre corrispondenti ai quadranti retinici superiori (quadrante temporale omolaterale e quadrante nasale controlaterale) giacciono medialmente alle fibre corrispondenti ai quadranti retinici inferiori (quadrante retinico temporale omolaterale e quadrante retinico nasale controlaterale). Anche nel corpo genicolato le singole fibre mantengono, l'una rispetto all'altra, la posizione già veduta nella banderella ottica e pertanto una lesione isolata determinerà difetti incongrui.

Radiazioni ottiche: ricordiamo che le radiazioni ottiche descrivono dall'avanti all'indietro una curva a concavità postero-interna e si dirigono a ventaglio verso la faccia interna del corno occipitale del ventricolo laterale. Le fibre del fascio superiore delle radiazioni e quelle corrispondenti ai quadranti retinici superiori (temporale omolaterale e nasale retinico controlaterale) passerebbero al disopra del corno occipitale del ventricolo laterale per disporsi sul labbro superiore della scissura calcarina. Le fibre, invece, del fascio inferiore e quelle corrispondenti ai quadranti retinici inferiori (temporale omolaterale e nasale controlaterale) passerebbero al disotto per terminare nel labbro inferiore della scissura calcarina. Secondo Putnam quest'ultimo fascio descrive un'ansa sulla faccia esterna del lato temporale del ventricolo laterale prima di dirigersi verso la corteccia. In contrasto alle banderelle ottiche nelle radiazioni, le fibre corrispondenti alle due retine sono disposte in ordine perfetto, nel senso che ciascuna fibra è strettamente vicina a quella proveniente dal corrispondente punto retinico dell'altro occhio. Qui una lesione realizza un difetto congruo.

Corteccia occipitale: questa comprende il fondo e le due labbra della scissura calcarina. La retina si trova qui come « ricalcata ». I quadranti retinici superiori di destra trovano il loro calco sul labbro superiore della scissura; quelli inferiori retinici, sul labbro e sulle pareti inferiori della scissura. L'apice della scissura corrisponde ai meridiani orizzontali delle metà destre delle due retine. Il meridiano verticale è forse rappresen-

tato nella periferia dorsale e centrale dell'intera area calcarina. Il campo visivo maculare si proietta alla punta del lobo occipitale. Sebbene qualche A. insista nel sostenere che entrambi i lati di ciascuna area maculare siano rappresentati in ciascun centro maculare corticale, Traquair ritiene più probabile che ciascun centro corticale rappresenti solo le metà omolaterali delle due macule.

Si è già detto che la e. omonima è sintomo di una lesione delle vie retrochiasmatiche dalla banderella ottica alla corteccia occipitale. Per precisare però il valore topico, è necessario avvalersi di numerosi elementi, in parte perimetrici, in parte no.

I più frequenti elementi di cui ci si avvale per poter differenziare una e. omonima da lesione situata nella banderella ottica da una situata, invece, nelle vie ottiche sopragenicolate, sono i seguenti:

a) nelle e. omonime da lesione della banderella ottica i campi visivi sono incongrui per le ragioni anatomiche già vedute; inoltre, per la stessa disposizione anatomica delle fibre, nelle lesioni delle banderelle il meridiano verticale taglia per metà l'area di fissazione centrale, che, invece, è totalmente risparmiata nelle e. sopragenicolate per la netta separazione delle fibre maculari da quelle periferiche; b) nelle e. da lesione della banderella si osserva la reazione emianopsica di Wernicke (v. PUPILLA E PUPILLARI RIFLESSI), che, invece, manca nelle lesioni sopragenicolate; c) nelle e. da lesione della banderella si associa un'atrofia ottica omolaterale; d) da questo stesso lato la pupilla è più dilatata (segno di Behr); e) positività del segno del nistagmo optocinetico (v. NISTAGMO, *nistagmo optocinetico*) nelle lesioni sopragenicolate, e cioè all'altezza della regione temporo-parietale.

Esula da questo capitolo ricordare le varie combinazioni delle e. omonime con sintomi non oftalmologici per la diagnosi topica delle varie lesioni sopragenicolate (v. CERVELLO, *aspetti clinici*; v. anche: ENDOCRANICI TUMORI).

Anche per quanto riguarda le e. omonime, come per quelle eteronime già descritte, lo studio delle rispettive caratteristiche cliniche può fornirci preziosi ragguagli sulla natura patologica del focolaio di lesione e sulla sede verso la quale essa si estende. A titolo puramente schematico possiamo distinguere la natura dei focolai in: tumorale, vascolare, infiammatoria e traumatica. Carattere comune delle e. da focolaio tumorale è la loro apparizione graduale, quasi sempre, all'inizio, con carattere relativo (emiacromatopsia). Dal punto di vista neurochirurgico offrono particolare interesse i tumori del lobo occipitale e la loro diagnosi è abbastanza facile se l'e. si accompagna a papilla da stasi. Nelle affezioni vascolari il difetto perimetrico è improvviso, tanto da essere denominato *ictus emianopsico*.

Con la denominazione di *sindromi emianopsiche* ci si riferisce a quel complesso sintomatologico, di natura vascolare, nel quale i sintomi non oculari, associati alla e. omonima, permettono di indicare l'arteria e il territorio colpito. Nominiamo soltanto la *sindrome emianopsica dell'arteria coroidea anteriore*, quella dell'*arteria silviana*, quella della *cerebrale posteriore*.

Fra le affezioni infiammatorie vanno ricordati tutti i processi meningoencefalitici e, tra quelle traumatiche, le e. omonime da lesione della corteccia occipitale, in quanto i traumatismi che coinvolgono la banderella e i corpi genicolati sono quasi sempre mortali.

Emianopsia a quadrante o quadrantopsia

Come già ricordato, sono difetti perimetrici limitati da un raggio verticale e da uno orizzontale con l'angolo rivolto

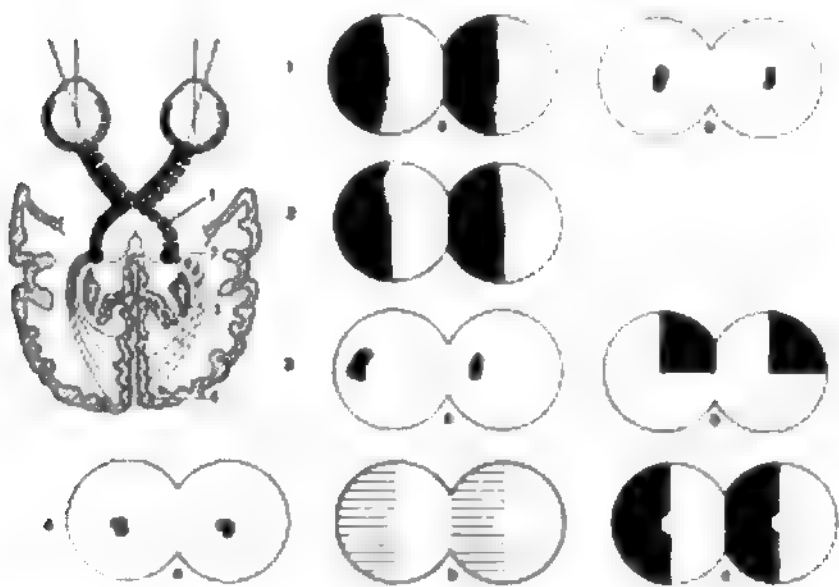


Fig. 2. E. per lesione del tratto retrochiasmatico delle vie ottiche, indicate nello schema a sinistra. 1) Lesione della banderella ottica destra: a) e. omonima incongrua sinistra; b) scotoma centrale emianopsico incongruo; 2) lesione del corpo genicolato esterno destro: e. omonima incongrua sinistra; 3) lesione delle radiazioni ottiche: a) scotomi centrali emianopsici omonimi sinistri per una lesione rostrale delle radiazioni ottiche a destra; b) e. omonima a quadrante superiore destro per lesione dell'ansa di Meyer di sinistra; 4) lesione della corteccia occipitale: a) scotomi centrali emianopsici congrui per lesione del polo occipitale; b) e. omonima relativa congrua di sinistra per lesione dell'area calcarina destra; c) e. omonima assoluta congrua di sinistra per lesione calcarina di destra. (Da Duke-Elder, *modificata*).

EMIANOPSIA

verso il centro di fissazione. Abbiamo già veduto che anche l'e. eteronima può iniziarsi come e. a quadrante. Viene riservato, però, il termine di quadrantopsia propriamente detta a quelle e. omonime nelle quali il difetto perimetrico è esattamente limitato dal meridiano orizzontale.

Questo tipo di e. si produce per una lesione che va dal tratto ottico alla corteccia occipitale. Quella superiore testimonia una lesione situata nella parte inferiore del tratto, nel fascio inferiore delle radiazioni ottiche e sul labbro inferiore della scissura calcarina; vale il contrario per l'e. a quadranti inferiori. Ricontrare una e. a quadrante quale sintomo isolato ha un valore topico molto limitato. Se, per altri sintomi, si sospetta un tumore o un ascesso otogeno, la sede del focolaio è probabilmente nel lobo temporale e, in questi casi, si tratta di una quadrantopsia superiore. Se, invece, si sospetta un focolaio vascolare, la sua sede può essere o nelle radiazioni ottiche, i cui fasci, secondo Monbrun, sono vascolarizzati da due differenti sorgenti arteriose, o nella corteccia.

Emianopsia orizzontale o altitudinale

È la perdita della metà dei campi visivi, o inferiore o superiore, dei due occhi. Teoricamente, per realizzarsi questa e. necessiterebbe di una compressione più o meno regolare sulle facce, rispettivamente, superiore o inferiore del chiasma. Nella pratica, però, anche i tumori intrasellari eccezionalmente realizzano la e. orizzontale superiore. È stata anche descritta in alcuni tipi di affezioni infiammatorie della regione chiasmatica come nelle aracnoiditi (Di Marzio).

Emianopsia doppia con conservazione o meno della visione centrale

Questa e. non è che la combinazione di una doppia e. omonima per un'estesa alterazione che colpisca simultaneamente l'intera area calcarina bilaterale. Data l'innervazione particolare delle macule e la loro proiezione corticale, il più delle volte la doppia e. risparmia il centro di fissazione e, in tali casi, il campo visivo appare sempre tubulare. La sua causa deve riportarsi quasi sempre a focolai vascolari estesi.

La e. doppia omonima con perdita della visione centrale costituisce la cosiddetta *cecità corticale* (v. CECITÀ).

Scotomi emianopsici centrali isolati

Ne abbiamo già data la definizione: si tratta di una e. che colpisce l'area centrale come se quest'ultima fosse un campo visivo periferico in miniatura.

Questo tipo di e., in assenza di altri segni perimetrici nel campo visivo periferico e di sintomi generali non oftalmologici, ha un valore topico assai limitato. Sono stati descritti scotomi emianopsici centrali nelle lesioni belliche traumatiche limitate alla punta del lobo occipitale.

Bibliografia

- Di Marzio Q., Cavina G., De Nigris G., *Riv. Otoneurooftal.*, 1936, 13.
Duke-Elder S., *System of Ophthalmology*, XII, 1971, Kimpton, London.
Harrington D. O., *The Visual Fields. A Textbook and Atlas of Clinical Perimetry*, 1971, 3 ed., Mosby, St. Louis.
Hubner A., *Eye Symptoms in Brain Tumors*, 1971, 2 ed., Mosby, St. Louis.
Kestenbaum H., *Clinical Methods of Neuroophthalmologic Examination*, 1947, Heinemann, London.
Monbrun A., *Traité d'ophtalmologie*, VI, 1939, Masson, Paris.
Traquair H. M., *An Introduction to Clinical Perimetry*, 1938, Kimpton, London.
Walsch F. B., *Clinical Neuro-Ophthalmology*, 1969, Thomas, Springfield.

GIUSEPPE CRISTINI

EMIATROFIA DELLA FACCIA; v. FACCIA.

EMIBALLISMO

F. *hémiballisme*. - I. *hemiballism*. - T. *Hemiballismus*. - S. *hemibalismo*.

Definizione e generalità

Per emiballismo s'intende una particolare ipercinesia, caratterizzata da movimenti involontari di un emicorpo, violenti, ampi, scuotenti, che, negli arti, per il carattere ruotante a grande escursione sulle articolazioni prossimali, assumono un aspetto scagliante (gr. *ballō* 'scagliare'), tipo movimento di lancio. Nei segmenti distali degli arti dominano, invece, i movimenti coreici, più o meno vivaci e più o meno tipici. La sindrome emiballistica quindi, consisterebbe, almeno descrittivamente, di due elementi: la violenta ipercinesia ruotante, caratteristica dei segmenti prossimali (*drehende und walzende Unruhe*: Jacob), e i movimenti coreici, o coreo-atetosici, nei segmenti distali degli arti.

Il termine e. è più restrittivo di quello di ballismo (ted. *Ballismus*, Kussmaul: dal gr. *ballismòs* 'danza', der. di *ballizō* 'agitarsi') e vuole indicare, appunto, il carattere quasi sempre unilaterale della sindrome ballistica.

In un primo momento anche le ipercinesie della corea postemiplegica furono definite e. (Kussmaul) e, in effetti, anche oggi è difficile, in taluni casi, una distinzione tra corea postemiplegica ed e.; Jacob introdusse l'uso esclusivo del termine e. per le ipercinesie conseguenti a lesione del corpo di Luys; in rari casi tale lesione può inizialmente determinare la comparsa di una grave emicorea che poi sfocia in un e.

Sintomatologia

I disturbi ipercinetici descritti, tuttavia, non riassumono tutta la sindrome; accanto ad essi compaiono fenomeni associati, quali: disturbi psichici, alterazioni del tono sul lato ipercinetico, paresi piramidale, disturbi sensitivi, fenomeni vegetativi.

L'ipercinesia emiballistica suole essere di brusca insorgenza, colpendo, in genere, prima l'arto superiore, poi l'arto inferiore; in breve tempo, da qualche ora a qualche giorno, si diffonde a tutto l'emicorpo. Il volto e il collo sono meno intensamente colpiti degli arti e, assai spesso, l'arto inferiore meno del superiore. In una fase iniziale i movimenti non sono molto violenti, assomigliano a quelli d'una corea grave; solo successivamente, in qualche giorno, divengono gravi e scaglianti. La sindrome ballistica, completamente instaurata, presenta un aspetto impressionante per l'ampiezza dell'ipercinesia che la caratterizza; tutto l'emicorpo affetto è dominato da una specie di movimento globale, rotatorio, continuo, informe e irregolare; gli ampi movimenti degli arti risultano dall'entrata in azione, quasi simultanea, d'un gran numero di muscoli, per cui il braccio, ad es., può essere scagliato in ogni direzione, ad avambraccio flessa o esteso; tale violenta *lactatio* arriva talvolta a produrre cospicue lesioni cutanee. I movimenti sono assai meno violenti a carico della mano, ove dominano le ipercinesie di tipo coreico o coreo-atetosico. Nel volto le contrazioni irregolari dell'emifaccia colpita assomigliano alle smorfie della corea degenerativa grave (grimacismo facciale, protrusione della lingua, etc.; v. COREE).

Nell'arto inferiore i movimenti ballistici possono essere sincroni con quelli dell'arto superiore, oppure no. Il tronco è agitato da un'ipercinesia diretta dal lato colpito a quello sano con conseguenti movimenti di rotolamento. Assai spesso anche la muscolatura linguale e faringea è colpita:

i disturbi disartrici si rivelano con parola abburattata ed esplosiva; in alcuni casi furono notati disturbi della deglutizione e irregolarità del respiro.

La solitudine e il silenzio tendono a ridurre l'ipercinesia: nel sonno profondo essa scompare; nel coma cessa quasi completamente residuando solo lievi movimenti coreoatetosi della mano. Per contro qualsiasi emozione, anche modesta, qualsiasi modificazione ambientale, qualunque iniziativa motoria, tendono ad esasperarla. Kraus e de Jong, in un soggetto cerebropatico con emiatetosi persistente, hanno osservato insorgenza di movimenti ballistici ad ogni turbamento dello stato di quiete assoluta.

In taluni casi il paziente riesce, solo parzialmente e temporaneamente, con la volontà o con qualche artificio, a frenare il movimento involontario; al cessare dell'inibizione si osserva, però, che i movimenti ricompaiono più gravi e violenti; inoltre il malato assicura che la loro costrizione riesce estremamente molesta.

La differente intensità dell'ipercinesia tra i due arti, talora riscontrata, ha fatto supporre che nel corpo di Luys esista un'organizzazione somatotopica definita, nel senso che l'emicorpo controlaterale vi sia rappresentato craniocaudalmente. Ad una ipercinesia più violenta a carico dell'arto superiore si accompagnerebbe una lesione maggiore della parte orale del nucleo, mentre ad un'alterazione più cospicua della parte caudale farebbe riscontro, in vita, un'ipercinesia più violenta dell'arto inferiore. Ma nel caso di Martin, come nel secondo caso di Spaccarelli, il nucleo di Luys era leso *in toto* e la faccia era risparmiata; in genere si è osservato che casi con analogo volume e distribuzione dell'ipercinesia, mostrano poi all'esame lesioni diverse.

In molti pazienti, qualche giorno dopo lo scoppio della sindrome motoria, compaiono disturbi psichici consistenti in indebolimento della memoria, torpore, disorientamento, talora stato confusionale, ansia, in rari casi temi deliranti; il decadimento psichico, se preesistente all'ipercinesia, si aggrava con l'instaurarsi di questa. Non pare che esista un rapporto tra frequenza dei disturbi psichici e gravità della sindrome luysiana.

La sindrome emiballistica talora compare a distanza di tempo da una emiparesi di origine vascolare, o a seguito di un ictus determinante disturbi verbo-artrici. Il fatto, poi, che la sindrome emiballistica insorga su arti con disturbi piramidali in regressione e non immediatamente dopo l'ictus, potrebbe far supporre che un ripristino almeno parziale delle fibre corticospinali sia indispensabile all'instaurarsi dei movimenti anormali.

L'ipotonìa sul lato affetto è stata considerata un elemento importante della sindrome luysiana, ma è assai dubbio attribuire questo rilievo (semeiologicamente difficile e casisticamente incostante) alla soppressione funzionale del corpo di Luys, soprattutto quando coesistano altre lesioni cerebrali, specialmente talamiche controlaterali (Jacob); ad una concomitante lesione talamica sono stati attribuiti i dolori spontanei.

Etiologia

Il processo etiologicamente più frequente è « una piccola emorragia del nucleo subtalamico » (Denny-Brown 1962), mentre per Russel Meyers sarebbe la malacia, ovviamente sostenuta da processi arteriosclerotici, la lesione comune. Sono state riferite alterazioni tromboemboliche da endocardite verrucosa, da tubercolomi mesencefalo-ipotalamici, da metastasi di carcinoma mammario; assai raramente processi encefalitici e affezioni demielinizzanti tipo sclerosi multipla.

Note di fisiopatologia

Un primo quesito riguarda la specificità dell'e.: se cioè la sindrome in questione possa verificarsi al di fuori della lesione luysiana controlaterale. È noto che in casi di e. la formazione più frequentemente colpita (ma assai spesso non la sola colpita) è il *corpus subthalamicum* controlaterale; si è quindi giunti all'assioma che « l'emiballismo è l'inevitabile sintomo da distruzione del nucleo subtalamico ». Invece sembra ora indiscutibile un e. extraluysiano: si osserva raramente e, quando sono lese le vie afferenti o efferenti al *corpus subthalamicum*, oppure in casi di lesione del talamo (poche osservazioni ma dimostrative), del corpo striato e soprattutto del *pallidum* (per la letteratura cfr. Russel Meyers, 1968). Un caso celebre fu quello di Wilson, il quale descrisse una « emicorea assai violenta », poi giudicata da Bonnhoefer, sulla scorta delle fotografie accluse al lavoro, e.: l'unica lesione repertata in questo caso fu un'atrofia della regione rolandica. Attualmente, quindi, la possibilità d'un e. extraluysiano è ammessa; in accordo con Russel Meyers, è ipotizzabile che l'e. consegua a lesioni del corpo di Luys, delle sue fibre afferenti ed efferenti, ma anche dello striato (paleostriato) e dei nuclei talamici ventrale e laterale, e forse per lesione della circonvoluzione postcentrale. Sebbene i casi striato-talamici siano di gran lunga meno numerosi di quelli luysiani, essi rappresentano, per altro, un gruppo il quale annulla l'equazione anatomoclinica: e. = lesione del *corpus subthalamicum* controlaterale. L'ipercinesia dell'e. appare la risultante d'una « smagliatura » in un'ampia rete neuronale, la cui struttura, in termini odologici precisi, rimane ancora oggi ipotetica; ma lesioni di diverso tipo (malacia come metastasi), poste in punti diversi del circuito, daranno l'identico risultato fisiopatologico.

Una questione, opposta alla precedente, è se sia possibile una lesione del nucleo subtalamico senza e.; la sperimentazione ha dimostrato (cfr. in bibliografia; Purdon Martin, 1967) che la comparsa dell'ipercinesia patologica è legata alla distruzione di almeno il 20% del nucleo e che una contemporanea lesione del pallido o dell'ansa lenticolare previene la comparsa dell'e.

L'ipotesi di Bucy prevedeva l'e. come risultante della lesione di un circuito di controllo cortico-sottocortico (luysiano)-corticale, per cui gli impulsi abnormi nascerrebbero a livello di corteccia premotoria e si scaricherebbero lungo le cosiddette vie parapiramidali. Indagini sperimentali più recenti hanno dimostrato che lesioni del nucleo subtalamico producono, nelle scimmie, una discinesia coreiforme assai simile a quanto si nota nella patologia umana; Carpenter e coll., i quali hanno condotto queste indagini, hanno notato che la discinesia violenta e duratura può essere abolita per distruzione del nucleo talamico laterale, della parte interna del pallido, e del campo H2 di Forel; le vie che mediano questa ipercinesia sono state indagate nell'animale e sono le vie corticospinali laterali e non altre vie discendenti. Da questi dati Purdon Martin (1967) ha dedotto che non solo l'integrità del pallido è prerequisito anatomico perché l'ipercinesia ballistica si verifichi, ma è il pallido, svincolato da circuiti di controllo, la struttura di origine degli impulsi anormali. Secondo questo A. gli impulsi anomali di genesi pallidale passano nei nuclei ventrali del talamo dai quali raggiungono la corteccia motoria e, attraverso la via piramidale, attivano il midollo.

Prognosi

La prognosi, fino a qualche anno fa, era ritenuta assai grave, malgrado alcune statistiche ottimistiche, e l'evoluzione favorevole appariva l'eccezione piuttosto che la

EMIBALLISMO

regola; molti pazienti soccombevano per esaurimento progressivo, per insufficienza cardiocircolatoria, per broncopolmonite o altra malattia intercorrente. La farmacologia moderna ha modificato in parte la prognosi infausta sopraddetta.

Terapia

Trascuriamo d'indicare quelle norme igieniche, generali o internistiche, che possono essere necessarie trattandosi di persone in genere anziane con problemi del ricambio e della circolazione.

Per le ipercinesie si sono rivelati utili le fenotiazine (fino al dosaggio di 300 mg *pro die*) e, sembra in maniera particolare, i butirrofenoni. In genere con questo tipo di terapia l'ipercinesia viene controllata o attenuata nel tempo.

Gli interventi neurochirurgici effettuati nell'e. sono i seguenti (da Purdon Martin): a) sul globo pallido; b) sul nucleo ventrolaterale del talamo; c) sulla corteccia motoria; d) sul tratto piramidale: a livello del *pes pedunculi*; a livello dei segmenti midollari alti.

Bibliografia

- Denny-Brown D., *The Basal Ganglia*, 1962, Oxford Univ. Press.
Meyers R., *Ballismus* in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, VI, 1968, North-Holland, Amsterdam.
Purdon Martin J., *The Basal Ganglia and Posture*, 1967, Pitman, London.
Spaccarelli G., *Lavoro Neuropsichiat.*, 1947, 1, 67.

ALBERTO EDERLI

EMICOREA: v. COREE (IV, 1066).

EMICRANIA

F. *migraine*. - I. *migraine*; *sick headache*; *hemicrania*. - T. *Migräne*; *Hemikranie*. - S. *hemicrania*; *jaqueca*.

Per emicrania oggi s'intende una ben definita entità nosografica identificabile, nelle varie forme, con il termine cefalea essenziale.

È caratterizzata da ricorrenti attacchi di dolore cefalico variabili in intensità, frequenza e durata, usualmente unilaterali, spesso associati a inappetenza, nausea e vomito, in alcuni casi preceduti o accompagnati da disturbi sensoriali, motori e dell'umore. L'e. è frequentemente familiare.

Secondo la classificazione dell'Ad Hoc Committee on Classification of Headaches, 1962, vengono distinte le seguenti varietà:

a) e. *classica*: caratterizzata da improvvisi, transitori, ben definiti prodromi visivi e a volte anche di altri apparati sensoriali e motori;

b) e. *comune*: senza prodromi ben definiti e non sempre strettamente unilaterale;

c) *cefalea a grappolo*: strettamente unilaterale, sempre nella stessa sede, con preferenza nella zona oculare, associata a lacrimazione, arrossamento, sudorazione e rinorrea. Dolore di breve durata in forma di attacchi racvicinati a gruppi o grappoli intervallati da lunghe remissioni;

d) e. *emiplegica* e e. *oftalmoplegica*: e. classica associata ad astenia transitoria di un emicorpo o a deficit transitorio del nervo oculomotore comune di un lato;

e) *cefalea della metà inferiore del viso*: usualmente considerata una nevralgia atipica della faccia.

Tale classificazione, non da tutti gli A.A. accettata, ha solo valore clinico. Per quanto concerne la patogenesi vascolare e la terapia, comuni in tutte le suddette forme, si rimanda alla consultazione della voce CEFALIA (III, 1290).

RED.

EMIGRAZIONE

F. *émigration*. - I. *emigration*. - T. *Auswanderung*. - S. *emigración*.

L'emigrazione è un fenomeno determinato prevalentemente, anche quando le cause apparenti possono sembrare diverse, dal fattore economico, e legato alla storia dell'umanità.

La definizione giuridica dell'emigrante è stabilita dal testo unico della legge sull'e. del 13 novembre 1919, n. 2205, nel quale è considerato emigrante ogni cittadino che espatria a scopo di lavoro normale o per esercitare il piccolo traffico o per raggiungere parenti già emigrati a scopo di lavoro. Così considerata, l'e. rappresenta una necessità dello sviluppo demografico, per attenuare lo squilibrio tra densità di popolazione e risorse naturali, e s'inserisce nell'arduo problema del rapporto fra capacità produttiva e possibilità economiche del mondo.

I primi dati ufficiali sull'e. italiana si hanno dal censimento del 1861, con il quale venne accertata l'esistenza di importanti colonie italiane all'estero, sia in Europa e nei paesi mediterranei che nelle Americhe.

Il movimento migratorio italiano assunse grande importanza dopo il 1870; sino al 1887 prevalse l'e. verso paesi europei e mediterranei; dopo tale epoca prese il sopravvento l'e. per paesi transoceanici.

Dal 1887 al 1900 la media annuale fu di ca. 270.000 unità, aumentò gradatamente sino al 1913, anno in cui la cifra complessiva di emigranti fu di poco inferiore ai 900.000. Dopo l'interruzione dovuta alla I guerra mondiale, il movimento migratorio riprese nel triennio 1919-21, sia per le destinazioni europee e mediterranee che per quelle transatlantiche, le quali ultime, dopo tale data, si ridussero però notevolmente, per la legge degli U.S.A. sulla limitazione delle quote. La politica fascista di restrizione e divieto di e. incise notevolmente sul fenomeno, che andò sempre più riducendosi, tanto che nel 1938, prima della II guerra mondiale, il numero complessivo di lavoratori espatriati dall'Italia fu di 61.548 unità, di cui ca. 24.000 diretti alle Americhe.

Da un rilevamento statistico, eseguito prima della II guerra mondiale, le collettività italiane all'estero, cioè quelle formate da italiani che avevano conservato la loro nazionalità, comprendevano 10 milioni di persone: cifra che denota l'imponenza e l'importanza del fenomeno migratorio per il nostro paese. La bilancia migratoria, data dalla differenza tra i cittadini emigrati e quelli rientrati in patria, è stata per l'Italia sempre positiva, in quanto il numero degli emigrati ha costantemente e di gran lunga superato quello dei rimpatriati.

Il flusso migratorio ha avuto una ripresa notevole dopo il periodo bellico, specie verso le Americhe e l'Australia. Negli anni più recenti, parallelamente ad una contrazione dell'e. transoceanica, si è avuto uno sviluppo considerevole del movimento migratorio, spesso a carattere stagionale, verso i paesi dell'Europa occidentale, favorito dalla liberalizzazione del movimento dei lavoratori nell'ambito della Comunità economica europea. Dal 1958 al 1968 sono espatriate dall'Italia verso paesi europei poco più di 2.500.000 persone, delle quali oltre il 60% di età inferiore ai 30 anni, mentre nello stesso periodo risultarono rimpatriati poco meno di 2.000.000 di individui.

Dal periodo di liberalismo dominante, in cui si sono effettuati i primi movimenti migratori, si è sempre più andato affermando, specie negli ultimi anni, l'intervento dello Stato per regolare sia l'e. che l'immigrazione. Si è passati, quindi, da una forma di e. libera ad una e. regolamentata. Accordi internazionali, per lo più bilaterali, tra il paese di e. e quello di immigrazione, tendono: a) a definire i limiti del flusso migratorio, il trattamento degli immigrati nei riguardi della nazionalità, dei diritti civili e politici, dell'istruzione, della previdenza e assistenza sociale; b) a regolare il reclutamento e il collocamento della mano d'opera; c) a formulare contratti-tipo di lavoro; d) a con-

cordare misure circa la selezione degli emigranti, la loro protezione e assistenza durante il viaggio e all'arrivo.

Oltre agli aspetti economici, sociali e politici, il fenomeno dell'e. deve essere considerato dal punto di vista sanitario.

I problemi sanitari dell'e. possono essere considerati sotto i seguenti aspetti: 1) problemi relativi al paese d'e.; 2) selezione medica degli emigranti; 3) tutela igienico-sanitaria dell'emigrante alla partenza e durante il viaggio di trasferimento; 4) problemi relativi al paese d'immigrazione.

Nei riguardi del primo problema è da rilevare che tra gli individui che espatiano sono compresi quelli nell'età più valida, del massimo rendimento e, per la quasi totalità, di sesso maschile; per di più, sia per le necessità di lavoro da compiere in climi e in condizioni talora molto diversi, sia per le severe leggi sanitarie protettive dei paesi di immigrazione, gli emigranti debbono essere esenti da malattie e da tare e costituiscono, quindi, elementi tra i più sani ed efficienti della nazione di origine.

Così com'è congegnata nel secolo attuale, questa e. selezionata apporta modificazioni strutturali nella compagine demografica del paese di e., nel senso che ne deriva una elevazione, più o meno accentuata in rapporto all'entità del fenomeno migratorio, della percentuale delle donne, dei malati, degli inabili e delle persone comprese nelle età estreme e quindi meno redditizie.

A tale sfavorevole ripercussione potrebbe essere ovviato favorendo l'e. dei nuclei familiari al completo, perché in tal modo l'espatrio contemporaneo delle mogli, dei figli e dei vecchi genitori a carico renderebbe meno sensibile lo squilibrio nella composizione della popolazione.

La selezione medica è di notevole importanza ai fini della tutela sanitaria dell'emigrante, il quale deve affrontare il periodo, talora disagiato, dell'acclimatazione e dell'adattamento al nuovo ambiente fisico e sociale. Tare organiche importanti, quali precedenti tubercolari, malattie epatiche o renali, malattie mentali, alcune cardiopatie, costituiscono le controindicazioni principali all'e.

In genere la selezione medica degli emigranti è regolata da accordi e alle visite di controllo nel paese di origine prendono parte sanitari fiduciari del paese d'immigrazione, in modo da avere criteri uniformi nella discriminazione delle manifestazioni morbose, causa di esclusione dall'ammissione.

Il terzo problema riguarda il dovere dello Stato di tutelare la salute dell'emigrante, ed eventualmente della sua famiglia, durante il viaggio, specialmente se effettuato per mare.

Sono note le pessime condizioni nelle quali effettuavano in passato tali viaggi le prime masse di emigranti, stivate entro bastimenti di legno, alla mercé di trasportatori privi di ogni scrupolo, con morbosità e mortalità assai elevate.

Il citato T. U. delle leggi sull'e. del 1919 ha previsto una serie di provvedimenti, a tutela degli emigranti, che vanno dalla creazione di organi centrali e periferici destinati a regolarne il funzionamento (Commissariato generale dell'e. e Ispettorati dell'e.), alla istituzione di uffici e centri, nei principali porti d'imbarco e in determinate zone di confine (Case dell'emigrante), destinati ad offrire ai partenti alloggi e refezioni gratuite, nonché la necessaria assistenza sanitaria e sociale.

Con particolari norme, di cui gran parte di ordine igienico-sanitario, furono stabiliti i requisiti di navigabilità, attrezzatura e ordinamento interno, cui devono rispondere le navi destinate al trasporto degli emigranti, e furono emanate disposizioni circa le visite preliminari, il vitto, l'assistenza sanitaria a bordo e le misure di profilassi generale e speciale. Le vigenti disposizioni prescrivono pure che le navi in servizio di e. siano dotate dei medicinali e

dei presidi medico-chirurgici elencati in apposite tabelle ministeriali, da aggiornare periodicamente. Con D. M. 30 agosto 1965 (pubblicato nella G. U. del 30 novembre 1965), le predette tabelle hanno subito una vasta rielaborazione.

Tali norme, completate dall'obbligo dell'imbarco su dette navi di un Commissario governativo di e. (scelto fra funzionari del ruolo dei servizi tecnici del Ministero degli Esteri, ufficiali del corpo delle Capitanerie di Porto e funzionari medici della Sanità pubblica addetti ai Servizi di sanità marittima), col compito di vigilarne l'osservanza, hanno arrecato un miglioramento sensibilissimo, cosicché oggi il trasporto degli emigranti si effettua in maniera soddisfacente.

È infine da rilevare che oggi il trasferimento di emigranti transoceanici avviene sempre maggiormente mediante il mezzo aereo, il cui traffico ha avuto, ed è destinato ad avere sempre più nel futuro, un forte aumento.

I problemi sanitari relativi al paese d'immigrazione sono, da un lato, la difesa contro il pericolo d'importazione di malattie; dall'altro l'assistenza sanitaria e sociale agli emigrati. La storia della diffusione delle malattie epidemiche, legata ai movimenti migratori, ne dimostra l'importanza nel passato. Oggi l'e. regolamentata, con le rigorose visite mediche all'atto della partenza, con le migliorate condizioni dei trasporti, con il controllo sanitario all'arrivo e con i progressi realizzati nel campo della diagnosi e della profilassi delle malattie infettive, non costituisce più un pericolo serio per il paese d'immigrazione. Maggiore importanza riveste, per il paese di origine, lo stato sanitario degli individui che rimpatriano. Tra questi la percentuale di morbosità è spesso notevole; le malattie infettive più comunemente osservate, tra i rimpatriati in Italia, sono: la tbc, il tracoma, l'anchilostomiasi, la lebbra, che possono dar luogo a focolai di diffusione, mentre, tra le forme non infettive, hanno particolare rilievo le malattie mentali (v. sotto).

La massima cura deve essere rivolta a far beneficiare il lavoratore immigrato di tutte quelle misure sanitarie e previdenziali che servano a tutelarne la salute nell'ambiente fisico e sociale in cui è chiamato ad esplicare la sua attività. Gli accordi internazionali che regolamentano l'e. tendono a far godere l'immigrato degli stessi diritti assistenziali e previdenziali dei cittadini nazionali.

L'e., dal punto di vista internazionale, è trattata dall'Organizzazione internazionale del lavoro (OIL) con la collaborazione, per la parte sanitaria, dell'Organizzazione mondiale della Sanità (OMS). Queste due organizzazioni specializzate operano nel quadro dell'ONU.

GIOVANNI A. CANAPERIA

Psicopatologia dell'emigrazione

La psicopatologia dell'e. ha una notevole rilevanza nell'ambito psichiatrico soprattutto in ordine ai problemi metodologici che solleva e, in parte, contribuisce a risolvere. Essa riguarda lo studio dei rapporti che intercorrono fra due ordini di fenomeni: da un lato il fenomeno migratorio nei suoi aspetti economici, sociologici e psicologici; dall'altro la comparsa di stati di sofferenza e di disagio psichico, ovvero di disturbi di comportamento di competenza psichiatrica, in soggetti che siano coinvolti, o siano stati recentemente coinvolti, in fatti migratori. Il rapporto fra questi due ordini di fenomeni può essere studiato da un punto di vista prevalentemente sociologico (o sociopsichiatrico) o prevalentemente clinico.

Dal punto di vista sociopsichiatrico si tratta in primo luogo di valutare statisticamente se la comparsa di disturbi mentali in soggetti emigrati sia significativamente più frequente che nella popolazione residente; nonché, seconda-

riamente, di appurare quali disturbi psichici siano più frequenti, in quali tipi di soggetti, in quale rapporto temporo-spaziale col fatto migratorio, al confronto con i soggetti residenti nel luogo di origine, con quelli residenti nel luogo di nuovo insediamento (autoctoni) e con quelli emigrati ma privi di disturbi psichici. Gli aspetti più strettamente epidemiologici di questo tipo di indagini si legano e si approfondiscono mediante la valutazione del significato delle variabili economiche e sociali: l'inchiesta sociologica raccoglie dati quantificabili che riguardano, oltre che le informazioni obiettive, quali il reddito e l'occupazione degli emigranti e delle popolazioni di confronto, anche elementi più tipicamente soggettivi quali le norme e i valori che caratterizzano le culture e subculture interessate. Questi dati sono d'importanza essenziale, al fine di evitare che una valutazione puramente e tradizionalmente clinica del problema rimanga prigioniera di una serie di impressioni psichiatriche su casi singoli, non realmente correlate ai fattori sociologici in gioco.

Gli studi a impronta prevalentemente clinica sono quelli che interessano in modo maggiore la psicopatologia in senso stretto, anziché l'epidemiologia dell'e. L'indagine è qui intensiva, anziché estensiva, e tende a mettere in luce nei singoli individui le modalità che legano fra loro gli aspetti soggettivi delle vicende personali che hanno preceduto l'atto migratorio, l'esperienza del fatto migratorio stesso, e soprattutto la dinamica psicologica relativa alle difficoltà di adattamento in un nuovo ambiente, in particolare in quei momenti in cui l'elaborazione personale dei dati dell'esperienza si modifica fino ad assumere caratteristiche non più strettamente psicologiche ma psicopatologiche, in quanto si esprime in nuovi particolari vissuti personali e in talune specifiche modalità di reazione che ricadono nell'ambito di ciò che viene considerato psichicamente anormale.

Da un punto di vista epidemiologico, non vi sono dubbi sul fatto che l'e. si leghi a un significativo aumento della patologia mentale. Dalle prime osservazioni sugli immigrati negli U.S.A. nel secolo scorso, al concetto di *reazione di nostalgia* (*Heimweh Reaktion*) di Jaspers (1909), alle osservazioni di Kraepelin sulla « patologia mentale da sradicamento », fino alle prime importanti ricerche di Odegaard sui norvegesi negli U.S.A. (1932), di Halpern sugli immigrati in Israele, di Daumezon e coll. sui nordafricani a Parigi (1954), e di Malzberg sugli immigrati negli U.S.A. (1956), e infine al moltiplicarsi degli studi e delle indagini negli anni '60, i dati e le osservazioni confermano l'importanza del problema sia dal punto di vista generale della difesa della salute pubblica, sia da quello più specificamente teorico-dottrinario. L'aumento della mobilità sociale orizzontale e i fenomeni di acculturazione, legati ai contatti sempre più frequenti fra culture diverse, fanno prevedere che i problemi di igiene mentale connessi ai fatti migratori siano destinati ad accentuarsi negli anni, legandosi strettamente ai problemi analoghi che sono stati già rilevati in rapporto all'inurbamento delle popolazioni agricole, alla rapida tecnicizzazione delle civiltà « primitive » dei paesi ex-coloniali, allo sradicamento di profughi e deportati nei paesi in guerra.

I principali problemi di metodo possono essere solo accennati in questa sede. Essi riguardano in primo luogo la questione della migrazione selettiva, per cui i soggetti con predisposizione ai disturbi psichici sono in certi casi più propensi ad emigrare; inoltre le difficoltà nell'identificare gruppi omogenei di popolazione « sana »; e ancora, il complicarsi del fenomeno con altre variabili che non sempre possono venir isolate dal fatto migratorio in sé stesso, quale soprattutto l'inurbamento; infine, le difficoltà relative

al censimento dei casi di disturbi psichici. A proposito di quest'ultimo punto occorre sottolineare che abitualmente il computo della percentuale di malati di mente in una data popolazione viene fatto sulla base dei ricoveri in ospedale psichiatrico; ora, è noto che questi ricoveri non sono esclusivamente legati alla presenza e alla gravità del disturbo, sia in quanto determinate condizioni di privilegio economico e sociale contribuiscono in modo decisivo a evitare il ricovero di malati di mente in ospedali psichiatrici pubblici, sia soprattutto perché opposte condizioni di miseria, disagio materiale e psicologico di gruppo, disgregazione familiare e sociale, particolarmente frequenti fra gli emigrati, possono essere determinanti, più che la malattia in sé stessa, nel provocare l'intervento della pubblica autorità per rinchiudere in ospedale psichiatrico soggetti identificati e stigmatizzati come *devianti*. Il problema si complica ulteriormente quando, come accade in taluni paesi e zone fortemente industrializzati, la psichiatria stessa razionalizza l'intolleranza sociale degli autoctoni verso gli immigrati: questi ultimi vengono considerati tutti come dei disadattati in atto o in potenza, e i loro bambini vengono più facilmente avviati verso scuole differenziali o speciali, così come gli adulti sono affidati e controllati da organizzazioni psicosociali apposite, che tendono a identificare piccoli segni di anormalità psichica o comportamentale sulla base dei valori culturali locali.

Il significato profondo della vicenda soggettiva dell'emigrato può essere ricostruito correttamente mediante una serie di colloqui con il paziente e i suoi familiari. Questa indagine, se ben condotta, permette di rendere comprensibile nel singolo caso la dinamica dello squilibrio psichico in rapporto alle vicende personali precedenti e attuali, ed evidenzia in genere l'importanza scatenante o determinante del fatto migratorio e delle sue sequele. Da un punto di vista metodologico, tuttavia, questa ricostruzione rimane sempre prevalentemente ipotetica, nel senso che non può essere verificata in modo obiettivo, anche se può apparire legittimamente come molto verosimile. In particolare, è difficile appurare con certezza, nel singolo caso, fino a che punto il fatto migratorio sia stato causa determinante del disturbo, o fino a che punto sia stato invece un fatto scatenante (o una « esperienza-chiave ») nei confronti di fattori patogeni preesistenti.

L'esame clinico tende comunque a confermare quanto già risulta dalle ricerche epidemiologiche, anche quando siano state attentamente prese in considerazione, nell'indagine, le difficoltà di metodo a cui si è accennato: il trovarsi in paese straniero, soprattutto quando vi sia una forte differenza fra la cultura d'origine e quella di inserimento, quando la lingua parlata sia diversa, quando manchi al singolo immigrato il solidale ed efficace sostegno dei suoi conterranei immigrati in precedenza, quando vi siano vitali necessità di lavoro e di sostentamento, determina un particolare stato di disagio psichico, che facilmente sconfina nella patologia mentale. Lo scompenso psichico dell'immigrato può essere precoce, come forma di crisi di ansia e di nostalgia, o di depressione (Koeklin), oppure, più tipicamente, come reazione paranoide (Kino e Pedersen, e altri); può essere più tardivo, in particolare intorno al 6° mese (Blumenthal, Halpern, e altri), talora ricostruibile come « stress dell'acculturazione » (Stainbrook), altre volte identificabile in manifestazioni di tipo nevrotico (spesso con accentuata somatizzazione dell'ansia), o come flessione depressiva dell'umore ad andamento subdolo e quasi sempre in relazione ad elaborazione di temi nostalgici. Così come gli scompensi precoci sono in genere a comparsa e decorso acuto, e legati in prevalenza ad un vissuto di spaesamento, gli scompensi tardivi risultano

invece a decorso più graduale e legati a difficoltà d'inserimento sociale, nonché a più immediate problematiche conflittuali. Non mancano le eccezioni, legate alla disparità delle situazioni sociali e delle modalità di reazione individuale: ma non vi è dubbio sul fatto che nel vasto campo della patologia mentale degli emigrati spicchi per la sua frequenza e per il suo diretto rapporto con la situazione esistenziale di spaesamento e con la rottura degli abituali legami fra l'individuo e l'ambiente, la *reazione paranoide acuta*, sempre a contenuto persecutorio, non di rado inserita su reali atteggiamenti di discriminazione, di malevolenza e di ironia da parte degli autoctoni, in genere a comparsa improvvisa, spesso clamorosa, e di prognosi per lo più benigna. Più rara, ma altrettanto tipica, è la reazione delirante a struttura euforico-fantasmatica, certamente meno benigna da un punto di vista prognostico.

Come abbiamo già accennato, fenomeni analoghi a questi ora descritti come conseguenza dell'e. si osservano anche a seguito della cosiddetta *e. interna*, cioè a movimenti migratori nell'ambito dei confini di uno stesso stato. Gli scompensi sul piano psicopatologico conseguenti a questi processi di migrazione interna, che nel nostro paese ha raggiunto negli anni recenti proporzioni particolarmente rilevanti, assumono di solito una gravità minore, nella misura in cui meno stridenti sono le differenze di ambiente, di cultura e di costume tra il luogo di origine dell'immigrato e quello di inserimento.

Bibliografia

- Bastide R., *Sociologie des maladies mentales*, 1965, Flammarion, Paris, bibl.
 Driver E., *The Sociology and Anthropology of Mental Illness*, 1965, Univ. Massachusetts Press, Amherst, bibl.
 Hollingshead A. B., Redlich F. C., *Classi sociali e malattie mentali*, 1965, Einaudi, Torino, bibl.
 Strotzka H., *Einführung in die Sozialpsychiatrie*, 1965, Rowohlt, Hamburg, bibl.

GIOVANNI JERVIS

EMIPARESI: v. EMIPLEGIA.

EMIPLEGIA

F. hémiplégie. - I. hemiplegia. - T. Hemiplegie. - S. hemiplejia.

SOMMARIO

Definizione (col. 1313). - **Anatomia clinica** (col. 1313). - **Sintomatologia** (col. 1317): *Emiplegia flaccida. - Emiplegia spastica.* - **Diagnosi** (col. 1322): *Diagnosi differenziale. - Diagnosi topografica.* - **Etiologia** (col. 1326). - **Prognosi** (col. 1329). - **Terapia** (col. 1330). - **Emiplegia cerebrale nell'infanzia** (col. 1330): *Etiologia. - Anatomia patologica. - Sintomatologia. - Prognosi. - Terapia.*

Definizione

L'emiplegia è una sindrome consistente nella perdita della motilità volontaria in una metà del corpo (destra o sinistra). La paralisi può colpire in ugual misura i muscoli della faccia, dell'arto superiore e inferiore, può risparmiare quelli della faccia ovvero compromettere più gravemente quelli della faccia e dell'arto superiore o quelli dell'arto inferiore. Può essere « organica » o « funzionale »; nel primo caso è determinata da alterazioni, reversibili o irreversibili, della zona motrice corticale di un lato o della via della motilità volontaria che ne trae origine; nel secondo caso non è determinata da lesioni organiche, ma si istituisce con meccanismo psicogeno (e. isterica).

Anatomia clinica

L'atto volontario s'inizia nelle aree motrici della corteccia cerebrale; ma tra queste il muscolo, che contraendosi produce

il movimento, vi sono molteplici centri connessi da numerosi fasci di fibre. Oltre alla corteccia cerebrale, anche certi nuclei del tronco dell'encefalo sono capaci di influenzare l'attività del midollo spinale: da questi partono delle fibre che discendono direttamente fino al midollo spinale o che terminano in altri nuclei da cui si originano altre fibre efferenti per il midollo; essi a loro volta ricevono fibre afferenti da altre sorgenti (per es. cervelletto). Si hanno quindi numerosi fasci di fibre provenienti dalle strutture sopraspinali che influenzano direttamente il midollo spinale e che hanno evidentemente funzioni diverse, anche se di norma esse cooperano in modo da integrarsi reciprocamente (Brodal). Le lesioni di una o di un'altra di queste diverse strutture producono deficit motori temporanei o permanenti. La topografia di queste paralisi e i segni che le accompagnano rendono facile il riconoscimento della sede delle lesioni che le determinano, se si tengono bene a mente i principi salienti dell'organizzazione dei movimenti cioè la posizione dei vari centri motori, la topografia dei fasci efferenti e l'interazione tra queste strutture.

Bisogna però considerare che, mentre la conoscenza dei centri motori corticali e dei motoneuroni spinali ha fatto grandi progressi, l'anatomia e la fisiologia dei centri sottocorticali e delle varie vie di conduzione ancor oggi presentano molte incertezze. Poiché l'e. è una sindrome realizzabile da cause diverse, che ledono le vie della motilità volontaria a vari livelli, particolare importanza va attribuita alla localizzazione anatomoclinica della lesione determinante, che è possibile in quanto all'e. si associano sintomi particolari dovuti al danno specifico di elementi anatomici propri di ciascun livello.

Le « vie della motilità volontaria » (Lazorthes) sono costituite da quei fasci di fibre che conducono direttamente gli impulsi motori volontari dalla corteccia ai nuclei motori dei nervi cranici, fascio corticonucleare o corticobulbare o genicolato, e ai neuroni motori inferiori del midollo spinale, fascio corticospinale o piramidale, così detto perché le fibre che lo compongono si uniscono in un fascio compatto a livello delle piramidi bulbari. I neuroni costituenti questi due fasci sono anche detti « primi neuroni di moto » o « neuroni motori superiori ». Inizialmente si è creduto che questi fasci fossero costituiti soltanto dagli assoni delle cellule giganti di Betz, situate nel giro precentrale, area 4 di Brodmann, indicata come area motoria primaria (Holmes e May, 1909). La loro distribuzione è tale che le fibre destinate all'arto inferiore si originano dalla parte superiore della corteccia motoria primaria, quelle destinate all'arto superiore dalla parte media e quelle destinate ai motoneuroni dei nervi cranici dall'opercolo rolandico.

Studi successivi hanno dimostrato che le fibre costituenti questi fasci hanno anche un'altra origine. Infatti le cellule giganti di Betz nell'area motoria sono soltanto 25.000-30.000 (Campbell, 1905; Lassek, 1940 e 1954) mentre il numero delle fibre nervose riscontrate in ciascuna piramide bulbare è notevolmente superiore: ca. 1.100.000 (De Myer, 1959).

Secondo Russell e De Myer (1961) la provenienza delle fibre che compongono i fasci piramidali è la seguente: 40% dai lobi parietali (aree 3, 1, 2, 5, e 7 di Brodmann); 31% dall'area 4; 29% dall'area 6; 3 o 4% dalle cellule di Betz.

Vi sarebbero anche delle fibre provenienti dall'area 10 e dall'area 8 per i movimenti oculocefalogiri. È dubbia la presenza di fibre provenienti dai lobi temporali. I cilindri delle cellule di Betz costituiscono solo le grosse fibre delle vie della motilità volontaria, che hanno un diametro da 9 a 22 μ , mentre il 90% delle fibre hanno un diametro inferiore ai 4 μ e sono amieliniche (Lazorthes).

Questi fatti, quantunque d'indubbia importanza fisiologica, non hanno modificato sostanzialmente l'interpretazione dei sintomi delle malattie del neurone superiore di moto (Holmes).

Le fibre così originate passano sparse nella sostanza bianca degli emisferi, convergendo verso la capsula interna, dove formano già un fascio compatto, fra il nucleo lenticolare all'esterno, il talamo ottico e il nucleo caudato all'interno (fig. 1). Esse occupano i 2/3 anteriori del braccio posteriore della capsula interna: anteriormente, nel ginocchio, vi sono le fibre destinate ai nuclei motori dei nervi cranici, quindi quelle destinate ai motoneuroni dei muscoli cervicali e degli arti superiori, poi quelle per i muscoli toracici e infine, più posteriormente, quelle per i motoneuroni lombari e sacrali. Questa disposizione delle fibre è stata

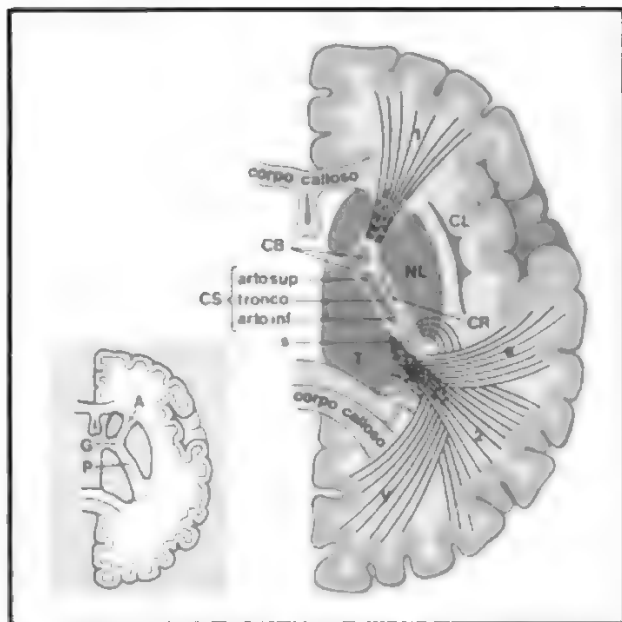


Fig. 1. Componenti della capsula interna e della corona radiata. Nel riquadro si indicano le rispettive posizioni del braccio anteriore (A), del braccio posteriore (P) e del ginocchio (G) della capsula interna. CB) fascio cortico-bulbare o cortico-nucleare o genicolato; CS) fascio cortico-spinale o piramidale; CR) fascio cortico-rubrico; s) fibre sensoriali talamo-corticali, al giro post-centrale; T) talamo; NL) nucleo lenticolare; CL) claustrum; Ct) fasci cortico-tettali e cortico-tegmentali; 1) fascio fronto-pontino e proiezioni da e per il talamo; 2) fasci cortico-pontini dalla corteccia temporale, parietale e occipitale; a) radiazioni acustiche, al giro trasverso di Heschl; V) radiazioni ottiche, alla corteccia calcarina. (Da Haymaker, modificata).

dimostrata con la stimolazione diretta in corso d'interventi stereotassici (Guiot e coll., 1959). Si avrebbero così nella capsula interna, come nella corteccia motoria primaria, delle zone funzionali corrispondenti al piede, alla mano, ai muscoli della bocca e degli occhi: la loro stimolazione può dare origine a contrazioni isolate di singoli muscoli. Queste esperienze hanno anche dimostrato, come era già stato osservato in studi anatomicopatologici, che le fibre delle vie della motilità volontaria non occupano, come classicamente indicato nel diagramma di Foerster, l'intero braccio posteriore e il ginocchio della capsula interna, ma una area relativamente più piccola e più posteriore (Brodal).

Nei peduncoli cerebrali le fibre occupano i 2/3 mediali, sono circondate medialmente e lateralmente dai fasci cortico-pontini e conservano una disposizione somatotopica per cui le fibre destinate agli arti inferiori sono all'esterno e quelle per la faccia all'interno. Esse quindi attraversano la regione ventrale del ponte in fascetti separati e giungono alla parte superiore del bulbo accostandosi alla linea mediana e formando un fascio estremamente compatto: la piramide bulbare.

Anche nelle piramidi le fibre hanno una disposizione somatotopica, sebbene questa non sia così chiaramente stabilita come nei diagrammi di Foerster.

Durante il decorso nel tronco dell'encefalo alcune fibre si dirigono ai nuclei motori dei nervi cranici: parte di queste fibre incrociano la linea mediana e altre no, cosicché i nuclei di alcuni nervi cranici risultano innervati da ambedue gli emisferi cerebrali (fig. 2).

A parte variazioni individuali, il nucleo dell'ipoglosso, il nucleo del nervo accessorio e la parte del nucleo del nervo facciale relativa alla metà inferiore dei muscoli della faccia, e in alcuni casi anche il nucleo motorio del trigemino, risultano innervati solamente da fibre crociate, con la conseguenza che i corrispondenti muscoli risultano paralizzati nelle lesioni unilaterali del fascio cortico-nucleare o genicolato. La lesione di queste fibre, dopo il loro incrocio, può, raramente, cau-

sare una paralisi sopranucleare di alcuni movimenti del capo, della faccia e della lingua dal lato della lesione e una paralisi degli arti del lato opposto, quando viene coinvolto anche il fascio corticospinale dello stesso lato (paralisi alterne). Però generalmente le paralisi alterne sono dovute a compromissione di un nucleo motore di un nervo cranico, o delle sue fibre radicolari, e del fascio piramidale vicino: cioè paralisi del motoneurone inferiore del nervo cranico, accompagnata da perdita del tono e degenerazione dei muscoli innervati, e paralisi spastica degli arti controlaterali.

A livello delle piramidi le vie della motilità volontaria sono costituite soltanto dalle fibre del fascio corticospinale, le quali s'incrociano con quelle del lato opposto nella *decussatio pyramidum*.

Generalmente solamente il 75% di queste fibre s'incrociano, formando il fascio corticospinale laterale e crociato, che discende nella parte controlaterale del midollo spinale lateralmente al corno anteriore, mantenendo ancora una disposizione somatotopica in modo che le fibre più lunghe, destinate agli arti infe-

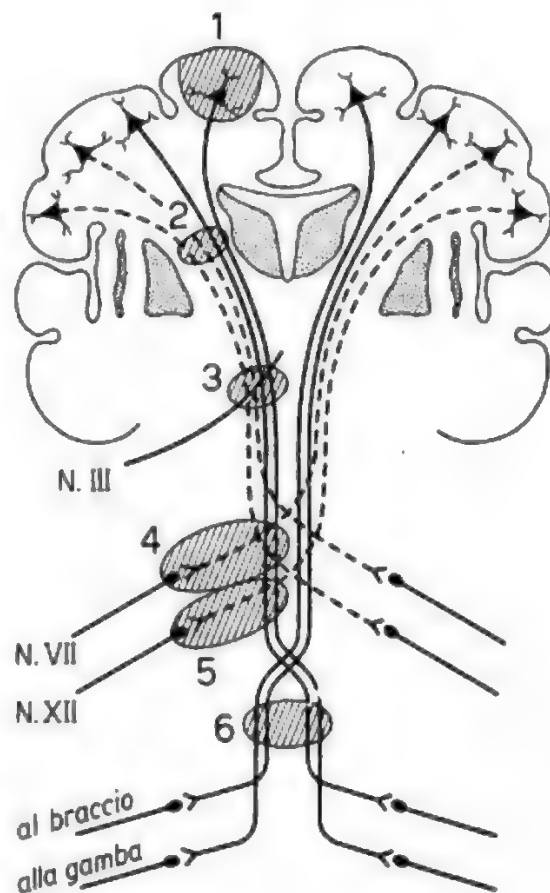


Fig. 2. Rappresentazione schematica di alcuni tipi di e. in rapporto alla sede della lesione: 1) lesione della corteccia: monoplegia fasciobrachiale o crurale, o e. corticale, a seconda dell'estensione della lesione; 2) lesione della capsula interna: e. capsulare; 3) lesione del mesencefalo, che coinvolge le fibre piramidali e il nucleo o le fibre radicolari del III paio di nervi cranici: e. alterna oculomotoria; 4) lesione del ponte, che distrugge le fibre piramidali ed il nucleo del nervo facciale: e. controlaterale e paralisi omolaterale totale dei muscoli della faccia; 5) lesione del bulbo, che coinvolge le fibre piramidali e il nucleo dell'ipoglosso: e. controlaterale e paralisi omolaterale dei muscoli della lingua; 6) lesione spinale trasversale completa sopra il rigonfiamento cervicale: tetraplegia.

riori, sono le più superficiali, mentre quelle più corte, destinate agli arti superiori, sono più profonde.

Una piccola parte delle fibre piramidali (ca. il 10%) non s'incrocia e discende, unitamente alle fibre precedenti, nella parte laterale del midollo spinale, formando il fascio corticospinale laterale diretto.

Il restante 15% non s'incrocia e discende, conservando la sua posizione ventrale, nella colonna bianca anteriore del midollo spinale, formando il fascio piramidale diretto (Nyberg-Hansen e Rinvik, 1963). Il rapporto tra fibre crociate e dirette varia individualmente ed ha un'importanza clinica pratica per la preservazione della funzione motoria in alcune lesioni del fascio piramidale nel tronco dell'encefalo e spiega il rapido recupero funzionale che si osserva in alcune circostanze.

La sede di terminazione delle fibre del fascio piramidale nel midollo spinale è stata recentemente oggetto di attenti studi nel gatto e nella scimmia. Si è visto che nel gatto le fibre corticospinali entrano in contatto con i motoneuroni spinali soltanto per mezzo di neuroni internunciali, mentre nella scimmia alcune fibre terminano direttamente sui motoneuroni spinali, consentendo una trasmissione monosinaptica tra fibre corticospinali e motoneuroni alfa.

Kuypers (1958) ritiene che le fibre corticospinali dell'uomo terminino in arborizzazioni intorno ai motoneuroni spinali e anche in cellule internunciali della sostanza grigia vicino alla base delle corna anteriori, in modo che vi sia un'integrazione degli impulsi di origine differente prima che questi raggiungano i motoneuroni inferiori (Holmes). Comunque le osservazioni derivate dagli studi sperimentali condotti sugli animali sono difficilmente riconducibili all'uomo perché « il fascio piramidale è solo una struttura umana » (Sherrington).

Sintomatologia

Non è possibile descrivere una sintomatologia clinica unitaria dell'e. in quanto ogni sede e ogni caso presentano peculiarità proprie; ma è indispensabile dare una descrizione schematica dei sintomi causati dalla lesione della via piramidale (ossia tracciare la sintomatologia generale dell'alterazione della via piramidale), e considerare insieme gli stadi di sviluppo, ossia le modalità di istituzione e di decorso.

L'inizio può essere brusco, con un ictus apoplettico, e l'e. essere totale immediatamente. Anche se il malato è in coma, l'e. può, a prima vista, sospettarsi perché, ad ogni espirazione, una delle guance si gonfia (il malato « fuma la pipa ») e vi può essere deviazione coniugata del capo e degli occhi.

La deviazione è dal lato opposto alla lesione cerebrale, quando questa è irritativa; è invece dallo stesso lato quando questa è distruttiva.

Nelle lesioni a livello del ponte la deviazione è sempre dalla parte degli arti paralizzati, perché prodotta da lesioni delle vie oculocefalogire dopo la loro decussazione nel tronco dell'encefalo. La deviazione coniugata del capo e degli occhi scompare invariabilmente con il ritorno della coscienza, ma per qualche tempo può rimanere una certa difficoltà nel mantenere lo sguardo laterale dal lato della deviazione. In alcuni casi si può osservare un « nistagmo apoplettico », caratterizzato da ampie e lente oscillazioni, da 20 a 70 al min, regolari, ritmiche e simmetriche nei due occhi, che non ha valore di localizzazione di lato, ma che, in caso di coma di origine sconosciuta, è indicativo di una lesione instauratasi acutamente.

All'esame, si osserva che gli arti paralitici, sollevati passivamente, ricadono più pesantemente che i controlaterali; i riflessi addominali sono deboli, o assenti, e si può provocare il riflesso di Babinski dal lato plegico; la pressione sul nervo facciale, esercitata dietro il margine posteriore della branca montante della mandibola, determina contrazione dei muscoli mimici solo del lato sano.

Con la manovra di Raimiste si può notare più chiara-

mente l'ipotonicità di un arto: si pongano i due avambracci verticalmente e le mani con le palme l'una contro l'altra; tale posizione sia mantenuta per un certo tempo. Quando si lasciano le mani, quella dal lato paralizzato cade all'indietro.

Con la manovra di Rimbaud si evidenzia l'ipotonicità degli arti inferiori: si pone il paziente in posizione seduta e si flette la sua testa in avanti. In tale posizione si ha una leggera flessione delle ginocchia, che si riduce più facilmente dal lato paralizzato.

L'inizio può essere meno brusco: l'e. può instaurarsi gradualmente, con ripetuti episodi acuti, ovvero progressivamente e lentamente secondo la natura della lesione determinante (trombosi, occlusioni extracraniche di arterie afferenti all'encefalo, tumori).

Spesso l'istituirsi di un'e. è preceduto da prodromi più o meno importanti: cefalea, vertigini, ronzii, irritabilità, storditezza, insonnia, convulsioni, parestesie, paresi transitorie.

Un'e. che s'istituisca in modo brusco o rapido è generalmente flaccida; questa, nello spazio di settimane o di mesi, evolve allo stadio di e. con contrattura, ossia di e. spastica. Quando invece l'inizio è lento e progressivo si istituisce direttamente un'e. spastica.

Nella descrizione seguente assumiamo come paradigma il quadro dell'e. capsulare.

Emiplegia flaccida

All'ispezione si osserva che la faccia è asimmetrica; le pliche naso-geniene sono spianate dal lato paralizzato; la bocca è stirata verso il lato sano e semiaperta dal lato affetto (bocca a punto esclamativo). Nei movimenti (parlare, ridere, aprire la bocca, digrignare i denti) la bocca chiaramente devia verso il lato sano; l'atto di soffiare o di fischiare non è correttamente eseguito. Il deficit motorio nel territorio del facciale superiore è meno evidente, ma non assente come si dice comunemente: le rughe della fronte sono spianate, l'apertura palpebrale è dilatata, la chiusura dell'occhio meno valida nel lato emiplegico.

Se il deficit motorio nel territorio del facciale è discreto, esso può essere messo in evidenza con la manovra di Babinski: « segno del platismo ». Questo muscolo si contrae bilateralmente opponendo resistenza all'apertura della bocca. In caso di paralisi la contrazione si ha solo dal lato sano.

Pertanto la paralisi del facciale può rendersi evidente soltanto quando si eseguono movimenti volontari, mentre i movimenti mimici sono normali. La compromissione dei movimenti volontari e il risparmio dei movimenti automatici si verifica per lesioni corticali e sottocorticali, ma se il talamo e i nuclei lenticolari sono danneggiati si può avere, al contrario, una maggiore compromissione dei movimenti automatici rispetto a quelli volontari. La lingua protrusa devia verso il lato paralizzato per la prevalenza del muscolo genioglosso del lato indenne. I muscoli masticatori mostrano una modica e temporanea paresi. Il velopendolo è spesso abbassato nel lato colpito. Conseguenza di tali deficit sono lievi disturbi della fonazione, della deglutizione, della parola. I muscoli oculomotori e faringolaringei sono sempre indenni. Gli arti, sia superiori che inferiori, nel lato colpito, sono gravemente ipotonici; i movimenti possono essere completamente aboliti.

In casi di minore gravità i vari gruppi muscolari partecipano in diversa misura alla paralisi. L'arto superiore è, in genere, più interessato che l'inferiore, e in entrambi sono più colpiti i muscoli distali che quelli prossimali. All'arto superiore la paralisi interessa, in ordine di gravità, tutti i movimenti fini e isolati della mano e delle dita, l'estensione

della mano al polso e delle dita, la supinazione dell'avambraccio, l'abduzione e l'elevazione del braccio. All'arto inferiore sono più colpiti i muscoli retrattori dell'arto: flessori della coscia sul bacino, della gamba sulla coscia, del piede sulla gamba. I muscoli del collo e del tronco sono colpiti solo lievemente.

Gli sfinteri generalmente sono intatti: non c'è incontinenza urinaria ma ci può essere all'inizio della malattia un breve periodo di ritenzione.

I riflessi tendinei e cutanei sono aboliti o ridotti nel lato paralizzato. Il riflesso plantare si effettua in estensione (segno di Babinski), abbastanza precocemente. Anche precoci sono i riflessi di automatismo midollare (o riflessi di difesa) consistenti nella flessione dorsale del piede o nella retrazione dell'arto per stimolazioni dolorifiche delle regioni distali, specialmente del piede (riflesso di triplice retrazione di Marie-Foix). I riflessi di difesa tendono a scomparire nell'ulteriore decorso.

Emiplegia spastica

Dallo stadio di e. flaccida si passa gradualmente a quello di e. spastica. La spasticità s'inizia generalmente nel giro di 48 h, più raramente in un periodo di 3-4 settimane, e si completa nello spazio di 2-3 mesi. Un'e. ad inizio brusco che si presenti inizialmente spastica probabilmente è associata a inondazione di sangue nel sistema ventricolare. Più raramente l'e. rimane flaccida per molte settimane o per uno o due mesi; eccezionalmente rimane tale indefinitamente.

È invece la regola che un'e. che si istituisce progressivamente sia spastica. Il tono è aumentato, ma non nella stessa misura nei vari gruppi muscolari; la contrattura piramidale interessa più i muscoli flessori agli arti superiori e gli estensori agli arti inferiori.

La ragione di questa diversa distribuzione della spasticità non è conosciuta, ma sicuramente non ha importanza la posizione in cui viene posto l'arto nel periodo della paralisi flaccida.

L'*atteggiamento* è tipico: la spalla è leggermente sollevata, il braccio addotto e intraruotato, l'avambraccio flessso e pronato, la mano iperflessa con le punte delle dita contro il palmo, il pollice flessso e addotto; l'arto inferiore è in estensione, il piede in posizione equino-vara, le dita spesso ad artiglio, l'alluce talvolta in flessione dorsale. Eccezionalmente può verificarsi l'opposto, ossia la contrattura dell'arto inferiore in flessione e dell'arto superiore in estensione. I muscoli mimici, di regola, non divengono spastici.

In qualche caso è stata osservata una certa spasticità limitata ai muscoli della metà inferiore della faccia, che provoca uno stiramento dal lato paralizzato e realizza un quadro clinico che ad un esame superficiale può essere scambiato per quello di un'e. alterna.

Nell'arto superiore la spasticità si sviluppa dapprima nei muscoli della mano, nei flessori delle dita e del polso e per ultimo si estende ai muscoli dell'avambraccio e della spalla. Nell'arto inferiore la spasticità interessa dapprima i flessori plantari poi i flessori delle dita e quindi il quadricipite.

La *motilità* volontaria è talora impossibile, talaltra possibile solo per determinati movimenti. Sono compromessi, soprattutto, i movimenti più squisitamente volontari, in quanto ad essi compete una più ricca innervazione piramidale, mentre i muscoli, ad es., della statica sono relativamente risparmiati. La motilità volontaria può ripresentarsi dopo un certo periodo, talvolta rapidamente nella prima settimana e poi molto più lentamente. In tal caso, al contrario di quanto avviene per la spasticità, il ritorno della motilità si verifica per primo nei muscoli prossimali

e poi in quelli distali; ma generalmente s'inizia nei muscoli più spastici cioè all'arto superiore nei flessori della spalla e poi in quelli del gomito, del polso e delle dita e nei pronatori, all'arto inferiore negli estensori del ginocchio e poi nei flessori plantari.

La *forza muscolare* è abolita o diminuita più o meno gravemente.

L'*andatura* è tipica: l'appoggio è prevalentemente sull'arto sano; l'arto malato, esteso, si porta in avanti strisciando sul suolo con la punta e tracciando con questa un arco di cerchio; e ciò perché l'arto paretico, più lungo per l'equinismo e contratturato in estensione, non può portarsi avanti in differente maniera (andatura falciante; fig. 3, A).

I *reflessi* profondi, aboliti nello stadio flaccido, diventano nuovamente provocabili e vanno man mano accentuandosi fino al clono. Si ottiene comunemente il clono del piede e quello della rotula; più raramente il clono della mano. La ricomparsa e l'accentuazione dei riflessi profondi sono il primo segno della spasticità. Il riflesso di tensione può essere messo in evidenza con il cosiddetto fenomeno del temperino: la resistenza iniziale alla mobilitazione passiva è forte, ma cede improvvisamente con il procedere del movimento; ciò riesce particolarmente evidente nella flessione passiva della gamba sulla coscia. I riflessi cutanei addominali e cremasterici permangono aboliti nel lato paralizzato, e possono ricomparire tardivamente; il riflesso plantare si effettua in estensione (Babinski). La flessione dorsale dell'alluce può ottenersi anche con altre manovre (fig. 3, B): frizione dall'alto in basso sulla cresta tibiale fino al malleolo interno (Oppenheim); manovra

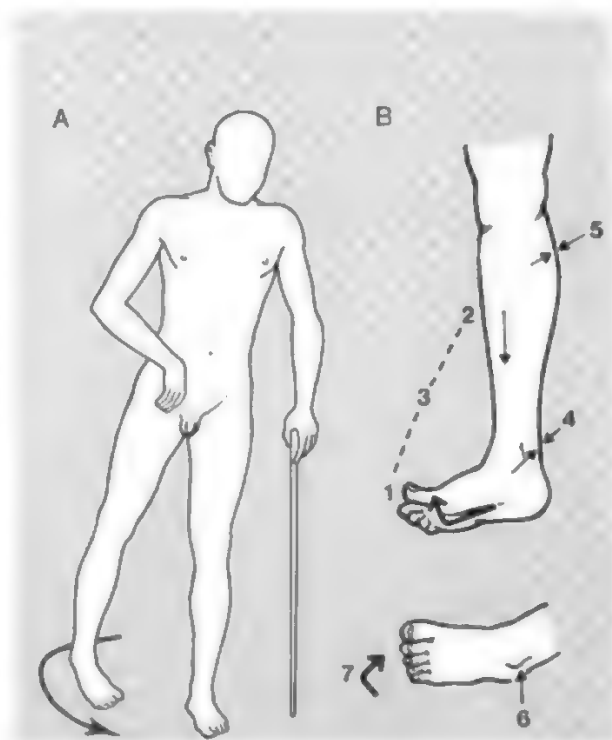


Fig. 3. A) Andatura falciante; B) alcuni segni semeiologici tipici dell'e.: 1) segno di Babinski; 2) segno di Oppenheim; 3) segno di Goni; 4) segno di Schaefer; 5) segno di Gordon; 6) segno di Chaddock; 7) segno di Gonda.

combinata di frizione della cresta tibiale e stimolazione plantare (Ganfini); pizzicamento del tendine di Achille (Schaefer); costrizione del polpaccio (Gordon); compressione nella fossetta malleolare esterna (Chaddock); flessione plantare delle ultime due dita (Gonda).

In alcuni casi, qualsiasi stimolazione nocicettiva applicata al piede o alla gamba è in grado di provocare la flessione dorsale dell'alluce.

Altri riflessi, generalmente non evidenziabili in condizioni normali e che si possono provocare nel lato paralizzato per un aumento dei riflessi miotatici, appartengono alla cosiddetta serie flessoria: la percussione o l'estensione brusca delle ultime falangi delle dita dei piedi è seguita dalla flessione riflessa delle stesse, anziché dall'estensione (Rossolimo); la percussione del cuboide (o del margine interno del dorso del piede) ottiene lo stesso effetto (Mendel-Bechterew); così pure la percussione sull'interlinea tibio-tarsica (Bing), etc. Lo stesso significato può essere attribuito al riflesso flessore delle dita della mano (riflesso di Hoffmann, di Trömner, di Sterling, etc.).

I riflessi di difesa, in questo stadio, sono più difficilmente provocabili. Possono, inoltre, provocarsi riflessi tonici del collo: girando la testa verso il lato paralizzato la spasticità dei muscoli estensori degli arti colpiti aumenta; invece diminuisce se la testa è ruotata verso il lato opposto. In quest'ultima posizione è più facile provocare il riflesso di Babinski (Walshe).

Le *sincinesie* sono spesso presenti, ma non in modo costante. Si designano con questo nome movimenti involontari associati a movimenti volontari. Secondo P. Marie e Foix ne esisterebbero 3 tipi: la sincinesia globale, consistente in una contrazione diffusa dei muscoli del lato affetto in occasione di uno sforzo effettuato da muscoli del lato sano; le sincinesie di coordinazione, osservabili in occasione di un movimento volontario e consistenti nella contrazione involontaria di gruppi muscolari funzionalmente sinergici (il fenomeno detto « del tibiale anteriore » o di Strümpell, il segno di Neri, la flessione combinata della coscia e del tronco di Babinski e la manovra di Raimiste per l'arto inferiore, appartengono a questa categoria); le sincinesie di imitazione, consistenti in movimenti involontari simmetrici a quelli effettuati volontariamente da muscoli dell'arto controlaterale. Questo terzo tipo di sincinesia può osservarsi anche nel lato indenne.

Altri movimenti involontari possono associarsi ad un'e.: emicorea, emiatetosi, emitremore, emiatassia; questi sono in dipendenza di lesioni associate. Rara è l'epilessia jacksoniana.

Le *sensibilità obiettive* possono risultare indenni, oppure compromesse, in modo globale o dissociato. Il tutto dipende dalla sede e dall'estensione della lesione che coinvolga o meno le vie o i centri della sensibilità (v. *diagnosi topografica*). Generalmente i disturbi sensitivi prevalgono, come i motori, alle regioni distali degli arti. Tra i disturbi della *sensibilità subiettiva* va particolarmente ricordata la *sindrome talamica*, causata più di frequente da lesioni vascolari interessanti il talamo e particolarmente il suo nucleo laterale. Anche disturbi afasici e aprassici possono associarsi all'e. secondo la sede e l'estensione della lesione.

Disturbi trofici possono riscontrarsi nel lato paretico: le amiotrofie localizzate pararticolari riflesse non dipendono da causa neurologica.

Si osservano talora amiotrofie, localizzate di preferenza alla mano, la cui origine è discussa. Generalmente sono i piccoli muscoli della mano ad essere compromessi per primi, talvolta dopo poche settimane, poi quelli dell'avambraccio e della spalla. Le alterazioni trofiche possono produrre una mano da scimmia, con escavazione del lato

ulnare. L'arto inferiore è per lo più risparmiato e le atrofie, quando presenti, sono a carico della muscolatura antero-laterale della gamba e dei muscoli del cingolo pelvico.

Invece nell'e. che interviene prima del terzo anno di vita l'arto superiore e quello inferiore sono compromessi in ugual misura e rimangono più piccoli di quelli del lato sano, anche per riduzione di grandezza e di lunghezza delle ossa. La biopsia muscolare fa rilevare soltanto una riduzione del diametro delle fibre (Fenichel e coll., 1964).

Quale causa dell'amiotrofia sono stati invocati molti fattori, tra cui l'immobilizzazione è quello principale.

Alcune amiotrofie però sono da considerare sicuramente di origine centrale e si verificano particolarmente nelle lesioni della corteccia sensorio-motrice o del lobo parietale in genere e del talamo. È stata sostenuta anche l'origine spinale delle amiotrofie, in caso di lesioni gravi della corteccia sensorio-motrice, per atrofia, secondaria a degenerazione transinaptica, delle cellule motorie midollari. Anche la cute, le unghie, le articolazioni, le ossa possono presentare disturbi trofici.

Disturbi vasomotori sono in genere presenti. Nel periodo iniziale gli arti paralizzati sono più caldi, mentre nel secondo periodo, di norma, si riscontra ipotermia, lieve aumento della pressione arteriosa, riduzione dell'indice oscillometrico. Si possono osservare cianosi, edema lieve, raramente edema di grado rilevante (mano succulenta).

Disturbi psichici raramente mancano del tutto, ma il più delle volte si riducono a modici disturbi della memoria (specie per avvenimenti recenti), a iperemotività, ad alterazioni del carattere.

Diagnosi

Diagnosi differenziale

La diagnosi di e. non offre difficoltà e nella maggior parte dei casi un accurato esame neurologico permetterà di porre una corretta diagnosi differenziale: la presenza di spasticità, l'asimmetria dei riflessi cutanei e tendinei, i riflessi patologici, la caratteristica andatura falciante, sono tutti caratteri di e. da lesione organica.

In caso di e. flaccida non potrà esserci confusione con una poliomielite e con una polinevrite o radicolonevrite, che eccezionalmente interessino soltanto una metà del corpo, sia per la presenza del segno di Babinski che per l'assenza di alterazioni qualitative alla stimolazione elettrica, caratteristiche delle lesioni del neurone di moto inferiore.

Una e. cerebellare è facilmente riconosciuta in quanto non c'è deficit motorio ma solo ipotonicità, con riflessi conservati e di tipo pendolare. Una sindrome parkinsoniana che interessi solo una metà del corpo si distingue facilmente per la diversità semeiologica tra rigidità extrapiramidale e spasticità piramidale e per l'assenza di Babinski. In alcuni casi la semplice comparazione della forza muscolare dei due lati può non essere sufficiente per stabilire con certezza l'esistenza di un deficit motorio ed in altri casi può essere arduo differenziare un'e. organica da un'e. isterica: in queste circostanze si possono effettuare alcune manovre e ricercare alcuni segni che mettono in evidenza un deficit specifico di alcuni gruppi muscolari o che dimostrano la presenza di sincinesie o che rivelano una spasticità latente.

Ne ricordiamo i principali.

Segno del platismo (di Babinski): facendo aprire la bocca con forza, contro resistenza, il pellicciaio non si contrae dal lato paralizzato.

Segno della « mano cava » (di Garcin): ad avambraccio flesso e mano tenuta in posizione verticale il paziente è

invitato ad allargare il più possibile le dita e a mantenere tale posizione. Dopo un certo tempo si osserva che il pollice, dal lato paretico, si pone lentamente in una posizione di adduzione e lieve flessione, cosicché il palmo della mano diviene cavo. Questa posizione, con prominenza dell'eminanza tenare, è dovuta, secondo Garcin, ad un'alterazione del normale equilibrio esistente tra i muscoli abduttori ed estensori del pollice.

Segno della gamba (di Barré): a paziente disteso, in posizione prona, si flettono passivamente le gambe ad angolo retto sulle cosce: la gamba paretica si abbassa precocemente.

Manovra di Mingazzini: il paziente in posizione supina flette le anche fino a far assumere alle ginocchia una posizione ad angolo retto, mantenendo i piedi sul letto. L'arto paretico scivola lentamente fino a riassumere la posizione piatta iniziale. Questa manovra dimostra il deficit dei flessori dell'anca.

Segno di Grasset e Gaussel: il paziente, sdraiato in posizione supina, non è in grado di sollevare gli arti inferiori contemporaneamente, mentre è in grado di sollevare ognuno dei due separatamente (valevole solo in caso di emiparesi lieve).

Riflesso del pollice (di Mayer): in soggetti normali quando si flettono passivamente il terzo e il quarto dito della mano, mantenuti forzatamente estesi, si ha contemporaneamente una vigorosa opposizione del pollice con estensione dell'ultima falange. Questo riflesso è assente nelle e. capsulari.

Flessione combinata dell'avambraccio (segno di Léri): in soggetti normali la flessione delle dita contro il palmo della mano, con contemporanea flessione forzata della mano al polso, produce una flessione dell'avambraccio per contrazione del bicipite. Nell'e. organica tale movimento è diminuito o abolito, mentre è conservato nelle e. isteriche.

Segno di Klippel e Weil: quando vengono estese passivamente le dita flesse della mano paretica, il pollice si flette.

Flessione combinata della coscia e del tronco (di Babinski): quando il paziente, supino su un piano duro, tenta di sollevarsi a sedere, senza aiutarsi con le braccia, contemporaneamente si osserva, nel lato paretico, una flessione della coscia sul bacino.

Segno dell'opposizione complementare (di Hoover): il paziente, supino, quando tenta di sollevare l'arto inferiore sano, preme scarsamente sul letto con quello paretico, mentre, quando tenta di sollevare l'arto inferiore paretico, preme fortemente sul letto con quello sano. Un più preciso rilievo del fenomeno può ottenersi, secondo Throckmorton, ponendo alternativamente sotto il tallone dell'arto che resta orizzontale il manicotto gonfio di uno sfigmomanometro poggiato su un piano duro rialzato in modo da evitare che la pressione sia esercitata dal polpaccio: potrà misurarsi e compararsi in tal modo la contropressione effettuata dall'uno e dall'altro arto.

Manovra di Raimiste per l'arto inferiore: incrociando la gamba sana sopra l'altra si provoca un'adduzione involontaria dell'arto paretico.

Segno di Neri: a paziente supino, se si effettua la manovra per la ricerca del segno di Lasègue, si osserva che la gamba si flette sulla coscia nel lato paralizzato, non nel lato sano.

Segno del tibiale anteriore (di Strümpell): la flessione volontaria contro resistenza del ginocchio dal lato paretico produce dorsiflessione e adduzione del piede per contrazione sincinetica del tibiale anteriore.

Fenomeno degli interossei (di Souques): quando il paziente estende la mano e il braccio dal lato affetto le dita sono contemporaneamente estese e abdotte per l'azione degli interossei, per sincinesia tra i lunghi estensori e gli interossei.

Segno di Hoffmann: la mano del paziente è posta con il palmo in basso e la punta del dito medio è sostenuta dall'indice dell'esaminatore che con il pollice dà dei colpi secchi flettendo l'unghia del dito: dal lato affetto si ottiene la flessione di tutte le dita con adduzione del pollice. Questo segno è dovuto ad un'esagerazione dei riflessi propriocettivi ed è basato su una particolare tecnica di ricerca dei riflessi flessori delle dita (Wartenberg).

Flessione esagerata dell'avambraccio sul braccio nel lato paralizzato (Babinski) e **Iperestensibilità e ballottamento esagerato** degli arti paretici (André-Thomas) sono segni precoci e la loro presenza è di sicuro valore diagnostico in casi dubbi.

Reciprocamente, vi sono dei caratteri che depongono per un'e. isterica: la particolare costituzione mentale del soggetto, l'inizio della sindrome in rapporto con avvenimenti esterni ricchi di contenuto emotivo, la paralisi che interessa globalmente tutti i gruppi muscolari senza predilezione, l'andatura differente (l'arto inferiore paretico viene trascinato e non si osserva l'andatura falciante), la frequente associazione di disturbi sensitivo-sensoriali non spiegabili con criteri anatomoclinici, le variazioni del quadro in rapporto con fattori emotivi.

Diagnosi topografica

1. **Emiplegia corticale**. - Raramente si osservano lesioni limitate alla sola corteccia cerebrale senza compromissione della sostanza bianca sottocorticale, per cui la descrizione della sintomatologia di lesioni isolate della corteccia motoria cerebrale ha scopo meramente didattico. Inoltre le lesioni corticali non sono quasi mai tanto vaste da interessare l'intera zona motoria corticale e da determinare un'e. completa. Il più delle volte i disturbi motori di origine corticale si presentano come paralisi dissociate (monoplegie facio-brachiali o crurali); meno frequentemente come e., che in tal caso ha le caratteristiche di colpire in modo diverso i due arti e più gravemente la muscolatura distale.

L'associazione con convulsioni o con altri disturbi di funzioni cerebrali, come disturbi del linguaggio, aprassia, agnosia e disturbi della funzione visiva, indica chiaramente l'origine corticale di una e.

Le lesioni che colpiscono l'area 4 determinano clinicamente la perdita della capacità di compiere controlateralmente i movimenti più fini e quelli che richiedono maggior abilità.

Nelle lesioni limitate all'area 6 può osservarsi difficoltà nel girare la testa e il tronco controlateralmente e nell'arrestarsi durante l'esecuzione di tali movimenti. Inoltre vi è una lentezza nei movimenti degli arti controlaterali e difficoltà nell'eseguire movimenti complessi (rapidi e alternativi), mentre i movimenti più semplici possono essere effettuati normalmente.

La comparsa del segno di Babinski indica lesione dell'area 4; del segno di Hoffmann, delle aree 4 e 6; mentre la comparsa dei segni di Rossolimo e di Mendel-Bechterew sarebbe indicativa anche di lesioni di aree più rostrali (Haymaker).

In tutti i casi in cui la malattia s'inizia acutamente in seguito a lesioni delle aree motrici (4, 6 e 44) si ha una paralisi flaccida, che diviene spastica dopo poche settimane.

Nelle lesioni a sviluppo più lento la spasticità si manifesta più rapidamente. In tutti i casi con spasticità l'area 6 è costantemente e gravemente compromessa. Una paralisi flaccida si può osservare anche in lesioni dell'area 6, quando contemporaneamente siano danneggiate anche la corteccia postcentrale o altre strutture più profonde, come il talamo.

Se la lesione colpisce prevalentemente il lobulo paracentrale l'arto inferiore controlaterale è più gravemente colpito, mentre l'arto superiore presenta un deficit motorio di minor gravità e i muscoli della faccia possono rimanere anche indenni. Quando è colpita la parte inferiore del giro prefrontale il deficit motorio invece è più evidente alla faccia e all'arto superiore, mentre l'arto inferiore è modestamente compromesso o presenta solamente accentuazione dei riflessi tendinei e segno di Babinski.

Nelle lesioni del quadrante superiore e mediale dell'emisfero cerebrale si osserva una particolare e. con paralisi che colpisce i muscoli prossimali dell'arto superiore e quelli distali dell'arto inferiore, mentre risparmia i muscoli della faccia. Ciò è dovuto alla distruzione dell'area supplementare motoria di Penfield.

2. Emiplegia sottocorticale (lesioni del centro semiovale). - Una lesione sottocorticale non ha un'individualità clinica netta. I sintomi paretici saranno simili a quelli da lesione corticale se la lesione è immediatamente sottocorticale; somiglieranno invece a quelli dell'e. capsulare quando sia leso il piede della corona raggiata, dove le fibre motorie si addensano per introdursi nella capsula interna. I disturbi motori sono anche in rapporto alla grandezza della lesione: spesso si verifica solo una monoplegia.

Generalmente una lesione del centro semiovale interrompe il decorso delle fibre del corpo calloso per cui il deficit motorio può associarsi a disturbi aprassici. Possono associarsi anche disturbi della sensibilità, per lesioni delle fibre che vanno al lobo parietale, che saranno tanto più marcati quanto più la lesione si estenda verso la superficie corticale.

3. Emiplegia capsulare. - Una lesione della capsula interna abitualmente interessa la totalità delle fibre delle vie della motilità volontaria che sono raccolte nel braccio posteriore in un fascio compatto compreso in un breve spazio tra il *pallidum* lateralmente e il talamo medialmente.

Perciò una lesione capsulare determina generalmente un'e. controlaterale totale, che compromette anche i muscoli della faccia, che colpisce in uguale misura sia l'arto superiore che quello inferiore, che per lo più non si accompagna a disturbi afasici e della sensibilità e che non si associa mai a crisi convulsive. Pertanto l'e. capsulare può essere definita come: totale, pura, proporzionale. Purtroppo è possibile, sebbene estremamente raro, che lesioni circoscritte capsulari determinino monoplegie.

Eccezionalmente la lesione capsulare può danneggiare anche le fibre della sensibilità nel terzo posteriore del braccio posteriore della capsula interna, determinando un'emianestesia. Se la lesione si estende alle regioni retrolenticolari e sublenticolari della capsula interna, può interrompere anche le radiazioni visive e uditive, realizzando così una triade sintomatologica costituita da emianestesia, emiipoacusia ed emianopsia, tutte controlaterali.

Disturbi della sensibilità possono osservarsi anche per lesioni associate del nucleo posteroventrale del talamo con compromissione soprattutto delle sensibilità profonde e con possibilità dell'instaurarsi di una iperpatia. Le lesioni più comuni sono di origine vascolare (emorragie e ram-mollimenti), ma la capsula interna può essere lesa anche in corso di interventi chirurgici stereotassici, eseguiti per il trattamento di alcune forme di distonia e di movimenti involontari: in questi casi il deficit motorio può essere minimo e generalmente è più marcato nella metà inferiore della faccia e nelle parti distali degli arti.

4. Emiplegia da lesioni del tronco dell'encefalo. - Le lesioni del tronco dell'encefalo hanno la caratteristica di

determinare delle « sindromi alterne » consistenti in disturbi della funzione di nervi cranici dal lato della lesione e di perdita della funzione di una, o di più di una, delle vie lunghe della motilità o della sensibilità, o di ambedue, dal lato opposto.

Si parla di « e. alterna » quando sono danneggiati i nuclei o le fibre radicolari di nervi cranici e la via cortico-spinale adiacente, con conseguenti fenomeni paretici a distribuzione nelle metà opposte del corpo e di diversa specie: omolateralmente paralisi dei muscoli innervati da uno o più nervi cranici, con ipotonia di degenerazione, per lesioni dei loro motoneuroni inferiori; controlateralmente e. spastica.

Non tutte le lesioni del tronco dell'encefalo danno e. alterne; infatti vi sono e. di origine vascolare, specie per lesioni pontine, senza compromissione di nervi cranici. Inoltre lesioni cerebrali multiple (sclerosi a placche, infarti cerebrali, metastasi) possono determinare e. alterne, quando all'e. di origine corticale si associa la lesione di un nervo cranico.

In casi di ipertensione endocranica grave si può avere una « erniazione temporale » che determina un'oftalmoplegia con emiplegia controlaterale, simulando un'e. alterna.

La localizzazione del livello della lesione nel tronco dell'encefalo è indicata dal nervo cranico compromesso. Per le singole localizzazioni, si rinvia alla voce ALTERNE SINDROMI.

Si può avere e. anche per lesione della via piramidale nel midollo cervicale alto, al di sopra del rigonfiamento: qui la via piramidale si è già incrociata e pertanto l'e. è omolaterale alla lesione. Nel midollo, però, la via motrice e le vie sensitive sono tanto vicine che una lesione che interessi il fascio piramidale determina, di regola, un deficit delle sensibilità; e, data la vicinanza del fascio piramidale opposto, è relativamente infrequente che la paralisi sia strettamente unilaterale; in ogni caso, saranno risparmiati i nervi cranici. Al disotto del livello cervicale alto, una lesione midollare non potrà determinare e. col carattere delle paralisi centrali; una lesione all'altezza del rigonfiamento cervicale produrrà due ordini di fenomeni: 1) paralisi di tipo centrale dell'arto inferiore omolaterale e dei gruppi muscolari dell'arto superiore la cui innervazione provenga da segmenti midollari a valle della lesione; 2) paralisi di tipo periferico dei gruppi muscolari dell'arto superiore omolaterale, la cui innervazione provenga dai segmenti midollari distrutti dalla lesione. Non si potrà, pertanto, parlare di e. nel suo significato corretto.

Una lesione al di sotto del rigonfiamento cervicale risparmia l'arto superiore e non va, quindi, presa in considerazione in questa trattazione.

Etiologia

Qualsiasi lesione organica che interessi la via piramidale determina come conseguenza un'e. più o meno grave. È pertanto facilmente comprensibile come l'etiologia sia la più varia, come varie sono le sedi delle lesioni.

Possiamo distinguere:

1. Emiplegie traumatiche. - Ferite del cranio, da proiettili o da schegge, più raramente da arma bianca, possono provocare e. se sono estese a tutta la corteccia motoria, o se interessano profondamente la sostanza bianca sottocorticale. D'ordinario, per lesioni corticali, non si verificano e., ma monoplegie (brachiale o crurale) o e. con particolare interessamento di un arto (ad es.: e. con preponderanza crurale). In alcuni casi non è necessario che vi sia una ferita penetrante del cranio, ma l'e. può essere determinata da commozione o da contusione cerebrali (per

trauma diretto, per contraccolpo, per scoppio di granata).

Se tra l'insorgenza dell'e. e il trauma cranico esiste un intervallo libero bisogna sospettare un ematoma subdurale, specie se intervengono alterazioni dello stato di coscienza, diminuzione della frequenza cardiaca e midriasi dal lato non paralizzato. Un trauma cervicale può determinare un'e. per trombosi della carotide al collo.

2. *Emiplegie da processi espansivi cerebrali.* - Qualsiasi neoformazione (infiammatoria, parassitaria, neoplastica) che comprime, danneggia o distrugge la via piramidale può determinare un'e. In tali casi il disturbo motorio è localizzato inizialmente a un dato segmento, tende ad estendersi gradatamente a tutta la metà del corpo, e crisi convulsive, spesso ad origine focale, possono precedere o seguire il deficit motorio, che generalmente si aggrava dopo gli attacchi.

Abitualmente l'e. evolve progressivamente, ma ciò non è un segno diagnostico patognomonico in quanto anche alcune estese trombosi possono dare quadri clinici simili. L'EEG, la scintigrafia e l'angiografia cerebrali confermeranno la diagnosi. Tuttavia in alcuni casi un tumore cerebrale può determinare un'e. ad inizio acuto per emorragia all'interno della massa tumorale o per erniazione temporale; in ambedue queste circostanze vi saranno però segni di ipertensione endocranica.

3. *Emiplegie nelle infezioni acute o subacute.* - Infezioni di vario genere (polmonite, vaiolo, carbonchio, febbre tifoide, malaria, etc.) possono determinare alterazioni vascolari cerebrali (trombosi infettiva) e, conseguentemente, e.

Tale etiologia si osserva, più di frequente, nell'infanzia e nell'età avanzata: nell'infanzia, più spesso come complicazione di malattie esantematiche o di altre malattie infettive; nell'età avanzata, è nota l'e. che sopravviene nel corso di una polmonite lobare o di una broncopolmonite, per meccanismi patogenetici incerti (trombosi o ischemia cerebrale, intossicazione, meningoencefalite, meccanismo riflesso). Ugualmente incerta è la patogenesi delle e. nelle pleuriti, specie in occasione di toracentesi.

Un ascesso cerebrale può determinare un'e., con sintomatologia di neoformazione cerebrale a rapido sviluppo. La diagnosi può essere posta tenendo conto che l'ascesso cerebrale si osserva generalmente come complicazione di un'infezione dei bronchi, dei polmoni, dei seni paranasali, dell'orecchio medio e dei denti.

Anche una meningite tubercolare, particolarmente negli adulti, può causare un'e. che in tal caso è accompagnata da febbre, segni di irritazione meningea e compromissione dello stato generale. Un'e. da tubercolomi cerebrali è di raro riscontro.

4. *Emiplegia sifilitica.* - È determinata ordinariamente da arteriti luetiche, eccezionalmente da meningiti della base o da gomme. La lesione è rappresentata, di regola, da un rammollimento, raramente da un'emorragia; è preceduta, in modo pressoché costante, da sintomi prodromici: cefalea, specialmente notturna e resistente agli analgesici, astenia, irritabilità, vertigini, disturbi visivi (ambliopie, diplopia transitoria), disturbi uditivi (acusmi, ipoacusia). Spesso è interessato l'oculomotore comune, o si osserva il segno di Argyll-Robertson. L'inizio può essere brusco, o più spesso graduale. E. possono verificarsi anche nel corso della tabe e della paralisi progressiva.

5. *Emiplegie nelle intossicazioni endogene ed esogene.* - Sono descritte nel diabete, nella gotta, nell'uremia, per quanto si tenda attualmente ad incolparne una concomitante arteriosclerosi. Delle intossicazioni croniche esogene sono più spesso citati il saturnismo e l'alcolismo,

che agirebbero, non direttamente, ma provocando un'arteriosclerosi secondaria.

6. *Emiplegia da cause cardiovascolari.* - Le affezioni vascolari dell'encefalo rappresentano uno dei capitoli più importanti della medicina e sicuramente la causa più frequente di e., sia che questa sia determinata da rammollimenti sia che dipenda da emorragie cerebrali. In molte malattie cardiache si possono avere rammollimenti cerebrali. Praticamente qualsiasi cardiopatia può causare e., più spesso una monoplegia faciobrachiale, tramite un'embolia cerebrale. Più frequentemente ciò accade nel corso di una endocardite ulcerosa, di una endocardite lenta, o nella stenosi mitralica.

Di regola questi emboli occludono la cerebrale media producendo un'e. con afasia, in quanto provengono dal ventricolo sinistro.

Un'embolia cerebrale può osservarsi anche come complicazione di un infarto miocardico e in alcuni interventi chirurgici a cuore aperto.

Nella sindrome di Morgagni-Adams-Stokes si può avere un'e. conseguente ad ischemia cerebrale, dovuta alla grave permanente bradicardia.

Altra causa frequente di e. è l'emorragia cerebrale, che si verifica in due gruppi di pazienti; nei soggetti con ipertensione arteriosa essenziale o associata a nefropatia (particolarmente tra i 40 e i 60 anni) e in quelli portatori di malformazioni vascolari, come angiomi e aneurismi.

Peraltro l'emorragia cerebrale rappresenta una delle maggiori complicazioni di una terapia anticoagulante, specialmente nei soggetti anziani.

L'emorragia cerebrale spontanea dei soggetti ipertesi si verifica nel *putamen* e nella parte rostrale della base della capsula esterna in ca. il 60% dei casi, nel talamo nel 10%, nel ponte nel 10%, nel cervelletto nel 10%. Quando l'emorragia si verifica nel *putamen* o nelle sue vicinanze, si ha un'e. con coma; se si verifica nel talamo si ha un'e. con disturbi sensitivi e con rigidità pupillare e paralisi dello sguardo in alto.

I segni che differenziano un'emorragia da un rammollimento cerebrale sono l'inizio acuto con coma apoplettico, la totalità dell'e., con la testa e gli occhi rivolti verso il lato della lesione, e la presenza di segni vegetativi con bradicardia (Schaafsma, 1968). La presenza di segni di irritazione meningea indica un'inondazione ventricolare, che si accompagna anche a gravi disturbi della respirazione, della funzione cardiaca e della regolazione della temperatura corporea. La paralisi del III paio dei nervi cranici, con ptosi palpebrale e midriasi, indica uno spostamento delle strutture cerebrali.

È molto importante poter riconoscere precocemente la presenza di un ematoma intracerebrale, che può essere evacuato chirurgicamente con un certo successo. In tal caso la sintomatologia evolve in due stadi: inizialmente si ha un *ictus* con e. talvolta associata a disturbi delle sensibilità e ad emianopsia omolaterale, in quanto l'ematoma è generalmente localizzato in prossimità del trigono dei ventricoli laterali; successivamente, dopo una settimana circa, durante la quale i disturbi iniziali regrediscono parzialmente, si ha una cefalea progressivamente ingravescente, disturbi dello stato di coscienza e stasi papillare. L'EEG indica una lesione focale, l'ecoencefalografia dimostra uno spostamento delle strutture cerebrali e l'angiografia consente una esatta localizzazione dell'ematoma prima dell'intervento.

In caso di rammollimento cerebrale il coma è meno grave o è assente, l'e. meno marcata e generalmente non compromette in ugual misura i due arti; spesso si sono avuti in precedenza altri «attacchi vascolari».

Tra le cause più frequenti di e. assumono particolare importanza i rammollimenti encefalici determinati da insufficienza circolatoria conseguente a stenosi od occlusioni, intra- ed extracraniche, dei vasi arteriosi encefalici. Esistono però altre cause di insufficienza circolatoria: infatti in più della metà dei casi con rammollimenti cerebrali non sono state riscontrate occlusioni, trombotiche o da emboli, dei vasi arteriosi, né stenosi significative (Torvik e Jørgensen, 1966).

In uno studio angiografico delle e. di origine vascolare Castorina e Francesconi (1957) hanno riscontrato occlusioni dei vasi cerebrali soltanto in ca. il 37% dei casi (25% occlusioni della carotide interna, 12% occlusioni della cerebrale media), mentre nel 28% dei casi hanno osservato soltanto una difficoltà nel passaggio del mezzo di contrasto nella carotide, nel sifone carotideo e nella cerebrale anteriore. Negli altri pazienti hanno osservato quadri di arteriosclerosi (21%) o quadri angiografici normali (14%).

La trattazione delle varie forme cliniche inerenti alle diverse localizzazioni del danno vascolare è ampiamente svolta sotto la VOCE ENCEFALOPATIE VASCOLARI.

7. *Emiplegia in altre affezioni del sistema nervoso centrale.* - Oltre che nelle affezioni vascolari, luetiche, tumorali già ricordate, può verificarsi e. nella sclerosi a placche e nelle encefaliti demielinizzanti in genere, in meningiti e meningoencefaliti di varia etiologia (meningite cerebrospinale epidemica, tubercolare, brucellare, etc.), nelle encefaliti. Dopo alcuni attacchi di male epilettico possono residuare e. che, in genere, regrediscono abbastanza rapidamente.

8. *Emiplegia da embolia gassosa.* - Può verificarsi a seguito di interventi chirurgici, per lesione di una grossa vena del collo (giugulare), nella malattia dei cassoni, nella decompressione rapida degli aviatori, sia, sperimentalmente, in camere a decompressione, sia per rottura di cabine stagne in alta quota. Può verificarsi altresì a seguito di pratiche abortive e nel pnx terapeutico.

9. *Emiplegia da fenomeni vasomotori.* - Generalmente fugace, può essere causata da spasmi vascolari, presentarsi nel corso di reazioni anafilattiche a seguito dell'iniezione di sieri o vaccini, nell'urticaria, nell'emicrania.

10. *Emiplegia da asfissia acuta.* - L'ipossiemia, purché protratta e di notevole grado, provoca lesioni vascolari. Nell'intossicazione da ossido di carbonio, che agisce per analogo meccanismo, sono classiche le alterazioni dei nuclei della base (pallido) con compromissione dell'attigua capsula interna e quindi della via piramidale.

Prognosi

È dipendente dalla natura e dalla gravità della lesione. Se si tratta di un tumore endocranico, la sintomatologia si aggraverà progressivamente, a meno che un felice intervento terapeutico non ne abbia ragione. In caso di fenomeni vascolari si dovrà tener presente la possibilità di successivi ictus.

Riferendoci al comune quadro dell'e. capsulare da lesione vascolare, si può dire che la sindrome emiplegica, nella maggioranza dei casi, tende a regredire fino ad un certo punto. Allo stadio spastico, l'emiplegico può stare in piedi e camminare, sia pure nel modo già descritto. L'arto superiore rimane sempre più gravemente colpito dell'inferiore.

In alcuni casi (nei postepilettici, nella sclerosi a placche, in episodi vascolari non gravi, etc.) l'e. può regredire completamente e quasi.

L'entità del recupero, che difficilmente è prevedibile in base al quadro clinico iniziale, è determinata, in definitiva, da tre fattori: gravità della lesione, età del paziente, terapia.

Terapia

Non ci soffermiamo sulla terapia diretta contro gli agenti causali dell'e. ma solo sulla terapia sintomatica: si consiglia una mobilitazione attiva e passiva degli arti plegici e una levata precoce di tali pazienti, provvedimenti considerevolmente efficaci al fine di evitare un'invalidità completa. Se il malato resta a letto e non si effettuano i vari movimenti, le articolazioni diventano rigide e dolenti (v. RIABILITAZIONE). Contro la spasticità, quando questa, più che la paresi, sia di grave impaccio, sono diretti vari tipi di intervento chirurgico: ablazione di tratti della catena simpatica, resezione di radici posteriori (operazione di Foerster), resezione parziale di nervi periferici (operazione di Stoffel), tenotomie.

L'indicazione per tali interventi è tuttavia eccezionale e richiede uno studio preliminare dei problemi posti da ogni singolo caso.

Emiplegia cerebrale nell'infanzia

Una descrizione a parte merita l'e. cerebrale nell'infanzia, per alcune peculiarità etiologiche e sintomatologiche.

Etiologia

Alcune delle cause dell'e. degli adulti sono meno importanti nei bambini (ad es.: l'ipertensione arteriosa, l'arteriosclerosi). I traumi possono determinare un ematoma intracranico con consecutiva e. Un'emorragia cerebrale è nel bambino spesso complicazione di una malattia infettiva, o può essere espressione di una porpora, o di malattie emorragiche in genere.

Le embolie, in genere del tronco, o dei rami della cerebrale media, sono più spesso conseguenza di una endocardite. Le trombosi, rare, avvengono nel corso di malattie infettive; la trombosi della carotide è spesso consecutiva a traumi (Francesconi e Fiorini, 1968); la trombosi delle vene cerebrali è frequente come complicazione di infezioni broncopulmonari, del naso-faringe e dell'orecchio medio; la sifilide oggi è da considerare molto rara.

Possono verificarsi e. per encefaliti nel corso di malattie infettive ed esantematiche: morbillo, scarlattina, rosolia, difterite, pertosse, tifo.

Causa di e. possono essere anche embolie gassose nel corso di pnx terapeutici o di toracentesi evacuative ed embolie grassose in seguito a fratture delle ossa lunghe.

L'etiologia della cosiddetta «e. infantile acuta», descritta in passato con vari termini, come «encefalite di Marie-Strümpell», «polioencefalite», etc., non è ancora ben conosciuta: nei casi sottoposti a riscontro autopsico sono state individuate principalmente alterazioni arteriose (trombosi delle branche superficiali della cerebrale media), più raramente trombosi venose (seno longitudinale superiore) (Norman; Ford). Comunque non esiste attualmente nessuna prova per sostenere la teoria di Strümpell, secondo la quale tali casi rappresenterebbero la localizzazione encefalica del virus della poliomielite epidemica.

Esistono e. congenite, la cui causa più frequente sarebbe rappresentata da un trauma cerebrale alla nascita (Ford) o di ipossia cerebrale da ritardata ventilazione polmonare (encefalopatia ipossica) nel prematuro, da soffocamento da cordone ombelicale, da inondazione delle prime vie aeree da liquido amniotico, etc. I difetti di sviluppo, che probabilmente rappresentano la causa più frequente delle diplegie, di rado sono limitati a un emisfero e pertanto di rado provocano e.

Anatomia patologica

Come si comprende facilmente dalla molteplicità di etiologie, anche le lesioni cerebrali sono eterogenee.

Queste possono essere distinte in: 1) lesioni vascolari (emorragie corticali o sottocorticali; embolie; trombosi; arteriti obliteranti o calcificanti; aneurismi congeniti); 2) lesioni di origine tossinfettiva; in linea di massima si può dire, in questa seconda evenienza, che il quadro anatomopatologico combina gli effetti di due processi, uno iperplastico (essudati cellulari, infiltrati parivasali e diffusi, rigonfiamenti degli endoteli capillari), l'altro demielinizzante (specie perivenulare).

In periodo tardivo si possono osservare gli esiti di tali processi: atrofie della corteccia, aderenze meningocorticali, rammollimenti, proliferazioni gliali, microgria, sclerosi. La cosiddetta falsa porencefalia non è che una cisti risultante da lesioni distruttive, di cui sono descritte localizzazioni periferiche (nella corteccia o nella sostanza bianca sottocorticale) e localizzazioni centrali (paraventricolari).

Per gravi e diffuse lesioni di un emisfero, verificatesi alla nascita o prima, l'emisfero cerebellare opposto, il ponte e il nucleo lenticolare omolaterale sono più piccoli del normale. In casi di emiatrofia cerebrale marcata il cranio è più piccolo e appiattito dal lato colpito, perché l'osso nell'infanzia è talmente plastico che si modella sul cervello.

Oltre a questa riduzione dell'emisfero talvolta si hanno anche fenomeni compensatori dal lato colpito, per cui l'osso ha uno spessore maggiore, i seni frontale e sfenoidale sono maggiormente sviluppati, l'apofisi clinoidale anteriore è osteoporotica, lo spigolo superiore della rocca petrosa è osteosclerotico e l'apofisi *crista galli* è deviata; in altri casi cisti meningee o cavità poroencefaliche possono determinare sporgenze o assottigliamento della teca cranica.

Queste alterazioni, evidenziabili all'esame radiologico diretto del cranio, sono di notevole sussidio diagnostico.

All'esame microscopico si riscontra perdita di cellule nervose nella corteccia, associata a proliferazione della glia e atrofia della sostanza bianca sottocorticale.

Sintomatologia

Nell'e. congenita, sebbene le lesioni cerebrali siano presenti fin dalla nascita, la diagnosi risulta difficile nei primi mesi di vita. Però nel caso vi siano fondati motivi di sospettare una lesione cerebrale, occorre eseguire un attento esame neurologico basato soprattutto sull'assenza o presenza patologica dei più importanti riflessi di cui è ricca la semiologia neurologica infantile e tra i quali ricordiamo il riflesso di Moro, i riflessi tonici simmetrici e asimmetrici del collo, il riflesso di suzione o di prensione, i riflessi di Landau, di Peiper, Vojta, etc. Ciò è importante ai fini di instaurare una precoce rieducazione motoria.

Un inizio acuto contraddistingue l'e. acquisita dalle forme congenite.

Nell'e. acuta infantile la sindrome può istituirsi improvvisamente, in stato di benessere, o essere preceduta da prodromi. Talvolta si verifica dopo una malattia infettiva. Sono colpiti i bambini di ambo i sessi, specie al disotto dei 6 anni e raramente dopo i 10 anni.

Il periodo prodromico, quando esiste, è contrassegnato da malessere, febbre, vomito, cefalea, ottundimento, delirio. Quasi sempre presenti sono le convulsioni epilettiformi, più spesso unilaterali, ma anche generalizzate; queste si ripetono per ore e giorni, e si instaura un coma, o uno stato stuporoso.

Frequentemente si ha vomito e la temperatura può salire a 38,5-39,5 °C.

Successivamente le convulsioni cessano e il bambino riprende coscienza lentamente. Si rende allora evidente l'e. con gli eventuali segni neurologici associati.

La sindrome neurologica è, in genere, spiegabile con un unico focolaio vascolare cerebrale. Il liquor, di regola, è normale.

Nelle prime fasi della malattia l'emisfero colpito può apparire notevolmente ipertrofico, tanto che lo studio ventricolografico può far pensare ad un tumore cerebrale. Più tardi si manifesta l'emiatrofia.

L'angiografia cerebrale talvolta dimostra l'occlusione di grossi rami intracranici (generalmente della cerebrale media) o della carotide interna.

Secondo la causa che la determina, l'e. può rapidamente scomparire o regredire lentamente nel giro di 3-4 mesi o permanere stabile.

Quando l'e. insorge nella prima infanzia la guarigione completa avviene raramente.

Successivamente dopo due settimane circa, l'e. diviene spastica e nel giro di 1-3 mesi si stabiliscono delle contratture. In questo periodo, o più tardi, con il regredire parziale della paralisi, si manifestano con notevole frequenza (42% dei casi secondo Fuchs) ipercinesie: si tratta in genere di movimenti atetosici di varia gravità, di attitudini posturali dell'arto superiore e delle dita o di distonie che colpiscono specie i muscoli facciali, esagerando e prolungando i movimenti mimici (Carter e Gold, 1967).

In complesso l'e. infantile ha caratteristiche simili a quella degli adulti, ma presenta alcune particolarità: in particolare gli arti plegici si sviluppano meno dei controlaterali e così pure la metà del tronco colpita.

In genere il difetto di sviluppo è più evidente all'arto superiore che all'inferiore, soprattutto alla mano; ■ concerne sia i muscoli che le ossa. Possono esservi disturbi trofici e vasomotori (acrocianosi). La testa talora è inclinata verso il lato affetto o ruotata verso il lato sano. Possono essere colpiti i nervi oculomotori (strabismo). Sovente si determina un atteggiamento viziato del piede in equinismo o in varoequinismo.

La spasticità è minore che nell'e. dell'adulto; i riflessi profondi sono accentuati, ma raramente fino al clono; i riflessi cutanei addominali sono spesso conservati; è presente il riflesso di estensione dell'alluce.

In numerosi casi (circa la metà) continuano a presentarsi, in seguito, con varia frequenza, accessi convulsivi epilettiformi, che sono limitati alla metà del corpo colpita, o che si iniziano in questa per poi generalizzarsi. Le convulsioni possono presentarsi per la prima volta dopo anni dalla sofferta e.

Tra gli altri disturbi neurologici vanno ricordati quelli delle sensibilità (specie della stereognosi) e un'emiatassia che può derivare sia da disturbi delle sensibilità profonde che dall'emiatrofia cerebellare già ricordata.

Non mancano quasi mai disturbi psichici, in genere di lieve grado, ma talora gravi, fino alla idiozia.

Il difetto mentale può aggravarsi in seguito ad attacchi epilettici, quando questi si ripetano di frequente.

Il linguaggio può essere disturbato, se le lesioni hanno sede nell'emisfero sinistro, ma in genere non definitivamente. Si osservano casi in cui la paresi regredisce quasi completamente, ma si ripresenta transitoriamente dopo ogni attacco epilettico o dopo serie di attacchi.

Prognosi

La mortalità è poco elevata nello stadio acuto. Il decorso ulteriore può essere più o meno favorevole: si è già detto che in alcuni casi la paralisi può regredire completamente; più spesso regredisce solo parzialmente, restando sempre più grave all'arto superiore. Nella metà circa dei casi, l'epilessia e il deficit mentale riducono notevolmente l'efficienza dei soggetti.

Terapia

Nelle forme congenite la terapia d'elezione delle e., o più comunemente delle diplegie associate o meno a coreoatetosi, è la fisioterapia instaurata il più precocemente possibile ed in maniera intensa e continuativa almeno per i primi mesi. Nello stadio acuto delle forme più tardive trovano

indicazione i farmaci anticonvulsivanti e le terapie intese a combattere l'edema cerebrale. Una terapia anticonvulsivante potrà essere necessaria successivamente per molto tempo.

Nel periodo dei postumi, se permane una grave spasticità, il problema terapeutico può considerarsi sotto questo aspetto: terapie fisiche, procedimenti chirurgici, procedimenti ortopedici. Tali provvedimenti potranno dare un buon giovamento se applicati razionalmente.

In casi di e. con crisi convulsive non controllabili con la terapia medica, con deficit psichici e gravi alterazioni del comportamento (aggressività e impulsività) che ne impediscono il mantenimento in famiglia, è stata proposta da tempo l'emisferectomia (Krinnauw, 1945; Cairns, 1951; Gros, 1956). Questo intervento operatorio, consistente nell'asportazione totale della corteccia e di alcune strutture profonde di un emisfero cerebrale, trova indicazioni precise quando si riscontra agli esami neuroradiologici una grave emiatrofia ■ se i dati clinici ed elettroencefalografici permettono di affermare la nocività dell'emisfero leso, che è causa delle turbe psichiche e responsabile delle frequenti crisi convulsive. I risultati operatori saranno tanto migliori quanto più sia elevato il livello intellettuale, perché la rieducazione può essere più utilmente impiegata. Dopo l'intervento non si osservano modificazioni dell'intelligenza, riferendosi ai test abituali; si ha sempre un notevole miglioramento del comportamento, con riduzione notevole dell'impulsività e dell'aggressività e scomparsa delle crisi epilettiche.

Residua costantemente un'emianopsia, non sempre un'emianestesia (la sezione risparmia il talamo); in caso di emisferectomia sinistra sono comparsi disturbi del linguaggio, per altro transitori. Allo stato attuale tale intervento demolitore va considerato come provvedimento di eccezione per singoli casi.

Bibliografia

- Brodal A., *Neurological Diagnosis in Relation to Clinical Medicine*, 1969, Oxford, London.
- Brun R., *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.*, 1951, **68**, 248.
- Campbell A. W., *Histological Studies on the Localization of Cerebral Function*, 1905, Cambridge Univ. Press, Cambridge.
- Carter S., Gold A., *Pediat. Clin. North Am.* 1967, **14**, 851.
- Castorina G., Francesconi G., *Riv. Neurol.*, 1957, **27**, 71.
- Castorina G., Francesconi G., *Lavoro Neuropsichiat.*, 1956, **19**, 23.
- Chavany J. A., Taptas J. N., Hagenmuller D., *Presse Méd.*, 1952, **60**, 1126.
- Denny-Brown D., *The Basal Ganglia and Their Relation to Disorders of Movements*, 1962, Oxford Univ. Press, London.
- Fenichel G. M., Daroff R. B., Glaser G. H., *Neurology*, 1964, **14**, 883.
- Ford F. R., *Le malattie del sistema nervoso nell'infanzia e nell'adolescenza*, 1971, Piccin, Padova.
- Francesconi G., Fiorini G., *Lavoro Neuropsichiat.*, 1968, **43**.
- Francesconi G., Virgili R., *Rec. Progr. Med.*, 1963, **34**, 105.
- Gillespie J. A., *Extracranial Cerebrovascular Disease and Its Management*, 1969, Butterworths, London.
- Guot G., Sachs M., et al., *Neurochirurgie*, 1959, **5**, 17.
- Haymaker W., *Bing's Local Diagnosis in Neurological Diseases*, 1969, Mosby, St. Louis.
- Holmes G., May W. P., *Brain*, 1909, **32**, 1.
- Holmes G., *Introduzione alla neurologia clinica*, 1969, Pensiero Scientifico, Roma.
- Kuypers H. G., *Brain*, 1958, **81**, 364.
- Lassek A. M., *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1945, **42**, 872.
- Lassek A. M., *The Pyramidal Tract. Its Status in Medicine*, 1954, Thomas, Springfield.
- Lazorthes G., *Le système nerveux central*, 1967, Masson, Paris.
- Loeb C., Meyer J. S., *Strokes Due to Vertebro-basilar Disease*, 1965, Thomas, Springfield.
- Norman R. M., *Malformations of the Nervous System, Birth Injury and Diseases of Early Life*, in *Greenfield's Neuropathology*, 1969, Williams & Wilkins, Baltimore.
- Nyberg-Hansen R., Rinvik E., *Acta Neurol. Scand.*, 1963, **39**, 1.
- Oppenheimer D. R., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1967, **30**, 134.

- Russell J. R., De Myer W., *Neurology*, 1961, **11**, 96.
- Schaafsma S., *J. Neurol. Sci.*, 1968, **7**, 83.
- Scharfetter C., *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1965, **206**, 441.
- Torvik A., Jørgensen L., *J. Neurol. Sci.*, 1966, **3**, 410.
- Wartenberg R., *The Examination of Reflexes: a Simplification*, 1945, Year Book, Chicago.
- Weibel J., Fields W. S., *Atlas of Arteriography in Occlusive Cerebrovascular Disease*, 1969, Thieme, Stuttgart.
- Yates P. O., Hutchinson E. C., *Cerebral Infarction: the Role of Stenosis of Extracranial Cerebral Arteries*, in *Med. Res. Council, Rep. 300*, 1961, Her Majesty's Stationery Off., London.

GIUSEPPE FRANCESCONI E ROMEO VIRGILI

EMITTERI

F. *hémiptères*. - I. *hemiptera*. - T. *Hemiptera*. - S. *hemipteros*.

Ordine di insetti (v.), più propriamente chiamati rincoti, cui appartengono, tra l'altro, le comuni cimici (v.) e la famiglia dei reduidi (v.).

RED.

EMMENAGOGHI

F. *emmenagogues*. - I. *emmenagoges*. - T. *Emmenagoga*. - S. *emenagogos*.

Per emmenagogo si intende un farmaco capace di indurre flussi metrorragici mensili. L'etimologia della parola porterebbe a considerare e soltanto ciò che induce delle metrorragie tanto simili a quelle mestruali da dividerne il carattere di periodicità mensile. Ne consegue che, essendo il normale flusso mestruale l'epifenomeno di un pregresso processo ovulatorio (verificatosi ca. 14 giorni prima), l'e. ideale dovrebbe identificarsi con ognuno dei molteplici presidi oggi impiegati nell'induzione dell'ovulazione. Nell'accezione più comune, tuttavia, il termine ha subito un'estensione tale da poter significare tutte quelle sostanze o condizioni che, indipendentemente dal carattere di ritmicità mensile e da un'eventuale ovulazione, sono comunque in grado di evocare, isolatamente o ripetutamente un flusso simile per quantità, durata e caratteristiche fisiche a quello mestruale.

I presidi oggi disponibili per indurre un flusso metrorragico possono essere distinti in farmaci ad azione indiretta e farmaci ad azione diretta.

Ad azione *indiretta* sono quegli e. che agiscono primitivamente su distretti diversi da quello endometriale e che trovano la loro indicazione più opportuna nelle amenoree di origine extrauterina. La loro azione può esplicarsi sul S.N.C. (ad es. tranquillanti, psicoterapia), sull'ipotalamo (ad es. clomifene), sull'ipofisi anteriore (ad es. *LH-releasing hormone*), sull'ovaio (ad es. gonadotropine umane, resezione ovarica). Ognuno di tali presidi, opportunamente scelto e impiegato a seconda della diagnosi posta, pur essendo volto soprattutto al ripristino della funzione riproduttiva dell'asse diencefalo-ipotalamo-ipofiso-gonadico, realizza un effetto emmenagogo come epifenomeno dell'ovulazione indotta. Inoltre, poiché alla base del sintomo amenorrea possono essere diverse altre condizioni morbose anche esterne all'asse riproduttivo, potranno comunque avere un effetto emmenagogo tutti quei mezzi terapeutici rivolti alla rimozione delle cause patologiche di volta in volta responsabili dell'amenorrea stessa (anemia grave, deperimento organico, diabete, etc.).

Ancora nel novero degli e. ad azione indiretta rientrano tutte quelle condizioni che, per meccanismi o circuiti non del tutto noti, evocano occasionalmente un'emorragia uterina in pazienti affette da amenorrea secondaria: stimoli emotivi, interventi chirurgici, stimolazioni pelviche, fatica fisica, cambiamento di stagioni, paesi o clima.

Farmaci ad azione *diretta* sono quelle sostanze agenti

direttamente sull'endometrio e il cui impiego trova le seguenti principali indicazioni: a) quale test diagnostico nel differenziare un'amenorrea di origine diencefalo-ipotalamo-ipofiso-gonadica da una propriamente legata a patologia dell'utero (ad es. sindrome di Ashermann); b) quale coadiuvante nella terapia della sterilità, inducendo un ottimale trofismo endometriale in mucose precedentemente ipotrofiche, specie dopo lunghi periodi di amenorrea; c) quale supporto psicologico in pazienti affette da amenorrea di origine ovarica (ad es. malformazioni ovariche, climaterio, menopausa chirurgica, menopausa precoce). Poiché la funzionalità endometriale è sotto il controllo diretto degli ormoni ovarici, sono questi ad avere il posto più importante fra i farmaci ad azione emmenagoga diretta.

Estrogeni

Vengono utilizzati in forme diverse, con differenti posologie e vie di somministrazione, variabili da soggetto a soggetto, a seconda dell'indicazione terapeutica. Riportiamo di seguito gli schemi più comunemente impiegati:

estradiolo benzoato (Progynon B® oleoso), 25 mg per via intramuscolare, 5 mg \times 5 ad intervalli di 4 giorni. Comparsa del flusso dopo 23-24 giorni;

estradiolo dipropionato (Ovociclina®), 25 mg per via intramuscolare, 5 mg \times 5 ad intervalli di 4 giorni. Comparsa del flusso dopo 23-24 giorni;

estradiolo valerianato (Progynon-Depot®), 20 mg per via intramuscolare, 10 mg al dì \times 2 giorni. Comparsa del flusso dopo 15-28 giorni;

estrogeni coniugati (Emopremarin®), 40 mg per via intramuscolare o endovenosa, 1 fiala al dì per 2-3 giorni. Comparsa del flusso dopo 3-9 giorni;

esoestrola (Hormoestrol®), 70-110 mg per via orale.

Generalmente poco impiegati come e., gli estrogeni da soli trovano comunque indicazione nelle amenorree di lunga durata, con basso trofismo endometriale. Fra gli effetti secondari più importanti ricordiamo la proliferazione patologica dell'endometrio, specie quando essi vengano somministrati senza interruzioni per più di un mese in assenza di progesterone, un effetto inibitorio esercitato a livello ipofisario sul *release* delle gonadotropine, mastodinia e iperplasia mammaria.

Progestinici

Se l'azione degli estrogeni si manifesta soprattutto con una trasformazione di tipo proliferativo a livello dell'endometrio, quella dei progestinici è essenzialmente di tipo secretivo. Tuttavia, perché si realizzi tale effetto, è necessaria la presenza preliminare degli estrogeni. Da ciò il cosiddetto «test al progesterone», impiegato nel differenziare un'amenorrea uterina (o da carenza di estrogeni) da altri tipi di amenorree. Tale test consiste nell'iniezione ripetuta, per 2 giorni consecutivi, di 20 mg di progesterone in sospensione acquosa (Lutociclina®) o di 10 mg di progesterone in soluzione oleosa (Proluton®) e nell'attendere la comparsa o meno di un'emorragia uterina entro 2-8 giorni. Impiegati come e. i progestinici hanno i seguenti dosaggi:

progesterone in soluzione oleosa (Proluton®), 200 mg per via intramuscolare, 25 mg al dì \times 8 giorni. Comparsa del flusso dopo 2-6 giorni;

progesterone in sospensione acquosa (Lutociclina®), 200 mg per via intramuscolare, 25 mg al dì \times 8 giorni. Comparsa del flusso dopo 10-14 giorni;

17-idrossi-progesterone capronato (Proluton-Depot®), 250 mg per via intramuscolare, 1 fiala. Comparsa del flusso dopo 8-14 giorni.

6-metil-17 α -acetossi progesterone (Depo-Provera®), 50 mg

per via intramuscolare, 1 fiala. Comparsa del flusso dopo 8-14 giorni.

Fra gli effetti secondari, assai scarsi alle dosi suddette, si può osservare un lieve aumento della pelosità.

Associazioni estroprogestiniche

Possono essere impiegate sia per indurre un effetto emmenagogo rapido, sia in forma sequenziale volta a mimare l'andamento degli ormoni ovarici nel corso di cicli fisiologici, sia ancora in dosi costanti ma relativamente prolungate. Nel primo caso vengono soprattutto impiegati i seguenti dosaggi:

estradiolo benzoato 2,5 mg + *progesterone* 12,5 mg (Di-Pro®), 1 fiala intramuscolare. Comparsa del flusso dopo 4-7 giorni;

estradiolo benzoato 2 mg + *progesterone* 20 mg (Duogynon®), 1 fiala intramuscolare. Comparsa del flusso dopo 4-7 giorni;

etinilestradiolo 0,01 mg + *etinil-nor-testosterone acetato* 2 mg (Primosiston®), per via orale, 2 compresse al dì \times 6-10 giorni;

etinilestradiolo 0,02 mg + *etinil-nor-testosterone acetato* 10 mg (Duogynon®), 1 compressa al dì per 2 giorni.

Il trattamento sequenziale, volto soprattutto a ricalcare, per quanto possibile, il ciclo normale, consiste nel somministrare estrogeni dal 5° al 20° giorno, aggiungendo poi un'aliquota di progestinici:

mestranolo 0,08 mg \times 15 giorni + *mestranolo* 0,08 mg e *clormadinone acetato* 2 mg per 5 giorni (C-Quens®; Fisiasequil®). Il flusso compare dopo 2-3 giorni dalla sospensione del farmaco.

In dosi costanti possono essere impiegate tutte le associazioni estroprogestiniche normalmente usate a fini contraccettivi. Rispetto agli altri preparati hanno il vantaggio di un'estrema praticità d'impiego. La comparsa del flusso mestruale segue di pochi giorni la sospensione del trattamento, che viene effettuato per 21 giorni. Le controindicazioni sono quelle proprie dei contraccettivi steroidei.

Da ultimo, in fase ancora sperimentale e ad azione non completamente chiarita, ricordiamo l'impiego delle prostaglandine F (Wentz e Jones).

V. ESTROGENE SOSTANZE; ANTICONCEZIONALI FARMACI.

Bibliografia

Ufer J., *Ormonoterapia in ginecologia*, 1968, Morgagni, Roma. Wentz, A. C., Jones G. S., *Fertil. Steril.* 1973, 24, 569.

GIOVAN BATTISTA SERRA

EMMETROPIA

F. *emmétropie*. - I. *emmetropia*. - T. *Emmetropie*; *Normalsichtigkeit*. - S. *emetropia*.

È lo stato di rifrazione dell'occhio normale in condizioni di riposo (senza intervento dell'accomodazione), per il quale i raggi incidenti paralleli provenienti da distanza infinita vengono rifratti e riuniti sulla retina. Possiamo definirla anche come quello stato rifrattivo dell'occhio in cui la retina si trova al fuoco principale posteriore del sistema diottrico o, ciò che è lo stesso, al coniugato dell'infinito.

Queste condizioni potrebbero verificarsi soltanto in un occhio che fosse, da un punto di vista ottico, idealmente perfetto. Misurazioni cliniche e calcoli matematici hanno dimostrato che questa perfezione non esiste nell'occhio fisiologico: le superfici della cornea e del cristallino non sono calotte perfettamente sferiche; l'indice di rifrazione del cristallino non è omogeneo; le varie superfici rifrangenti e la pupilla non sono esattamente centrate rispetto all'asse visivo. Queste condizioni determinano diverse aber-

razioni ottiche, per modo che i raggi incidenti paralleli non si riuniscono in un solo punto, ma in più punti, con disposizione particolare che va sotto il nome di *caustica focale*. Quando la retina viene a trovarsi nella regione della caustica in cui la concentrazione del fascio luminoso e la vicinanza reciproca dei raggi è massima, mentre minimi sono i cerchi di diffusione, è possibile la visione distinta. In queste condizioni l'occhio viene considerato praticamente emmetrope. È l'*emmetropia clinica*, la quale, facendo astrazione da lievi errori di rifrazione, sempre presenti, costituisce negli adulti la condizione più frequente.

L'esistenza di un'e. clinica non è legata necessariamente ad una lunghezza costante dell'occhio, né a una combinazione casuale degli elementi ottici principali, cioè lunghezza assiale del bulbo, potere rifrattivo corneale e potere rifrattivo del cristallino. Il concetto attuale è che si tratti di un'esatta correlazione tra gli elementi ottici suddetti. Dato che l'occhio, durante il periodo di sviluppo, va incontro ad un aumento della sua lunghezza assiale e a modificazioni degli altri elementi costitutivi del sistema diottrico, esiste dunque un meccanismo naturale di coordinazione tra questi vari elementi, che tende a mantenere l'occhio emmetrope. Questa tendenza è stata chiamata da Straub *emmetropizzazione*.

Bibliografia

- Davson H., *The Eye*, IV, 1962, Academic Press, New York, London.
 Duke-Elder S., *System of Ophthalmology*, V, 1970, Kimpton, London.
 Joseph H., *Traité d'ophtalmologie*, III, 1939, Masson, Paris.
 Maggiore L., *Manuale di oculistica*, 1955, Vallardi, Milano.

GUSTAVO MAZZANTINI E LUIGI MAZZANTINI

EMOAGGLUTINAZIONE

r. hémagglutination. - 1. hemoagglutination. - T. Hämagglutination. - s. hemagglutination.

SOMMARIO

Generalità e glossario (col. 1337): *Emoagglutinine. - Emoagglutinazione diretta. - Emoagglutinazione passiva, o condizionata, o indiretta. - Emoagglutinazione passiva inversa. - Conglutinazione. - Inibizione dell'emoagglutinazione. - Emoagglutinazione da freddo. - Autoemoagglutinazione. - Emoagglutinazione da anticorpi eterofili. - Fitoemoagglutinazione. - Immunocitoaderenza. - Emoagglutinazione mista. - Tecniche di emoagglutinazione* (col. 1343): *Tecniche dell'emoagglutinazione diretta e dell'inibizione dell'emoagglutinazione diretta. - Tecnica per la formolizzazione delle emazie. - Tecnica per la preparazione delle emazie tannate. - Tecnica dell'emoagglutinazione passiva. - Tecnica di inibizione dell'emoagglutinazione passiva. - Reazione di emoagglutinazione con emazie stabilizzate e accoppiate con particelle di lattice. - Tecnica per la ricerca delle emoagglutinine da freddo. - Tecnica delle rosette. - Principali applicazioni delle reazioni di emoagglutinazione* (col. 1349): *Emoagglutinazione batterica e protozoaria* (col. 1349): *Emoagglutinazione batterica e protozoaria diretta. - Emoagglutinazione batterica indiretta. - Panagglutinazione batterica e emoagglutinazione batteriogenica. - Emoagglutinazione virale* (col. 1352): *Emoagglutinina virale. - Recettori per i virus sulle emazie. - Meccanismo dell'emoagglutinazione virale. - Eluzione. - Inibizione dell'emoagglutinazione virale.*

Generalità e glossario

Col termine emoagglutinazione, nell'accezione corrente, si indica il fenomeno dell'*agglutinazione* (v.) dei globuli rossi. La superficie del globulo rosso può essere considerata come un mosaico di recettori capaci di reagire con sostanze di natura diversa: tale reazione si rende evidente

attraverso la coesione e la successiva sedimentazione delle emazie in agglomerati micro- e/o macroscopici.

Se appunto, con il termine di e., s'intende correntemente l'agglutinazione delle emazie, è da tenere presente che, in senso più estensivo, con e. si deve intendere anche l'*agglutinazione dei leucociti e delle piastrine*, argomenti che però verranno svolti sotto le voci IMMUNOEMATOLOGIA; ISTOCOMPATIBILITÀ; LINFOCITI; TRAPIANTI; TROMBOCITOPENIE.

Sembra comunque opportuno, contemporaneamente alla descrizione delle diverse e., aggiungere un glossario che consenta di definire alcuni dei numerosi termini impiegati in relazione all'e.

Emoagglutinine

1. Sostanze possedute soprattutto da virus, batteri e miceti, e anche da estratti di semi di alcune piante (cosiddette *lectine*) che, senza la partecipazione di anticorpi, sono in grado di causare agglutinazione di emazie.

2. Con lo stesso termine vengono indicati quegli anticorpi che causano agglutinazione di emazie.

Emoagglutinazione diretta

1. Agglutinazione di emazie per azione diretta di batteri, virus e altri microrganismi, o di estratti di semi di piante.

2. Agglutinazione di emazie per azione diretta e specifica di anticorpi cosiddetti « completi » sui recettori delle emazie (ad es. agglutinazione di emazie di gruppo sanguigno A da parte di un siero anti-A: in questo caso si parla di *isoemoagglutinazione*).

3. Agglutinazione di emazie pretrattate con enzimi (ad es. papaina, tripsina, bromelina) o sospese in mestruai ad alta viscosità (ad es. albumina al 20-22%) per azione diretta e specifica di anticorpi cosiddetti « incompleti ».

Emoagglutinazione passiva, o condizionata, o indiretta
 È l'agglutinazione, mediata da anticorpi, di emazie sulle quali siano adsorbiti gli antigeni corrispondenti.

I globuli rossi, infatti, si sono dimostrati convenientissimo supporto passivo di antigeni e, come tale, sensibilissimo sistema rivelatore di anticorpi. Soprattutto con antigeni lipolisaccaridici, le emazie possono essere « rivestite » mediante la semplice esposizione per breve tempo all'antigene: è l'adsorbimento diretto dell'antigene alle emazie. Con antigeni di tipo proteico, spesso, l'adsorbimento e l'e. devono essere rinforzati, ad es., dall'azione dell'ac. tannico (*tecnica delle emazie tannate*; v. sotto; si tenga presente però che le emazie possono essere rese più disponibili all'adsorbimento degli antigeni proteici anche mediante trattamento con tripsina, pepsina, ficina, etc.). In altri casi l'adsorbimento dell'antigene proteico alle emazie viene realizzato mediante un legame chimico: è il caso, ad es., delle tecniche basate sull'impiego del difluorodinitrobenzene (DFDNB), della benzidina bis-diazotata, della carbodiimide, etc.

È anche e. *passiva* quella che si realizza nel caso della reazione di Coombs, sia che si tratti della reazione diretta che di quella indiretta: come è noto (v. COOMBS, REAZIONE DI), tale reazione è basata sull'adsorbimento (sia *in vivo* [reazione di Coombs diretta] che *in vitro* [reazione di Coombs indiretta]) di anticorpi alle emazie e sulla successiva agglutinazione delle emazie sensibilizzate mediante il cosiddetto siero di Coombs: è ovvio che in questa reazione gli anticorpi, preliminarmente adsorbiti alle emazie, fungono da antigeni rispetto all'anticorpo costituito dal siero di Coombs.

È anche e. *passiva* quella che si realizza quando emazie,

parzialmente sensibilizzate dall'omologo antisiero, vengono successivamente agglutinate mediante l'azione di particolari *fattori* presenti nel siero. L'esempio più pertinente è dato dalla reazione di Waaler e Rose basata sull'impiego di emazie di montone parzialmente sensibilizzate con un siero antiemazie di montone (costituito da una IgG): tali emazie vengono successivamente agglutinate da un siero che presenti il fattore reumatoide (v. ARTRITE REUMATOIDE; REUMATOIDE FATTORE; WAALER E ROSE, REAZIONE DI), costituito da una IgM che ha la proprietà di combinarsi con la IgG fissata sulle emazie, determinando e.

Emoagglutinazione passiva inversa

Consiste nell'adsorbire l'anticorpo alle emazie, delle quali viene successivamente realizzata l'agglutinazione mediante l'azione dell'antigene omologo all'anticorpo. Trova ampia applicazione nella ricerca dell'antigene Australia (v. EPATITE DA VIRUS).

Conglutinazione

La conglutinazione (termine introdotto da Bordet e Gay nel 1906) è un fenomeno sierologico nel quale le cellule, e nel caso trattato in questa sede le emazie, che abbiano parzialmente adsorbito un anticorpo e complemento, sono agglutinate da un fattore sierico, la *conglutinina*, presente nel siero normale di bue: ad es., emazie di cavia che abbiano adsorbito siero di cavallo anti-emazie di cavia e complemento di cavallo, vengono agglutinate dal siero di bue. V. CONGLUTINAZIONE (IV, 949).

Inibizione dell'emoagglutinazione

1. *Inibizione dell'emoagglutinazione immune.* - È basata sulla neutralizzazione di emoagglutinine sieriche immuni da parte dell'antigene o dell'aptene corrispondente; il siero, così inibito, diviene incapace di agglutinare emazie che fanno da supporto all'antigene omologo.

Si tratta di una reazione molto sensibile, tanto che è possibile svelare, con questa tecnica, quantità assai piccole di antigene, ad es. 0,001 µg.

Viene definita *inibizione dell'e. immune* per differenziarla dall'inibizione dell'e. diretta.

2. *Inibizione dell'emoagglutinazione attiva o diretta.* - L'agglutinazione di emazie da parte di virus, batteri e miceti può essere prevenuta mediante la neutralizzazione delle emoagglutinine (intese in questo caso nell'accezione di cui al punto 1. di *emoagglutinine*) da parte di antisieri specifici, prima del loro contatto con le emazie.

Hanno particolare importanza nella diagnostica delle malattie batteriche e soprattutto virali (v. sotto).

3. *Inibizione delle isoemoagglutinine.* - È una tecnica, messa a punto da Beiser e Kabat, per misurare la relativa attività delle sostanze gruppосpecifiche A e B rispetto alle emoagglutinine anti-A e anti-B, naturali e immuni. Trova particolare applicazione nelle tecniche per svelare la presenza di emoagglutinine immuni anti-A e anti-B nella malattia emolitica del neonato nell'ambito del sistema ABO (v. EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO; v. anche: SANGUIGNI GRUPPI).

4. *Inibizione dell'emoagglutinazione per mezzo del test del blocco.* - È una tecnica messa a punto da Wiener (1944) per svelare, in un siero in esame, la presenza di anticorpi anti-Rh incompleti cosiddetti « bloccanti » (v. SANGUIGNI GRUPPI).

Emoagglutinazione da freddo

È l'e. provocata a bassa temperatura (1-5 °C) da particolari anticorpi denominati *agglutinine fredde*; tipica è la loro comparsa nel siero di soggetti affetti da polmo-

nite atipica primaria da *Mycoplasma pneumoniae* (cominciano ad apparire tra il 5° e il 14° giorno di malattia per raggiungere il titolo più alto tra il 14° e il 25° giorno, dopo di che il titolo comincia a calare). Altrettanto tipica è la comparsa di agglutinine da freddo nelle anemie emolitiche autoimmuni da anticorpi freddi (si tratta di un autoanticorpo IgM con specificità anti-I; v. ANEMIE, *anemie emolitiche autoimmuni*, I, 1991). Si tenga presente che le emoagglutinine da freddo sono spesso presenti, a basso titolo, in un notevole numero di individui normali.

L'argomento è ampiamente svolto sotto la voce AGGLUTININE FREDDI (I, 908) e ripreso in questa stessa voce, per quanto concerne la tecnica di determinazione, a col. 1346.

Autoemoagglutinazione

È l'autoagglutinazione di emazie provocata da anticorpi dello stesso individuo. Si tratta di un fenomeno che appare nelle anemie emolitiche autoimmuni (v. ANEMIE), dove però prevalgono i processi emolitici, nella polmonite atipica primaria da *Mycoplasma pneumoniae* (v. POLMONITI), in molte malattie sistemiche e infettive.

L'argomento relativo all'autoemoagglutinazione è ampiamente trattato sotto le voci ANEMIE, *anemie emolitiche autoimmuni* (I, 1991); AGGLUTININE FREDDI (I, 908); MALATTIE AUTOIMMUNI; POLMONITI.

Emoagglutinazione da anticorpi eterofili

È l'e. dovuta ai cosiddetti *anticorpi eterofili* i quali sono capaci di reagire con gli apteni liposaccaridici (e altri antigeni di superficie di cellule animali, vegetali e microbiche di differenti specie) chiamati da Forssman (1911) *antigeni eterogenetici* e *eterofili*. Si tratta di antigeni (o meglio apteni) comuni ad organismi di specie diverse, presenti in cellule che non hanno tra loro alcuna correlazione filogenetica: cavia, montone, cavallo, cane, gatto, pollo, *Shigella dysenteriae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Salmonella paratyphi B e C*, *Clostridium perfringens*, globuli rossi umani di gruppo A, etc.

Gli anticorpi eterofili, di tipo « naturale », sono posseduti da molte specie animali prive ovviamente del corrispondente antigene eterofilo, molti individui umani compresi. Sono però caratterizzati da un basso titolo agglutinante, ad es., verso le emazie di montone, a diffe-

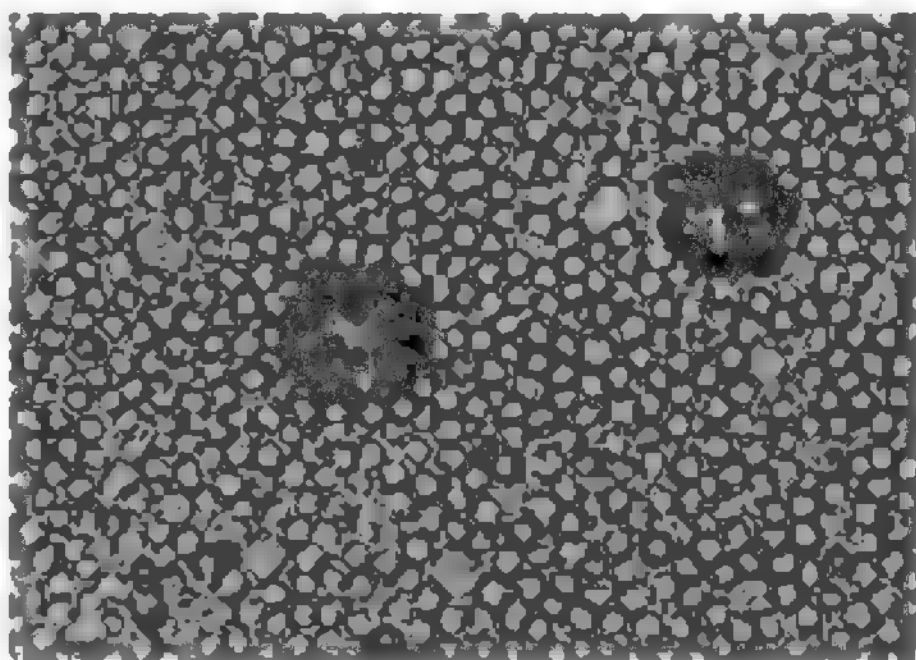


Fig. 1. Immagini di *rosette* al microscopio ottico, a medio ingrandimento. Le emazie, aggregate attorno a una cellula nucleata anticorpopoietica, assumono l'aspetto di una *morula* o *rosetta*, ben distinguibile dagli elementi isolati circostanti. (Da Clerici e Villa).



Fig. 2. Rappresentazione schematica della reazione di e. mista, impiegata per identificare antigeni di gruppo sanguigno A sulle cellule in coltura. (Da Gell et al., modificata).

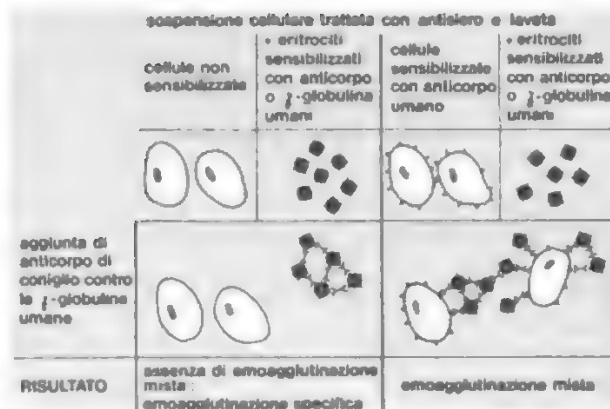


Fig. 3. Rappresentazione schematica della reazione mista della antiglobulina per svelare la sensibilizzazione delle cellule in coltura da parte di anticorpi umani. (Da Gell et al., modificata).

renza del titolo molto elevato presente nel siero di soggetti affetti da mononucleosi infettiva (v.). Furono Paul e Bunnell (1932) a notare come il siero di tali soggetti avesse la capacità di agglutinare, ad alto titolo, le emazie di montone. Davidsohn (1938) precisò le caratteristiche di questi particolari anticorpi che vengono saturati da emazie di bue bollite e in parte anche da rene di cavia bollito. Oggi nella diagnostica sierologica della mononucleosi infettiva ci si vale della *reazione di presunzione*, o di Paul e Bunnell, e della prova con adsorbimento, o di Davidsohn: con questa prova di adsorbimento differenziale è possibile distinguere le emoagglutinine caratteristiche della mononucleosi infettiva dagli altri anticorpi eterofili che agglutinano le emazie di montone.

Fitoemoagglutinazione

È l'e. determinata da estratti di semi di piante particolari (*Ulex europaeus*, *Dolichos biflorus*, etc.). Tali estratti contengono lectine con specificità anti-A₁ (ad es. lectine da *D. biflorus*) e anti-H (ad es. lectina da *U. europaeus*: quest'ultima è impiegata con una tecnica di inibizione dell'e. per svelare i *secretori*). V. SANGUIGNI GRUPPI.

Per l'azione della fitoemoagglutina, estratta da semi di *Phaseolus vulgaris*, sui linfociti e la trasformazione di questi in blasti, v. COLTURE DI TESSUTI; ISTOCOMPATIBILITÀ; LINFOCITI; TRAPIANTI.

Immunocitoaderenza

L'immunocitoaderenza o meglio, nel caso trattato in questa voce, l'immunoemoaderenza è un fenomeno di adesione di antigeni, sensibilizzati con anticorpo omologo in presenza di complemento, su emazie o piastrine: i microrganismi o gli antigeni, cioè, sensibilizzati dall'omologo specifico anticorpo e alterati dall'adsorbimento del complemento, aderiscono alle emazie, causando e.

È un fenomeno che può interessare molti microrganismi (tripanosomi, stafilococchi, diplococchi, micobatteri, salmonelle, rickettsie, batteriofagi, spirochete, etc.) e antigeni solubili (anatosina difterica, polisaccaridi di shigelle e di streptococchi). Ha trovato una qualche applicazione pratica nella sierodiagnosi della sifilide per opera di Nelson nel 1953 (da non confondere con il test di immobilizzazione di *Treponema pallidum* dello stesso Nelson) e di Kiraly e Porgany (1960).

Altro aspetto di immunocitoaderenza è il cosiddetto *metodo delle rosette*, messo a punto soprattutto da Biozzi (1964, 1966), nel quale linfociti, provenienti da un animale

immunizzato verso emazie eterologhe, vengono messi a contatto appunto con le emazie eterologhe: queste si legano alla superficie dei linfociti che producono gli anticorpi corrispondenti determinando, all'osservazione microscopica, immagini a *rosetta* nelle quali i linfociti appaiono circondati da un alone di emazie (fig. 1). È una tecnica che però non richiede complemento e che ha trovato larga applicazione nello studio dell'immunologia a livello cellulare, al pari della *tecnica delle placche di emolisi* (v. IMMUNITÀ). Il metodo delle rosette viene oggi largamente impiegato in immunologia clinica per il conteggio differenziale dei linfociti B e T del sangue periferico (v. LINFOCITI).

Nell'ambito dell'immunocitoaderenza rientra anche il fenomeno dell'*emoadsorbimento*; la tecnica relativa trova applicazione soprattutto nel campo dei paramixovirus. Sono, questi, virus che non hanno o hanno solo debole effetto citopatico e le cui emoagglutinine invece causano di regola lisi delle emazie. Il virus viene svelato aggiungendo una sospensione di emazie di pollo alla coltura in monostrato di cellule nella quale i paramixovirus si moltiplicano: si realizza un caratteristico quadro con aggregazione delle emazie alla superficie delle cellule infettate dal virus. Il fenomeno dell'emoadsorbimento può essere inibito dall'antisiero omologo (Vogel e Shelokov, 1957).

Emoagglutinazione mista

Consiste nella specifica agglutinazione, mediante uno stesso anticorpo, di due tipi di cellule che posseggano un antigene in comune: si ha cioè la formazione di aggregati misti di due differenti tipi di cellule mediante l'azione di un anticorpo che reagisce con determinanti antigenici simili presenti sulle due differenti cellule. Uno dei due tipi di cellule coinvolto nella reazione è la cellula in esame, mentre l'altro tipo, gli eritrociti nel caso dell'e., costituisce l'indicatore.

Questa reazione è stata impiegata da Coombs et al. (1956) per dimostrare la presenza di antigene A su cellule epidermiche isolate (fig. 2); viene impiegata anche per l'identificazione della specie di origine di cellule in coltura, per l'identificazione medicolegale di macchie di sangue, per l'identificazione degli antigeni di gruppo sugli spermatozoi.

Mentre l'e. mista sopra descritta rappresenta un metodo per dimostrare, mediante un anticorpo, la presenza di un antigene sulla superficie delle cellule, la *reazione mista dell'antiglobulina* è un metodo per dimostrare la presenza di un anticorpo adsorbito sulla superficie delle cellule:

cioè alla sospensione delle cellule in esame, ad es. pretrattate con un antisiero umano, vengono aggiunte emazie agglutinate con un siero anti- γ -globuline umane (fig. 3).

Nel caso del test di *e. mista* descritto da Barron e Milgrom (1963) e da Milgrom e coll. (1964 e 1965: questi ultimi due lavori hanno riferimento con la prova di istocompatibilità nei trapianti) si procede ad incubare varie diluizioni del siero in esame con colture di cellule umane che, se provviste dell'antigene corrispondente, vengono sensibilizzate dall'anticorpo presente nel siero. Viene quindi aggiunto il sistema indicatore, costituito da emazie di montone sensibilizzate con anticorpi umani anti-montone e agglutinate mediante siero anti-IgG umane. Se il sistema indicatore aderisce alle cellule in coltura ciò significa che IgG umane erano già adese alla superficie di tali cellule.

Tecniche di emoagglutinazione

In questa sede vengono trattate alcune delle più importanti tecniche di *e.* impiegate nell'immunologia clinica, nella batteriologia e nella virologia; per la trattazione delle altre rinviamo alle voci: COOMBS, REAZIONE DI; IMMUNO-EMATOLOGIA; MONONUCLEOSI INFETTIVA; SANGUIGNI GRUPPI; TRASFUSIONE; WAALER E ROSE, REAZIONE DI; ETC.

Tecniche dell'emoagglutinazione diretta e dell'inibizione dell'emoagglutinazione diretta

Le tecniche proposte per l'esecuzione delle due prove sono assai numerose e variano a seconda dei diversi AA. Ad evitare una lunga e inutile ripetizione di dati e di tecniche, varianti solo in piccoli particolari, riportiamo il metodo che il Public Health Service (1975) consiglia per la diagnosi sierologica dell'influenza (*v.*), tralasciando tutto ciò che si riferisce al trattamento cui devono essere sottoposti in precedenza i sieri per eliminare il loro potere inibente aspecifico (*v. sotto: emoagglutinazione virale*), argomento che sarà trattato a proposito dell'influenza.

La reazione, che è fondamentalmente quella messa a punto da Hirst (1941) e successivamente modificata da Salk (1944), viene eseguita con un micrometodo, usando l'apposita apparecchiatura descritta in AGGLUTINAZIONE (*v.*). Il materiale è costituito da: *a*) una sospensione standardizzata di globuli rossi di pollo allo 0,5% in soluzione fisiologica tamponata con fosfati (PBS); *b*) antigene (costituito da terreno di coltura di cellule infettate con virus influenzale di riferimento o da liquido allantoideo infetto); *c*) siero da esaminare; *d*) siero di riferimento positivo (omologo all'antigene); *e*) siero negativo di controllo.

L'esecuzione della *prova di e. diretta* comporta le seguenti operazioni: *a*) preparare 10 diluizioni del virus, per raddoppio, da 1:10 a 1:5120, in maniera che ogni pozzetto della piastra per microtitolazione contenga 0,05 ml della sospensione virale. Come controllo per i globuli, mettere in due pozzetti 0,05 ml di PBS; *b*) aggiungere ad ogni pozzetto 0,05 ml della sospensione di globuli rossi di pollo; *c*) coprire la piastra, agitarla, incubare a temperatura ambiente per 30 min (o fino a quando i globuli rossi di controllo siano completamente sedimentati) e leggere i risultati. La più alta diluizione di virus che dà *e.* (fig. 4) contiene 1 U. emoagglutinante in 0,05 ml.

La *prova di inibizione dell'e.* viene eseguita come segue: *a*) diluire il siero in esame, per raddoppio, da 1:10 a 1:5120, in maniera che ogni pozzetto contenga 0,025 ml di diluizione di siero; *b*) aggiungere ad ogni pozzetto 0,025 ml di diluizione virale contenente 4 U. emoagglutinantanti; *c*) agitare la piastra e incubarla per 30 min a temperatura ambiente; *d*) aggiungere ad ogni pozzetto 0,05 ml di sospensione di globuli rossi di pollo al 0,5%; *e*) agitare la piastra, incubarla a temperatura ambiente per 30-45 min e leggere il *pattern* di sedimentazione. Il titolo inibente è dato dalla più alta diluizione di siero che inibisce completamente l'*e.* (fig. 4).

La validità della prova è subordinata ai corretti risultati dei seguenti controlli, che si allestiscono parallelamente alla prova: 1) controllo dei globuli rossi di pollo (non ci deve essere *e.*); 2) controllo del siero in esame: si allestiscono 5 diluizioni per raddoppio (da 1:10 a 1:160) e si aggiunge, invece della sospensione virale, PBS. Lo scopo di questo controllo è quello di escludere un'inibizione non specifica dell'*e.* da parte del siero in esame (quindi qui ci deve essere *e.*); 3) controllo con il siero di riferimento positivo (l'*e.* deve essere inibita); 4) controllo con il siero negativo (ci deve essere *e.*).

Tecnica per la formolizzazione delle emazie

Serve per ottenere emazie che mantengano a lungo la loro morfologia originaria, che si disperdano nei liquidi dando origine a sospensioni omogenee e infine che si dimostrino stabili e disponibili per le prove di *e.* e di inibizione dell'*e.* per ca. 6-12 mesi. Le emazie formolate sono costituite da emazie di bue, di capra, di pecora, di pollo, di uomo. Le tecniche adottate per la loro preparazione sono moltissime; ci limitiamo a citare quella di Flick (1948):

- si mescola un volume di una sospensione di emazie al 50% con egual volume di formaldeide al 37%;
- si disperdono gli agglutinati mediante omogeneizzazione per 1-2 h a 2-5 °C;
- si centrifuga la miscela e si lava per 7-8 volte in soluzione fisiologica, nel corso di un periodo di 10 giorni;
- si procede all'estrazione con NaHSO_3 (al 5%) per una notte a 4 °C e rimozione del complesso formaldeide-bisolfito

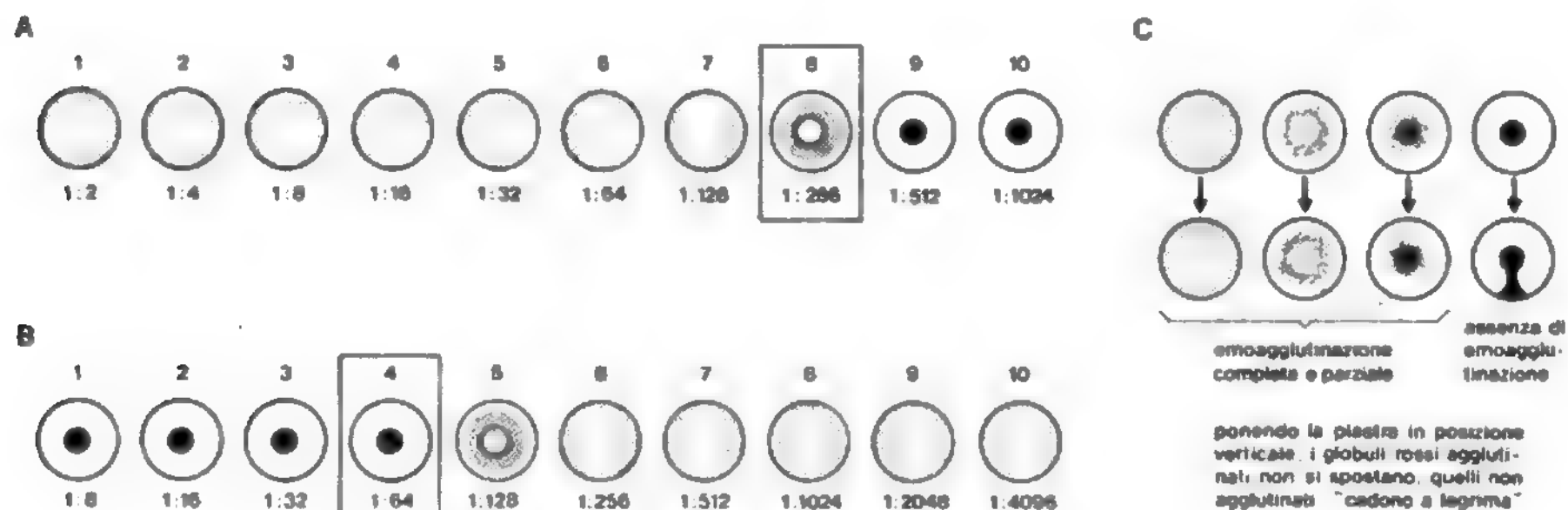


Fig. 4. A) Risultato di una reazione di *e. diretta* (titolo 1 : 256). B) Risultato di una reazione di inibizione dell'*e.* (titolo 1 : 64). C) Lettura dei risultati della reazione di *e.* con piastra in posizione verticale: i globuli rossi agglutinati non si spostano, quelli non agglutinati «cadono a lagrima».

mediante dialisi; si prepara quindi una sospensione al 50% delle emazie formolate in soluzione fisiologica;

e) si può aggiungere Mertiolato® alla sospensione di emazie formolate, fino ad una concentrazione finale di 1:10.000.

Tecnica per la preparazione delle emazie tannate

La tecnica per la preparazione delle emazie tannate, siano queste fresche o formolate (v. sopra), comporta le seguenti fasi:

a) 2 ml di una sospensione al 2,5% di emazie (preliminarmente lavate in soluzione fisiologica tamponata con fosfato [PBS] a pH 7,2) vengono mescolati con 2 ml di una soluzione da 1:10.000 a 1:40.000 (generalmente s'impiega una soluzione 1:20.000) di ac. tannico, sempre in PBS;

b) la miscela viene posta a bagnomaria a 37 °C per 10-15 min;

c) si centrifuga per 5 min a 750 g; si lava 2 volte in PBS e si risospende il sedimento, ancora in PBS, in concentrazione che varia dal 2,5 al 5%;

d) le emazie tannate debbono venir conservate a 4 °C e usate entro 18 h, se sono state impiegate emazie fresche; entro 3-4 settimane se sono state impiegate emazie formolate. Le emazie così preparate sono pronte per essere sensibilizzate con opportune quantità di antigene.

Tecnica dell'emoagglutinazione passiva

Rinviamo per altre forme di e. passiva alle voci COOMBS, REAZIONE DI C WAALER E ROSI, REAZIONE DI; in questa sede ci limitiamo a riportare una delle tecniche adottate per l'e. passiva, o indiretta, o condizionata.

Possono essere usate emazie di differenti specie animali, cioè emazie di pecora, di pollo, di coniglio, di bue, di cavallo, ed emazie umane 0: esse vengono prelevate generalmente in soluzione di Alsever, che ne consente una buona conservazione per 4-8 settimane a 4 °C, se il prelevamento è stato realizzato asetticamente. Possono essere impiegate emazie fresche o formolate (v. sopra): in quest'ultimo caso le emazie presentano il vantaggio di una maggiore uniformità di comportamento.

Le emazie, soprattutto quando debbono essere sensibilizzate con antigeni di tipo proteico, richiedono un preventivo trattamento con ac. tannico (v. sopra) o con particolari enzimi proteolitici (tripsina all'1%, papaina all'1%, etc.).

1. *Sensibilizzazione delle emazie.* - Varia di volta in volta, a seconda dell'antigene da adsorbire alle emazie, e deve essere determinata con una titolazione preliminare. Ha notevole importanza, nella realizzazione delle condizioni ottimali di sensibilizzazione, anche il pH della soluzione salina tamponata impiegata.

Nella tecnica di e. passiva con le emazie tannate, la sensibilizzazione delle emazie con l'antigene avviene in un tempo più breve che con emazie non tannate. In quest'ultimo caso (generalmente antigeni lipopolisaccaridici), per la sensibilizzazione si consiglia di mescolare 1 volume di emazie pacche con 10 volumi della soluzione di antigene, e di incubare la miscela a 37 °C per 1 h o a temperatura ambiente per 2 h.

La tecnica più correntemente impiegata per la sensibilizzazione delle emazie tannate è la seguente:

a) a 4 ml di soluzione fisiologica tamponata con fosfati a pH 6,4 aggiungere, nell'ordine, 1 ml di soluzione fisiologica contenente l'antigene proteico (la concentrazione ottimale della proteina può variare da 0,05 a 10 mg/ml e deve essere determinata in precedenza) e 1 ml della sospensione al 2,5% di emazie tannate. Allestire contemporaneamente le emazie di controllo, con soluzione fisiologica al posto dell'antigene;

b) agitare le miscele e incubarle per 30 min a temperatura ambiente, agitando una volta dopo 15 min;

c) centrifugare e lavare 2 volte in 5 ml per volta di soluzione fisiologica con 0,5-1% di siero di coniglio normale inattivato [NRS] e adsorbito con le emazie impiegate;

d) sospendere infine le emazie in 2,5 ml (1%) di NRS.

Per quantità maggiori di sospensione finale di emazie sensibilizzate, usare multipli esatti delle quantità indicate, tenendo presente che l'ordine di aggiunta dei vari reagenti è critico.

2. Tecnica di Boyden per l'emoagglutinazione passiva.

a) Il siero in esame deve venir inattivato per 30 min a 56 °C e, nel caso si impieghino emazie di montone, deve esser posto a contatto con emazie normali di montone per 30 min a 37 °C per privarlo delle agglutinine naturali antimontone;

b) si allestiscono due serie di diluizioni per raddoppio del

siero in esame (da 1:10 a 1:2560 o più), in NRS (le provette da sierologia più adatte corrispondono alle misure di 10 x 100 mm), nel volume di 0,5 ml per provetta;

c) ad ogni provetta della prima serie si aggiunge 0,1 ml della sospensione all'1% di emazie tannate e sensibilizzate;

d) ad ogni provetta della seconda serie si aggiunge 0,1 ml della sospensione all'1% di emazie tannate, ma non sensibilizzate (serie di controllo negativo);

e) altri controlli sono costituiti da: una provetta con NRS ed emazie tannate e sensibilizzate; una provetta con NRS ed emazie tannate ma non sensibilizzate; infine, ove se ne disponga, da due serie di diluizioni, una costituita da un siero sicuramente positivo e l'altra da un siero sicuramente negativo, ed emazie tannate e sensibilizzate;

f) la lettura viene eseguita dopo aver incubato le miscele per 2-12 h a temperatura ambiente, ovvero per 2 h a 37 °C o per 12 h a 4 °C.

Tecnica di inibizione dell'emoagglutinazione passiva

Descriviamo la tecnica di inibizione dell'e. passiva (altrimenti detta di inibizione dell'e. immune) che può essere eseguita sia in provette che in piastre a pozzetti di diverse dimensioni. A seconda del tipo di piastra, per ciascuno dei reagenti si adoperano volumi variabili da 0,025 ml a 0,2 ml.

Descriviamo qui di seguito la tecnica di microtitolazione effettuata utilizzando l'apparecchiatura che fa uso dei microtitolatori di Takatsy (v. AGGLUTINAZIONE);

a) con l'apposita pipetta distribuire 0,025 ml (1 goccia) di soluzione fisiologica tamponata con fosfati in tutti i pozzetti;

b) con l'ansa (microtitolatore) porre 0,025 ml dell'antigene o aptene inibitore nel primo pozzetto, ruotare e trasferire nel pozzetto successivo, e così via di seguito;

c) con l'apposita pipetta distribuire 0,025 ml (1 goccia) del siero diluito in maniera da avere 4 U. emoagglutinanti in tutti i pozzetti;

d) agitare ed aggiungere, sempre con l'apposita pipetta, 1 goccia della sospensione di emazie all'1-2% in ciascun pozzetto;

e) agitare e lasciare sedimentare alla opportuna temperatura per almeno 1 h.

Il titolo inibente è dato dalla più alta diluizione dell'antigene che inibisce completamente l'e.

Ovviamente la validità della prova è subordinata ai corretti risultati dei controlli che si eseguono in parallelo con la prova di inibizione: controllo delle emazie portate a volume con soluzione fisiologica tamponata con fosfati (non ci deve essere e.); controllo dell'antigene mescolato con le emazie sensibilizzate (non ci deve essere e.); controllo dell'antisiero con le emazie sensibilizzate (deve esserci e.).

Reazione di emoagglutinazione con emazie stabilizzate e accoppiate con particelle di lattice

Viene largamente impiegato, nella diagnostica clinica di laboratorio, un sistema basato sull'e. di complessi di emazie con particelle di lattice di 0,2-2 µ di diametro: le emazie, opportunamente stabilizzate, possono essere usate per ca. 12 mesi; inoltre, le particelle di lattice ne consentono una più omogenea risospensione, con ovvi vantaggi nella lettura della reazione.

Le emazie impiegate per questa prova, che si realizza specialmente su vetrino, possono essere sensibilizzate (si tratta quindi di una particolare tecnica di e. passiva) per l'artrite reumatoide, per il lupus eritematoso, per la mononucleosi infettiva, per la proteina C reattiva.

La tecnica consiste delle seguenti fasi:

a) si pone 1 goccia del siero in esame, del siero di controllo positivo e di quello negativo su alcuni dei riquadri in cui è suddiviso il vetrino;

b) si aggiunge 1 goccia della miscela emazie sensibilizzate e lattice (dopo opportuna e attenta risospensione) ai sieri in esame e di controllo;

c) si mescola con un bastoncino di legno o di plastica;

d) si fa oscillare il vetrino per 1 min; quindi lo si lascia riposare per 5 min e si osserva l'eventuale avvenuta e.; per la validità della prova, l'e. deve essere presente nel riquadro con il siero di controllo positivo e assente nel riquadro con il siero di controllo negativo.

EMOAGGLUTINAZIONE

Tecnica per la ricerca delle emoagglutinine da freddo

1. *Siero in esame.* - Il siero deve essere separato dal suo coagulo prima di venir posto in frigorifero, in quanto le agglutinine da freddo reagiscono, a bassa temperatura, con le emazie autologhe e vengono rimosse. Poiché alcune agglutinine da freddo possono reagire anche a temperatura ambiente, è opportuno che il sangue, prima della separazione del siero dal coagulo, venga portato a 37 °C per 1 h (bagnomaria) per eluire le agglutinine da freddo che si fossero eventualmente adsorbite alle emazie. Si procede quindi alla centrifugazione per 10 min a 2500 g./min e alla immediata raccolta del siero. Questo può essere conservato a 4 °C per 2 settimane; ma è meglio conservarlo a -20 °C per evitare la diminuzione del titolo che a temperatura ambiente è piuttosto rapida.

2. *Sospensione delle emazie.* - Si prepara una sospensione allo 0,2% in soluzione fisiologica di emazie umane di gruppo 0, previo lavaggio per 3 volte in soluzione fisiologica (con centrifugazione ogni volta per 15 min a 1500 g./min). Le emazie di 2-4 giorni risultano le più sensibili nella prova.

Dal coagulo del sangue dello stesso paziente, dopo che il siero sia stato rimosso, si prepara una seconda sospensione di emazie allo 0,2%, con le stesse modalità seguite per la preparazione della sospensione di emazie di gruppo 0.

3. *Esecuzione della prova.* - a) Si prepara una serie di diluizioni per raddoppio (in soluzione fisiologica) del siero in esame, da 1:4 a 1:512. A 0,5 ml di ciascuna diluizione si aggiungono 0,5 ml della sospensione allo 0,2% di emazie umane di gruppo 0 (diluizioni finali fino a 1:1024);

b) a una identica serie di diluizioni del siero in esame si aggiungono 0,5 ml della sospensione allo 0,2% delle emazie del paziente;

c) come controllo, si aggiungono 0,5 ml di soluzione fisiologica a 0,5 ml di ciascuna delle due sospensioni di emazie (non si deve avere c.);

d) dopo aver mescolato, si pongono le provette a 4 °C per 18 h: la reazione deve essere immediatamente letta non appena le provette siano tolte dal frigorifero;

e) il grado di c. viene così indicato:

4+ = agglutinazione completa delle emazie che non si disperdono se vengono agitate delicatamente;

3+ = agglutinazione delle emazie che vengono un poco disperse se agitate delicatamente;

2+ = ca. la metà delle emazie agglutinate vengono disperse se agitate delicatamente;

1+ = agglutinazione inferiore a quella sopra descritta;

f) incubare le provette a 37 °C (bagnomaria) per 30 min per controllare che la reazione di c. scompaia. Se questo non avviene è molto probabile che non si sia in presenza di agglutinine da freddo.

Il titolo viene determinato sulla base della più alta diluizione con la quale si abbia un'agglutinazione 1+; la reazione di c. da freddo ha significato se il titolo è 1:64 o più alto.

Tecnica delle rosette

Descriviamo la tecnica originale proposta da Biozzi (1966):

a) le cellule di milza, o di linfonodo, o di timo, di topini immunizzati contro globuli rossi eterologhi vengono opportunamente isolate (ad es. secondo il metodo di Howard), lavate 3 volte in soluzione di Hanks, e passate attraverso un ago sottile (4/10 di mm) in modo da essere completamente disperse;

b) un numero fisso di cellule così ottenute (6×10^6) è mescolato con un numero di emazie diverso per ogni specie animale usata nell'immunizzazione, in ragione della differente grandezza delle emazie; precisamente 24×10^6 per le emazie di montone, 12×10^6 per i globuli rossi umani e $4,8 \times 10^6$ per i globuli rossi di piccione;

c) la miscela è portata al volume finale di 1 ml con soluzione di Hanks contenente il 5% di siero omologo adsorbito con le emazie utilizzate; si impiegano provette da emolisi (60 - 120 mm), chiuse con tappi di caucciù. Le provette vengono poste a 4 °C, agitate dopo 3-4 h e quindi lasciate a 4 °C per ca. 16 h;

d) si determina il numero delle « rosette » (media di 3 diverse letture) contando interamente le rosette contenute in una camera contacellule della capacità di 1 mm³.

Per la tecnica impiegata in immunologia clinica, v. LINFOCITI.

TAB. I. PRINCIPALI APPLICAZIONI DELLE REAZIONI DI EMOAGGLUTINAZIONE

Campo di applicazione	Reazione
Identificazione dei gruppi sanguigni del sistema ABO	e.d.
Identificazione del gruppo A ₁	e.d.; ft.e.
Ricerca « secretori »	ft.e.
Identificazione dei gruppi sanguigni del sistema Rh	e.d.; e.d. (a./e.)
Identificazione dell'antigene D ^u (sistema Rh)	C.ind.
Identificazione dei gruppi sanguigni dei sistemi Kell e Duffy	C.ind.
Prove crociate di compatibilità trasfusionale	e.d.; e.d. (a./e.); C.ind.
Ricerca di anticorpi « irregolari » dei gruppi sanguigni	C.ind.; e.d. (a./e.)
Immunizzazione materno-fetale (madre)	C.ind.
Immunizzazione materno-fetale (figlio)	C.d.
Ricerca anticorpi immuni anti-A e anti-B	i.e.d.
Anemie emolitiche autoimmuni (da anticorpi caldi)	C.d.
Anemie emolitiche autoimmuni (da anticorpi freddi)	e.fr.
Istocompatibilità	RFC; e.m.
Diagnosi immunologica di gravidanza	i.e.p.
Ormone somatotropo nel siero	i.e.p.
Anticorpi antitiroglobulina	e.p.
Lupus eritematoso	e.p. (latt.)
Artrite reumatoide	e.p.; e.p. (latt.)
Anticorpi anti-DNA	e.p.
Proteina C reattiva	e.p. (latt.)
Toxoplasmosi	e.p.
Echinococcosi	e.p.; e.p. inv.
Mononucleosi infettiva	P.B.D.; e.p. (latt.)
Infezioni da micoplasmi	e.fr.
Sifilide	emoader.
α_1 -fetoproteina	e.p.
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	e.p.
Antitossina difterica	e.p.
Antitossina tetanica	e.p.
Titolo antistreptolisinico	e.p.
Epatite da virus B	e.p.inv.; e.p.; emoader.
Adenovirus	e.d.; i.e.d.
Arbovirus	e.d.; i.e.d.
Coxsackiosi	e.d.; i.e.d.
Echovirus	e.d.; i.e.d.
Influenza	e.d.; i.e.d.; emoads.
Paramixovirus	emoads.; e.d.; i.e.d.
Parotite epidemica	e.d.; i.e.d.
Morbillo	e.d.; i.e.d.
Rosolia	e.d.; i.e.d.
Reovirus	e.d.; i.e.d.
Vaiolo ■ vaccino	e.d.; i.e.d.

LEGENDA

e.d. = e. diretta

e.d. (a./e.) = e. diretta in albumina o con pretrattamento delle emazie con enzimi

i.e.d. = inibizione e. diretta

e.p. = e. passiva o indiretta

i.e.p. = inibizione e. passiva o indiretta

e.p. (latt.) = e. passiva (con particelle di lattice)

e.p.inv. = e. passiva inversa

C.d. = reazione di Coombs diretta

C.ind. = reazione di Coombs indiretta

e.fr. = e. da freddo

ft. e. = fitoemoagglutinazione

e.m. = e. mista

P.B.D. = reazione di Paul-Bunnell-Davidsohn

RFC = tecnica delle rosette (*Rosette Forming Cells*)

emoader. = immunoemoaderenza

emoads. = emoadsorbimento

Principali applicazioni delle reazioni di emoagglutinazione

Non esiste praticamente campo dell'immunologia e dell'immunopatologia, dell'immunochimica, dell'ematologia, dell'endocrinologia, delle malattie infettive, etc., dove l'e. non trovi applicazione sia ai fini di ricerca sia ai fini diagnostici: le tecniche di e. sono certamente tra i più sensibili mezzi per identificare virus, per valutare quantitativamente antigeni e anticorpi, per studiare problemi connessi con l'anticorpopoiesi, per indagare sulle istocompatibilità, per non parlare poi della iniziale e fondamentale applicazione dell'e. nell'ambito dei gruppi sanguigni e della trasfusione di sangue.

Nella tab. I riportiamo le principali applicazioni (che abbiano un minimo di riflesso pratico) delle reazioni di e., facendo presente però che non necessariamente quelle indicate sono le più sensibili rispetto ad altre reazioni non basate sull'e. (ad es. reazioni di fissazione del complemento; immunofluorescenza, etc.) che possono essere adottate per lo stesso campo di indagine (ad es. nella sifilide dovrà essere senz'altro data la precedenza alla tecnica di fissazione del complemento, al test di Nelson, alla immunofluorescenza; così nell'epatite da virus B si dovrà preferire il test radioimmunologico [RIA] alla reazione di e. passiva inversa, anche se quest'ultima è quasi altrettanto sensibile e specifica).

Emoagglutinazione batterica e protozoaria

Nel 1902 Kraus e Ludwig avevano osservato l'agglutinazione di emazie in presenza di stafilococchi e vibroni: l'emoagglutinina batterica da essi descritta era termolabile e veniva distrutta dal riscaldamento a 58 °C. Assai numerose sono state in seguito le osservazioni di batteri e, in molto minor numero, di protozoi capaci di determinare e.

Questo tipo di e., dovuto alla diretta attività del batterio o del protozoo sull'emazia, è stato chiamato *e. batterica* o *protozoaria diretta*. Tale e., che ha i caratteri di una agglutinazione specifica non immune, è legata all'azione di un enzima, la *neuraminidasi* (o *sialidasi*).

Un secondo tipo di e. batterica o protozoaria, profondamente diverso dal precedente in quanto ha le caratteristiche di una agglutinazione immune, è stato descritto nel 1947 da Keogh, North e Warburton. Questi AA. notarono che l'antigene ottenuto da *Hemophilus influenzae* poteva essere facilmente adsorbito dalle emazie che, così sensibilizzate, venivano rapidamente agglutinate da un siero immune anti-*Hemophilus*. Tale reazione ha preso il nome di *e. batterica indiretta*, o *passiva*, o *condizionata*.

Un terzo tipo di e. batterica può essere considerato quello dovuto a sostanze elaborate da germi che agiscono: a) sulle emazie (e precisamente sulla loro membrana), determinandone l'agglutinazione a contatto con qualsiasi siero (*panagglutinazione: fenomeno di Thomsen e Friedenreich*); b) sul siero, provocando l'agglutinazione di emazie appartenenti a qualsiasi gruppo sanguigno (*e. batteriogenica di Davidsohn e Toharsky*).

Il fenomeno di Thomsen e Friedenreich è a cavallo tra i due precedenti tipi di e. batterica in quanto, se da una parte deve collegarsi strettamente con il primo tipo, perché è dovuto anch'esso all'azione di neuraminidasi, dall'altra costituisce una e. passiva (non specifica) perché l'e. avviene dopo la trasformazione delle emazie e tramite un anticorpo.

Emoagglutinazione batterica e protozoaria diretta

I batteri capaci di provocare direttamente e. sono assai numerosi. Alla primitiva sopracitata esperienza di Kraus e Ludwig hanno fatto seguito i lavori di Gottshalk (1960)

sul significato del fenomeno di Thomsen e Friedenreich, i lavori di Burnet (1947) sulla neuraminidasi di *Vibrio cholerae* e di McCrea (1947) sulla neuraminidasi di *Clostridium perfringens*. È appunto con i lavori di Gottshalk, di Burnet e di McCrea che inizia la storia della neuraminidasi (v.), cioè di un enzima atto a spiegare l'ipotesi enzimatica dell'e. da virus influenzale, secondo quanto Hirst e McClelland e Hare avevano sperimentalmente osservato: si è cioè accertato che l'e. batterica diretta (per quella virale, v. sotto) era quasi sempre dovuta all'azione di un enzima, chiamato anche *receptor destroying enzyme* (RDE), sul suo substrato, cioè l'ac. *neuraminico*, termine con il quale si raggruppano una serie di substrati strettamente correlati con l'ac. sialico.

Tra i più importanti contributi sulla e. batterica diretta (e quindi sulla presenza di neuraminidasi) citiamo quelli di Chu (1948) sul *Diplococcus pneumoniae*, di Shilo (1972) su *Pseudomonas aeruginosa* (che possiede però un'attività neuraminidasi debole), di Hayano e Tanaka (1969) sugli streptococchi (che presentano attività neuraminidasi variabile). Citiamo ora altre specie batteriche, quasi tutte patogene, ad elevata produzione di neuraminidasi, che determinano e.: *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium septicum*, etc.

Tra i protozoi capaci di determinare e. diretta citiamo *Trichomonas foetus*, *Trypanosoma cruzi* e *Plasmodium sp.*

È da ricordare che l'e. rappresenta un eccellente test preliminare per la scoperta di nuove neuraminidasi (v.), cui si rimanda per più ampi dettagli sull'importanza biologica e patogenetica.

Emoagglutinazione batterica indiretta

Esistono molti generi di batteri (ad es. *Diplococcus*, *Streptococcus*, *Neisseria*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Vibrio*, *Pasteurella*, *Brucella*, *Haemophilus*, *Corynebacterium*, *Mycobacterium*, etc.) che posseggono antigeni capaci di adsorbirsi su emazie integre di varie specie animali. Queste emazie, così sensibilizzate, vengono specificamente agglutinate dagli anticorpi omologhi. Gli antigeni capaci di adsorbirsi su emazie, senza particolari trattamenti di queste, sono in gran parte di natura polisaccaridica o lipopolisaccaridica, uniti, o meno, a sostanze proteiche: l'adsorbimento avviene a 37 °C e assai rapidamente. Nel caso di antigeni proteici, viceversa, occorre ricorrere ad un pretrattamento delle emazie, soprattutto con ac. tannico (v. sopra).

Le applicazioni pratiche dell'e. e dell'inibizione dell'e. batterica indirette sono numerose e assai utili. Ne ricordiamo alcune: a) la dimostrazione e la titolazione di *anticorpi batterici* che, con la normale agglutinazione (v.), non sono rivelabili o lo sono a titoli molto bassi (con l'e. si hanno titoli fino a 50 volte più alti; Neter, 1956); b) la dimostrazione e titolazione di *antigeni batterici*, soprattutto quando si dispone di quantità assai scarse di materiale: a tal fine l'antigene può venir prima mescolato con l'antisiero specifico, poi si aggiungono le emazie sensibilizzate con lo stesso antigene e si osserva l'inibizione dell'e. (la sensibilità del metodo è così forte che è stato possibile mettere in evidenza, ad es., 0,006 µg di polisaccaride di *Shigella dysenteriae*, 0,001 µg di antigene di *Pasteurella tularensis*); c) la rimozione di un antigene da una miscelanza di antigeni diversi; d) l'identificazione di antigeni comuni a più specie batteriche; e) la titolazione di antitossine difterica e tetanica (Fulthorpe, 1957); f) la diagnosi di infezioni: citiamo a tal proposito la reazione di Middlebrook e Dubos (1948), impiegata largamente negli anni '50 nella diagnosi sierologica della tbc (si impiegano emazie di montone sensibilizzate con tuberculina).

e la determinazione del titolo antistreptolisinico del siero mediante emazie di montone sensibilizzate con O-streptolisina da streptococco di gruppo A (1972).

La sensibilizzazione delle emazie e la susseguente e. in presenza di anticorpi omologhi è stata dimostrata anche con antigeni ottenuti da rickettsie, miceti (ad es., *Candida*, *Histoplasma*), protozoi (ad es., *Trypanosoma*, *Trichomonas*), elminti (ad es., *Schistosoma*).

Panagglutinazione batterica e emoagglutinazione batteriogenica

Nel 1927 Thomsen aveva osservato (ma la stessa osservazione l'aveva fatta Hübener nel 1926) come un campione di sangue umano avesse perso improvvisamente la propria specificità di gruppo sanguigno del sistema ABO, venendo agglutinato da ogni siero umano normale. Le successive esperienze, condotte soprattutto da Friedenreich (1930), hanno dimostrato che il fenomeno (noto anche come *fenomeno di Thomsen e Friedenreich* o di *panagglutinazione batterica*) è dovuto ad un'alterazione della membrana delle emazie causata dall'attività enzimatica di alcuni batteri. L'enzima batterico (neuraminidasi) agisce mettendo in evidenza sulle emazie un particolare recettore, chiamato T da Friedenreich (in onore a Thomsen), capace di fissare le agglutinine T (un autoanticorpo della classe delle IgM con un *optimum* di azione tra i 15 e i 20 °C, probabilmente indotto da antigeni ubiquitari), presenti nel siero normale di uomini adulti ma non svelabili nei neonati e in pazienti agammaglobulinemici. Il recettore delle emazie è costituito da ac. neuraminico (ac. sialico) e le T-agglutinine agiscono dopo l'azione della neuraminidasi.

I batteri che elaborano tale enzima capace di mettere in evidenza il recettore T delle emazie e quindi di determinare la panagglutinazione, sono molti: citiamo *Diplococcus pneumoniae*, *Clostridium perfringens*, molti ceppi di *Vibrio cholerae*, etc.

Un altro tipo di e. batterica, molto simile o meglio strettamente correlato alla reazione di Thomsen e Friedenreich, è stato descritto nel 1940 da Davidsohn e Toharsky e detto e. *batteriogenica*. Si tratta della capacità di un ceppo di *Corynebacterium*, in seguito chiamato H in onore di Hektoen, di elaborare una sostanza (separata dalla coltura per filtrazione: probabilmente una neuraminidasi) che agisce sul plasma o sul siero umani, rendendoli capaci di determinare panagglutinazione delle emazie.

Il fenomeno della panagglutinazione può non solo essere causa di gravi errori nella pratica trasfusionale impedendo l'esatta individuazione dei gruppi sanguigni (V. SANGUIGNI GRUPPI), ma anche causa di gravissime reazioni trasfusionali, quando il sangue infetto, oltretutto ricco di neuraminidasi, venga trasfuso.

Bibliografia

- Behring Institute Research Communications, *Symposium on Neuraminidases*, LV, 1974, Behringwerke A. G., Marburg.
 Boyden S. V., *J. Exp. Med.*, 1951, 93, 107.
 Burnet F. M., Stone D., *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 1974, 25, 227.
 Clerici E., Villa M. L., *Immunologia Generale*, 1975, UTET, Torino.
 Davidsohn J., *Amer. J. Clin. Path.*, 1938, 2, 56.
 Davidsohn J., Toharsky B., *J. Infect. Dis.*, 1940, 67, 25.
 Davidsohn J., Toharsky B., *J. Immunol.*, 1942, 43, 213.
 Friedenreich V., *The Thomsen Hemoagglutination Phenomena*, 1930, Levin & Munksgaard, Copenhagen.
 Gell P. G. H., Coombs R. R. A., Lachmann P. J., *Clinical Aspects of Immunology*, 1975, 3 ed., Blackwell, Oxford.
 Gottschalk A., *The Chemistry and Biology of Sialic Acid and Related Substances*, 1960, Cambridge Univ. Press, Cambridge.
 Gradowhl's *Clinical Laboratory Methods and Diagnosis*, II, 1970, Mosby, St. Louis.

- Kabat E. A., *Kabat and Mayer's Experimental Immunochimistry*, 1961, 2 ed., Thomas, Springfield.
 Keogh E. V., North E. A., Warburton M. F., *Nature*, 1947, 160, 63.
 Kraus R., Ludwig S., *Wien. Klin. Wschr.*, 1902, 15, 120.
 Kwapinski J. B., *Methods of Serological Research*, 1965, Wiley, New York.
 Middlebrook G., Dubos R., *J. Exp. Med.*, 1948, 88, 520.
 Neter E., *Bacterial Hemoagglutination and Hemolysis*, in *Bact. Rev.*, 1956, 20, 166.
 Stavitsky A. B., *J. Immun.*, 1954, 72, 360; 368.
 US Dept. of Health, Education and Welfare, Public Health Service, *Advanced Laboratory Techniques for Influenza Diagnosis*, Immunology Series N° 6, Procedural Guide, Jan. 1975.
 Weir D. M. ed., *Handbook of Experimental Immunology*, 1967, Blackwell, Oxford.

LUCIANO VELLA E CLELIA COLLOTTI

Emoagglutinazione virale

Fra i numerosi agenti che possono causare e., i virus rappresentano forse il gruppo più importante. Infatti, sin dalla casuale scoperta dell'attività emoagglutinante dei virus influenzali nei confronti dei globuli rossi di pollo (fatta nel 1941 da Hirst e, indipendentemente, da McClelland e Hare), numerosissime osservazioni si sono andate accumulando sull'attività emoagglutinante dei virus.

Attualmente si può affermare che un gran numero fra i virus animali finora isolati e studiati si dimostra emoagglutinante, seppure tale attività sia in certi casi svelabile solo in particolari condizioni sperimentali. Tipico al riguardo è il caso del virus della bronchite infettiva (del gruppo dei Coronavirus), i cui virioni, normalmente non emoagglutinanti, dopo trattamento con tripsina acquistano tale proprietà nei confronti dei globuli rossi di pollo. In proposito bisogna precisare che per ciascun virus l'e. si manifesta nei confronti di emazie di determinate specie animali; si definisce *spettro di emazie agglutinabili* la gamma più o meno vasta di specie animali le cui emazie sono agglutinabili da un determinato virus. Possiamo avere in merito situazioni notevolmente differenti, che vanno dai virus capaci di agglutinare emazie provenienti da numerose specie animali (tipici i virus influenzali) ai virus che agglutinano soltanto globuli rossi umani di gruppo 0 (ad es. alcuni Enterovirus). Di conseguenza, per dimostrare in laboratorio la proprietà emoagglutinante di un virus si deve ricorrere ad emazie di specie animali diverse, a seconda del virus oggetto di studio. In pratica le emazie più usate sono quelle di uomo (gruppo 0), scimmia, pollo, cavia, topo, ratto, oca, pecora, bue, etc.

Alcuni fra i virus emoagglutinanti hanno anche la capacità di determinare l'adsorbimento delle emazie sensibili sulla superficie di cellule coltivate *in vitro* in monostrato e infettate con tali virus (fenomeno dell'emoadsorbimento). Tale caratteristica contribuisce a rendere ancora più diffuso l'impiego del fenomeno dell'e., utile non solo nella diagnostica virologica, ma anche nello studio di alcune particolarità biologiche delle particelle virali.

Così, mentre l'e. rappresenta un mezzo semplice e rapido per ricercare e identificare e anche per titolare i virus, nel contempo la sua inibizione specifica da parte di anticorpi antivirali è un metodo sensibile per l'evidenziazione di tali anticorpi (reazione di inibizione dell'e.).

D'altra parte la reazione fra particelle virali ed eritrociti *in vitro* può essere usata come modello per lo studio della reazione fra gli stessi virus e le cellule ospiti in condizioni naturali, prestandosi ad interessanti indagini sulle modalità della reazione stessa e sulla natura chimica dei recettori coinvolti, e fornendo così preziosi dati per la conoscenza delle interazioni virus-cellula.

Emoagglutinina virale

Per lo studio del meccanismo dell'e. virale particolare importanza assume la conoscenza del componente virale capace di legarsi ai globuli rossi e di determinarne l'agglutinazione (emoagglutinina virale). È possibile distinguere nettamente due diverse situazioni biologiche e cioè l'esistenza di emoagglutinine solubili (v. sotto) e quella di emoagglutinine virali facenti parte del virione vero e proprio. Il primo caso è tipico di alcuni componenti del gruppo dei Poxvirus, quali il virus vaioloso, quello vaccinico, il virus dell'ectromelia del topo, etc. L'emoagglutinina che si produce durante la moltiplicazione di questi virus nell'interno delle cellule sensibili viene detta solubile in quanto è rappresentata da componenti prodotti nelle cellule a seguito della moltiplicazione del virus, la cui produzione è certamente indotta dal virus, ma che non vengono incorporati nel virione maturo. Nelle preparazioni virali che le contengono, queste emoagglutinine possono perciò essere separate dalle particelle virali mediante procedimenti vari, quali ultracentrifugazione, adsorbimento su emazie, cromatografia su colonna, etc.

Circa la natura chimica delle emoagglutinine solubili dei Poxvirus, la più studiata a tutt'oggi è quella del virus vaccinico, la quale risulta costituita da un complesso di natura fosfolipidica unito ad una parte proteica: infatti essa è solubile in alcol ed è distrutta da enzimi ad attività lecitinasica, quali quelli prodotti da alcuni batteri (α -tossina di *Clostridium welchii*) o presenti nei veleni dei serpenti. Il costituente lipidico è composto per il 74% di lipidi neutri (di cui il 35% sono trigliceridi, il 24% mono- e digliceridi ed il resto steroli, steroli esterificati, etc.) e per il 26% di fosfolipidi, rappresentati principalmente da fosfatidilinositolo e sfingomieline.

Assai più numerose sono le emoagglutinine virali facenti parte della struttura stessa del virione. È ovvio che in questi virus l'emoagglutinina è dislocata alla periferia del virione, poiché soltanto così è possibile un suo effettivo contatto con i recettori specifici per il virus situati sulle emazie sensibili. Vi sono però dei virioni in cui l'emoagglutinina fa parte dell'involucro virale che circonda il capsido (ad es. Myxovirus, Paramyxovirus, etc.), mentre in altri, sprovvisti di involucro pericapsidico (virioni nudi, quali i virus emoagglutinantanti appartenenti agli Enterovirus, ai Reovirus, agli Adenovirus, etc.), essa fa parte proprio del capsido. In molti casi è stato possibile localizzare con precisione l'emoagglutinina nel virione.

Tipici ad es. sono i risultati di ricerche condotte sugli Adenovirus, che hanno un capsido icosaedrico costituito da 252 capsomeri, di cui 240 esoni e 12 pentoni; a ciascun pentone è attaccata una fibra, la quale rappresenta la struttura per l'attacco alle emazie (v. ADENOVIRUS). Nei Myxovirus influenzali, invece, l'emoagglutinina è situata in corrispondenza delle corte estroflessioni che protrudono dall'involucro esterno del virione. Queste estroflessioni, chiaramente messe in evidenza al microscopio elettronico con la tecnica del *negative staining*, appartengono in realtà a due distinti tipi morfologici, dei quali uno è associato all'attività neuraminidasi (v. sotto) e l'altro rappresenta la vera e propria emoagglutinina. Da quest'ultimo tipo di estroflessione è possibile ottenere a mezzo di trattamento con sodio dodecilsolfato delle piccole subunità di aspetto bastoncellare, lunghe ca. 140 Å e larghe 40 Å, probabilmente di sezione triangolare, separabili a mezzo di elettroforesi dalle altre proteine e con un coefficiente di sedimentazione all'ultracentrifuga di 7,5 S. Queste subunità sono capaci di adsorbirsi ai globuli rossi ma non di agglutarli e possono quindi essere considerate come monovalenti; con l'allontanamento del sodio dodecilsolfato esse si riagggregano; gli aggregati, caratterizzati da coefficiente di sedimentazione 15-45 S, restaurano l'attività emoagglutinante, evidentemente a seguito della riacquistata capacità di formare ponti fra cellule e cellule.

Per quanto riguarda la natura chimica delle varie emoagglutinine virali, interessanti indicazioni sono ottenibili da esperimenti in cui le preparazioni virali emoagglutinantanti vengono sottoposte all'azione di sostanze chimiche varie. Attraverso la perdita di attività conseguente a simili trattamenti è stato così possibile accertare che nell'emoagglutinina di molti virus (ad es. Enterovirus, Reovirus, Rhabdovirus, etc.) vi sono gruppi sulfidrilici il cui attacco con reagenti specifici porta alla perdita dell'attività emoagglutinante. Per certi virus, inoltre (ad es. quelli influenzali), l'emoagglutinina è di natura glicoproteica in quanto l'attività emoagglutinante viene perduta sia per trattamento con enzimi proteolitici, sia per azione di reagenti noti per modificare i carboidrati, quale il periodato di potassio.

Recettori per i virus sulle emazie

Le particelle virali si adsorbono alla superficie dei globuli rossi in corrispondenza di siti di combinazione specifici che rappresentano i recettori per i virus. La natura chimica dei recettori è stata indagata sia direttamente, mediante isolamento da preparazioni di globuli rossi di frazioni più o meno purificate capaci di legarsi specificamente ai virus, sia indirettamente attraverso lo studio di preparazioni biologiche dotate di attività inibente verso i virus emoagglutinantanti (v. sotto: *inibitori dell'e.*).

Tutti questi studi hanno permesso di stabilire che i recettori possono essere differenti a seconda dei diversi gruppi di virus. Così, ad es., i recettori per alcuni Enterovirus sono di natura lipoproteica, come è dimostrato dall'isolamento da emazie umane di gruppo 0 di una lipoproteina che si combina con il virus e si comporta come un inibitore dell'e. Questa lipoproteina è inattivata dal trattamento con urea, papaina e chimotripsina e si ritiene che il suo legame con il virus si attui attraverso due stadi successivi, dei quali il primo è reversibile (a mezzo di trattamento con chimotripsina) ed il secondo no.

I recettori per molti altri virus, invece, sono di natura glicoproteica, come è dimostrato dalla loro inattivazione a mezzo di reattivi specifici. Fra questi recettori i più studiati sono stati quelli per i Myxovirus ed i Paramyxovirus; è stato dimostrato che essi si legano ad una mucoproteina, nella quale il glicide che rappresenta il gruppo prostetico è costituito da un oligosaccaride che ha una molecola terminale di ac. neuraminico legato con legame α -chetosidico ad una adiacente unità di zucchero. L'ac. neuraminico costituisce la parte cruciale della molecola, in quanto il suo allontanamento enzimatico (con neuraminidasi) inattiva il recettore, probabilmente a causa di una alterazione delle cariche elettriche superficiali e forse, di conseguenza, della stessa forma della molecola del recettore. Tuttavia anche la parte proteica è importante ai fini dell'attività biologica, in quanto la sua scissione ad opera di enzimi proteolitici (ad es., tripsina) priva il recettore della capacità di legare il virus.

Meccanismo dell'emoagglutinazione virale

Il meccanismo dell'e. virale può essere studiato con qualsiasi tipo di virus emoagglutinante; i dati più significativi sono stati ottenuti con i virus influenzali. Come si è già detto, il legame fra virus ed emazie avviene a livello di siti di combinazione specifici presenti sia sull'emazia che sul virus. Naturalmente a causa delle profonde differenze di grandezza che intercorrono fra i globuli rossi (7-8 μ) ed i virus emoagglutinantanti (ad es., una particella di virus influenzale ha un diametro di ca. 0,1 μ), mentre molte particelle virali possono legarsi anche a due globuli rossi diversi, è praticamente impossibile che una parti-

EMOAGGLUTINAZIONE

cella possa legarsi contemporaneamente a più di due globuli rossi.

L'elevata specificità dell'attacco del virus all'emazia è assicurata dalla complementarità delle configurazioni spaziali presenti alla superficie del virus e del globulo rosso in corrispondenza dei siti di combinazione.

Si ha quindi come una rete di raggruppamenti atomici caricati positivamente o negativamente, ciascuno dei quali esercita un campo di forze elettriche localizzate capace di una forte attrazione quando l'avvicinamento dei siti combinatori sia di grado tale da consentire sufficienti punti di contatto fra essi. Si spiega quindi come, mediante l'intervento di interazioni di larghe aree di superficie opposte, virus e globuli rossi vengano tenuti insieme da forze di Van der Waals alle quali si aggiungono anche legami idrogeno.

Per quanto concerne l'incontro del virus con i globuli rossi, esso dipende dai movimenti browniani e dalle rispettive concentrazioni dei reagenti nel sistema, secondo condizioni definite dall'equazione:

$$-\frac{dV}{dt} = KVC$$

in cui V è la concentrazione del virus libero, C la concentrazione delle cellule e K la costante di velocità dell'adsorbimento. Se il rapporto fra virus e cellule è tenuto sufficientemente basso, C può essere considerato una costante e la reazione si avvicina quindi ad una cinetica di primo ordine la cui costante di velocità K può essere definita dall'equazione:

$$K = \frac{2,3}{C_1} \log \frac{V_0}{V_1}$$

in cui V_0 e V_1 sono le concentrazioni di virus non legato all'inizio ed alla fine dell'intervallo di tempo t .

La velocità di attacco sarà comunque limitata dalla efficienza di collisione del sistema, cioè dal numero di incontri che causano un legame.

Particolare importanza ai fini dell'adsorbimento del virus sulle emazie rivestono le condizioni fisicochimiche nelle quali l'e. viene ad attuarsi. Fra i fattori condizionanti più importanti vanno ricordati la temperatura, il pH e la concentrazione di determinati elettroliti.

Riguardo alla temperatura, vi sono virus capaci di dare e. a temperature diverse (ad es. i Reovirus tipo 1 e 2 agglutinano indifferentemente le emazie umane sia a 4 °C che a 37 °C), mentre altri emoagglutinano solo a 4 °C (ad es. il virus della rabbia). Occorre però tener presente che l'incapacità di un virus a dare e. a temperatura superiore a 4 °C può spiegarsi con il fatto che il virus, dopo essersi legato alle emazie, se ne distacchi spontaneamente. Questo fenomeno, detto eluzione (v. sotto), può dipendere da vari fattori, tra i quali la temperatura, e viene accelerato con l'aumentare di questa.

Il pH può variare per alcuni virus anche in un ambito piuttosto ampio senza impedire l'attività emoagglutinante (ad es. i Reovirus), mentre per altri condiziona più strettamente la reazione di e. In genere il pH ottimale è 7-7,2, ma per certi virus può essere più basso (pH 5,8 per il virus della stomatite vescicolare) e per altri più alto (pH 8 per il virus della encefalomiocardite).

La presenza di elettroliti infine riveste una particolare importanza. In assenza di elettroliti o quando la loro concentrazione scenda al di sotto di certi valori, anche virus caratteristicamente emoagglutinanti quali i virus influenzali non danno più e. L'allontanamento degli elettroliti dal mezzo ambiente può addirittura portare al distacco, dalle emazie, di virus già adsorbito. D'altro canto vi sono virus, come quello dell'encefalomiocardite, la cui attività emoagglutinante può essere inibita dalla presenza di ioni Ca^{2+} e Mg^{2+} .

Eluzione

Dopo essersi legate ai globuli rossi, determinandone l'agglutinazione, le particelle virali possono staccarsi dalle emazie: è il ben noto fenomeno dell'eluzione. Questa può avvenire con modalità differenti; per certi virus infatti essa non si accompagna a modificazioni nella struttura del globulo rosso (ad es. vari Enterovirus), mentre per altri si realizza mediante una caratteristica azione sui recettori cellulari. Tale fenomeno è proprio dei Myxovirus e Paramyxovirus, i quali contengono incluso nel virione un enzima ad attività neuraminidasi, analogo ad un enzima prodotto da batteri quali *Vibrio cholerae* e noto come enzima distruttore del recettore (*Receptor Destroying Enzyme, RDE*).

L'azione di differenti virus dotati di attività neuraminidasi sui globuli rossi non è identica, ma riflette differenze nell'affinità per i recettori cellulari. Infatti dopo l'adsorbimento e l'eluzione di un ceppo virale le emazie rimangono agglutinabili da alcuni membri del gruppo ma non da altri, incluso il virus preventivamente adsorbito ed eluito. Sulla base di questo fenomeno i virus dotati di attività neuraminidasi possono essere disposti secondo un ordine sequenziale detto *gradiente recettoriale*, che riflette la loro capacità di agglutinare emazie previamente trattate con altri membri del gruppo.

L'inattivazione del recettore ad opera della neuraminidasi virale dipende dalla liberazione di ac. N-acetil-neuraminico, il cui gruppo carbossile, a carica negativa, rappresenta con tutta probabilità il sito al quale si attaccano i gruppi a carica positiva presenti sulla superficie virale. Come conseguenza dell'allontanamento dalla superficie del globulo rosso dell'ac. neuraminico, che è il gruppo non ionico dominante che si trova sulla stessa superficie, si ha una riduzione della carica elettrica negativa e quindi della mobilità elettroforetica verso l'anodo. Non tutti i ceppi virali hanno, ovviamente, la stessa velocità di eluzione: questa dipende non solo dall'attività enzimatica ma anche dalla quantità di virus adsorbito su ciascun globulo rosso.

Per quanto riguarda in particolare le differenze che si possono notare nella cinetica di neuraminidasi purificate ottenute da diversi ceppi di Myxovirus influenzali, appare legittimo considerare le neuraminidasi virali come un gruppo di enzimi che catalizzano la stessa reazione ma differiscono in un certo numero di attività fondamentali. È indubbia comunque l'importanza della presenza di questi enzimi alla superficie delle particelle virali, tanto più in considerazione del fatto che fino ad oggi non è stato possibile ottenere infezioni con Myxovirus in cui l'enzima era stato inattivato. Certamente la presenza di questo enzima come parte integrante della particella di virus animale costituisce un fatto estremamente interessante. Si ammette in genere che l'enzima neuraminidasi entri in gioco sia nel favorire la penetrazione del virus nelle cellule sensibili (soprattutto attraverso la scissione enzimatica di mucoproteine presenti nelle secrezioni dell'organismo ospite, le quali possono ostacolare il contatto fra virus e cellula), sia nella sua liberazione dalle cellule infette.

Ad ogni modo gli studi condotti negli ultimi anni hanno definitivamente chiarito che l'attività emoagglutinante e quella neuraminidasi presenti in uno stesso virus rappresentano due caratteristiche biologiche distinte.

Tale dimostrazione è stata ottenuta non soltanto a mezzo di trattamenti capaci di agire separatamente sull'una o sull'altra attività (ad es., la tripsina stacca la neuraminidasi perfettamente attiva dalle particelle di virus influenzale A senza modificare la loro capacità emoagglutinante, mentre il sodio

dodecilsolfato distrugge nel ceppo Lee l'emoagglutinina senza allontanare la neuraminidasi), ma anche con evidenti dimostrazioni al microscopio elettronico di preparazioni purificate di neuraminidasi ed emoagglutinine ottenute separatamente. Inoltre esperimenti molto brillanti di genetica virale hanno dimostrato che, rispetto all'attività emoagglutinante, quella neuraminidasi è controllata da un distinto locus genetico e può essere trasferita a virus ricombinanti senza la emoagglutinina parentale.

Inibizione dell'emoagglutinazione virale

L'attività emoagglutinante di un virus può essere impiegata al fine di titolare il virus stesso, mediante la determinazione della massima diluizione capace di dare e. Al-l'inverso, mediante la reazione di inibizione dell'e, è possibile mettere in evidenza eventuali anticorpi presenti in un siero, capaci di legarsi ai siti antigenici posti sulla superficie del virione e responsabili dell'e.

Per la tecnica di inibizione dell'e., v. sopra.

La reazione di inibizione dell'e. è largamente impiegata nella pratica, in quanto è molto sensibile ed altamente specifica, misurando soltanto quelle immunoglobuline che si legano direttamente all'emoagglutinina virale. Solo in alcuni casi, per un fenomeno di inibizione sterica, è possibile che l'e. venga inibita per azione di anticorpi che si legano ad antigeni superficiali del virione posti immediatamente accanto all'emoagglutinina. Va aggiunto però che nei sieri delle varie specie animali possono essere presenti anche altre sostanze capaci di inibire l'e. virale. Tali inibitori, detti generalmente aspecifici ma che sarebbe più corretto indicare come inibitori non anticorpali, possono essere presenti in effetti non soltanto nei sieri (e di qui l'importanza della loro conoscenza al fine di distinguerli dai veri e propri anticorpi), ma anche in svariate preparazioni biologiche. La loro conoscenza si è rivelata assai importante da un punto di vista pratico, al fine di rimuoverli dai sieri prima della titolazione degli anticorpi mediante emoagglutino-inibizione. Inoltre, poiché queste sostanze svolgono la loro azione inibente in virtù di analogie chimiche strutturali con i recettori interessati nella reazione di e., il loro studio può contribuire notevolmente al chiarimento di molti aspetti di tale reazione.

Studi assai dimostrativi sono stati condotti in modo particolare su vari inibitori naturali dei virus influenzali, riconosciuti ascrivibili a tre tipi fondamentali indicati come α , β e γ . Questi tre tipi di inibitori non soltanto agiscono in modo caratteristico sui differenti tipi e sottotipi antigenici del virus influenzale, ma differiscono anche per la loro natura chimica e per il differente comportamento nei confronti di vari agenti fisici e chimici.

Gli inibitori di tipo α sono rappresentati da sostanze largamente presenti negli organismi dei vertebrati, quali ad es. il fluido di cisti ovarica nella specie umana, le secrezioni bronchiali, il meconio, i sieri di molte specie animali, la frazione ovomucina dell'uovo di pollo, la sostanza cementante dei nidi di rondine, etc. Tutti gli inibitori di tipo α sono di natura glicoproteica e comprendono nel gruppo prostetico sia ac. sialico che N-acetilesosamina, da soli o associati ad altri zuccheri quali galattoso, fucoso, mannosio ed acetilglicosamina. Nell'eterosaccaride l'ac. sialico occupa una posizione terminale ed in seguito al trattamento con neuraminidasi viene distaccato, con perdita totale della capacità inibente e riduzione della mobilità elettroforetica che, a molecola dell'inibitore integra, è invece notevolmente elevata a pH neutro verso l'anodo.

Questo tipo di inibizione dell'e. è in effetti il risultato di una competizione per la particella virale tra i recettori delle emazie e la glicoproteina inibitrice. L'inibizione cioè risulta da una distribuzione delle particelle virali fra la

glicoproteina solubile dell'inibitore e la glicoproteina presente sulla struttura superficiale dell'emazia. Comunque, non tutte le glicoproteine contenenti ac. sialico agiscono da inibitori. È stato visto in proposito che il numero di residui terminali di ac. sialico caricati negativamente, i quali possono attaccarsi simultaneamente ai gruppi complementari sulla superficie virale, è il fattore che determina fondamentalmente la potenza inibitrice della glicoproteina. Ma anche la parte proteica della molecola dell'inibitore ha la sua importanza: infatti con la digestione triptica della glicoproteina della ghiandola sottomascellare della pecora si hanno delle sialoglicoproteine prive di qualsiasi attività inibente.

Gli inibitori di tipo β , così come quelli di tipo γ , sono insensibili alla neuraminidasi, almeno a quella prodotta da *Vibrio cholerae*. Entrambi hanno la proprietà di inibire non solo l'attività emoagglutinante dei virus influenzali, ma anche il loro potere infettante. Essi però differiscono fra loro per molte proprietà. Così ad es. gli inibitori di tipo β agiscono in modo caratteristico verso i virus di tipo A_1 , mentre quelli di tipo γ sono caratteristicamente attivi verso i virus A_2 . Inoltre gli inibitori di tipo β sono termolabili, mentre quelli γ sono termostabili. Va detto infine che mentre per i β -inibitori sierici manchiamo ancora di dati che consentano di identificarne l'appartenenza ad una data frazione proteica del siero, i γ -inibitori sono glicoproteine appartenenti alla frazione α_2 -macroglobulinica, inattivabili dal periodato di potassio e pertanto contenenti un ac. sialico 4-acilato essenziale per l'attività biologica.

Per quanto concerne infine il problema di più immediato interesse nella conoscenza degli inibitori non anticorpali, e cioè la necessità di utilizzare adatti trattamenti per rimuoverli dai sieri prima di effettuare una reazione di emoagglutino-inibizione per la titolazione di anticorpi, esso appare alquanto complesso e si pone in termini diversi a seconda dei virus emoagglutinantici da usare nella reazione. Così, ad es., per rimuovere gli inibitori non anticorpali del siero umano attivi verso i virus influenzali può essere utilmente impiegato un pretrattamento del siero con periodato di potassio in modo da inattivare le glicoproteine inibitrici. Nel caso dei Togavirus, invece, si ha a che fare con inibitori sierici di natura lipoproteica ed in tal caso sono in genere preferiti pretrattamenti del siero che assicurano l'estrazione delle frazioni lipidiche dotate di attività inibente. In altri casi, infine, come per il virus della rosolia, prima di effettuare la reazione di emoagglutino-inibizione il siero viene trattato con solfato di destrano e $CaCl_2$, oeparina e $MnCl_2$ al fine di precipitare le frazioni lipoproteiche alle quali sono legati gli inibitori.

Bibliografia

- Barry R. D., Mahy B. W. J., *The Biology of Large RNA Viruses*, 1970, Academic Press, London, New York.
 Burnet F. M., Stanley W. M., *The Viruses*, III, 1959, Academic Press, London, New York.
 Buzzel A., Hanig M., *Advances Virus Res.*, 1958, 5, 289.
 Calò R., Calò-Villani N., *G. Microbiol.*, 1970, 18, 95.
 Cohen A., in Wilson Smith ed., *Mechanisms of Virus Infection*, 1963, Academic Press, London, New York, p. 153.
 Cohen A., *Textbook of Medical Virology*, 1969, Blackwell, Oxford, Edinburgh.
 Corbo L. T., Cunningham C. H., *Amer. J. Vet. Res.*, 1959, 20, 876.
 Gottschalk A., Belyavin G., Biddle F., in Gottschalk A. ed., *Glycoproteins*, V/B, 1972, Elsevier, Amsterdam, p. 1082.
 Howe C., Lee L. T., *Advances Virus Res.*, 1972, 17, 1.
 Orsi N. et al., *Ig. Mod.*, 1974, 67, 793.
 Rosen L., in Harrys R. J. C. ed., *Techniques in Experimental Virology*, 1964, Academic Press, London, New York, p. 257.

EMOAGGLUTINAZIONE

Sanna A., Fadda G., Turano A., *Ig. Mod.*, 1967, 60, 159.
Webster R. G., Laver W. G., in Melnick J. L. ed., *Progress in Medical Virology*, 13, 1971, Karger, Basel, p. 271.

NICOLA ORSI

EMOCATERESI: V. SANGUE; BILIARI PIGMENTI (II, 2232).

EMOCITOBLASTO: V. EMATOPOIETICO SISTEMA.

EMOCOLTURA

F. *hémoculture*. - I. *blood culture*. - T. *Blutkultur*. - S. *hemocultivo*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 1359). - Tecnica e significato dell'emocoltura (col. 1359). - Emocoltura nella clinica (col. 1363).

Definizione e generalità

L'emocoltura è una ricerca di laboratorio mirante all'isolamento di microrganismi patogeni dal sangue circolante.

In condizioni normali il sangue è sterile, ma durante numerose malattie da infezione diversi microrganismi possono essere presenti nel torrente ematico, transitoriamente (*batteriemia*) o persistentemente (*sepsi*). L'e. ha pertanto valore essenziale nella semeiotica delle malattie infettive caratterizzate da diffusione ematogena dell'agente causale, permettendo la diagnosi di sicurezza in fase precoce, spesso prima che si manifestino i sintomi e i segni più caratteristici. La sua importanza è aumentata in seguito all'introduzione dei moderni chemioterapici e antibiotici nel senso che solamente dopo l'identificazione del germe causale è possibile giungere, attraverso l'antibiogramma (v.), alla scelta del farmaco più attivo. L'e. è dunque un'indagine di grande utilità pratica ai fini diagnostici e terapeutici, purché sia correttamente eseguita e interpretata; molto numerose sono infatti le cause di errore.

Tecnica e significato dell'emocoltura

L'e. può essere eseguita in qualunque fase della malattia, ma le probabilità di esito positivo sono maggiori nei primi giorni, specialmente se il prelievo del sangue avviene in coincidenza con l'acme febbrile o durante l'ascesa della curva termica.

Il prelievo deve essere praticato nella più assoluta sterilità; per ridurre i rischi di contaminazione è necessario che la tecnica sia semplificata al massimo. È evidente che un inquinamento durante le manovre del prelievo o del successivo maneggiamento del sangue toglie ogni valore alla ricerca. Il sangue (8-15 ml) viene abitualmente prelevato da una vena della piega del gomito, previa accurata disinfezione della cute con tintura di iodio e alcol. È opportuno che anche le dita di chi esegue il prelievo siano disinfettate nell'identico modo e che il prelevatore impieghi una mascherina onde evitare inquinamento da goccioline di saliva. La siringa e l'ago debbono, come è ovvio, essere perfettamente sterilizzati, preferibilmente a secco o con raggi gamma (siringhe « uniuso » attualmente in commercio). Se è richiesta una coltura di sangue midollare (mielocoltura) si esegue la puntura dello sterno o della cresta iliaca, quindi si innesta una siringa sterile a perfetta tenuta e si eseguono forti aspirazioni, fino a raccogliere la quantità necessaria di sangue midollare.

Eseguito il prelievo, è consigliabile staccare l'ago dalla siringa in modo asettico, poiché l'ago può essersi contaminato con batteri della cute. Si verseranno quindi 1-2 ml di sangue in una provetta sterile contenente 1 ml di citrato di sodio all'1,8% e si mescolerà accuratamente; il resto

del sangue viene versato in un matraccio o palloncino sterile contenente 50-100 ml di brodo con l'aggiunta di diverse sostanze nutritive. Il materiale deve essere inviato al più presto al laboratorio che eseguirà la ricerca. Qui il matraccio viene immediatamente collocato in termostato a 37 °C, mentre il sangue citratato viene utilizzato per le semine su terreni particolari, compresi terreni solidi, che permettono una valutazione quantitativa della batteriemia: a questo scopo si aggiunge una quantità misurata del sangue citratato a una quantità nota di agar disciolto e raffreddato a 45-50 °C (v. BATTERIOLOGIA, tecnica); dopo miscelazione, l'agar si versa in piastre. Si ottengono in tal modo piastre di agar-sangue con il sangue del paziente. Si aspetta che l'agar si sia solidificato e quindi si mettono le piastre a incubare a 37 °C. In caso di sviluppo di colonie, si esegue la loro conta e si potrà facilmente risalire al numero dei batteri presenti in 1 ml di sangue.

Molto importante è la scelta dei terreni, poiché i batteri hanno esigenze culturali diverse. Nella maggior parte dei casi si prestano bene l'agar-triptoso e il brodo-triptoso. Nelle colture su terreno liquido è bene aggiungere al brodo del *liquoid* (polianetolsulfonato di sodio [in concentrazione del 0,05%]), il quale esplica un'azione inattivante sul normale potere battericida del sangue, favorendo la crescita dei batteri eventualmente presenti. La scelta dei terreni potrà essere semplificata se il medico, oltre ad inviare i campioni di sangue, farà conoscere al laboratorista il suo sospetto clinico.

Una ricerca emoculturale completa deve tenere conto delle esigenze dei più diversi microrganismi; è evidente che le probabilità di coltivare un germe eventualmente presente nel sangue aumentano parallelamente al numero e alla qualità dei terreni impiegati. In particolare è importante coltivare il materiale sospetto anche in atmosfera di CO₂ (10%) e impiegare terreni adatti alla crescita anche degli anaerobi. È stato dimostrato che eseguendo contemporaneamente le semine su terreni per germi aerobi e anaerobi, aumenta notevolmente la percentuale delle colture positive. Secondo alcuni è utile mettere nel brodo pezzetti di tessuto, liquidi tissutali o sostanze riducenti in modo che al fondo del recipiente si abbia una tensione di O₂ sufficientemente bassa per permettere la crescita degli anaerobi, mentre in superficie crescono bene gli aerobi. Tale tecnica, sufficiente per alcuni anaerobi relativi, è però del tutto inadeguata a consentire lo sviluppo degli anaerobi stretti. Migliori risultati si ottengono con il brodo-tioglicolato e soprattutto collocando comuni terreni in particolari recipienti nei quali è possibile realizzare un'atmosfera priva di ossigeno. È opportuno eseguire l'e. anche su terreni selettivi per lo sviluppo di miceti (ad es. terreno di Sabouraud).

Secondo alcuni un miglioramento della tecnica emoculturale può essere realizzato associando più terreni nello stesso recipiente: ad es. la bottiglia di Ruiz-Castañeda, contenente brodo e agar, favorirebbe la crescita di alcuni batteri, come le brucelle. L'uso di un terreno difasico (solido-liquido) è stato modificato da Ortali e coll.; aumentando il volume delle due fasi, usando cioè una bottiglia di Roux al posto della provetta e seminando il solo sedimento del sangue prelevato con anticoagulante, questi AA. hanno ottenuto risultati soddisfacenti in numerosi casi di sepsi da aerobi.

Altri AA. hanno segnalato importanti vantaggi eseguendo la semina del sangue su uova embrionate di pollo (*emo-ovo-coltura*); in tal modo essi sono riusciti a ottenere e. positive in alcuni casi nei quali erano falliti tutti i tentativi eseguiti mediante semine su diversi terreni.

Un fattore che può falsare il risultato dell'e. è rappresentato dalle eventuali terapie antibatteriche in corso.

Il sangue dovrebbe essere prelevato prima d'iniziare qualsiasi trattamento antibatterico, poiché altrimenti la moltiplicazione batterica può essere inibita dalla presenza nel sangue di una concentrazione più o meno elevata del farmaco somministrato. Se la terapia antibatterica è già stata iniziata, essa dovrebbe venir sospesa per alcuni giorni prima di eseguire l'e.; ma in pratica ciò non è sempre possibile. In tal caso è necessario che il laboratorista sappia quali farmaci sono stati impiegati, onde ricorrere ad alcuni accorgimenti capaci di aumentare la validità della prova. Particolarmente utile è l'aggiunta ai mezzi di coltura di sostanze inattivanti specifiche. Ciò è possibile nel caso dei sulfamidici e di alcune delle più comuni penicilline. Il più potente inattivante dei sulfamidici è l'ac. *p*-aminobenzoico; l'aggiunta di 5 mg di questa sostanza a 100 ml di terreno di coltura è sufficiente a inibire totalmente l'attività antibatterica di qualsiasi sulfamidico, indipendentemente dalla concentrazione in cui esso è presente nel campione di sangue. L'attività antibiotica di molte penicilline è neutralizzata dalla β -lactamasi (penicillinasi); l'aggiunta di 1 ml di questo enzima a 100 ml di terreno permette d'inattivare da 50.000 a 500.000 U. di penicillina G (benzilpenicillina). La maggior parte delle sostanze capaci di neutralizzare l'attività degli altri antibiotici risultano tossiche per i batteri e quindi non impiegabili; talora però sono stati ottenuti discreti risultati aggiungendo al mezzo di coltura il cloridrato di cisteina, che è in grado di inibire, entro certi limiti, l'attività di alcuni antibiotici, come la streptomina, senza ostacolare lo sviluppo microbico. In assenza d'inattivatori specifici si possono usare tecniche diverse, alcune delle quali, delicate e complesse, sono adatte alla ricerca scientifica ma non ai comuni scopi diagnostici. Il metodo più semplice è quello di diluire il sangue (5 ml in 200-250 ml del terreno colturale prescelto); secondo Ortali e coll. sarebbe utile a questo scopo anche l'uso del terreno difasico, di cui si è detto sopra.

Le c. debbono essere mantenute in termostato per ca. 3 settimane, poiché se alcuni microrganismi (ad es. *E. coli*, salmonelle, stafilococchi, etc.) si sviluppano abitualmente in 24 h o anche meno, altri richiedono un tempo maggiore, fino a parecchi giorni (ad es. streptococchi) o addirittura alcune settimane (ad es. brucelle). Ogni 2-3 giorni le piastre e i matraci debbono essere ispezionati e dai terreni liquidi si eseguono strisci e subcolture per mettere in evidenza l'eventuale sviluppo di batteri. Una prima identificazione dei germi si esegue con lo studio microscopico di preparati colorati con il Gram o, in casi particolari (ad es. leptospire), mediante osservazione microscopica in campo oscuro. Altri elementi vengono forniti dallo studio della mobilità del germe nei preparati a fresco in goccia pendente, dall'aspetto macroscopico delle subcolture su diversi terreni, dalla capacità del microrganismo isolato di fermentare alcuni zuccheri e soprattutto dal suo comportamento nei confronti di determinati sieri test contenenti anticorpi specifici a titolo noto (ad es. sieri anti-salmonelle, antibrucelle, etc.).

Eseguito il riconoscimento della specie microbica, l'e. si considera positiva per quel determinato microrganismo, ma l'interpretazione del risultato non è sempre agevole. Infatti possiamo trovarci di fronte a 3 eventualità:

- a) il microrganismo isolato è l'agente etiologico della malattia in atto;
- b) esso è un semplice contaminante per inquinamento dell'e. durante il prelievo al letto del malato o durante le manovre di semina nei vari terreni in laboratorio;
- c) il microrganismo è espressione di una fugace batteriemia, priva di significato clinico.

Il pericolo dei contaminanti viene ridotto applicando rigorosamente le sopracennate misure di asepsi e riducendo le manovre di maneggiamento del materiale, ma esso non può essere del tutto eliminato (Rossier, 1968). I più comuni contaminanti sono le sarcine, *Staphylococcus epidermidis*, *Gaffkya tetragena*, *Serratia marcescens*, i corinebatteri pseudodifterici, i germi del genere *Bacillus* (*B. subtilis*, *B. cereus*, *B. circulans*, etc.) e, fra gli anaerobi, i *Bacteroides*. In linea di massima sono sempre sospette di contaminazione le c. che danno sviluppo a due o più specie microbiche. Infatti le malattie dovute a diffusione contemporanea nel sangue di più specie batteriche sono eccezionali, per lo meno per quanto riguarda i microrganismi aerobi; le sepsi da anaerobi sono invece abbastanza frequentemente polimicrobiche, per cui lo sviluppo di due o più specie batteriche anaerobie non deve essere considerato senz'altro un indice d'inquinamento. Una manovra utile per distinguere una vera positività della c. da una contaminazione accidentale è quella di insemnare varie piastre di agar-sangue con quantità decrescenti del sangue in esame. Se nelle successive diluizioni si ha una rapida caduta del numero delle colonie, si tratta quasi sicuramente di contaminazione; se invece la caduta è graduale e si estingue «a coda di topo» dalla prima all'ultima piastra probabilmente si tratta di un germe autenticamente presente nel sangue del paziente.

La presenza effettiva di un microrganismo nel sangue non è necessariamente sinonimo di sepsi, poiché in diverse condizioni è possibile che microrganismi, i quali vivono normalmente nelle fauci, nel naso, nel tubo digerente, nelle vie genitali, etc., passino transitoriamente nel torrente circolatorio per essere rapidamente eliminati attraverso gli emuntori naturali, senza causare alcun danno né importanti reazioni dell'organismo. Queste fugaci batteriemie sono particolarmente frequenti dopo un intervento chirurgico, un'estrazione dentaria, una spremitura tonsillare, un cateterismo urinario, un'ustione, un aborto, ovvero nel corso di infezioni localizzate. Batteriemie cosiddette «fisiologiche» possono aversi in periodo postprandiale, dopo energica spazzolatura delle gengive, dopo prolungata masticazione (ad es. di gomma americana) o dopo traumi anche minimi e rimasti inavvertiti.

La distinzione fra la positività dell'e. dovuta a una malattia setticemica e la positività dovuta a fugace batteriemia è generalmente facile quando si coltivi un germe altamente patogeno (ad es. salmonelle, brucelle, meningococco, *Staphylococcus aureus* coagulasi-positivo, etc.) o un microrganismo «atteso» (ad es. streptococco viridante o enterococco nel corso di una probabile endocardite batterica subacuta). Le perplessità sono invece giustificate nel caso dell'isolamento di un microrganismo «inatteso», a modesto potere patogeno, componente abituale della popolazione microbica «residente» nelle cavità naturali o comunque sulla superficie corporea (ad es. *S. epidermidis* coagulasi-negativo, *Escherichia coli*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, etc.). In questo caso è difficile stabilire il reale significato del reperto, poiché se è vero che tali microrganismi possono essere espressione di fugaci batteriemie prive di significato clinico, è altrettanto vero che essi possono provocare infezioni generalizzate, anche assai gravi (*opportunistic infections* degli A.A. anglosassoni), in individui con deficit immunologici congeniti (ad es. agammaglobulinemie) o acquisiti (esistenza di un'altra malattia, infettiva o no; somministrazione di farmaci immunosoppressivi o areattivi in genere), favorite anche da fattori capaci di alterare il normale equilibrio della popolazione microbica residente (ad es. dismicrobismo da somministrazione di farmaci anti-

batterici). Pertanto il significato di un microrganismo cosiddetto « banale » in un'e. deve essere valutato sulla base dei dati clinici ed è il clinico che deve decidere quale importanza attribuirgli. Un elemento di grande importanza è l'eventuale positività di più e.; il riscontro del medesimo reperto in vari campioni di sangue prelevati in momenti diversi non può essere ascritto a mera accidentalità e rappresenta un argomento probativo in favore del significato clinico del dato. Del pari è importante, quando possibile, rilevare nel siero del malato la presenza di anticorpi specifici contro il germe isolato.

Se un'unica e. positiva non ha sempre significato decisivo, assai meno valore spetta ad un'unica e. negativa, specialmente se eseguita su un unico terreno. I risultati negativi hanno infatti un considerevole margine di errore per difetto dei terreni adoperati, per la scarsa quantità di sangue coltivato e soprattutto perché nelle infezioni setticemiche i microrganismi non sono costantemente presenti in circolo durante tutto il decorso della malattia, ma vi giungono « a gittate » più o meno discontinue, specie nelle sepsi tromboflebitiche. Solo dopo ripetuti tentativi infruttuosi, impiegando ogni volta numerosi terreni di coltura, sia per germi aerobi che per germi anaerobi, si può ragionevolmente considerare negativa la ricerca.

Emocultura nella clinica

Accenneremo ora alle principali malattie nelle quali l'e. riveste fondamentale importanza diagnostica.

1. *Sepsi.* - In tutte le sepsi l'e. rappresenta il principale mezzo di accertamento diagnostico, qualunque sia l'agente etiologico. I microrganismi più frequentemente isolati nel corso di sepsi acute sono *S. aureus*, il meningococco e lo streptococco β -emolitico di gruppo A; ma l'etiologia è estremamente variabile a seconda dell'età e del focolaio di partenza dell'infezione (focolaio sepsigeno). Così, ad es., nelle sepsi del neonato, oltre allo stafilococco, si isolano frequentemente *E. coli* e *Streptococcus agalactiae* (streptococco di gruppo B); nelle sepsi a partenza urinaria o intestinale sono particolarmente comuni i gramnegativi (*E. coli*, *Proteus*, *Ps. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*) e *Streptococcus faecalis* (streptococco di gruppo D); nelle sepsi postabortive, *postpartum* o prodotte da un focolaio colangitico sono in causa con notevole frequenza i clostridi e altri anaerobi; in quelle secondarie a un focolaio otogeno è particolarmente frequente il pneumococco.

In tutti i casi in cui si sospetta una sepsi è consigliabile prelevare almeno 3-4 campioni di sangue per l'e., in diversi momenti della giornata, prima d'iniziare il trattamento antibiotico. Viene abitualmente consigliato il prelievo in coincidenza del brivido, ma questo si manifesta usualmente 30-90 min dopo l'irruzione dei germi nel torrente circolatorio e durante questo « periodo di latenza » i batteri possono essere eliminati dal circolo per opera delle difese organiche; ne deriva l'opportunità di eseguire i prelievi anche prima del rialzo termico e della comparsa del brivido (Bennett, 1967).

2. *Endocardite batterica subacuta.* - L'endocardite batterica subacuta è una particolare forma di sepsi con focolaio sepsigeno a livello dell'endocardio. L'etiologia è variabile: « all bacteria and fungi are capable of producing endocarditis », affermano Rabinovich e coll. (1968), ma nella grande maggioranza dei casi sono in causa lo streptococco viridante (*Streptococcus mitis*, *salivarius*, *sanguis*, etc.), l'enterococco (streptococco di gruppo D) e *S. aureus* o *S. epidermidis*. Quest'ultimo è particolarmente frequente nelle endocarditi batteriche consecutive a cateterismo car-

diaco o a interventi di cardiocirurgia, con speciale riguardo ai procedimenti di protesi valvolare. Poiché la malattia non ha decorso acuto e tumultuoso è lecito attendere alcuni giorni prima di iniziare il trattamento; durante questo periodo (non più di 3-4 giorni) si faranno almeno 2-3 e. al giorno.

L'endocardite batterica subacuta richiede un trattamento prolungato e impegnativo e pertanto è estremamente importante formulare una diagnosi documentata; d'altra parte l'isolamento dell'agente causale è di fondamentale importanza ai fini della scelta dell'antibiotico. Pertanto è indispensabile non stancarsi di ripetere numerose volte il prelievo, eseguendo semine sul maggior numero possibile di terreni di coltura. Nel 90% dei casi la crescita si ottiene nei primi 5-6 campioni, ma non mancano casi nei quali si è avuto un risultato positivo solamente dopo decine di tentativi infruttuosi.

La percentuale di e. positive nel corso dell'endocardite batterica subacuta è assai varia nelle casistiche dei diversi AA.; si va infatti dal 100% a percentuali relativamente basse, dell'ordine del 50%.

Il problema delle endocarditi batteriche a e. negativa non è nuovo e già nel 1913 Libman ne descrisse dei casi. Egli parlò di fase abatterica della malattia (*bacteria free stage*) e considerò tale stadio come un fenomeno tardivo in soggetti già guariti dall'infezione, che presentavano tuttavia un complesso quadro clinico caratterizzato da insufficienza renale, anemia, persistente splenomegalia e insufficienza cardiaca. Successivamente sono stati descritti diversi casi nei quali l'e. era negativa in tutte le fasi della malattia. In realtà spesso si tratta di una « falsa » negatività, dovuta a precedenti e incompleti cicli di terapia antibiotica che hanno sterilizzato il torrente circolatorio senza eradicare l'infezione endocardica. A sostegno di questa interpretazione si possono citare numerosi casi nei quali, pur essendo negativa l'e., fu possibile isolare *post mortem* il microrganismo causale dalle lesioni cardiache (Hall e Dowling, 1966). D'altra parte è stata prospettata la possibilità che le cosiddette endocarditi a e. negativa siano in rapporto a particolari stadi evolutivi del microrganismo, come ad es. le cosiddette forme L (v. BATTERIOLOGIA).

3. *Febbre tifoide e paratifi.* - L'e. è il più valido mezzo per la diagnosi precoce della febbre tifoide e dei paratifi. La percentuale di positività varia in rapporto alle diverse fasi della malattia; in particolare durante il primo settenario l'e. è positiva nel 90-100% dei casi, mentre nel secondo si ha la positività nel 50% dei casi e nel terzo in non più del 30%.

Lo sviluppo delle salmonelle sui comuni terreni è rapido, per cui già dopo 18-24 h di incubazione si ha quasi sempre notevole crescita microbica.

4. *Brucellosi.* - L'e. ha valore diagnostico decisivo, ma la sua positività non è costante, anche se il sangue viene insemato su terreni ricchi di sostanze nutritive e l'osservazione si prolunga per alcune settimane. È importante, quando si sospetta una brucellosi, che l'incubazione avvenga in atmosfera con il 10% di CO₂, necessaria alla crescita di *Brucella abortus* e favorevole anche allo sviluppo delle altre brucelle (*Br. melitensis*, *Br. suis*).

In linea di massima l'e. è frequentemente positiva (60-70% dei casi) nelle forme acute, in fase iniziale di malattia (prime settimane), ma la percentuale di positività si abbassa notevolmente dopo alcuni mesi di decorso; eccezionale è l'isolamento delle brucelle nelle forme croniche. Secondo Signorelli reperti più costanti si avrebbero ricorrendo a colture di puntato splenico (splenocoltura) o midollare (mielocoltura).

5. *Polmonite pneumococcica.* - L'e. è positiva in fase iniziale di malattia in una percentuale di casi variabile dal

4 al 50%, con particolare riguardo a quelli dovuti allo pneumococco tipo 3. La positività dell'e. aggrava sensibilmente la prognosi della malattia.

Questo fatto era già noto in era preantibiotica; secondo Heffron (1939) la letalità dei casi con batteriemia era 4-5 volte più elevata di quella dei casi senza batteriemia. Lo stesso fenomeno è stato confermato anche recentemente, essendosi dimostrata una letalità del 18% in vaste casistiche di polmoniti batteriche da pneumococco tipo 3 trattate con antibiotici (Austrian, 1968).

Da ciò deriva l'opportunità di eseguire sistematicamente l'e. in tutti i casi di polmonite lobare, non solo e non tanto a scopo diagnostico, quanto per avere un'importante indicazione prognostica.

6. *Leptospirosi*. - Anche nelle leptospirosi l'e. rappresenta il mezzo diagnostico più importante. Se praticata nei primi giorni di malattia (1°-4°), essa dà una percentuale di risultati positivi che si aggira sul 90%. Non è eccezionale che l'e. permanga positiva per un periodo prolungato, talora anche per 30 giorni.

È importante non inoculare troppo sangue nel terreno; la quantità ottimale è di 4-5 gtt per 5-6 ml di terreno (Farina, 1963). Come substrato culturale si utilizzano particolari terreni (ad es. terreno di Korthof-Babudieri); le colture vanno tenute per una settimana a 37 °C e poi a 28-30 °C. Buoni risultati si ottengono anche con l'inoculazione in cavità allantoidea o intravitellina di uova embrionate di pollo al 10°-11° giorno di incubazione.

7. *Emocultura nelle malattie da virus, rickettsie e clamidie*. - La diffusione dell'agente patogeno nel sangue non avviene solo nelle malattie batteriche o micotiche, ma anche in molte rickettsiosi, in alcune malattie da clamidie (psittacosi, linfogranuloma venereo) e nella fase iniziale di alcune malattie da virus, quali la poliomielite, le coxsackiosi, il vaiolo, la varicella, il morbillo, la febbre gialla, la parotite epidemica, etc. (viremia).

L'isolamento dell'agente patogeno in questi casi si esegue con l'inoculazione del sangue in animali suscettibili, in uovo embrionato di pollo o in colture di tessuto. Il sangue deve essere inoculato al più presto possibile dopo il prelievo e successivamente gli animali e/o le colture vanno regolarmente esaminati allo scopo di rilevare rispettivamente i sintomi d'infezione e le lesioni citopatiche.

Nelle malattie da virus, rickettsie o clamidie la diffusione ematica dell'agente patogeno è precoce e fugace, per cui esso può essere isolato dal sangue solamente in fase precocissima, prima della comparsa dei segni di malattia o al massimo 1-2 giorni dopo l'inizio delle manifestazioni cliniche. Per tale ragione, oltre che per ovvie difficoltà tecniche, l'e. rappresenta un mezzo di uso eccezionale nella pratica diagnostica di tali malattie.

Bibliografia

- Austrian R., *Symposium College of Pathologist*, 1968, London.
 Bennett I. L. jr., in Harrison T. R., *Principi di medicina interna e terapia*, 1968, Vallardi, Milano, p. 1959.
 Castañeda M. R., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1947, **64**, 114.
 Fabiani G., Despaux E., *Le pouvoir bactéricide du sang normal et les facteurs sanguins inhibant le développement bactérien dans les hémocultures*, in *Relaz. II Congr. Int. Mal. Inf. Parass.*, maggio 1959, Milano.
 Farina R., *La diagnostica di laboratorio delle leptospirosi umane e animali. Esami microscopico-culturali e tests biologici*, in *Relaz. I Simpos. Naz. Leptospirosi*, 1963, Pacini Mariotti, Pisa.
 Hall B., Dowling H. F., *Med. Clin. N. Amer.*, 1966, **50**, 159.
 Heffron R., *Commonwealth Found.*, 1939, New York.
 Kassur B., *Blood Culture: Clinical Interpretation*, in *Relaz. II Congr. Int. Mal. Inf. Parass.*, maggio 1959, Milano.
 Nihoul E., *Le problème des virémies*, in *Relaz. II Congr. Int. Mal. Inf. Parass.*, maggio 1959, Milano.
 Ortali V. et al., *Rendic. Ist. Sup. Sanità*, 1957, **20**, 1131.
 Rabinovich S. et al., *Med. Clin. N. Amer.*, 1968, **52**, 1091.
 Rossier E., *Schweiz. Med. Wschr.*, 1968, **98**, 1076.
 Signorelli S., *L'infezione brucellare nell'uomo*, 1949, Idelson, Napoli.

FRANCO SORICE

EMOCROMATOSI

Sin. diabete bronzino. - F. *hémochromatose*. - 1. *hemochromatosis*. - T. *Hämochromatose*. - 3. *hemocromatosis*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 1366). - Etiopatogenesi (col. 1367). - Anatomia patologica (col. 1369). - Sintomatologia (col. 1375). - Diagnosi (col. 1376). - Decorso e prognosi (col. 1378). - Terapia (col. 1378).

Definizione e generalità

Questa entità morbosa, descritta per la prima volta da Trousseau nel 1865, è caratterizzata sul piano istologico da una eccessiva deposizione nei vari tessuti di pigmenti contenenti ferro e da lesioni di tipo cirrotico nel fegato e nel pancreas; clinicamente, dalla ben nota triade enunciata da Hanot e Chauffard: epatomegalia, melanoderma, diabete.

Nel corso degli anni ha ricevuto differenti definizioni. Troisier la chiamò cirrosi pigmentaria nel diabete mellito, Berrauld cachessia pigmentaria, Pierre Marie diabete bronzino, von Recklinghausen emocromatosi, ritenendo l'A. che i due pigmenti, l'emosiderina e l'emofuscina, originassero dal sangue.

La nosografia moderna la colloca nel capitolo delle ipersiderosi, ossia tra i processi morbosi che si contraddistinguono per un abnorme accumulo di ferro.

Nella trattatistica classica le ipersiderosi vengono distinte, in base al quadro istopatologico, in due forme principali: l'emosiderosi e l'e. L'emosiderosi (v.), a sua volta, comprende la varietà localizzata e quella generalizzata, mentre dell'e. alcuni distinguono accanto alla forma idiopatica a etiologia ancora non precisata, la forma secondaria ad eccessivo apporto di ferro, di cui elencano alcune varietà.

Noi possiamo figurarci i vari processi morbosi da eccessivo immagazzinamento di ferro come distribuiti lungo uno spettro di crescente intensità che, partendo dall'emosiderosi sistemica, attraverso l'e. esogena, raggiunge l'estremo opposto dove si trova la classica e.: la gravità della fibrosi del pancreas e del fegato e le lesioni degli altri organi decorrono parallele all'intensità dell'impregnazione pigmentaria.

Spetta a Bork, ma specialmente a Eppinger, di avere insistito sul quadro anatomopatologico differenziale tra emosiderosi ed e. mettendo in luce il fatto (poi da tutti confermato) che nell'e., il ferro, oltre che nelle cellule del reticoloendotelio, si rinviene anche in quelle parenchimali di molti organi, soprattutto del fegato e del pancreas. L'accumulo di ferro nell'e. è parenchimale e interstiziale: ai pigmenti contenenti ferro si associano altri, come l'emofuscina e la melanina, e all'impregnazione pigmentaria si accompagna un danno dei tessuti con sovvertimento delle strutture e vivace proliferazione connettivale.

L'e. primaria o idiopatica, considerata un tempo una malattia rara, è stata in questi ultimi anni diagnosticata con sempre maggior frequenza, grazie all'impiego sia di test di discriminazione appropriati che della tecnica biotica. Si riscontra in media 1 volta su 20.000 ammissioni ospedaliere e si diagnostica al tavolo anatomico con un'incidenza di 1 su 7000 autopsie. Secondo Sheldon, che ha dedicato all'argomento un'ampia monografia, i casi accertati fino al 1935 erano 311; oggi, nella letteratura mondiale, sono raccolte più di 2000 segnalazioni.

La malattia viene in genere riconosciuta tra i 40 e i 60 anni, raramente prima dei 20, dato che occorre molto tempo perché il ferro, lentamente accumulato nei tessuti, compporti modificazioni anatomiche e funzionali degli organi.

È malattia quasi esclusiva del sesso maschile. Si ritiene che la minore incidenza della malattia nella donna (proporzione da 1 a 10-20) possa anche essere favorita dalle perdite fisiologiche del ferro che la donna subisce nel corso delle ricorrenze mestruali, delle gravidanze e dell'allattamento.

Etiopatogenesi

L'etiologia e la patogenesi dell'e. primitiva, nonostante i notevoli progressi delle nostre conoscenze sul ricambio del ferro, non sono state ancora chiarite. Molte ipotesi sono state avanzate, spesso contraddittorie, e alcune hanno solo valore storico.

La teoria che ha avuto e ha tuttora maggiori consensi è quella avanzata da Sheldon, secondo la quale l'e. rappresenta un errore congenito del metabolismo marziale.

L'incidenza familiare dell'e. idiopatica è ormai un dato bene assodato in base alle numerose segnalazioni che vengono sempre più ad arricchire la letteratura mondiale. Studi condotti nei collaterali e nei discendenti di pazienti affetti da e. hanno documentato che nel 25% dei soggetti i valori della sideremia erano elevati, e ciò si verificava persino nei giovani che avevano superato da poco i 15 anni. La biopsia epatica, parimenti, dimostrò un abnorme accumulo di ferro nel fegato. Nei soggetti studiati si poteva escludere un'eccessiva ingestione di ferro, perché questi familiari avevano abbandonato da anni il paese di origine e fruivano ormai di un regime alimentare diverso. Inoltre, ricerche di ferrocinetica, perseguite allo scopo di svelare anomalie metaboliche nei confronti del ferro nei parenti di malati di e. primaria, hanno messo in evidenza un aumento dello scambio tra ferro plasmatico e ferro di deposito perfino in quelli che avevano una sideremia normale e nei quali la biopsia epatica escludeva una siderosi. Questi studi hanno portato ad ipotizzare che la malattia sia condizionata da un gene autosomico dominante con varia espressività. Resta ancora da precisare in quale settore risieda il difetto che porta all'accumulo del minerale, che può giungere a valori 20 volte superiori a quelli normali.

Nell'emocromatosi c'è un aumentato assorbimento del ferro oppure una diminuita eliminazione oppure un'eccessiva avidità dei tessuti oppure un'incapacità della cellula a metabolizzare il ferro per un difetto enzimatico cellulare?

Secondo Sheldon il sovraccarico di ferro nell'e. idiopatica si deve riportare, più che a una diminuita escrezione, a un aumentato assorbimento del metallo. È noto infatti che il ricambio marziale già in condizioni basali è regolato soprattutto dall'assorbimento. Il ferro una volta penetrato nell'organismo viene allontanato attraverso i vari emuntori in una quantità trascurabile, ma costante, che si può valutare intorno a 0,5-1 mg nelle 24 h.

Hahn e Granick hanno ipotizzato che il ferro penetrato nelle cellule della mucosa intestinale si combini con una proteina, l'apoferritina, per formare ferritina. Un abnorme accumulo di ferritina nella mucosa impedisce ad altro ferro di essere assorbito. Esisterebbe pertanto un « blocco mucosale » mediante il quale verrebbe regolato l'assorbimento del ferro. Nell'emocromatosi un difetto in questo meccanismo sarebbe responsabile dell'assorbimento indiscriminato del ferro da una dieta normale.

Questa ingegnosa teoria ha trovato vari oppositori e indagini successive hanno profondamente modificato le vedute sulla struttura e sul meccanismo di detto blocco, che non risulterebbe una barriera insormontabile.

Oggi si pensa che lo ione ferroso venga assorbito dalla mucosa intestinale come qualsiasi ione, e ceduto al plasma, in rapporto all'attività ferrocaptante della transferrina, vale a dire al suo grado di saturazione. L'assorbimento del

metallo sarebbe la risultante di più fattori: la concentrazione di ioni ferrosi nel lume intestinale, l'entità di saturazione della transferrina, il ritmo di utilizzazione del ferro plasmatico, l'entità dei depositi di ferro.

Secondo un'altra veduta, l'errore congenito nel metabolismo del ferro risiederebbe a livello cellulare. Gli elementi del reticoloendotelio e di alcuni organi parenchimali, soprattutto il fegato, erediterebbero una singolare avidità per il ferro circolante, che, penetrato nella cellula, per un difetto enzimatico non verrebbe più metabolizzato come di norma e allontanato.

Per altri studiosi non è necessario invocare un difetto congenito nel metabolismo del ferro, potendo l'e. conseguire a un eccessivo e protratto apporto di ferro sia con gli alimenti che per via parenterale.

Le conclusioni degli studi genetici, secondo McDonald, non possono essere accolte senza riserva, essendo necessaria un'approfondita indagine che consenta di escludere fattori ambientali e alimentari che possono avere condizionato un'abnorme assunzione del metallo. Per l'A. l'e. è una comune cirrosi in via di evoluzione, che si contraddistingue per l'eccessivo contenuto di ferro. Egli attribuisce le due alterazioni all'abuso di alcol, che da una parte provoca l'insorgenza e lo sviluppo dell'epatopatia e dall'altra dell'ipersiderosi, in ragione dell'alto tenore di ferro delle bevande alcoliche e in specie del vino rosso, che ne contiene 15-20 mg/l.

Un problema molto dibattuto e ancora non risolto è anche quello riguardante i rapporti di eventuale interdipendenza tra sovraccarico di ferro, cirrosi epatica, diabete, insufficienza cardiaca.

Per i sostenitori della teoria congenita, sovraccarico di ferro e lesioni dei tessuti sono tutti aspetti dell'alterazione metabolica, mentre per quelli che propendono per la natura acquisita della malattia l'emosiderina da sola o in associazione con altre sostanze tossiche, quali l'alcol, sarebbe responsabile della cirrosi epatica, del diabete e delle altre manifestazioni. Si è fatto ricorso per un chiarimento di questo problema all'esperimento, provocando nell'animale un sovraccarico di ferro. I risultati di queste ricerche sono stati al riguardo deludenti, non essendosi potuto documentare nel fegato un significativo movimento proliferativo del connettivo.

Sulla sospettata azione dannosa dei pigmenti contenenti ferro però, in questi ultimi anni, si vanno raccogliendo dati meritevoli di considerazione. Si è infatti veduto che la sottrazione di notevoli quantità di ferro, come oggi viene attuata nella terapia dell'e. classica, idiopatica, provoca un evidente miglioramento del quadro clinico e delle lesioni istologiche.

In tema di etiologia e di patogenesi, è necessaria un'altra precisazione. All'inizio si è accennato alle difficoltà che s'incontrano, in pratica, nell'inquadramento e nella nomenclatura delle ipersiderosi, e in quella occasione abbiamo ricordato come alcuni AA., vicino alla forma classica, idiopatica, endogena, annoverino delle forme secondarie di e. L'eccessivo schematismo classificativo non giova alla chiarificazione del problema e infatti alcuni AA., quali Finch e Finch, non sono propensi a considerare le forme secondarie vere e., perché in esse è facile dimostrare la causa determinante della malattia, le lesioni degli organi sono meno pronunciate, il quadro clinico incompleto, la prognosi migliore.

Vengono classificate in questo sottogruppo le forme che si osservano nelle anemie con eritropoiesi inefficace (emoglobinopatie, anemie sideroacrestiche) dove concorrono l'iperemolisi e l'eccessivo apporto trasfusionale. Vi appartengono l'ipersiderosi dei Bantu del Sud Africa, che si

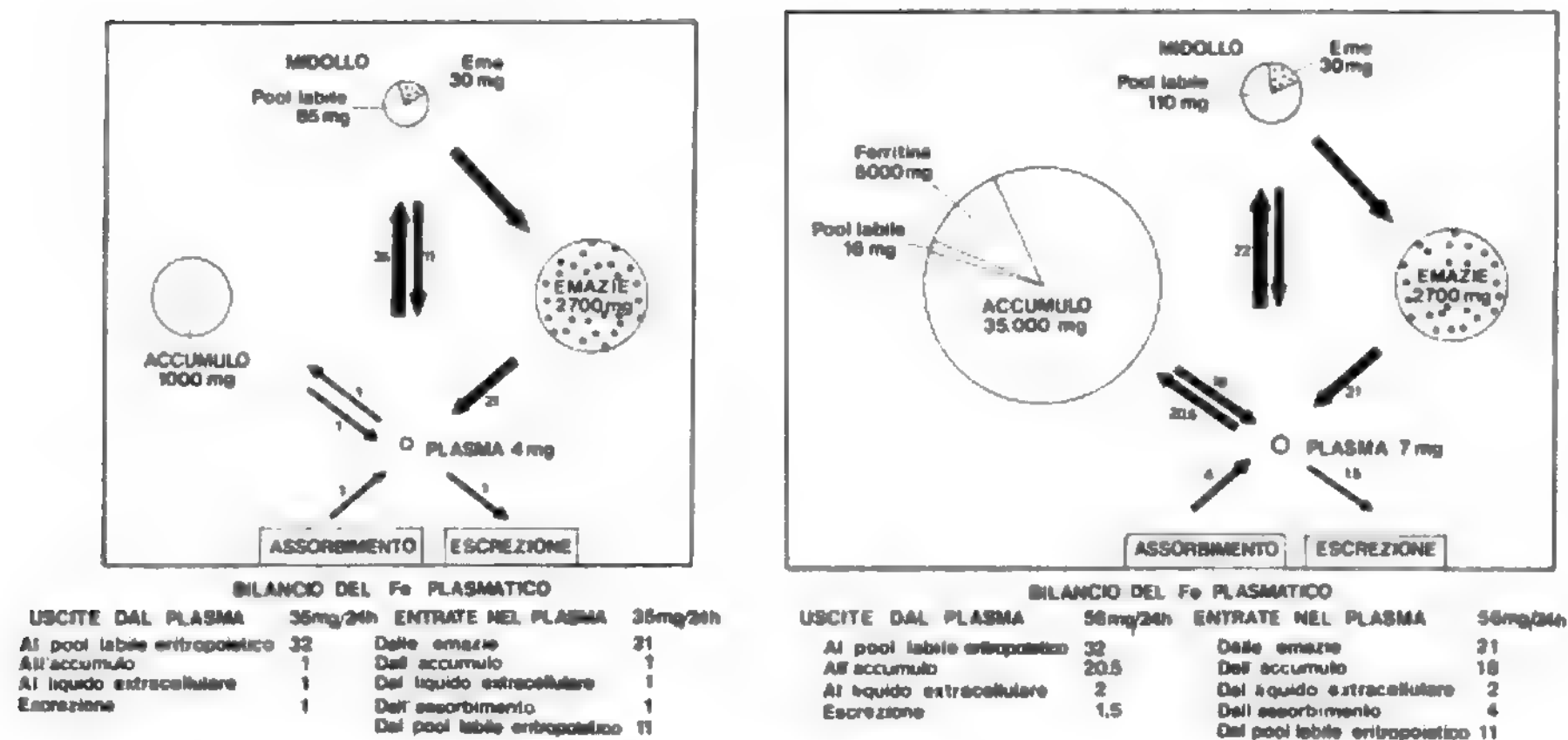


Fig. 1. Modello cinetico del metabolismo del Fe in un soggetto normale (a sinistra) e in un soggetto affetto da c. (a destra), desunto attraverso studi cinetici con ^{59}Fe . Si noti che il pool del Fe eritrocitario è normale nel soggetto affetto da c., il pool del Fe plasmatico e midollare è solo lievemente aumentato, mentre il pool del Fe accumulato è notevolmente aumentato. Le frecce indicano gli scambi di Fe tra i vari pool; le cifre accanto alle frecce indicano la quantità di Fe scambiata nelle 24 h, in mg. (Da Stanbury, modificata.)

alimentano con cibi ricchi di ferro e usano bevande alcoliche preparate in recipienti fatti con il metallo, e la malattia di Kaschin Beck nella quale alla siderosi si associa un'artrosi deformante; essa colpisce i cacciatori della Manciuria che adoperano acqua di pozzo ad alto contenuto di ferro.

Anatomia patologica

Il quadro anatomopatologico ha come caratteri fondamentali: 1) la presenza e la diffusione, più o meno intensa, di alcuni pigmenti (emosiderina, ferritina, emofuscina) in molti tessuti dell'organismo, nonché la marcata pigmentazione cutanea, alla quale concorre un'abnorme deposizione di melanina negli strati basali dell'epidermide; 2) le alterazioni del fegato (identificabili, secondo alcuni AA., con quelle proprie della cirrosi nella fase ancora ipertrofica) di peculiare rilievo e significato per la loro costanza nonché per il loro inquadramento nosografico; 3) il reperto in molti organi di lesioni sclerotiche variabili per frequenza, per condizione evolutiva e per gravità.

Alcune note introduttive sulla dotazione di ferro dell'organismo, sulla sua distribuzione e sulla natura dei vari pigmenti che formano il nucleo centrale della malattia faciliteranno la comprensione del quadro istopatologico e della patogenesi.

In un individuo adulto normale sono contenuti ca. 4 g di ferro: 2/3 di questo rappresentano il ferro attivo e si trovano in composti quali l'emoglobina, la mioglobina e alcuni fermenti respiratori cellulari; il resto si trova in parte nel plasma, veicolato da una β -1-globulina (la transferrina o siderofillina), e in parte depositato nei tessuti come materiale di riserva sotto forma di ferritina ed emosiderina.

I vari pigmenti che per la loro presenza hanno fatto definire la malattia «cirrosi pigmentaria» sono la ferritina, l'emosiderina, l'emofuscina, la melanina.

La ferritina, idrosolubile, risulta composta da una proteina incolore, l'apoferritina (p. m. 460.000), in cui sono

trattenute micelle di ossido di ferro, nella percentuale del 20% ca. Si trova finemente dispersa nei tessuti, tanto da non essere visibile al microscopio ottico. Il ferro, al microscopio elettronico, è disposto, secondo Bessis, in 4 grappoli di 15 Å di diametro, situati ai quattro angoli di un quadrato i cui lati misurano 50 Å.

L'emosiderina costituisce circa la metà del ferro di deposito e il metallo vi è contenuto nella misura del 25-33%. Si differenzia dalla ferritina per essere insolubile nell'acqua, per essere visibile nei preparati istologici sotto forma di granuli bruni che danno positiva la reazione istochimica del ferro colorandosi in blu con il metodo del blu di Prussia, per un contenuto proteico inferiore causato dalla denaturazione a cui è andata incontro l'apoferritina. Sembra che l'emosiderina si formi gradatamente nei tessuti con l'invecchiare della molecola della ferritina.

L'emofuscina deve il suo nome al fatto che numerosi AA. hanno creduto che prendesse origine dall'emoglobina. Si riscontra sotto forma di granuli finissimi di colorito giallo-pallido o verde, in piccola quantità nel connettivo di alcuni organi ghiandolari, ma soprattutto nella muscolatura liscia del tratto urogenitale e del canale digerente, nonché nelle fibre muscolari dei vasi, che in effetti rappresentano la sede elettiva di questo pigmento. Nelle sezioni trattate con l'ac. periodico di Schiff i granuli assumono un colore rosso-porpora.

Secondo alcuni AA. l'emofuscina contiene ferro, di cui non dà le reazioni istochimiche peculiari, trovandosi il ferro allo stato di ione bivalente; secondo altri invece sarebbe un pigmento di usura e appartenerebbe al gruppo delle lipofuscine: si reperta nelle forme recenti ed evolutive dell'e., mentre manca in quelle più progredite.

A un abnorme accumulo di melanina negli strati profondi dell'epidermide, più che ad un'impregnazione di ferro degli epitelii delle ghiandole sudoripare, si deve la pigmentazione cutanea, che ricorda quella dell'addisoniano e che ha fatto denominare la malattia diabete bronzino.

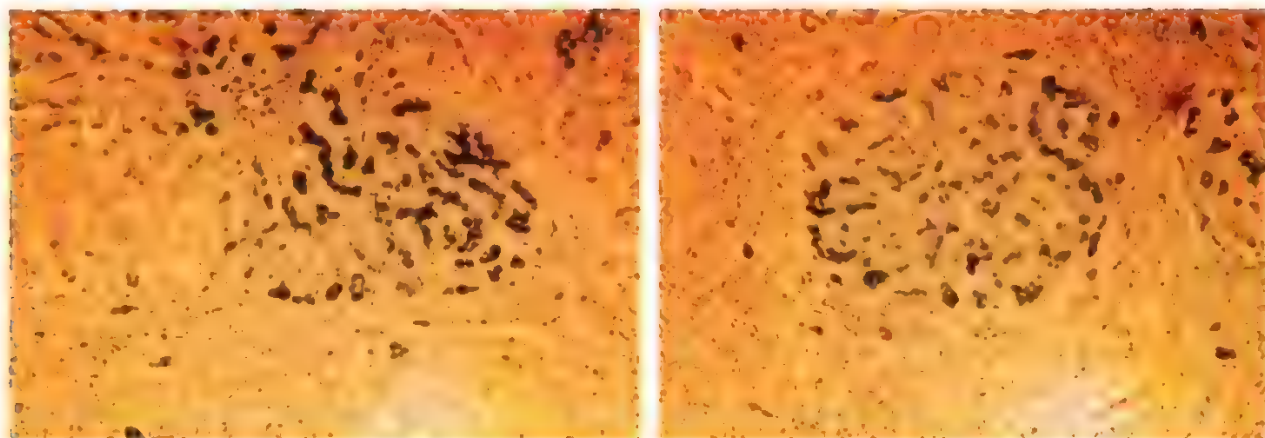


Fig. 2. Cirrosi emocromatosica del fegato. *A sinistra*: due pseudolobuli epatici sono circondati da tessuto connettivo contenente multipli pseudodotti e cellule linfocitarie; la colorazione per il Fe al blu di prussia mostra abbondanti granuli di pigmento emosiderinico nel citoplasma degli epatociti. *A destra*: si osservano alcuni pseudolobuli cirrotici circondati da ampie ed irregolari bande di connettivo; il metodo di Perls per il Fe dimostra granuli blu-turchese di emosiderina nel citoplasma di numerosi epatociti. (Osservazione Torre).

Fegato. – Presenta le lesioni più dimostrative e costanti: aumentato di volume e di consistenza, il suo peso raggiunge e può sorpassare i 3 kg. All'aspetto finemente granuloso corrisponde in superficie un colore quasi rugginoso, mentre al taglio risalta con maggior evidenza un colore rosso-bruno. La glissoniana, in genere sottile, lucida e trasparente, può in qualche caso presentarsi ispessita diffusamente o per larghi tratti.

Alla sezione, fini bande di tessuto connettivo, intersecantisi nel parenchima, delimitano isole di tessuto epatico motivando l'aspetto nodulare della superficie.

I reperti istologici (fig. 2) dimostrano che l'intensità, il tipo e la distribuzione dei pigmenti, nonché i rapporti di questi con le cellule epatiche e con il connettivo, sono ben diversi da quanto si osserva nell'ordinaria cirrosi atrofica. L'architettura dell'organo è profondamente modificata dalla presenza di trave di tessuto connettivo fibroso, che in genere riuniscono spazi portali vicini, ma spesso si spingono attraverso il lobulo epatico, che suddividono in isole più piccole.

Il pigmento emosiderinico in fini granuli o in ammassi compatti si reperta nelle cellule epatiche dell'intero lobulo, ma soprattutto alla periferia, demarcandone il confine. È presente anche nelle cellule di Kupffer, nel tessuto connettivo periportale, sia nei fibroblasti, che tra le fibre.

L'emofuscina è parimenti dimostrabile nell'organo, sia pure in minore quantità e con distribuzione diversa. È specialmente

reperibile nelle cellule muscolari lisce delle pareti dei vasi sanguigni, dei dotti biliari e nei fibroblasti delle aree sclerotiche. Costantemente presente nelle forme idiopatiche di e., non sempre si documenta nelle forme secondarie e di questo dato ci si serve come argomento per sostenere la differenza dei due processi morbosi.

Pancreas. – Il colorito dell'organo, aumentato di volume e di consistenza, varia dal rugginoso, al bruno, al cioccolato. I reperti istologici principali sono costituiti dall'aumento del connettivo e dagli infiltrati pigmentari (fig. 3). Prevale anche qui l'emosiderina, specialmente nel tessuto acinoso e interstiziale, mentre l'emofuscina è distribuita più che altro nell'avventizia e nelle miofibrille delle arterie e delle vene. Il tessuto insulare partecipa alla pigmentazione nell'80% dei casi. Le isole mostrano modificazioni di tipo diverso: dalla diminuzione di numero, fino alla loro scomparsa, con o senza lesioni degenerative. Sorprende talvolta la loro integrità nel quadro di una sclerosi di notevole grado.

La distribuzione del connettivo varia per estensione e per modalità di distribuzione nel tessuto ghiandolare, tanto che non si può sempre parlare di cirrosi del pancreas.

Milza. – Il volume, pur variando nei singoli casi, spesso raggiunge il doppio della norma. La consistenza è pure aumentata e il colorito rosso-brunastro indica al taglio l'intensità della pigmentazione emosiderinica. L'esame istologico dimostra che il

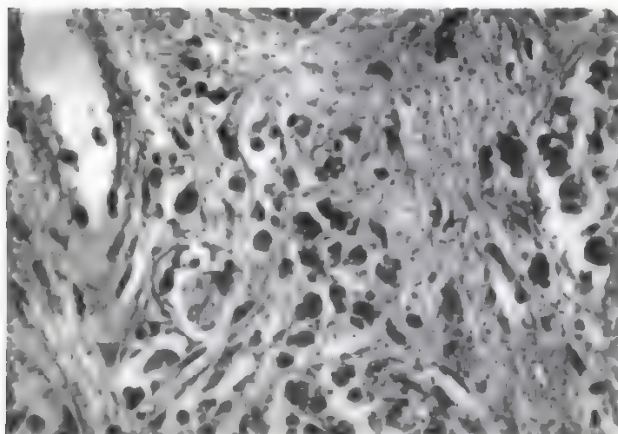


Fig. 3. Sclerosi pancreatica con deposizione di emosiderina nelle cellule superstiti del parenchima. (Colorazione di Turnbull). (Coll. Ist. Anat. Pat. Univ., Roma).

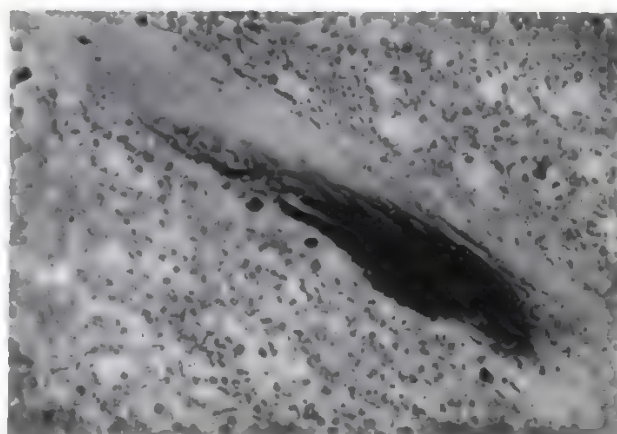


Fig. 4. Deposizione di pigmenti ferrosi in una trabecola splenica. (Colorazione di Turnbull). (Coll. Ist. Anat. Pat. Univ., Roma).

pigmento è localizzato nella capsula, nelle trabecole (fig. 4), nelle cellule reticoloendoteliali del follicolo, della polpa rossa (fig. 5) e dei seni.

I fini granuli giallo-pallidi dell'emofuscina si dimostrano invece nelle trabecole e nella capsula, nelle fibre muscolari lisce dei vasi e del connettivo perivasale. Questi reperti si accompagnano ad una iperplasia del connettivo fino alla sclerosi, a congestione della polpa, a ipoplasia e a diminuzione dei follicoli. L'interpretazione dei reperti splenici andrà valutata sul piano dei rapporti con l'e., ma soprattutto con le eventuali condizioni cirrotiche.

Linfoghiandole. — Al tavolo anatomico, spiccando per il colorito bruno e per il volume e la consistenza aumentati, costituiscono un importante elemento per la diagnosi. Il loro interessamento sembra in diretta correlazione con quello degli organi di cui sono tributarie: risulta, infatti, più manifesto nelle linfoghiandole periportal e, fra le pancreatiche, sono più colpite quelle contigue alla testa. All'inizio le granulazioni emosideriniche compaiono nelle cellule rivierasche dei seni linfatici, in seguito si repertano verso la periferia dei follicoli. Progredendo nello stroma, per la conseguente proliferazione del connettivo si verifica una profonda trasformazione nell'aspetto e nella consistenza del linfonodo, per la comparsa di blocchi pigmentari irregolarmente separati da grossi fasci connettivali non sempre in rapporto con la capsula, ispessita, sclerotica e pigmentata.

Midollo osseo. — Il contenuto di ferro appare generalmente aumentato. L'emosiderina si riscontra sotto forma di fini granuli nelle cellule del reticolo, nelle cellule endoteliali e anche libera nell'interstizio tra gli elementi midollari.

Reni. — I reperti sono poco appariscenti, scarsi.

Il pigmento emosiderinico è stato talora riscontrato nelle cellule epiteliali dei tubuli contorti di 2° ordine e nel tratto ascendente dell'ansa di Henle. I glomeruli non risultano interessati, l'emofuscina spesso manca ed è reperibile in minime quantità nelle pareti vasali.

Peritoneo parietale e viscerale. — L'aspetto grigio-ardesiaco, diffuso o a chiazze, oppure il colorito bruno pseudomelanotico, rivelano la quasi costante partecipazione del rivestimento peritoneale. Il reperto frequente, e spesso di notevole evidenza, deve essere preso in considerazione, specie in riferimento alle lesioni del fegato e dell'apparato gastroenterico.

Apparato gastroenterico. — L'emosiderina può depositarsi dalla bocca fino all'ano.

Il colorito bruno più o meno intenso traspare più che altrove nella regione del fondo gastrico dove gli infiltrati emosiderinici occupano le ghiandole situate nella profondità della mucosa. Caratteristico il rilievo che il duodeno rappresenta il tratto più pigmentato del tenue per la presenza di emosiderina nelle ghiandole di Brunner. L'emofuscina anche qui si trova di preferenza nelle pareti vasali, nella *muscularis mucosae* e nello strato longitudinale della muscolare.

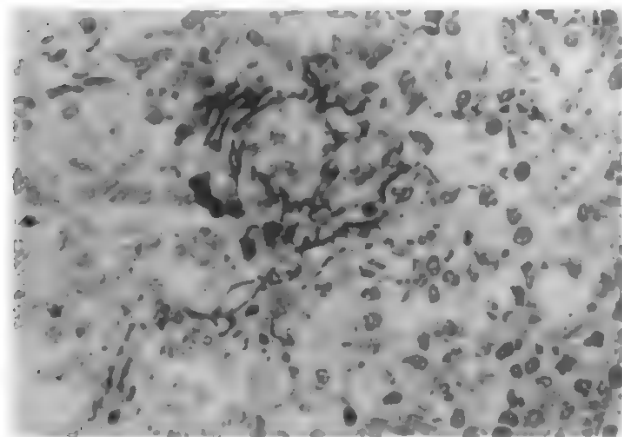


Fig. 5. Deposizione di pigmenti ferrosi nella polpa splenica. (Colorazione di Turnbull). (Coll. Ist. Anat. Pat. Univ., Roma).

Cuore. — È in genere aumentato di volume e talora anche di peso, la consistenza è diminuita, il colorito è bruno-rugginoso. All'esame microscopico si nota costante e intensa deposizione di pigmento contenente ferro nelle fibrocellule, dapprima ai poli del nucleo, ma poi in tutta la cellula, che viene mascherata e sostituita da blocchi di emosiderina. Il ferro è presente anche nell'interstizio, libero tra le fibre miocardiche o nel citoplasma di elementi istiocitari. Non raro il riscontro di lesioni degenerative, di edema del miocardio, nonché di focolai di sclerosi. Nelle fibre miocardiche talvolta si dimostra anche l'emofuscina ai poli del nucleo, come nell'atrofia bruna (fig. 6).

Trachea e polmoni. — La trachea qualche volta mostra una mucosa di colorito bruno per deposito di emosiderina nella cartilagine e nelle ghiandole. Nel polmone il pigmento emosiderinico si reperta nel 60% dei casi: nelle pareti dell'alveolo, nel connettivo dei setti, o nella cavità alveolare.

Tiroide. — Spesso è più piccola, più dura e di colorito bruno-scuro per l'intensa impregnazione pigmentaria e per la sclerosi.

Ghiandole surrenali. — Frequente è il reperto di lesioni pigmentarie e scleroatrofiche che risaltano per il colorito rugginoso o brunoastro in organi diminuiti di volume e aumentati di consistenza. La pigmentazione emosiderinica a fini granuli prevale nella zona glomerulare.

Ipofisi. — La parte nervosa è risparmiata, a differenza del lobo ghiandolare, dove si notano lesioni atrofiche, sclerotiche e pigmentarie, di solito non molto intense, ma abbastanza costanti.

Testicoli. — L'alterazione più frequente è data dalla riduzione di volume per diradamento dei tubuli seminiferi con alterazioni degenerative dell'epitelio germinativo. La consistenza è diminuita, essendo modesta la proliferazione del connettivo intercanalicolare.

Scarsi i granuli di pigmento: quelli di emosiderina, più che nell'epitelio dei tubuli seminiferi e delle cellule interstiziali, si trovano nell'endotelio e nell'avventizia dei vasi; quelli dell'emofuscina, nel connettivo e nell'epitelio germinativo, mentre mancano nei vasi, a differenza di quanto avviene per gli altri organi.

Sistema nervoso. — Il sistema nervoso e i suoi involucri sono quasi sempre risparmiati: anzi il ferro non è in maggiore quantità neppure nelle zone del cervello dove è reperibile di norma. Qualche volta, invece, l'emosiderina induce una colorazione bruno-scura nei plessi corioidei. Questo reperto non si accompagna a lesioni degenerative degli epiteli, né ad iperplasia del connettivo.

In epilogo, dei molteplici reperti anatomici e istologici che illustrano una forma morbosa particolare nella quale, in tessuti e organi differenti, si trova aumentato il ferro, non sarà inutile rammentare che l'analisi chimica ponderale di questo metallo corrisponde in linea generale alla ricerca istochimica.

Mentre il ferro nel fegato normale esiste nella proporzione del 0,05-0,10% di sostanza secca, nell'e. si arriva fino a valori 40 volte più alti, cioè di oltre 3,6 g%.

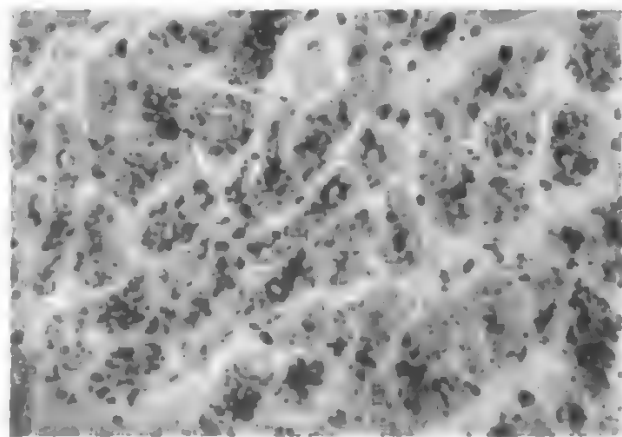


Fig. 6. Deposizione di emosiderina nelle fibre muscolari miocardiche. (Colorazione di Turnbull). (Coll. Ist. Anat. Pat. Univ., Roma).

Ramage e Sheldon hanno calcolato che la quantità di ferro depositato nel corpo all'epoca della morte varia da 25 a 50 g in confronto ai 3-5 g che rappresentano il quantitativo normale.

Sintomatologia

L'e. è una malattia a insorgenza subdola, a decorso cronico, che progredisce per molti anni prima che compaiano sintomi e segni che ne consentano il sospetto diagnostico, vale a dire: la melanodermia, l'epatomegalia, il diabete, la compromissione miocardica.

La frequenza, l'ordine di comparsa e le modalità con le quali detti sintomi si manifestano sono quanto mai variabili.

Alcune storie cliniche denunciano tra i primi disturbi quelli a carico dell'apparato digerente, che ricordano quelli della cirrosi comune: vaghe turbe dispeptiche, senso di peso all'epigastrio, tensione dell'addome, irregolarità dell'alvo.

Altre volte sono l'astenia, l'inappetenza, il dimagrimento, la pigmentazione cutanea, i disturbi della sfera genitale, i sintomi di esordio; talaltra, invece, il reperto occasionale dell'epatomegalia. L'aumento di volume del fegato, presente in oltre il 90% delle osservazioni, costituisce il reperto obiettivo più comune dell'e.

All'aumento di volume (attribuito al persistere della fase ipertrofica di una tipica cirrosi) corrisponde spesso la maggior consistenza dell'organo, che si apprezza liscio e spesso dolente alla palpazione. Talora si può osservare una sproporzione tra i due lobi, essendo il sinistro più voluminoso del destro.

Date le gravi lesioni del fegato si rimane sorpresi come nella grande maggioranza dei pazienti le prove di funzionalità epatica risultino normali e tali rimangano per lungo tempo.

Una modica splenomegalia è presente in circa la metà dei casi. Poco frequente l'ittero e di difficile riconoscimento, per la pigmentazione che spesso coinvolge la congiuntiva. I segni di ipertensione portale si osservano meno comunemente che nella cirrosi di Laënnec.

Un dato su cui di recente è stata richiamata l'attenzione è lo sviluppo di un carcinoma epatico che si verificherebbe in ca. il 14% dei casi. La frequenza di questa complicazione aumenta con il progredire dell'età.

Le modificazioni della funzione genitale e dei caratteri sessuali secondari sono molto più frequenti di quanto non si creda e talvolta compaiono prima di altri segni. I capelli, la barba, i baffi diventano fini, setacei; i peli al pube si dispongono con caratteristiche proprie del tipo femminile, mentre cadono e scompaiono al petto e alle ascelle. Le mammelle s'ingrossano, i testicoli progressivamente diminuiscono di volume, la *libido* e la *vis coeundi* si attenuano, fino all'impotenza. Questo corteo sintomatico, cui si è dato il nome di sindrome di Silvestrini-Corda e che viene attribuito nella cirrosi di Laënnec a un iperestrogenismo, per una diminuita inattivazione degli estrogeni ad opera del fegato malato, nell'e. si vuole riportare ad una diminuzione dell' secrezione di gonadotropine. La pigmentazione della cute è presente nell'84% dei pazienti, ma non è un segno precoce. Ricorda per la sua topografia quella addisoniana interessando la faccia, la superficie estensoria delle estremità inferiori e degli avambracci, il dorso delle mani, i genitali esterni, la regione perianale, l'ombelico, i capezzoli, ed eventuali cicatrici. La cute nelle zone colpite assume un colore che varia dal plumbeo al bronzino, al nero, con singolari riflessi metallici. Le membrane mucose quali la congiuntiva, le guance e le gengive sono pigmentate in 1/5 dei pazienti.

Ca. l'82% dei pazienti col progredire della malattia

diventano diabetici. La comparsa del diabete può essere improvvisa e il suo controllo richiede l'impiego di insulina. Altamente caratteristiche di questo disturbo del ricambio glicidico, che si osserva nell'e., sono le grandi oscillazioni dei livelli glicemici, la resistenza alla dieta e alla terapia insulinica, la facile insorgenza di crisi ipoglicemiche. Questo non può destare meraviglia se si pensa che, oltre il fegato e il pancreas, in questa malattia sono interessate altre ghiandole endocrine che interferiscono nel ricambio glicidico.

Fin dal 1935 soprattutto dalla scuola francese è stata richiamata l'attenzione sull'importanza che in alcuni casi assume l'impegno miocardico nel decorso evolutivo della malattia, tanto da conferire al quadro clinico (in unione alla contemporanea lesione delle ghiandole endocrine) una singolare fisionomia che è stata definita sindrome epato-endocrina-miocardica.

Se il più delle volte la compromissione miocardica è modesta e priva di qualsiasi carattere di specificità, talora nei soggetti giovani si instaura un quadro abbastanza caratteristico d'insufficienza cardiaca congestizia a rapida evoluzione. Sono questi i casi nei quali all'infiltrazione pigmentaria si associano gravi lesioni degenerative delle fibre miocardiche e la sclerosi interstiziale. A questa lesione è stato da alcuni dato l'appellativo di « miocardiopatia siderocromatosica ».

Il cuore è aumentato di volume: frequenti sono i disturbi del ritmo per extrasistoli atriali o ventricolari, per crisi di tachicardia parossistica o per lo stabilirsi di una fibrillazione atriale; più rare, invece, le alterazioni della conduzione dello stimolo.

All'esame elettrocardiografico si riscontra di frequente anche un basso voltaggio del complesso QRS, depressione e inversione della T, senza deviazioni del tratto ST.

Nei pochi casi in cui sono state condotte ricerche emodinamiche, queste hanno dimostrato un comportamento delle curve di pressione endocavitaria riferibili ad un'alterazione della distensibilità delle fibre miocardiche. Il quadro ricorda quello che si è soliti osservare nella pericardite costrittiva, nella fibroelastosi endocardica, e nelle altre lesioni infiltrative del miocardio (miocardiopatia restrittiva).

In questi ultimi anni sempre più frequenti sono state le segnalazioni di sofferenze osteoarticolari in corso di e. primitiva idiopatica con netta prevalenza nel sesso femminile, che sappiamo raramente colpito dalla malattia. L'estrinsecazione clinica del patimento articolare è quanto mai variabile e non ha caratteri peculiari: talora si tratta di semplici artralgie, talaltra si realizza un quadro di artrite infiammatoria con interessamento simmetrico delle articolazioni prossimali delle dita delle mani, altre volte invece si hanno manifestazioni dolorose che ricordano gli attacchi di gotta, in altri casi infine fenomeni di tipo artrosico a carico delle grandi articolazioni.

La patogenesi di questi quadri è ancora discussa: la maggioranza degli AA. ritiene che la prima struttura ad essere interessata dal processo morboso sia la cartilagine, cui farebbero seguito la calcificazione e poi la reazione infiammatoria; ma il *primum movens* della lesione cartilaginea resta ancora non definito.

Diagnosi

La diagnosi s'impone quando alla triade classica (pigmentazione cutanea, diabete ed epatomegalia) si associano i segni di sofferenza cardiaca, nonché quelli di un ipogonadismo.

Nei casi dubbi, allorché sono presenti almeno due dei segni fondamentali, il sospetto diagnostico potrà essere

confermato da indagini di laboratorio e dai reperti biotici eseguiti sulla cute, sul fegato, sulla mucosa gastrica, nonché sul midollo osseo.

L'esame emocromocitometrico nell'e. idiopatica non offre dati significativi. Non si osserva mai un'anemia degna di rilievo; la morfologia delle emazie è in genere normale (raro il riscontro di una macrocitosi) e la durata media della loro vita rientra nei limiti fisiologici.

Una sideremia elevata, con valori superiori ai 150 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, è un dato di laboratorio di grande significato; ma soprattutto patognomica ai fini della diagnosi è la quasi totale saturazione della transferrina.

La biopsia di un frammento di cute, prelevato in una delle zone più pigmentate, ci documenterà due dati di notevole significato diagnostico: un abnorme deposito di melanina nello strato basale dell'epidermide e, nelle sezioni trattate con ac. cloridrico e ferrocianuro di potassio per la ricerca del ferro, granuli di emosiderina tipicamente colorati in blu in prossimità delle ghiandole sudoripare e negli spazi linfatici del connettivo.

La biopsia epatica permette di stabilire con fondatezza la diagnosi e ha offerto la possibilità di identificare la malattia in alcuni familiari dei pazienti, che non presentavano segni clinici evidenti, nonché di seguire il decorso del processo morboso e le modificazioni eventualmente indotte dalla terapia.

Si deve comunque ricordare che la sola presenza di ferro non è sufficiente per stabilire la diagnosi di e., perché l'emosiderina si reperta in fegati normali ■ in vari processi come la cirrosi, la steatosi epatica, le malattie emolitiche. I rilievi istologici che consentono di differenziare l'emosiderosi dall'e. sono: l'intensità della pigmentazione, che coinvolge tutte le strutture epatiche, le alterazioni regressive e proliferative degli epatociti, la proliferazione del connettivo, il reperto nelle pareti dei vasi anche dell'altro pigmento: l'emofuscina.

In rari casi, nel centrifugato urinario colorato per la ricerca del ferro, si è potuto dimostrare il pigmento negli epiteli tubulari desquamati.

Utile si è dimostrato il test della desferriossamina che si fonda sulla determinazione del ferro urinario dopo iniezione di questa sostanza chelante del metallo. Mentre nel soggetto normale si hanno valori che di poco superano 1 mg *pro die*, nell'e. la sideruria supera i 3-4 mg e può raggiungere nei casi conclamati anche 30-40 mg.

L'indagine ferrocinetica conferma l'abnorme aumento del minerale di deposito e suggella la diagnosi.

Il ^{59}Fe introdotto per via endovenosa indugia nel plasma più a lungo dato l'eccessivo carico marziale dei tessuti (fig. 7). Il metallo che lascia il plasma, fin dalle prime ore non mostra la sua tendenza fisiologica a portarsi in massa verso il midollo eritropoietico, ma tende a dirigersi verso gli organi di deposito. Il tempo medio di emoglobinnizzazione dell'eritroni è nei limiti normali, mentre l'incorporazione eritrocitaria del ^{59}Fe è al disotto dei valori fisiologici, in dipendenza del fatto che parte del minerale migra verso i depositi per la spiccata siderofilia cellulare.

Decorso e prognosi

Il decorso della malattia è lento e progressivo. Le cause principali di morte sono, in ordine di frequenza decrescente: l'insufficienza cardiaca, il coma epatico, l'ematemesi, l'epatoma.

La durata della vita prima della terapia insulinica, dal momento in cui veniva posta la diagnosi clinica, era di ca. 3-4 anni.

Il migliore controllo del diabete e i nuovi mezzi oggi impiegati per ridurre e allontanare il ferro dai depositi hanno notevolmente prolungato la vita degli emocromatosici ■ ne hanno resa migliore la prognosi.

Terapia

La terapia deve essere rivolta a ridurre al massimo l'apporto di ferro alimentare e a rimuovere quello depositato nei tessuti.

Il primo scopo si ottiene riducendo gli alimenti ricchi di ferro e facilmente assorbibili, quali il rosso d'uovo, la frutta, il fegato e alcune verdure, riducendo parimenti

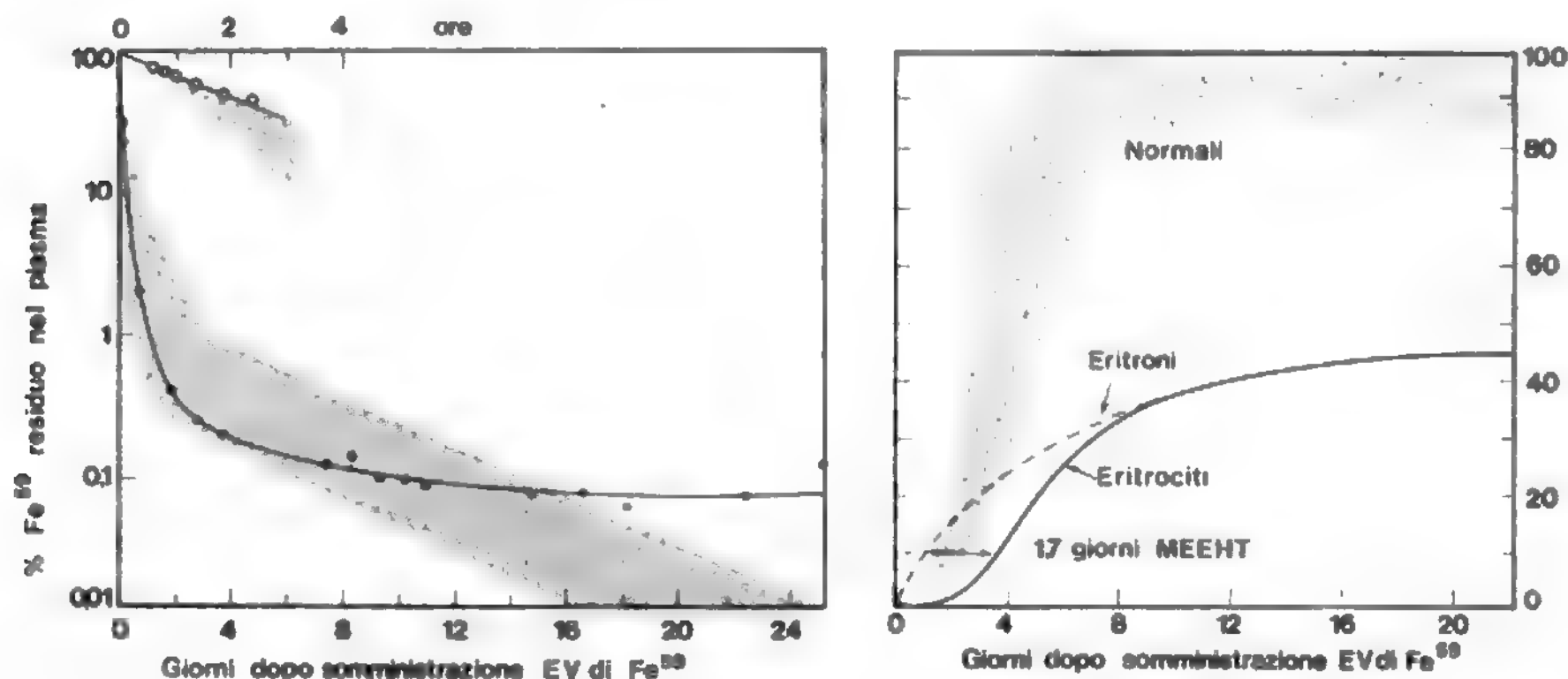


Fig. 7. A sinistra: andamento della curva di scomparsa del ^{59}Fe dal plasma di un soggetto emocromatosico. L'area grigia corrisponde ai valori normali della scomparsa percentuale. A destra: andamento della curva di captazione del ^{59}Fe da parte degli eritrociti nei soggetti normali (area grigia) e in un soggetto affetto da e. Si noti che il tempo medio di emoglobinnizzazione dell'eritroni (MEEHT) è praticamente nei limiti della norma, mentre l'incorporazione eritrocitaria del ^{59}Fe appare ridotta. (Da Stanbury, modificata).

EMOCROMATOSI

l'introduzione di sostanze che facilitano l'assorbimento del ferro alimentare (Vit. C, ac. glutammico, ac. folico, alcol) e dando la preferenza ad alimenti ricchi di principi capaci di formare dei ferrocomplessi non assorbibili (i cibi ricchi di fitati, fosfati, calcio).

I mezzi a nostra disposizione per liberare l'organismo dal metallo che si è andato accumulando negli anni, sono: il salasso e l'impiego di sostanze chelanti del ferro.

Nell'e. i salassi generosi e ripetuti sono il rimedio di scelta. Poiché ogni grammo di emoglobina contiene 3,38 mg di ferro, sottraendo 500 ml di sangue, possiamo rimuovere 60-75 g di emoglobina, vale a dire 200-250 mg di ferro.

Si consigliano di regola uno o due salassi la settimana, di 500 ml ciascuno. Il trattamento viene protratto per 2-3 anni, controllando l'ematocrito e sorvegliando che l'emoglobina non scenda al disotto di 10 g/100 ml. Il midollo eritropoietico nell'e. idiopatica può aumentare la sua produzione giornaliera di 6-8 volte quella normale (120 ml di emazie), pertanto si possono sottrarre 2 unità di 550 ml di sangue intero senza indurre un'anemia significativa.

I risultati sono quanto mai soddisfacenti. Le condizioni generali migliorano, le dimensioni del fegato si riducono, il diabete risponde meglio al trattamento insulinico, la terapia cardiocinetica domina lo scompenso cardiaco, la pigmentazione cutanea diminuisce.

L'allontanamento del ferro previene l'ulteriore danneggiamento dei tessuti, come si è potuto dimostrare in biopsie epatiche successive praticate in soggetti in corso di trattamento.

Nei casi nei quali non è possibile ricorrere ai salassi per la presenza di anemia, hanno trovato impiego i chelanti del ferro. Tra questi si usa oggi con qualche successo la desferriossamina, praticando cicli di cura di 2-3 settimane mediante somministrazione di 1 g del farmaco al giorno, suddiviso in due dosi per iniezioni intramuscolari (v. CHELANTI SOSTANZE).

Bibliografia

- Bockus H., *Trattato di gastroenterologia*, VI, 1969, Universo, Roma, p. 3783.
Brown E., *Aggiorn. Emat.*, 1966, 3, 460.
Cecil-Loeb *Textbook of Medicine*, II, 1967, Saunders, Philadelphia.
Crosby G., *Aggiorn. Emat.*, 1966, 3, 444.
Dorfmann H., Solnice J. et al., *Cah. Coll. Méd. Hôp. Paris*, 1969, 10, 741.
Finch S. C., Finch C. A., *Medicine*, 1955, 34, 381.
Fontana M., *Arch. De Vecchi*, 1943, 6.
Harrison S., *Principles of Internal Medicine*, 1977, 4 ed., McGraw Hill, New York.
Kent G., *Progr. Liver Dis.*, 1965, 12, 253.
McDonald R. A., *Arch. Intern. Med.*, 1961, 107, 606.
McDonald R. A., *Lancet*, 1966, 1, 1157.
Pollicore M., *Aggiorn. Emat.*, 1966, 12, 357.
Robbins S., *Pathology*, 1974, Saunders, Philadelphia.
Scuro L. A., Maschio G. et al., *Recenti Progr. Med.*, 1967, 42, 490.
Sheldon J. H., *Hemochromatosis*, 1935, Oxford Med. Publ., Oxford.
Weintraub Lewis R., *Aggiorn. Emat.*, 1966, 3, 507.

MARIO FONTANA

EMOFILIA

F. *hémophilie*. - I. *hemophilia*. - T. *Hämophilie*; *Bluterkrankheit*. - S. *hemophilia*.

SOMMARIO

Cenni storici (col. 1380). - Definizione e premesse (col. 1380). - Etiologia. Eredità (col. 1380). - Patogenesi (col. 1384). - Quadro clinico (col. 1385). - Artropatie emofiliche. - Varietà individuali

(col. 1387). - Diagnosi clinica e di laboratorio (col. 1387). - Sindromi similemofiliche. - Sindromi emofiliche da anticoagulanti in circolo. - Angioemofilia: il deficit di fattore VIII nella malattia di v. Willebrand. - Decorso (col. 1390). - Prognosi (col. 1390). - Terapia (col. 1391): Trattamento sostitutivo generale. - Trattamento emostatico locale. - Misure psicosociali.

Cenni storici

L'emofilia è conosciuta da molti secoli: la prima descrizione nota risale al rabbino Simone ben Gamaliele (II sec. d. C.). Il nome fu introdotto da Hopff nel 1828.

Dal 1953 si distinguono due forme di e., l'e. A, la più tipica, la più grave e la più frequente, e l'e. B o malattia di Christmas, dal nome di battesimo del primo malato che ne fu riconosciuto affetto.

Definizione e premesse

Per e. in senso stretto s'intende una malattia emorragica su base ereditaria, dovuta a deficienza di fattore VIII (globulina antiemofilica: e. A) o di fattore IX (fattore di Christmas: e. B). Tale deficienza induce un difetto della prima fase della coagulazione ossia della tromboplastinogenesi (v. COAGULAZIONE DEL SANGUE).

L'e. è pertanto caratterizzata, dal punto di vista clinico, da emorragie spontanee, traumatiche, postoperatorie e, dal punto di vista di laboratorio, da: a) allungamento del tempo di coagulazione del sangue *in toto* e del tempo di ricalcificazione del plasma; b) deficienza del consumo di protrombina durante il processo coagulativo, e quindi aumento della protrombina residua nel siero; c) deficienza della tromboplastinogenesi plasmatica. Sono invece normali il tempo di stillicidio, le piastrine, la resistenza capillare, la retrazione del coagulo, la concentrazione plasmatica dei fattori non direttamente connessi con la tromboplastinogenesi. Si cominciano oggi a conoscere anche casi di e. legati non alla assenza dei fattori VIII o IX, ma alla presenza di fattori anomali, ancora antigenicamente simili ai fattori normali, ma funzionalmente inattivi. Tale evenienza è già meglio conosciuta per il fattore IX dell'e. B, che viene già distinta in due sottovarietà, la «e. B⁻», in cui non può essere messo in evidenza fattore IX immunologicamente riconoscibile e la «e. B⁺», nella quale è presente una sostanza antigenicamente simile al fattore IX, ma funzionalmente inattiva (Hougie, 1967). Ma anche nel campo dell'e. A si comincia a distinguere (Hoyer, 1968, etc.), analogamente, una forma «A⁻» e una forma «A⁺».

Etiologia. Eredità

L'e. costituisce un tipico esempio di malattia ereditaria, la cui trasmissione avviene secondo particolari modalità già intraviste più di un secolo fa e quasi completamente chiarite in seguito ai più recenti studi sulle leggi dell'eredità. Spetta ad Otto (1803) di avere messo in rilievo il fatto fondamentale dell'ereditarietà nell'e., e cioè la predilezione quasi assoluta per i maschi e la trasmissione per mezzo delle femmine; si parlò, in seguito, delle cosiddette leggi di Nasse e di Lossen, donde l'aforisma «l'e. è una malattia dei maschi che si trasmette attraverso le femmine» (eredità diagenica). La trasmissione dell'e. è stata una delle prime bene studiate e chiarite già agli inizi della genetica medica, per i molti alberi genealogici rintracciabili per molte generazioni, fra cui molto noto quello dei discendenti della regina Vittoria d'Inghilterra, con la comparsa dell'e. tra l'altro nelle famiglie reali di Russia e di Spagna (fig. 1).

I fattori dell'e. tanto nella forma da deficit di fattore VIII che in quella da deficit di fattore IX sono situati nel cromosoma

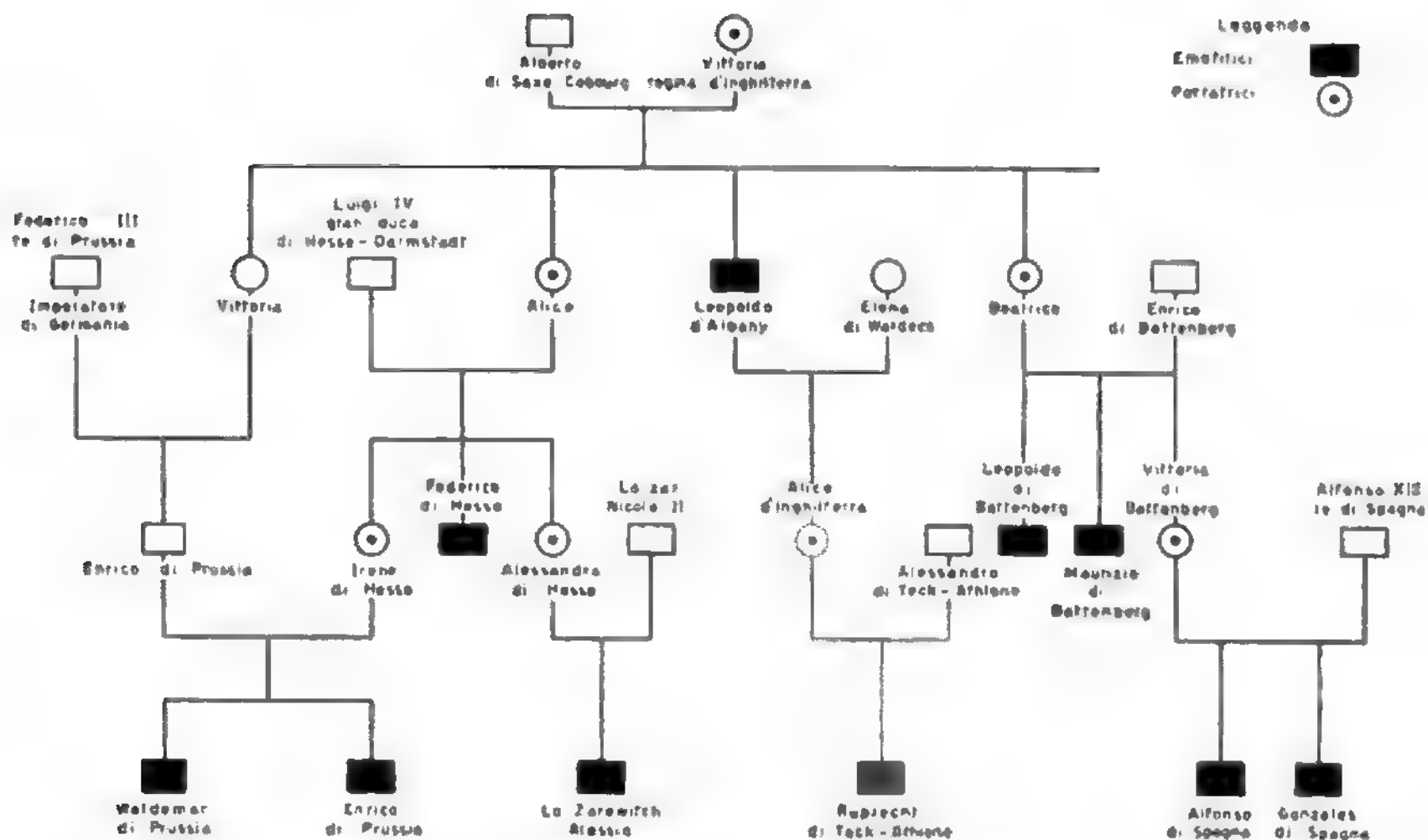


Fig. 1. Discendenza della regina Vittoria. (Da Fischer, ridisegnata).

X; la loro localizzazione precisa su tale cromosoma non è ancora nota anche se alcune osservazioni di c. II in paziente affetto da Turner con mosaicismo XXr/XO (sindrome di Neuschatz e Necheles, 1973) suggeriscono che almeno il locus per il fattore IX si trovi all'estremo terminale di una delle braccia del cromosoma X.

Il gene responsabile dell'e. è recessivo nei riguardi del gene normale allelomorfico che presiede alla formazione del fattore antiemofilico. Nel maschio, dove vi è un solo cromosoma X, se questo porta il gene dell'e. (e lo indicheremo negli schemi come cromosoma x) non vi è altro cromosoma omologo che possa ostacolarne l'azione, e si possono avere quindi due categorie di maschi: maschi sani a cariotipo XY, maschi malati a cariotipo xY . Nella femmina nella quale vi sono due cromosomi X, il cromosoma X normale può prevenire l'estrinsecazione del difetto emofilico. In teoria si possono avere tre categorie di femmine, la prima di femmine sane a cariotipo XX, la seconda di femmine xx , malate (in pratica questa eventualità non si verifica quasi mai per l'eccezionalità di matrimoni fra conduttrici ed emofilici; si è anche pensato che l'omoziogotismo xx sia letale) e la terza di femmine a cariotipo xX cioè capaci di trasmettere la malattia (« conduttrici ») ma clinicamente sane.

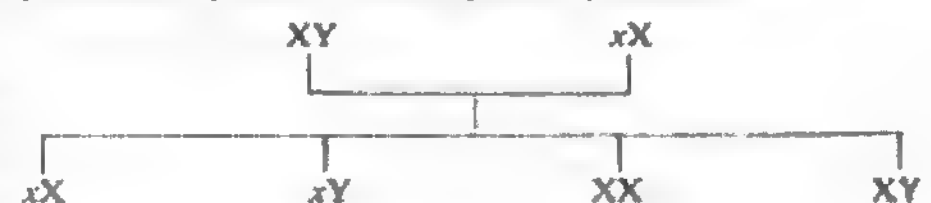
In realtà la maggior parte delle femmine conduttrici sono solo apparentemente sane e alcune possono presentare un livello di fattore VIII \approx rispettivamente (e forse meno raramente) di fattore IX alquanto abbassato; tuttavia il problema di riconoscere attraverso il dosaggio del tasso di fattore VIII (rispettivamente IX) lo stato di conduttrice, che avrebbe grande importanza dal punto di vista delle prospettive genetiche, non si può considerare ancora risolto dal punto di vista pratico.

Da ciò risulta che una famiglia di emofilici non può comprendere che maschi sani (XY) o malati (xY), e femmine sane (XX) o conduttrici (xX). Se un maschio emofilico (xY) sposa una femmina sana (XX) possono nascere



solo maschi sani (XY) e femmine conduttrici (xX), e non vi saranno figli emofilici in atto.

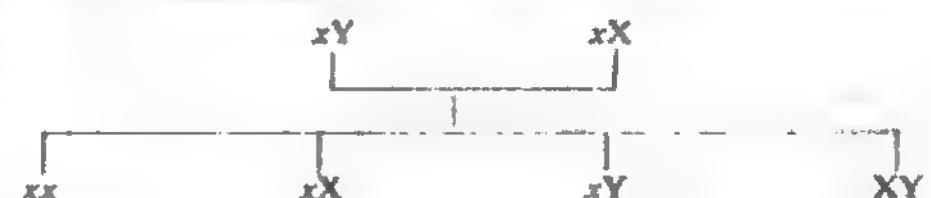
Se un maschio sano (XY) sposa una femmina conduttrice (xX), come ad es. una ragazza nata da un'unione del tipo precedente, possono aversi quattro possibilità:



- 1) femmine conduttrici;
- 2) maschi malati;
- 3) femmine non conduttrici;
- 4) maschi sani.

Cioè i figli maschi di tale unione hanno il 50% di probabilità di nascere emofilici \approx il 50% del tutto sani, le figlie femmine hanno il 50% di probabilità di risultare conduttrici \approx il 50% di risultare anche geneticamente normali.

Se un maschio emofilico (xY) sposasse una femmina conduttrice (xX) (eventualità in pratica eccezionale), potremmo avere 4 possibilità:



- 1) figlie xx in teoria emofiliche;
- 2) figlie conduttrici xX ;
- 3) figli emofilici;
- 4) figli sani.

EMOFILIA

Solo in questo caso potrebbero risultare femmine emofiliche (evenienza la cui probabilità è valutata dell'ordine di 1 su 5.000.000). Di fronte ad un caso di *e.* si deve quindi indagare nella famiglia materna, ricercando altri casi anamnestici o nel nonno materno o in altri ascendenti (zii, cugini maschi materni).

Emofilia sporadica. - In alcuni casi però non si riesce a trovare nessun caso precedente di *e.* negli antecedenti; si parla allora di *e. sporadica*.

Il concetto di *e. sporadica* è ancora oscuro e discusso. Teoricamente, dato che in genere non si possono compilare alberi genealogici molto lunghi, non è esclusa la possibilità che un caso apparentemente di *e. sporadica* compaia, come primo segno di malattia in atto, dopo una lunga serie di generazioni in cui la malattia si sia presentata in forma latente, e cioè solo in conduttrici. Siccome le probabilità più frequenti sono quelle del matrimonio fra emofilico e donna sana e tra uomo sano e conduttrice, si dovrebbe verificare, in queste condizioni, la fortunata circostanza che il cromosoma *x* della madre o del padre non passi mai nei figli, ma si abbia sempre la combinazione con cromosomi normali: questa possibilità è prevista nel 50% dei casi.

Il concetto di *e. sporadica* in senso stretto si riferisce,

però, a casi che insorgano senza che negli ascendenti esista alcun caso di *e.*, o, geneticamente parlando, senza che sia presente nel padre o nella madre il cromosoma *x* dell'*e.*

Peraltro, dal lato clinico, non è possibile differenziare una *e. sporadica* da un'*e. ereditaria* vera e propria, in quanto la sintomatologia è perfettamente sovrapponibile: tutt'al più nell'*e. sporadica* si ha, se mai, un'accentuazione della sintomatologia.

In molti casi tuttavia non è possibile altra interpretazione che quella di una comparsa *ex novo* dell'*e.* e per essi si invoca l'insorgenza di una nuova mutazione.

Patogenesi

La patogenesi del difetto dell'emostasi nell'*e.* fu molto discussa in passato, e diede luogo a molte ipotesi. Prima della scoperta di Patek della globulina antiemofilica (1937), erano state prospettate ipotesi patogenetiche basate sulla esistenza di difetti vascolari e piastrinici: si era soprattutto insistito (Fonio) sulle alterazioni piastriniche, in base alla constatazione di una maggiore resistenza alla lisi dimostrata dalle piastrine emofiliche; in verità, se queste piastrine sono invece sospese in un plasma normale, i processi di attivazione e di lisi piastrinica avvengono normalmente.



Fig. 2. In alto, a sinistra: ematoma all'avambraccio sinistro in emofilico. In alto, a destra: ematoma da sternopuntura in emofilico. In basso, a sinistra: emorragia da puntura del dito in emofilico. (Osservazione Baserga e De Nicola).

La patogenesi plasmatica dell'e. è oggi accettata da tutti gli studiosi: la natura del *difetto plasmatico* è stata interpretata attraverso due ordini di ipotesi: a) un difetto del contenuto plasmatico in globulina antiemofilica; b) la presenza nel plasma di un inibitore che antagonizza l'azione della globulina antiemofilica: ambedue le ipotesi erano sostenute, con dati clinici e di laboratorio contrastanti, dai diversi gruppi di ricercatori. Attualmente la maggior parte degli AA. ha abbandonato l'ipotesi che nella patogenesi della sindrome emofilica sia fondamentale la presenza di un fattore anticoagulante: essa può costituire una rara complicazione dell'e. stessa, specie in individui sottoposti a ripetuti cicli trasfusionali, ma non ne è la causa primitiva. Questa va invece ricercata nel *deficit* costituzionale ereditario del fattore antiemofilico VIII o IX o nella loro assenza totale o in una loro anomalia che li renda inattivi in base ai nuovi concetti di patologia molecolare.

Quadro clinico

Il quadro clinico essenziale dell'e. è caratterizzato dalla insorgenza di emorragie gravissime e prolungate, talora anche infrenabili, sproporzionate ai traumi che le provocano. Caratteristiche comuni delle emorragie emofiliche sono: l'*origine traumatica*, l'*incoercibilità*, l'*entità sproporzionata all'importanza del vaso lesionato*, la *tendenza a recidivare dopo un certo tempo nello stesso posto in seguito alla caduta di coaguli insufficienti* (le cosiddette *emorragie di ritorno: Nachblutungen* dei tedeschi). Le prime emorragie emofiliche possono insorgere precocemente, ad esclusione solo dei primi giorni di vita, nei quali sembra persistere una certa protezione di origine materna; il loro inizio però è tanto più ritardato quanto più si tiene il bambino al riparo da tutte le occasioni di ferite o di contusioni.

Secondo la sede, si possono avere *emorragie esterne e interne*. Tra le emorragie esterne, le più frequenti sono le epistassi e le emorragie orali. Le epistassi sono difficilmente frenabili e tendono a ripetersi. Quanto alle emorragie orali, copiose perdite di sangue possono seguire non solo alle estrazioni dentarie, pericolosissime negli emofilici (dato che spesso l'avulsione di un dente avviene con lacerazione e contusione dei tessuti e le complicanze infettive non sono rare), ma anche a semplici lesioni da sfregamento (spazzolino da denti, cibi duri, etc.), morsicature della lingua o del labbro.

Possono aversi anche gravi *emorragie cutanee*; negli emofilici è sufficiente una piccola soluzione di continuo della superficie cutanea per determinare perdite di sangue che continuino per giornate intere: tra le cause più frequenti sono le ferite da taglio, le ferite lacerocontuse, le lesioni da grattamento, le punture con spilli.

Le complicanze infettive delle emorragie cutanee e mucose, e le emorragie insorgenti su focolai infettivi della cute e delle mucose sono condizioni di aggravamento, in quanto in questi casi il processo infettivo ritarda la cicatrizzazione della ferita e la cessazione delle emorragie e viceversa.

La forma più frequente delle emorragie interne è l'*ematoma* (fig. 2). I più comuni sono gli ematomi sottocutanei; talora anche lievi pressioni bastano a far comparire piccole emorragie sottocutanee in emofilici. Pure molto frequenti sono gli ematomi a sede intramuscolare, che insorgono in seguito a contusioni o a sforzi: le sedi più frequenti sono l'ileo-psoas, i glutei, i muscoli gemelli, il quadricipite femorale, il bicipite e il grande dorsale. Ematomi possono pure interessare il tessuto connettivo lasso che si trova in prossimità di certi organi, come il rene, l'occhio, etc.,

le cavità sierose e gli organi parenchimali. Anche le iniezioni intramuscolari profonde possono dare l'avvio alla formazione di grossi ematomi, tanto che negli emofilici è meglio ridurre al puro indispensabile la terapia iniettiva intramuscolare. Emorragie emofiliche possono aversi nel S.N.C., ma esse sono relativamente rare.

Artropatie emofiliche

Le emorragie emofiliche articolari sono tra le più frequenti e tra quelle che portano a conseguenze più gravi e persistenti. L'età di massima frequenza d'insorgenza si ha quando i ragazzi cominciano ad essere più esposti agli agenti traumatizzanti del mondo esterno e nelle sedi che più sono sottoposte a sforzo. L'articolazione più colpita è quella del ginocchio (fig. 3) v. ARTICOLAZIONI); seguono nell'ordine quelle del gomito, del piede, dell'anca, mentre le localizzazioni alle dita delle mani e dei piedi, alla mandibola, alla clavicola, alle vertebre sono più rare.

I versamenti emorragici delle articolazioni dell'emofilico evolvono in tre stadi:

1) Lo *stadio dell'ematrto* che insorge con grande rapidità, talvolta anche in 20-30 min, specie in occasione di salti, cadute, distorsioni, e che si rende subito evidente con una tumefazione accompagnata da impotenza funzionale, deformazione e distensione della cavità articolare;

2) lo *stadio dell'artrite*, con caratteristiche alterazioni osteoarticolari;

3) lo *stadio dei processi regressivi* con deformazione, contratture, anchilosi.

Il ripetersi degli ematriti in una stessa sede e le successive anchilosi con minorazioni funzionali fanno sì che, a meno che non si cerchi in ogni modo di prevenire i traumi articolari, molte volte gli emofilici divengano degli invalidi permanenti fin da ragazzi.



Fig. 3. Aspetto scintigrafico di un'artropatia emofilica (a sinistra) rispetto all'articolazione del ginocchio normale (a destra): è evidente l'iperartrosi a livello del ginocchio emofilico, segno dell'iperartrosi sinoviale dopo ematriti ripetuti.

EMOFILIA

La sintomatologia delle femmine conduttrici è muta e il loro riconoscimento è possibile solo attraverso l'esame dei figli emofilici. Finora non è neppure possibile svelare con sicurezza, mediante ricerche di laboratorio, lo stato di conduttrice: solo in una piccola parte delle portatrici è occasionalmente possibile svelare lievi difetti della trombo-plastinogenesi, oppure modiche diminuzioni del tasso di fattore VIII plasmatico come conseguenza di una recessività solo parziale del gene emofilico allo stato eterozigote.

Varietà individuali

Le emorragie emofiliche sono in genere più frequenti e più gravi nei pazienti affetti da e. A rispetto a quelli affetti da e. B. Anche nella e. A gli episodi emorragici possono presentarsi con maggiore frequenza e gravità nei pazienti di alcune famiglie rispetto a quelli di altre famiglie; ciò è messo genericamente in rapporto con la maggiore o minore espressività del gene. Vi è una certa relazione fra livello ematico del fattore VIII e gravità delle manifestazioni emorragiche. Se il livello di fattore VIII è compreso fra il 50 e il 100% del normale, non vi è alcuna tendenza clinica alle emorragie; se è compreso fra 25% e 50% vi è tendenza al sanguinamento solo dopo traumi maggiori; se è compreso fra 5% e 25%, si hanno emorragie gravi dopo operazioni chirurgiche o altri traumi gravi, e solo un po' di sanguinamento dopo traumi minori; se è compreso tra l'1 e il 5% possono manifestarsi emorragie gravi anche per traumi minimi, e occasionalmente possono comparire emorragie spontanee. Quando il livello del fattore VIII è dello 0%, si ha un quadro emofilico grave anche con emorragie spontanee invalidanti nei muscoli e articolazioni.

Diagnosi clinica e di laboratorio

Quando l'anamnesi e l'osservazione indicano che il paziente è affetto da una sindrome emorragica, bisogna procedere all'esplorazione dell'emostasi attraverso i test di laboratorio. Tali test si possono dividere in due gruppi:

- 1) test preliminari;
- 2) test specifici.

I test preliminari hanno lo scopo di stabilire l'esistenza o meno di una sindrome emorragica: in genere sono sufficienti la determinazione dei tempi di protrombina (PT), di tromboplastina parziale attivata (PTT), di trombina, di emorragia ed il conteggio delle piastrine.

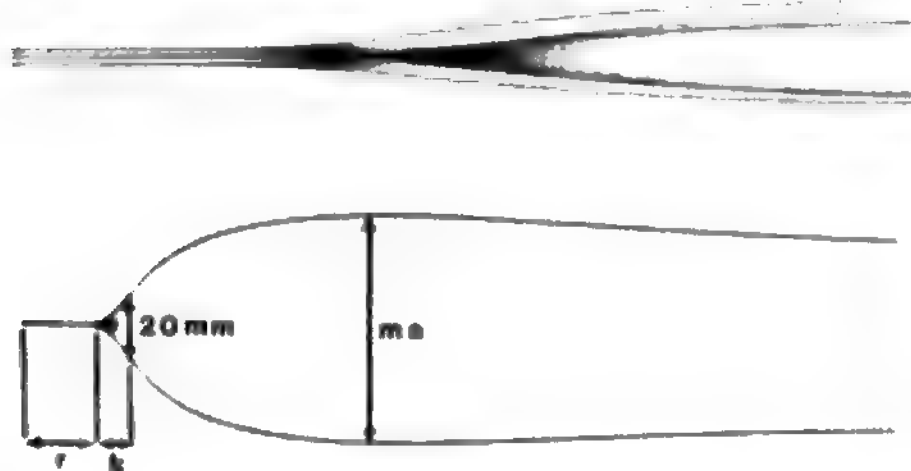


Fig. 4. In alto: tracciato tromboelastografico in triplo da plasma ricco di piastrine in un caso di grave e. A (fattore VIII: 1%), rispetto al tracciato normale (in basso); si nota lo spiccato allungamento dei tratti r e k, corrispondente all'allungamento del tempo di coagulazione del sangue in toto.

L'allungamento del tempo di coagulazione del sangue *in toto*, che è tipicamente molto accentuato nella grave e., è una ricerca troppo imprecisa e sottoposta a troppe cause di errore, per cui oggi la sua determinazione in genere è stata abbandonata. Analoga al tempo di coagulazione, più precisa ma di significato non univoco, è pure la determinazione del tratto r del tromboelastogramma, che risulterà allungato nell'e. (fig. 4).

La normalità di tutti questi test esclude in linea di massima l'esistenza di una malattia dell'emostasi (all'infuori del deficit del fattore XIII).

In caso di carenze singole, un primo orientamento verso una forma da deficit di fattori plasmatici può risultare dalla semplice analisi di tempo di protrombina e di tromboplastina parziale, secondo il seguente schema orientativo:

Tempo di protrombina	Tempo di tromboplastina parziale	Fattori della coagulazione possibilmente carenti
normale	normale	nessuno
normale	anormale	VIII, IX, XI, XII
anormale	normale	VII
anormale	anormale	fibrinogeno, protrombina, V, X

Se questi test preliminari indicano un deficit della coagulazione, bisognerà procedere all'identificazione del fattore mancante attraverso i test specifici. Teniamo comunque presente che la familiarità, spesso facilmente riconoscibile con la caratteristica trasmissibilità diagnosica, l'insorgenza delle prime manifestazioni fin dall'infanzia, la comparsa delle emorragie in seguito a traumi o ferite, che, per quanto sproporzionate, sono quasi sempre anamnesticamente riconoscibili, il carattere continuo della perdita di sangue a distanza di tempo dalla causa occasionale e infine la particolare predilezione delle sedi articolari e, quasi sempre, anche la presenza di alterazioni articolari già stabilite in seguito ad episodi precedenti di emartro, sono tutti elementi che indirizzeranno ad una diagnosi diretta di e.

La importanza relativamente minore delle manifestazioni purpuriche, estremamente rare nella loro forma generalizzata negli emofilici, parlerà, già a un primo esame, contro l'ipotesi diagnostica di un morbo di Werlhof; la mancanza di ogni elevazione febbrile, almeno prima dell'episodio emorragico, orienterà contro le porpore secondarie di tipo settico o emopatico acuto, in cui la febbre, di solito, precede le manifestazioni purpuriche e quelle emorragiche in genere.

Le forme emorragiche legate a stati di carenza potranno venir escluse quasi sempre già in base all'anamnesi e alle lesioni concomitanti; quella da ipovitaminosi C, che, nei nostri paesi, potrebbe dar luogo a dubbio diagnostico quasi solo nella sua forma infantile di morbo di Barlow, ha in genere una sintomatologia propria ben spiccata per la gengivite fungosa, per la dolorabilità epifisaria che porta sovente all'incapacità di reggersi e camminare, etc. Gli stati da avitaminosi K sono quasi sempre facilmente sospettabili in base al diretto riconoscimento dell'affezione principale che li causa (itteri, sprue e affezioni spruesimili). Nel caso particolare dell'ipoprotrombinemia del neonato, la comparsa delle manifestazioni emorragiche fin dal momento della nascita è argomento clinico di grande valore contro l'ipotesi di un'e.

Talora potrebbe creare qualche difficoltà ad un primo esame clinico il morbo di Schönlein, per la presenza di manifestazioni articolari, che sono, però, di tutt'altro tipo: reumatoidi, senza esiti in anchilosi e anzi facilmente reversibili; le manifestazioni purpuriche, anche qui molto diffuse, come non è il caso nell'e., hanno quasi sempre un caratteristico aspetto polimorfo.

Le manifestazioni emorragiche congenite più rare, come le trombopatie e l'afibrinogenemia, in passato chiamate con il nome generico di pseudoemofilia, non presentano, neppure esse, il quadro completo dell'e., ma la distinzione di queste forme, e tanto più di quelle di recente individuazione, come la paraemofilia di Owren e le sindromi da eccesso di anticoagulanti, difficilmente potrà essere posta con sicurezza dal solo punto di vista clinico.

Una volta stabilito che si tratta di e., è opportuno che venga eseguita la determinazione specifica quantitativa di eventuali inibitori del fattore VIII e IX, determinazione che dovrà essere ripetuta ad intervalli di 6-8 mesi — comunque sempre prima di interventi chirurgici, ad es. con il metodo di Strauss e Merler.

Sindromi similemofiliche

Un tempo si parlava di *pseudoemofilia* per le forme che ricordavano l'e. presentando allungamento del tempo di coagulazione, senza essere la vera e. a trasmissione diagnostica. Oggi tale nomenclatura è abbandonata. Il nome di e. va conservato solo per le forme A e B nelle quali sono compromessi il fattore VIII o il fattore IX. Tale nome a rigor di termini non va esteso al deficit di fattore XI (chiamato talora e. C), che pure ricorda clinicamente la vera e. però con diverse modalità di trasmissione, e tanto meno al deficit di fattore XII.

La tabella ricapitola le principali caratteristiche di queste forme (v. anche: EMORRAGICHE MALATTIE).

Tipo di deficienza	Modalità di trasmissione	Entità della sintomatologia emorragica	Prognosi
Fattore VIII (e. vera)	recessiva legata al sesso	grave	riservata
Fattore IX (malattia di Christmas o e. B)	recessiva legata al sesso	media	meno riservata
Fattore XI PTA, (malattia di Rosenthal)	dominante non legata al sesso	lieve	buona
Fattore XII (Hageman)	recessiva non legata al sesso	nulla	ottima

Sindromi emofiliche da anticoagulanti in circolo

Mentre la presenza, nel sangue normale, di un inibitore della tromboplastinogenesi, supposta da molti AA., non è ancora accettabile come dato di sicurezza, in alcune situazioni patologiche questo inibitore può essere presente in una quantità tale da essere rilevabile sia mediante i normali test di laboratorio, sia attraverso l'insorgenza di una sintomatologia emorragica del tutto sovrapponibile a quella dell'e. vera.

In genere è ammesso che alla base della patogenesi di queste forme vi sia un processo di immunizzazione contro i fattori antiemofilici; la maggior parte dei casi finora

descritti è infatti rappresentata da *soggetti emofilici sottoposti a diversi cicli trasfusionali* (prevalentemente casi di e. vera, ma anche portatori di malattia di Christmas) e da donne in cui la sintomatologia similemofilica insorse *in seguito a gravidanza*; è anche descritto un caso di sensibilizzazione materno-fetale in un neonato da madre già precedentemente sensibilizzata da una prima gravidanza (Frich, 1953).

Non tutte le sindromi da anticoagulante antitromboplastinogenetico sono però chiaramente riportabili ad un processo di isoimmunizzazione: alcuni casi presentarono una sintomatologia emorragica fin dalla nascita; in altri essa invece si instaurò solo nell'età adulta; in altri ancora non è reperibile alcun elemento utile per l'interpretazione patogenetica su base immunitaria; alcuni AA. propendono ora ad inquadrare questa sindrome nelle malattie del collagene, autoaggressive, con predisposizione particolare alla produzione di autoanticorpi anti-fattore VIII. Effettivamente, l'attività anticoagulante è reperibile, in questi casi, nella frazione gamma-globulinica del siero, ed è possibile diagnosticare questi casi attraverso una reazione sierologica di precipitazione del fattore VIII da parte del siero in esame.

Angioemofilia: il deficit di fattore VIII nella malattia di v. Willebrand

La malattia di v. Willebrand, descritta da questo A. nel 1929 in seguito allo studio della popolazione delle isole Aaland, è caratterizzata da una sintomatologia emorragica similemofilica (da cui derivò il nome, proposto da alcuni AA., di « pseudoemofilia »), accompagnata da allungamento del tempo di stillicidio e da alterazioni capillari, donde le altre denominazioni di *vascular hemophilia* e di *angioemofilia*. V. EMORRAGICHE MALATTIE.

Decorso

Le emorragie emofiliche si presentano con una certa periodicità e sono sovente separate da periodi intervallari, relativamente liberi da emorragie. Nei primissimi anni prevalgono le emorragie nasali, gengivali, cutanee, legate all'eruzione dei denti e all'inizio della deambulazione; col procedere dell'età si hanno successivamente le emorragie articolari da cadute e urti propri dell'età tra i 3 e i 7-8 anni. In genere la sintomatologia emorragica raggiunge il suo massimo sviluppo durante il 2° decennio di vita, in corrispondenza dell'età puberale; in questo periodo si hanno incidenti della massima gravità che giungono fino ad un dissanguamento mortale. Oltrepassati i 25 anni, si può dire che gli emofilici abbiano superato il periodo cruciale della loro esistenza, in quanto si avrebbe una progressiva riduzione della gravità dei sintomi. Però, in seguito, negli emofilici che sopravvivono, possono comparire altre serie complicazioni dovute all'associazione dell'emofilia con le gravi malattie emorragipare dell'età media (ulcera gastrica, litiasi renale, alterazioni vasali, etc.).

Prognosi

In passato erano molto rari gli emofilici che raggiungevano l'età adulta; i più morivano precocemente per emorragie infrenabili, soprattutto in occasione di medi traumi o di interventi chirurgici. Si calcolava che più di un terzo morisse entro il primo decennio e non più del 12% superasse i 30 anni, con una vita media calcolata attorno ai 18 anni.

Nella famiglia di Tenna, descritta da Hoessly, 1/3 dei membri morì prima dei 10 anni, e un altro terzo entro i 13, pur essendosi avuti 2 casi di sopravvivenza fino ai 51 e 65 anni, con decesso pure per emorragia. Nei casi

di Schlossmann, su 46 casi di emofilici morti per dissanguamento, la mortalità era così distribuita: nel primo decennio 18 (39%), nel secondo 13 (28%), nel terzo 8 (17%), nel quarto 4 (8%), nel quinto o nel sesto 2 (4%), nel settimo 1 (2%).

Ancora, nella valutazione statistica di Andreassen (1943), su 93 emofilici la durata media di vita era stata solo di ca. 18 anni.

Oggi, con le migliori possibilità terapeutiche, la sopravvivenza media degli emofilici che vengono costantemente seguiti con opportune precauzioni e cure attente si è molto prolungata ed ha già raggiunto i 40 anni in alcune zone sanitariamente bene attrezzate.

Terapia

Manca finora una terapia radicale dell'e. Il trattamento si basa su due ordini di misure: quelle sostitutive di ordine generale, e quelle emostatiche di ordine locale.

Trattamento sostitutivo generale

È possibile temporaneamente correggere il difetto patogenetico dell'e., somministrando per via endovenosa sangue, plasma o derivati del sangue che forniscano il fattore mancante.

La trasfusione del *sangue* isogruppo deve essere praticata nel caso dell'e. A con sangue fresco, perché il fattore VIII si abbassa rapidamente nel sangue conservato: il fattore IX decade meno velocemente. Deve quindi essere tenuto presente che la misura immediata a cui si può sempre ricorrere in caso di e. è la trasfusione di sangue fresco. Purtroppo, e ciò vale anche per tutti gli altri trattamenti sostitutivi, l'emivita del fattore antiemofilico è breve (12-18 h per il fattore VIII, 24-28 h per il fattore IX) e quindi l'effetto emostatico diminuisce rapidamente; inoltre è difficile poter procedere senza sovraccarico circolatorio a trasfusioni così massive da poter elevare in modo molto cospicuo il tasso del fattore deficitario. Perciò oggi la trasfusione di sangue fresco *in toto* non si usa quasi più all'infuori dei casi in cui sia l'unico provvedimento di emergenza possibile o quando occorra correggere collateralmente l'anemia da emorragie massive.

La trasfusione del *plasma* è preferibile per evitare l'inutile apporto della massa eritrocitaria, quando non esiste anemizzazione, dando la preferenza a quello fresco. Il plasma conservato in condizioni normali perde rapidamente il suo potere antiemofilico A mentre conserva più a lungo quello anti B. In genere si usa preferibilmente il plasma antiemofilico liofilizzato in cui i fattori antiemofilici si conservano più a lungo. Per una correzione efficace bisogna introdurre almeno da 15 a 20 ml di plasma per kg di peso del paziente, da ripetere specie nella e. A.

Il grande progresso nel trattamento sostitutivo dell'e. si è avuto però con l'impiego di concentrati di frazioni antiemofiliche. Si è usata a lungo la cosiddetta frazione I di Cohn, arricchita notevolmente in fattore antiemofilico A. La tecnologia ha progressivamente consentito la preparazione di concentrati di fattore VIII, rispettivamente di fattore IX, sempre più attivi. Attualmente si ricorre alla globulina antiemofilica (v.) e ai crioprecipitati antiemofilici (v. CRIOPRECIPITATO). Preparazioni di questo tipo dovrebbero sempre essere a disposizione degli emofilici onde permettere un trattamento immediato in caso di urgenza.

In linea generale la terapia sostitutiva dell'e. si applica solo nei periodi in cui vi sono emorragie o minaccia di emorragie, prima di interventi, dopo traumi, etc. Purtroppo in alcuni soggetti si può determinare la formazione

di anticorpi antifattore anti-emofilico che rende vana tale possibilità terapeutica, ma si tratta fortunatamente di una piccola minoranza di emofilici.

Altre *misure generali* sono state via via proposte con scarso successo: somministrazione di vitamine varie, specie capillaroprotettive, di cortisonici, etc. Oggi si ritiene da alcuni AA. utile la somministrazione collaterale di inibitori della fibrinolisi come l'ac. ε-aminocaproico, l'ac. tranexanico, etc.

Trattamento emostatico locale

Accanto al trattamento sostitutivo per via generale, da applicare al più presto in caso di emorragie, soprattutto ricorrendo ai crioprecipitati, che dovrebbero sempre essere disponibili, è quasi sempre necessario, in caso di emorragia, il trattamento emostatico locale, in caso di emorragie cutanee, lavaggio con soluzione fisiologica sterile, applicazione locale di preparati di trombina e bendaggio compressivo. In caso di epistassi, può essere molto utile il tamponamento anteriore con spugne di gelatina imbevibile di trombina. Nel caso di preoccupanti emorragie dentarie sono pure possibili dei provvedimenti di terapia occlusiva con uso di spugne locali alla trombina; deve essere particolarmente attenta la cura locale delle emorragie dentarie, sovente difficilmente frenabili, ■ va ricordato sempre che l'estrazione di un dente in un emofilico non pretrattato a sufficienza con terapia sostitutiva è un intervento chirurgico ad altissimo rischio.

Fra le emorragie interne, particolare cura dovrà essere data al trattamento degli *emartri* per prevenire l'insorgere dell'anchilosi e i postumi invalidanti che possono trasformare in infermi permanenti gli emofilici. La terapia sostitutiva dovrà quindi essere particolarmente generosa e pronta in questi casi. Accanto ad essa hanno importanza alcuni provvedimenti collaterali quali l'immobilizzazione, l'applicazione di ghiaccio e la somministrazione di antidolorifici, da sospendere appena il dolore acuto cessa, per evitare addizioni ■ abitudine ai sedativi. Si è molto discusso sull'artrocentesi, che in genere si preferisce evitare fuorché nei casi in cui, per il ritardo con cui si è ricorso alla terapia trasfusionale, il quadro obiettivo ■ soggettivo non migliora. Per prevenire i postumi è opportuna una ripresa precoce della motilità con movimenti attivi, mentre il paziente è ancora sotto la protezione della terapia sostitutiva. Molto interesse ha destato la proposta di Storti e coll. di procedere alla sinoviectomia nelle articolazioni che hanno avuto ripetuti emartri: l'intervento, che deve essere praticato sotto intensa terapia sostitutiva e antifibrinolitica, ha consentito a Storti di raccogliere buoni risultati.

Va inoltre ricordata la necessità, talora, di liberare la vescica e le vie urinarie da coaguli ostruenti, dopo ematuria massiva, tanto più che la formazione di coaguli e la loro persistenza possono essere aggravate dalla terapia antifibrinolitica. In qualche caso si è pur dovuto procedere a tracheotomia d'urgenza, provvedimento questo estremamente grave, per emorragie ostruttive delle vie respiratorie.

Misure psicosociali

Trattandosi di una malattia che dura tutta la vita e che ha un grande rilievo anche sulla psicologia dei genitori, è necessario prospettare un insieme di misure psicologiche nei confronti dei genitori e dei pazienti, che fin da piccoli devono essere educati alla prevenzione dei rischi traumatici ■ alla conoscenza della loro malattia, del loro particolare stato di pericolo e della loro dipendenza dalla terapia, senza per questo indurre dei complessi e senza determinare, come facilmente avviene, delle situazioni di superprotezione parentale ossessive, il che non è sempre

facile. È necessario anche cercare di prevenire nelle madri che sanno di avere trasmesso la malattia un inutile senso di colpa.

Quando il bimbo emofilico cresce, i suoi problemi psicologici diventano sempre più difficili; prima è l'astensione dai giochi violenti e la limitazione delle attività sportive, poi intervengono le difficoltà per una sistemazione al lavoro, dato che mal volentieri i datori sono disposti ad assumere persone fragili e che per la loro malattia possono dover avere delle lunghe interruzioni dell'attività lavorativa; infine vi è il grave problema del matrimonio e della procreazione, problema questo che riguarda anche le donne della famiglia che potrebbero essere conduttrici. Il medico dovrà prospettare le possibili evenienze, anche se l'ultima decisione spetterà sempre all'individuo stesso, che tuttavia dovrà essere responsabilmente reso edotto della situazione. Per tutto questo, in molti paesi sono riuscite utili delle associazioni tra emofilici, che uniscono emofilici e loro genitori, rendendo più facile l'affrontare, con il reciproco contatto, i problemi psicologici, e che spesso sono stati affiancati da centri di trattamento specializzato. Anche in Italia esiste oggi una provvida Fondazione dell'e. con molti comitati regionali che si interessa insieme del trattamento psicologico e medico di questi pazienti e del progresso degli studi in tale campo.

Bibliografia

- Baserga A., De Nicola P., *Malattie emorragiche*, 1950, Soc. Ed. Libreria, Milano.
 Baserga A., Castoldi G. L., Dallapiccola B., *La patologia cromosomica*, 1973, Pozzi, Roma.
 Biggs R., *Human Blood Coagulation, Haemostasis and Thrombosis*, 1972, Blackwell, Oxford.
 De Nicola P., *Coagulazione e trombosi*, 1971, PEM, Roma.
 Mandelli F. et al., *L'emofilia*, 1973, Pacini, Pisa.

ANGELO BASERGA E GIORGIO BALLERINI

EMOFTOE: v. EMOTTISI.

EMOGLOBINE

f. *hémoglobines*. - i. *haemoglobines*. - t. *Hämoglobine*. - s. *hemoglobinas*.

SOMMARIO

Introduzione (col. 1393). - Classificazione delle emoproteine (col. 1394). - Distribuzione in natura (col. 1394). - Metodologia per lo studio dell'emoglobina (col. 1395). - Struttura chimica (col. 1396). - Proprietà fisiche e chimicofisiche (col. 1398). - Bande spettrali e derivati principali (col. 1400). - Proprietà magnetiche (col. 1401). - Equilibri con l'ossigeno (col. 1401). - Funzione biologica dell'emoglobina e della mioglobina (col. 1403). - Emoglobine nello sviluppo embrionale dei vertebrati (col. 1405). - Controllo genetico della sintesi di emoglobina ed emoglobinopatie (col. 1406). - Sintesi dell'Hb (col. 1407). - Catabolismo dell'Hb (col. 1411).

Introduzione

L'emoglobina [Hb] è il pigmento rosso che impartisce la caratteristica colorazione agli eritrociti dei vertebrati; essa può considerarsi l'esponente principale di un'intera classe di proteine respiratorie (v. PROTEINE), le *emoproteine*. Queste hanno importanza fondamentale per l'adattamento degli esseri viventi all'atmosfera terrestre. Molte delle emoproteine fissano e trasportano l'ossigeno e le Hb anche l'anidride carbonica (v. sotto: *effetto Bohr*). Una proteina analoga all'Hb presente nei noduli radicolari delle leguminose (*leguminoglobulina*) partecipa inoltre alla fissazione dell'azoto. Un parente prossimo dell'Hb, la *clorofilla* (v.), catalizza inoltre l'assimilazione dell'anidride carbonica nelle piante (v. FOTOSINTESI CLOROFILLIANA). Queste proteine sono costituite da una parte proteica e da gruppi prostetici che impartiscono la caratteristica colorazione e sono composti da una porfirina e da un atomo metallico. Nelle emoproteine il metallo è il ferro.

Classificazione delle emoproteine

Dal punto di vista biologico e funzionale le emoproteine possono classificarsi nei sottogruppi seguenti.

1. *Emoglobine, mioglobine, eritrocruorine e clorocruorine*. - In queste emoproteine gli atomi di ferro rimangono allo stato *bivalente* durante la loro funzione, che consiste nel trasporto e nell'immagazzinamento dell'ossigeno molecolare.

2. *Citocromi*. - Queste proteine esercitano la loro attività nel trasporto di elettroni mediante ossidazione dell'atomo di ferro allo stato *ferrico* o riduzione allo stato *ferroso*. I citocromi sono tra i più importanti catalizzatori della respirazione cellulare (v. CITOCROMI; CITOCROMOSSIDASI).

3. *Idroperossidasi*. - Fanno parte di questo gruppo di emoproteine gli enzimi *catulasi* e *perossidasi*, che agiscono sull'acqua ossigenata e su altri perossidi che si formano nel metabolismo cellulare e che devono essere rapidamente eliminati a causa della loro tossicità. Il ferro in questi enzimi rimane allo stato *ferrico* trivalente nel corso della loro attività catalitica.

In passato il termine Hb è stato impiegato per designare tutte le proteine respiratorie presenti nel sangue, nell'emolinfa o nei tessuti di vertebrati e invertebrati, in cui è presente il *ferroprotoeme* e che sono caratterizzate dalla capacità di combinarsi reversibilmente con l'ossigeno senza subire ossidazione. Da tempi recenti il termine Hb viene impiegato unicamente per la proteina presente negli eritrociti dei vertebrati che contiene il *ferroprotoeme*. Per la proteina che ha corrispondente funzione di trasporto dell'ossigeno e che è presente nell'emolinfa degli invertebrati si preferisce usare il termine *eritrocruorina*.

Il termine *mioglobina* (v. MIOGLOBINE) è usato per le proteine presenti nelle cellule muscolari, che hanno la funzione di immagazzinare l'ossigeno e che contengono il *ferroprotoeme*.

Distribuzione in natura

Hb si trovano in tutti i vertebrati con la sola eccezione di alcune specie di pesci artici e di *Amphioxus*. Le eritrocruorine, che contengono anch'esse il *ferroprotoeme*, sono largamente diffuse negli invertebrati. Gli insetti possiedono caratteristicamente eritrocruorina allo stadio larvale, e non in quello adulto. In alcune specie come *Chironomus*, l'eritrocruorina appare durante uno degli stadi larvali per scomparire durante la successiva metamorfosi dell'insetto. In altri invertebrati, come *Artemia salina*, questa proteina respiratoria appare solo in ambiente povero di ossigeno; la sua comparsa ha quindi un valore adattativo e si può seguire la sua formazione per il caratteristico colore rosso che questi organismi assumono.

Il p. m. delle Hb è ca. 67.000 e ciascuna molecola contiene 4 gruppi di *ferroprotoeme*, uno per catena polipeptidica. Il p. m. delle eritrocruorine è in genere molto elevato, dell'ordine di parecchi milioni, con un gran numero di *ferroprotoemi* e di catene peptidiche per molecola. Esistono eccezioni a queste regole generali: l'Hb dei ciclostomi ha p. m. di ca. 16.500. L'eritrocruorina presente nelle larve di *Gastrophilus* ha p. m. di ca. 34.000. Le eritrocruorine presenti nell'emolinfa degli insetti hanno in genere p. m. elevato, mentre quelle presenti entro le cellule degli insetti hanno p. m. basso. Un'eccezione nota è quella delle larve di *Chironomus*, nelle quali l'eritrocruorina si trova in soluzione nell'emolinfa benché il p. m. sia solo 31.000.

Le eritrocruorine hanno un carattere lievemente acido con punti isoelettrici compresi tra 4,5 e 6,0, mentre le Hb hanno punto isoelettrico intorno alla neutralità.

Le *clorocruorine* sono pigmenti di colore verdastro, propri degli invertebrati, che si ritrovano in alcuni vermi marini. La loro funzione è simile a quella delle eritrocruorine, ma il loro gruppo cromatico non è il *ferroprotoeme*, bensì un prodotto di ossidazione di questo. Il composto più ampiamente studiato di questa classe di proteine respiratorie è quello che si ritrova in *Spirographis*.

Metodologia per lo studio dell'emoglobina

Numerose metodiche sono state sviluppate negli ultimi anni per lo studio dell'Hb, particolarmente in vista della notevole importanza che questa proteina riveste nella patologia di numerose anemie ereditarie (v. EMOGLOBINOPATIE). L'Hb può venire facilmente preparata per lisi osmotica degli eritrociti dei vertebrati. In pratica, dopo aver ottenuto un campione di sangue trattato con anticoagulanti, per prevenire la coagulazione, si lavano gli eritrociti con una soluzione salina isotonica per rimuovere le proteine sieriche. Gli eritrociti centrifugati vengono poi risospesi in un volume di acqua distillata, in cui lisano rapidamente. Per facilitare una lisi più completa si possono aggiungere alcune gocce di un agente lipolitico, come il toluene. Nel corso della lisi il contenuto degli eritrociti fuoriesce da queste cellule e gli involucri cellulari, detti *stromi*, possono essere facilmente separati per centrifugazione dall'Hb. La soluzione proteica così ottenuta contiene Hb pura al 90-95%. L'Hb è infatti di gran lunga la proteina presente negli eritrociti in maggior quantità.

Le tecniche più comunemente impiegate per lo studio dell'Hb sono quelle spettrofotometriche, elettroforetiche e cromatografiche. Altre metodiche, quali l'ultracentrifugazione, la dispersione rotatoria della luce, lo studio cristallografico mediante raggi X, etc., sono impiegate in lavori di ricerca sulle caratteristiche chimico-fisiche e strutturali dell'Hb.

La spettrofotometria nel visibile e nell'U.V. permette di ottenere informazioni sia sulla parte prostetica, cioè sul gruppo ferroporfirinico, che sulla parte proteica. Ciascuno dei derivati dell'Hb ha infatti un caratteristico spettro nel visibile (v. sotto). Le Hb differiscono nel loro spettro di assorbimento nell'U.V. a seconda della composizione in aminoacidi aromatici, particolarmente triptofano, della parte proteica. Per questo motivo lo spettro U.V. dell'Hb umana adulta differisce leggermente da quello dell'Hb umana fetale (v. sotto).

L'elettroforesi (v.) dell'Hb è forse la metodica più diffusa per separare tra loro Hb diverse e per separare l'Hb da altre proteine degli eritrociti. L'elettroforesi in fase libera secondo Tiselius, con la quale furono condotti i primi studi elettroforetici, non è ormai più impiegata se non in particolari ricerche di laboratorio, a causa della costosità e della complessità delle apparecchiature. Viene comunemente impiegata l'elettroforesi su supporto solido e le diverse metodiche differiscono a seconda del supporto che viene impiegato. Si può infatti eseguire l'elettroforesi a scopo analitico o a scopo preparativo. In questo caso una soluzione di Hb viene applicata ad un blocco di amido o materiale simile, che contiene tampone sufficiente a impregnare i granuli di amido. Una corrente continua viene applicata alle due estremità del blocco e l'Hb migra verso l'anodo o il catodo a seconda del suo punto isoelettrico. Avvenuta la separazione è possibile eluire l'Hb dalla zona in cui è migrata mediante lavaggio dell'amido.

L'analisi qualitativa elettroforetica è la metodica più diffusa per lo studio dell'Hb. Deve il suo successo alla rapidità e semplicità dell'operazione e alle notevoli informazioni che è possibile ottenere con questa tecnica. La sua applicazione generalizzata risale alla scoperta dell'esistenza nell'uomo di Hb anormali (v. EMOGLOBINOPATIE); più recentemente si è visto che, nella maggioranza dei vertebrati, sono presenti negli eritrociti di ogni individuo Hb con mobilità elettroforetica diversa e il loro studio ha assunto notevole importanza.

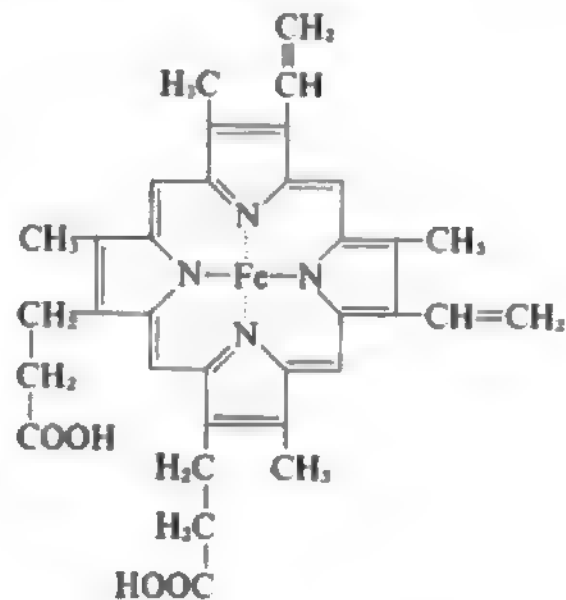
Si può eseguire l'elettroforesi su un supporto di carta, di acetato di cellulosa o su gel di amido, di agar o di acrilamide. L'elettroforesi su carta rappresenta il metodo più semplice e più rapido, che è universalmente diffuso per lo studio clinico delle Hb patologiche. L'Hb viene applicata ad una striscia di carta impregnata di tampone e si separa dopo elettroforesi come una banda diffusa; la presenza di un'Hb patologica viene indicata dall'apparizione di due o più bande. L'elettroforesi su gel di amido o di acrilamide possiede un potere risolutore maggiore; l'Hb si separa infatti come una banda molto netta. Questa metodica è da preferire nell'identificazione del tipo di Hb patologica presente ed è in generale impiegata da laboratori maggiormente specializzati.

Lo studio cromatografico dell'Hb è in genere riservato a laboratori di ricerca, in cui è necessario isolare l'Hb in forma purissima e nel contempo separare diverse Hb presenti negli

stessi eritrociti. Si usano per la cromatografia (v.) resine scambiatrici di ioni, quali l'amberlite, oppure cellulose in cui siano stati introdotti dei gruppi polari mediante carbossilazione oppure aminocetilazione.

Struttura chimica

L'Hb è costituita da una parte proteica, detta *globina*, e da un gruppo prostetico, il *ferroprotoeme*. Questo contiene un atomo di ferro legato in modo covalente alla protoporfirina IX ed ha la seguente formula:



La parte proteica dell'Hb può essere separata dall'eme mediante trattamento con acidi. A pH acido la globina si dissocia inoltre in 4 catene polipeptidiche. La molecola dell'Hb è formata infatti da due coppie di catene polipeptidiche. Un tipo di catena presente in quasi tutte le Hb è stato designato α , mentre le altre catene sono state chiamate β , γ , δ , etc. Il componente principale dell'Hb dell'uomo adulto è costituito da 2 catene α e da 2 β ($\alpha_2\beta_2$), mentre quello minore è costituito da 2 catene α e 2 catene δ ($\alpha_2\delta_2$). L'Hb fetale è costituita da 2 catene α e 2 catene γ ($\alpha_2\gamma_2$).

Le catene α sono formate da 141 aminoacidi, mentre le catene β sono formate da 146 aminoacidi nell'uomo e nella maggior parte dei mammiferi (fig. 1).

Una delle scoperte più importanti degli ultimi anni è stata la risoluzione della struttura tridimensionale della mioglobina e dell'Hb, dovuta a Kendrew e Perutz, che per queste loro osservazioni hanno ricevuto nel 1962 il premio Nobel per la Chimica. La struttura tridimensionale della mioglobina e dell'Hb è stata studiata mediante il metodo della diffrazione di raggi X. In questo metodo di analisi i raggi X vengono proiettati su un cristallo di proteina con diverse angolazioni. Le fotografie dei raggi diffratti forniscono informazioni così dettagliate sulla disposizione degli atomi in una molecola complessa come quella dell'Hb, che è possibile ricostruire i più minuti dettagli della molecola con una precisione che si avvicina ad 1,5 Å.

Le quattro catene polipeptidiche sono disposte nella molecola dell'Hb in modo tale che due piani perpendicolari l'uno all'altro dividono la molecola in due identiche subunità formate da una catena α e da una catena β ; la molecola dell'Hb possiede cioè una simmetria bilaterale (fig. 2).

La struttura tridimensionale delle catene α è simile a quella delle catene β e a quella della catena della mioglobina, nonostante che la sequenza di aminoacidi di queste catene peptidiche sia notevolmente diversa l'una dall'altra. L'eme è situato in una tasca o fessura all'interno di ciascuna catena peptidica. L'eme è una molecola piatta, che ha approssimativamente la forma di un disco. I gruppi vinilici idrofobici dell'eme sono circondati da

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	
α Val	—	Leu	Ser	Pro	Ala	Asp	Lys	Thr	Asn	Val	Lys	Ala	Ala	Tyr	Gly	Lys	Val	Gly	Ala	His	Ala	Gly	Glu	Tyr	Gly	Ala	Glu	Ala	Leu
β Val	His	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Lys	Ser	Ala	Val	Thr	Ala	Leu	Tyr	Gly	Lys	Val	Asn	—	—	Val	Asp	Glu	Val	Gly	Gly	Glu	Ala	Leu
γ Gly	His	Phe	Thr	Glu	Glu	Asp	Lys	Ala	Thr	Ile	Thr	Ser	Leu	Tyr	Gly	Lys	Val	Asn	—	—	Val	Glu	Asp	Ala	Gly	Gly	Glu	Thr	Leu
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	
30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53						
Glu	Arg	Met	Phe	Leu	Ser	Phe	Pro	Thr	Thr	Lys	Thr	Tyr	Phe	Pro	His	Phe	—	Asp	Leu	Ser	His	Gly	Ser	Ala	—	—	—	—	—
Gly	Arg	Leu	Leu	Val	Val	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Gln	Arg	Phe	Phe	Glu	Ser	Phe	Gly	Asp	Leu	Ser	Thr	Pro	Asp	Ala	Val	Met	Gly	Asn	Pro
Gly	Arg	Leu	Leu	Val	Val	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Gln	Arg	Phe	Phe	Asp	Ser	Phe	Gly	Asn	Leu	Ser	Ser	Ala	Ser	Ala	Ile	Met	Gly	Asn	Pro
54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83
Gln	Val	Lys	Gly	His	Gly	Lys	Lys	Val	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Asn	Ala	Val	Ala	His	Val	Asp	Asp	Met	Pro	Asn	Ala	Leu	Ser	Ala	Leu
Lys	Val	Lys	Ala	His	Gly	Lys	Lys	Val	Leu	Gly	Ala	Phe	Ser	Asp	Gly	Leu	Ala	His	Leu	Asp	Asn	Leu	Lys	Gly	Thr	Phe	Ala	Thr	Leu
Lys	Val	Lys	Ala	His	Gly	Lys	Lys	Val	Leu	Thr	Ser	Leu	Gly	Asp	Ala	Ile	Lys	His	Leu	Asp	Asp	Leu	Lys	Gly	Thr	Phe	Ala	Gln	Leu
84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113
Ser	Asp	Leu	His	Ala	His	Lys	Leu	Arg	Val	Asp	Pro	Val	Asp	Phe	Lys	Leu	Leu	Ser	His	Cys	Leu	Leu	Val	Thr	Leu	Ala	Ala	His	Leu
Ser	Glu	Leu	His	Cys	Asp	Lys	Leu	His	Val	Asp	Pro	Glu	Asn	Phe	Arg	Leu	Leu	Gly	Asn	Val	Leu	Val	Cys	Val	Leu	Ala	His	His	Phe
Ser	Glu	Leu	His	Cys	Asp	Lys	Leu	His	Val	Asp	Pro	Glu	Asn	Phe	Lys	Leu	Leu	Gly	Asn	Val	Leu	Val	Thr	Val	Leu	Ala	Ile	His	Phe
114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141		
Pro	Ala	Glu	Phe	Thr	Pro	Ala	Val	His	Ala	Ser	Leu	Asp	Lys	Phe	Leu	Ala	Ser	Val	Ser	Thr	Val	Leu	Thr	Ser	Lys	Tyr	Arg		
Gly	Lys	Glu	Phe	Thr	Pro	Pro	Val	Gln	Ala	Ala	Tyr	Gln	Lys	Val	Val	Ala	Gly	Val	Ala	Asp	Ala	Leu	Ala	His	Lys	Tyr	His		
Gly	Lys	Glu	Phe	Thr	Pro	Glu	Val	Gln	Ala	Ser	Tyr	Gln	Lys	Met	Val	Thr	Gly	Val	Ala	Ser	Ala	Leu	Ser	Ser	Arg	Tyr	His		
142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171

Fig. 1. Struttura primaria delle catene α, β, γ di Hb umana normale.

catene laterali di aminoacidi idrofobici, mentre i due gruppi propionici di ciascun eme vengono a corrispondere a residui di arginina e lisina caricati positivamente. L'eme è legato alla globina mediante legami idrofobici e di idrogeno; inoltre l'atomo di ferro è legato al gruppo imidazolico di un residuo di istidina mediante un legame di coordinazione.

Le catene peptidiche che formano l'Hb possono essere separate sottoponendo la globina a cromatografia su resine a scambio

ionico. È stato così possibile determinare la sequenza completa di aminoacidi delle catene peptidiche dell'Hb umana (fig. 1) e di numerose Hb di altri vertebrati. Questi studi hanno mostrato similarità nella sequenza di aminoacidi, particolarmente tra catene peptidiche omologhe. Ca. il 30% dei residui della catena α umana è identico a quello della catena β; la similarità tra la catena α umana e la catena α di un altro mammifero è molto maggiore e ca. l'80-90% dei residui di aminoacidi sono identici.

Proprietà fisiche e chimicofisiche

Le Hb cristallizzano in generale con facilità e in alcuni casi con estrema rapidità. L'ossiemoglobina di ratto, ad es., cristallizza non appena gli eritrociti vengono emolizzati, mentre per cristallizzare la maggior parte delle altre Hb è necessario aggiungere agenti che ne abbassino la solubilità, quali alcuni sali o l'alcol etilico. La cristallizzazione delle Hb è importante per ottenere materiale adatto alle indagini cristallografiche.

L'Hb si dissocia in presenza di urea, di sali e di acidi deboli in mezza molecole; in presenza di acidi forti o di urea concentrata si dissocia successivamente in singole catene peptidiche:



Se la dissociazione viene fatta procedere in condizioni controllate la reazione è reversibile ed è possibile ottenere Hb attiva per riassociazione di mezza molecole o di singole catene peptidiche. È inoltre possibile dissociare l'Hb umana in catene α e β mediante l'aggiunta di paracloromercuribenzoato, un reagente dei gruppi sulfidrilici. L'Hb umana possiede un gruppo sulfidrilico estremamente reattivo nella catena β, che lega questo composto. L'introduzione di questo gruppo provoca un indebolimento dei legami idrofobici e di idrogeno che tengono unite le catene peptidiche in una molecola di Hb. Si può inoltre dissociare l'eme dalle catene peptidiche isolate e ottenere la riformazione di Hb attiva raggiungendo l'eme e favorendo la riassociazione delle catene peptidiche.

Mescolando due Hb di specie diversa o della stessa specie in condizioni in cui avvengono la dissociazione e la riassociazione delle catene peptidiche, è possibile ot-

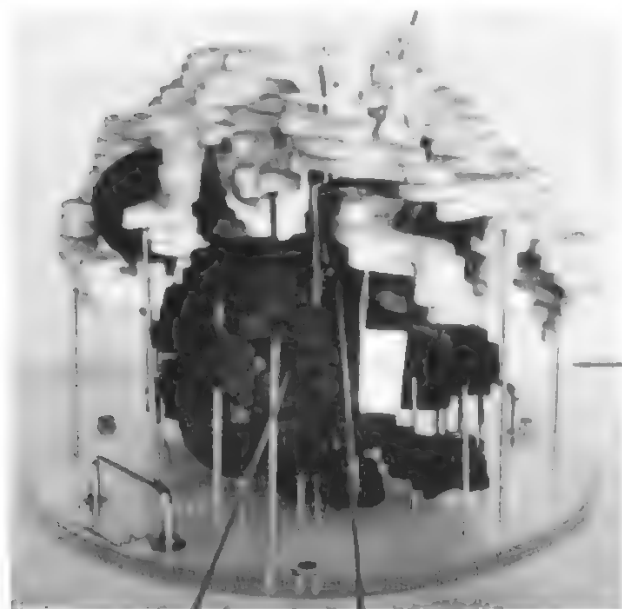


Fig. 2. Modello tridimensionale di una molecola di Hb ottenuto mediante cristallografia a raggi X. Le catene polipeptidiche α sono colorate in bianco, mentre quelle β sono colorate in nero. I gruppi eme sono mostrati come dischi di colore scuro, inseriti all'interno delle catene peptidiche ripiegate. La struttura caratteristica delle catene peptidiche fa assumere alla molecola una struttura globulare.

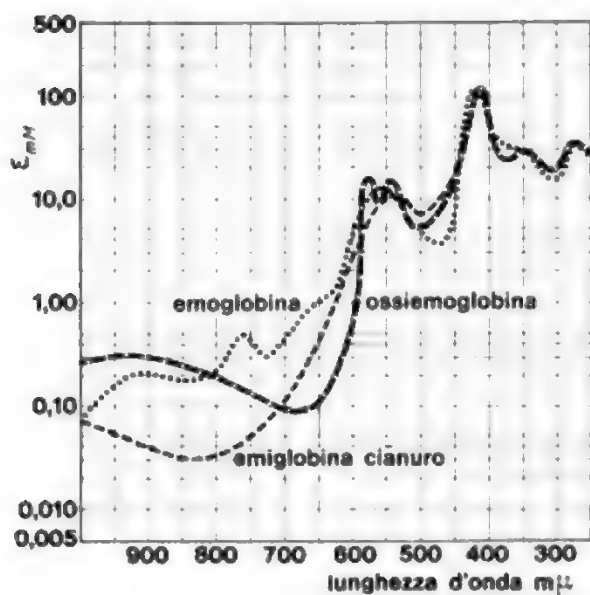


Fig. 3. Diagramma degli spettri di assorbimento dell'Hb, della ossiemoglobina e del cianuro di emoglobina (cianmetemoglobina) ricavato dai dati di misura di B. L. Horecker. (Da *Lemberg e Legge*, ridisegnata).

tenere la formazione di molecole di Hb ibride. Tale è infatti la similarità nella struttura tridimensionale delle catene α o β di specie diverse, che si possono formare combinazioni diverse di catene peptidiche in molecole di Hb perfettamente stabili.

L'Hb in soluzioni estremamente diluite si dissocia spontaneamente in mezze molecole. La dissociazione avviene anche in soluzioni concentrate di Hb, ma l'equilibrio è spostato in questo caso verso la forma non dissociata.

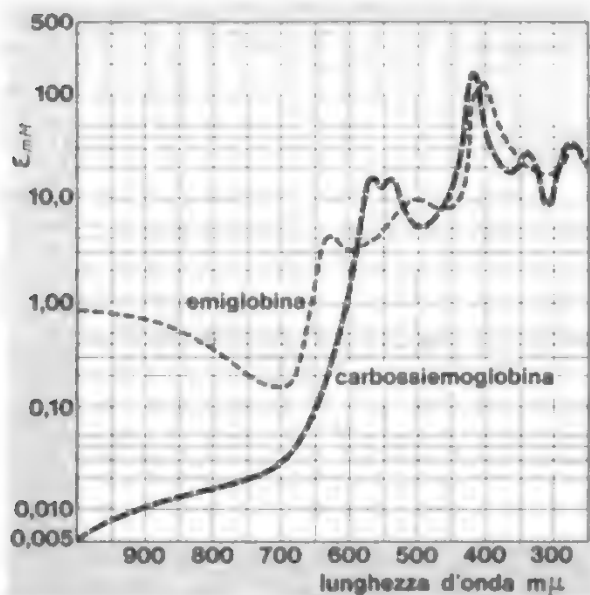


Fig. 4. Diagramma degli spettri di assorbimento della carbossiemoglobina e della emoglobina (metemoglobina) ricavato dai dati di misura di B. L. Horecker. (Da *Lemberg e Legge*, ridisegnata).

Questa dissociazione reversibile estremamente rapida spiega perché non si riesce a separare molecole di Hb contenenti due diverse catene α o β. Ad es., negli eritrociti di un portatore di Hb anormale quale l'HbS, vi sono due tipi di catene peptidiche β, il tipo normale β^A e il tipo anormale β^S. Quando l'Hb di questi individui viene sottoposta ad elettroforesi, si separano solo due tipi di Hb: HbA (α₂ β₂^A) ed S (α₂ β₂^S). Non si riesce invece a mettere in evidenza un'Hb del tipo α₂ β^A β^S. Questa Hb esiste infatti in equilibrio con le due mezze molecole αβ^A ed αβ^S, che però si riassociano a caso formando HbA ed HbS; queste vengono separate dal campo elettroforetico l'una dall'altra e dall'Hb con le due catene β diverse:



Da quest'ultima Hb continuano a formarsi HbA ed HbS fino a che essa non sparisce del tutto.

Bande spettrali e derivati principali

Tutti i composti dell'eme presentano nel loro spettro di assorbimento bande più o meno caratteristiche, in corrispondenza della regione visibile. Queste hanno avuto una grande importanza per lo studio delle emoproteine fin dall'epoca di Stokes e di Hoppe-Seyler, vale a dire un secolo fa. Oltre alle bande direttamente visibili allo spettroscopio, tutti i composti dell'eme hanno un'intensa banda di assorbimento (cosiddetta *banda di Soret*) nell'estremo violetto dello spettro a 400-430 mμ (figg. 3 e 4). L'Hb forma in combinazione con gas diversi o per azione di agenti ossidanti dei derivati che hanno spettri di assorbimento caratteristici. Se si immette ossigeno in una soluzione di Hb, il colore cambia dal rosso-bluastro al rosso-ciliegia, con formazione di *ossiemoglobina*. Il cambiamento di colore che si osserva tra il sangue venoso e il sangue arterioso è dovuto alla formazione di ossiemoglobina nei polmoni. L'ossigeno viene legato reversibilmente dal ferro bivalente dell'eme, senza modificazione alcuna della sua valenza. Il grado di saturazione con l'ossigeno dipende

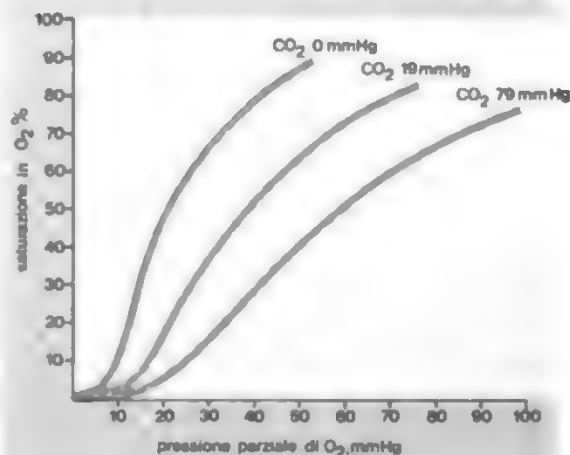


Fig. 5. Curva di equilibrio dell'associazione O₂-Hb in presenza di CO₂ a varie pressioni parziali. La diminuzione dell'affinità dell'Hb per l'O₂, provocata dalla CO₂, è in parte dovuta alle variazioni del pH ambientale e in parte alla interazione diretta con la proteina. A pCO₂ e pH costanti, la deossiemoglobina lega più CO₂ del derivato ossigenato. (Da *J. Barcroft*, ridisegnata).

dalla pressione parziale di questo gas (come anche dal pH e dalla temperatura). Tale reazione rende l'Hb idonea in modo unico a svolgere la sua funzione biologica di *trasportatore di ossigeno* dai polmoni ai tessuti (fig. 5).

Il *monossido di carbonio* può competere con successo con l'ossigeno per lo stesso legame con il ferro dell'eme, con formazione di *carbossi-emoglobina*. In questo derivato dell'Hb, che viene indicato come HbCO, le bande di assorbimento nel visibile sono spostate leggermente (fig. 4). L'effetto tossico del monossido di carbonio dipende dalla sua elevata affinità per l'Hb, che è $150 \div 450$ volte superiore a quella dell'O₂. Pertanto, mescolato all'aria nella proporzione di appena 0,05% il monossido di carbonio è gravemente tossico.

La *metemoglobina* (v.) si forma dall'Hb ad opera di ossidanti diversi, che ossidano l'atomo *ferroso* dell'eme a *ferrico* trivalente. La metemoglobina ha colore brunoastro in ambiente neutro e bande spettrali diverse da quelle dell'ossiemoglobina.

Proprietà magnetiche

Nel 1936 Pauling e Corey scoprirono che l'Hb è *paramagnetica*, con un momento magnetico corrispondente a quattro elettroni dispari in ciascun atomo di ferro. La combinazione con l'ossigeno, che di per sé è paramagnetico, o quella con monossido di carbonio, porta ad una profonda modificazione della struttura elettronica, così che la molecola diventa *diamagnetica*.

Equilibri con l'ossigeno

La combinazione reversibile con l'ossigeno si può osservare nella sua espressione più semplice nella mioglobina dei vertebrati, che ha un solo eme per molecola di p. m. 17.000 ca. In tal caso sono escluse le complicazioni derivanti dalle interazioni tra i diversi eme nella stessa molecola.

Il rapporto che intercorre tra grado di saturazione con ossigeno (Y) e pressione di ossigeno (p) è espresso dall'equazione:

$$Y = \frac{Kp}{1 + Kp}$$

Dove K è la *costante di equilibrio*. Nel caso delle mioglobine K è pressoché indipendente dal pH (assenza di *effetto Bohr*; v. sotto). L'equazione rappresenta un'iperbole equilatera e le misure sperimentali sono in perfetto accordo con essa (fig. 6).

La *curva di saturazione con ossigeno* dell'Hb ha invece un andamento sigmoide, che può essere approssimativamente rappresentato con l'equazione di Hill:

$$Y = \frac{Kp^n}{1 + Kp^n}$$

dove n ha un valore di ca. 2,8. Qualsiasi valore di $n > 1$ indica che ha luogo un'interazione tra le subunità nella molecola tale da favorire un'ossigenazione rapida e completa. La prima molecola di ossigeno incontra una difficoltà relativa nel combinarsi con l'Hb, ma una volta che ciò sia accaduto, l'ingresso delle successive molecole procede via via più facilmente. Se ad es. vi sono due molecole di Hb, una delle quali ha fissato tre molecole di ossigeno e l'altra nessuna, la probabilità che una molecola libera di ossigeno si combini con l'Hb che ha già tre molecole di ossigeno è 70 volte maggiore della probabilità che si combini con l'altra.

Nell'Hb, contrariamente a quanto accade per la mioglobina, l'equilibrio dipende in misura notevole dal pH, e, in assenza di soluzioni tampone, la soluzione di Hb diventa sempre più acida man mano che la combinazione

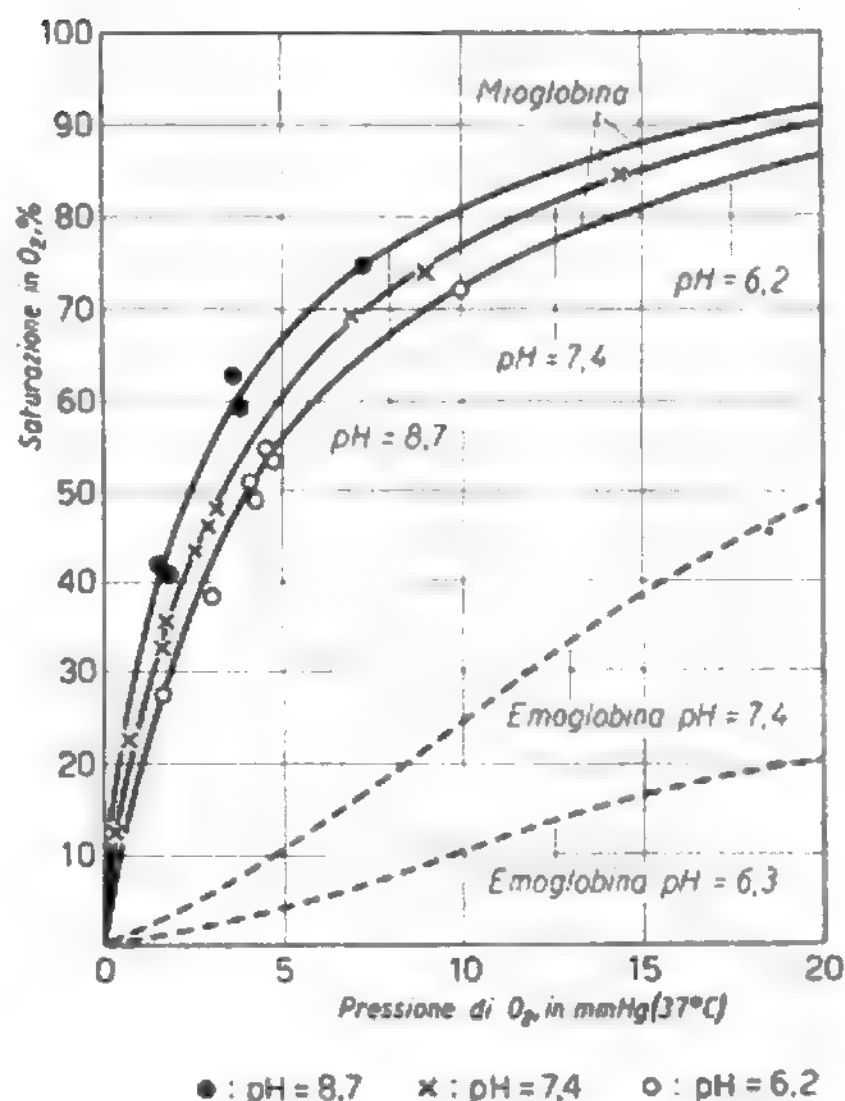


Fig. 6. Equilibri con l'ossigeno della Hb e della mioglobina a differenti valori di pH. (Da Theorell, ridisegnata).

con l'ossigeno procede. Tale fenomeno fu scoperto da Bohr nel 1904 e da lui ha preso il nome. In realtà Bohr scoprì che la pressione parziale di anidride carbonica aveva influenza sull'equilibrio di ossigeno del sangue (fig. 5). Dieci anni dopo Christiansen, Douglas e Haldane osservarono l'effetto inverso, per cui il sangue ossigenato fissa meno anidride carbonica del sangue deossigenato. Si può facilmente comprendere l'estrema importanza fisiologica di questo fenomeno. Infatti, a causa di questo comportamento dell'Hb il sangue deossigenato fissa facilmente anidride carbonica, che viene trasportata dai tessuti periferici ai polmoni; qui l'Hb viene ossigenata e diminuisce quindi la capacità del sangue ossigenato di fissare l'anidride carbonica, che viene quindi eliminata.

Alcuni complessi fenomeni molecolari sono alla base del fenomeno di interazione tra subunità della molecola dell'Hb e dell'*effetto Bohr*. Queste complesse interazioni molecolari sono state solo di recente chiarite attraverso gli studi di diffrazione a raggi X e possono essere discusse qui solo succintamente.

Studi mediante diffrazione a raggi X hanno mostrato che l'atomo di ferro giace approssimativamente nel piano dell'anello porfirinico nelle catene α e β che hanno legato l'ossigeno (ossiemoglobina), mentre quest'atomo sporge di circa 0,8 Å nelle catene della deossiemoglobina. Nella transizione da ossi- a deossiemoglobina il movimento che l'atomo di ferro compie è sufficiente a produrre cambiamenti notevoli nei contatti tra l'anello porfirinico e le catene laterali dei residui di aminoacidi della globina, che sono in prossimità dell'anello porfirinico.

Nella deossiemoglobina i residui carbossiterminali delle catene peptidiche sono legati mediante legami polari ad

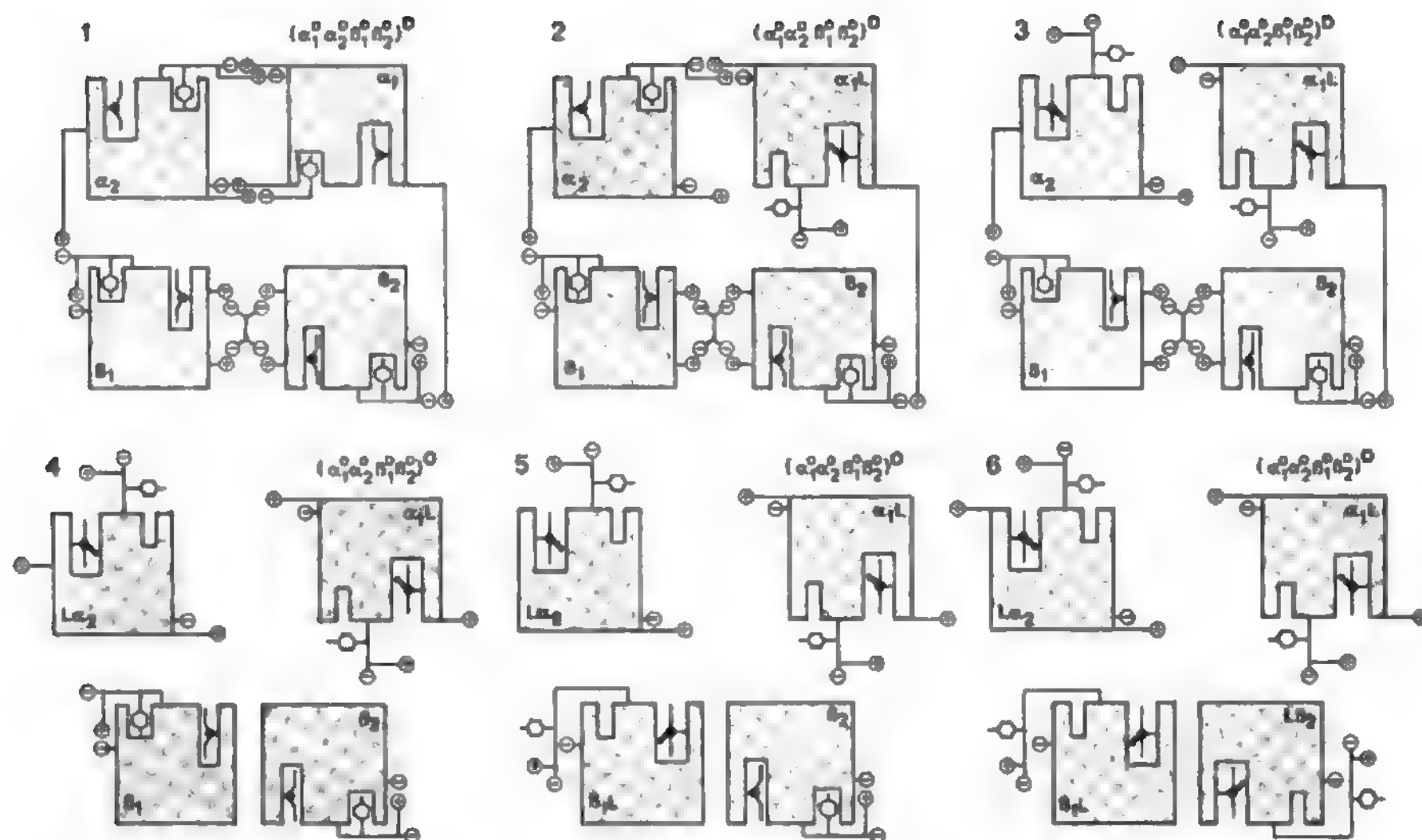


Fig. 7. Schema diagrammatico della reazione dell'Hb con l'O₂. In 1 è mostrata la deossiemoglobina; una molecola di 2,3-difosfoglicerato occupa una posizione intermedia tra le due catene β . In 2 e 3 le catene α vengono ossigenate. In 4 la struttura dell'Hb diventa quella della forma ossigenata. In 5 e 6 vengono ossigenate le catene β . O e D indicano la forma ossigenata e deossigenata rispettivamente. Ciascuna catena peptidica è rappresentata come un quadrato con due tasche in cui si trovano l'eme ed un residuo di tirosina. Lo spostamento dell'atomo di Fe nell'eme e lo spostamento del residuo di tirosina durante la reazione con l'ossigeno sono indicati nel diagramma. (Ridisegnata da M. F. Perutz, *Nature*, 1970, 228, 726).

altri residui: il gruppo carbossilico dell'arginina C-terminale della catena α è combinato con il gruppo aminico del residuo N-terminale di valina; il gruppo carbossilico del residuo C-terminale di istidina della catena β è legato al gruppo aminico della lisina in posizione 40. Il movimento dell'atomo di ferro che avviene in seguito alla combinazione con l'ossigeno provoca una serie di cambiamenti all'interno delle catene peptidiche tali che i gruppi carbossilici terminali divengono liberi. In seguito alla combinazione con l'ossigeno si ha cioè un aumento dei gruppi carbossilici liberi e quindi dell'acidità della molecola di Hb. Uno schema dei complessi cambiamenti molecolari che hanno luogo in seguito alla combinazione con l'ossigeno è presentato nella fig. 7.

Funzione biologica dell'emoglobina e della mioglobina

L'Hb serve al trasporto dell'ossigeno dai polmoni ai tessuti. Questa proteina si è adattata nel corso dell'evoluzione a svolgere la sua funzione di *trasportatore di ossigeno* nel modo ottimale. L'affinità per l'ossigeno dell'Hb delle diverse specie animali varia notevolmente, in modo tale, cioè, che ciascuna Hb funziona in modo appropriato all'ambiente di ogni singola specie. La configurazione sigmoide della curva di equilibrio con l'ossigeno accresce considerevolmente la capacità fisiologica dell'Hb, perché nella zona intermedia di saturazione di ossigeno presente nel sangue venoso normale, una lieve diminuzione della pressione di O₂ fa liberare una quantità di ossigeno maggiore di quella che si libererebbe se, come nel caso della mioglobina, la curva fosse iperbolica.

Particolarmente importante per il suo effetto sulla funzione dell'Hb è il 2,3-difosfoglicerato. Questo composto è formato dall'enzima *difosfogliceratomutasi* dall'1,3-difosfoglicerato, che è uno dei metaboliti del glicoso nella glicolisi anaerobica (v. GLICIDI). La maggior parte del fosfato inorganico è presente negli eritrociti come 2,3-difosfoglicerato. Una molecola di questo composto si combina con una molecola di Hb, riducendone la sua affinità per l'ossigeno, senza però cambiare la forma sigmoide della curva di ossigenazione. Si può quindi considerare il 2,3-difosfoglicerato come un cofattore che facilita il rilascio dell'ossigeno dall'Hb.

L'effetto Bohr ha un'importanza di primo piano per il trasporto dell'anidride carbonica dai tessuti ai polmoni. Il pH del sangue arterioso è di quello venoso viene mantenuto praticamente costante, nonostante la grande differenza nel contenuto di anidride carbonica, perché la deossiemoglobina è più basica dell'ossiemoglobina. È stato calcolato che tale meccanismo, se si considera il quoziente respiratorio uguale a 0,7, può rendere ragione del trasporto di almeno il 90% dell'anidride carbonica. Ne consegue che il trasporto di CO₂ sotto forma di carbaminocomposti con le proteine del sangue, quale è stato postulato, ha probabilmente scarsa importanza.

La *mioglobina* ha funzione di riserva locale di ossigeno nei tessuti. Tale compito è particolarmente evidente nel caso degli animali acquatici che passano periodi prolungati in immersione, quale ad es. la balena. La durata dell'immersione è determinata dalla quantità di ossigeno che la mioglobina può cedere. La funzione della mioglobina in

animali che vivono permanentemente in presenza dell'aria è meno palese. È stato suggerito che la riserva di ossigeno contenuta nella mioglobina serva a mettere questi animali nella condizione di svolgere un'attività muscolare forte e improvvisa fino al momento in cui il cuore cominci ad aumentare la frequenza dei suoi battiti ed i capillari muscolari si dilatino in grado sufficiente per affrontare in misura adeguata l'accresciuta richiesta di ossigeno.

Emoglobine nello sviluppo embrionale dei vertebrati

Durante lo sviluppo embrionale dei vertebrati sono presenti negli eritrociti Hb diverse. La formazione degli eritrociti (*eritropoiesi*) avviene durante lo sviluppo embrionale in sedi diverse. L'eritropoiesi primitiva, quella cioè che ha luogo nei primi stadi dello sviluppo dell'embrione, avviene caratteristicamente al di fuori dell'abbozzo dell'embrione in formazioni istologiche chiamate *isole sanguigne*. Le cellule contenute all'interno di queste formazioni cominciano a sintetizzare Hb ad uno stadio preciso dello sviluppo embrionale. Contemporaneamente si formano dei vasi sanguigni, cosicché gli eritrociti embrionali che si differenziano entrano nella circolazione embrionale. Questi eritrociti sono *nucleati*. Nei mammiferi questi sono gli unici eritrociti nucleati che si trovano normalmente in circolazione; gli eritrociti di animali adulti sono invece *anucleati*. Nei vertebrati inferiori anche gli eritrociti adulti sono invece nucleati.

Negli eritrociti embrionali sono presenti Hb caratteristiche, che sono state chiamate Hb embrionali. In studi condotti su embrioni umani è stato possibile separare l'Hb embrionale in due componenti, ambedue formate da 4 catene peptidiche. Una di queste Hb, chiamata Gower I, è formata da due catene α e da due catene ϵ , mentre le catene α non sono presenti nell'altra Hb, chiamata Gower II. L'eritropoiesi embrionale è anche definita eritropoiesi primitiva per distinguerla dall'eritropoiesi definitiva, in cui, nei mammiferi, compaiono gli eritrociti anucleati. L'eritropoiesi primitiva è di breve durata: nello sviluppo embrionale del pulcino dura ad es., ca. 6 giorni. Ad uno stadio di sviluppo embrionale caratteristico per ciascuna specie cessa la produzione di eritrociti primitivi e appaiono in circolo repentinamente eritrociti definitivi. L'eritropoiesi definitiva comincia quindi durante la vita fetale e si protrae nell'adulto.

In quasi tutti i casi studiati dettagliatamente è stato possibile dimostrare negli eritrociti definitivi fetali la presenza di Hb caratteristiche, chiamate Hb fetali. Gli eritrociti fetali umani contengono ad es. HbF (fetale) formata da due catene peptidiche α e da due catene γ . Questa Hb viene sintetizzata da cellule ematopoietiche che sono presenti dapprima nel fegato fetale e successivamente nella milza e nel midollo osseo. Durante l'ultima parte della vita fetale s'inizia la sintesi di HbA (adulto), in modo che alla nascita questa rappresenta già una quota apprezzabile dell'Hb totale. È stato chiaramente dimostrato che l'HbA e l'HbF sono presenti negli stessi eritrociti. Mentre il cambiamento da Hb embrionale ad Hb fetale avviene mediante la sostituzione degli eritrociti primitivi con eritrociti definitivi, la sostituzione di Hb adulta avviene attraverso un cambiamento graduale del tipo di Hb sintetizzata dalle cellule ematopoietiche definitive.

Gli eritrociti umani contengono nell'adulto oltre l'Hb A, che è formata da due catene peptidiche α e da due catene β , anche una piccola quantità (2,5% dell'Hb totale) di un'Hb diversa chiamata A₂, formata da due catene α e da due catene δ . Le catene peptidiche α sono presenti in

tutte le Hb umane (salvo una delle Hb embrionali) e vengono quindi sintetizzate in tutti i diversi stadi di sviluppo. Le altre catene peptidiche sono sintetizzate invece in stadi di differenziazione diversi del sistema eritropoietico.

Controllo genetico della sintesi di emoglobina ed emoglobinopatie

La scoperta di Hb anormali nell'uomo, avvenuta nel 1949 per merito di Pauling e dei suoi collaboratori, ha iniziato una serie di importanti osservazioni sul controllo genetico della sintesi di Hb e sui rapporti tra le alterazioni molecolari dell'Hb e alcune anemie ereditarie. Negli eritrociti di malati di anemia a cellule falciformi è presente un'Hb anormale, chiamata HbS. Il gene per l'HbS viene trasmesso come un *carattere autosomico semidominante*; solo gli omozigoti per questo gene anormale sono anemici, mentre gli eterozigoti non hanno disturbi clinicamente rilevabili.

Dalla seconda metà del secolo sono state scoperte finora più di cento Hb anormali umane ed è stato possibile studiarne la trasmissione ereditaria, le manifestazioni patologiche associate e le alterazioni molecolari. La grande maggioranza delle Hb anormali mostra la sostituzione di un singolo residuo di aminoacido, ma in alcune Hb anormali vi è la delezione di alcuni residui di aminoacidi. La presenza di un'Hb anormale è nella maggior parte dei casi asintomatica; ma sono conosciute diverse anemie ereditarie provocate da alcune Hb anormali. Ciascuna anomalità nella molecola dell'Hb corrisponde ad un gene mutato, cioè ad un *allele* dei geni che specificano la sequenza di aminoacidi delle catene peptidiche dell'Hb (*geni strutturali*). Esistono quindi uno o più geni strutturali per ciascuna delle catene peptidiche dell'Hb; studi genetici hanno permesso di dimostrare che il gene per la catena α non è collegato a quello per la catena β , mentre i geni per le catene β e δ sono vicini l'uno all'altro e probabilmente vicini anche a quelli per la catena γ .

Oltre ai geni strutturali esistono anche *geni regolatori*, che hanno la funzione di regolare l'attività dei geni strutturali. In alcune anemie ereditarie, chiamate *talassemie* (v. TALASSEMIE), la struttura dell'Hb appare normale, mentre è invece alterata la capacità dell'organismo di sintetizzare quantità adeguate di una delle catene polipeptidiche dell'Hb. Si distinguono quindi una α -talassemia e una β -talassemia a seconda della catena peptidica la cui sintesi è diminuita o soppressa. La talassemia è una malattia ereditaria frequente tra le popolazioni che vivono intorno al bacino del Mediterraneo, specialmente italiani e greci, ma non è limitata a queste popolazioni. L'incapacità di sintetizzare adeguatamente Hb porta alla formazione di eritrociti difettosi che vengono rapidamente eliminati dalla circolazione; ne risulta un'anemia grave, che non permette in genere la sopravvivenza dei soggetti omozigoti oltre l'adolescenza. Le alterazioni della sintesi dell'Hb riscontrate nella talassemia potrebbero essere causate da mutazioni di geni regolatori. Questi geni regolano infatti l'attività dei geni strutturali controllandone l'espressione durante lo sviluppo embrionale oppure durante la differenziazione delle cellule eritroidi in eritrociti. (V. anche: EMOGLOBINOPATIE).

Bibliografia

- Antonini E., Brunori M., *Ann. Rev. Biochem.*, 1970, 39, 977.
 Baglioni C., *Correlations between Genetics and Chemistry of Human Hemoglobin*, in Taylor H. ed., *Molecular Genetics*, 1963, Academic Press, New York, p. 405.
 Bishop C., Surgenor D. M., *The Red Blood Cell*, 1964, Academic Press, New York.

EMOGLOBINE

- Dacie J. V., *The Haemolytic Anaemias*, 1/IV, 1954/1967, Grune & Stratton, New York.
 Harris J. W., *The Red Cell*, 1963, Harvard Univ. Press, Cambridge.
 Ingram, V. M., *The Hemoglobins in Genetics and Evolution*, 1963, Columbia Univ. Press, New York.
 Lemberg R., Legge J. W., *Haematin Compounds and Bile Pigments*, 1949, Interscience, New York.
 Weatherall D. J., *The Thalassemia Syndromes*, 1965, Davis, Philadelphia.

HUGO THEORELL E CORRADO BAGLIONI

Sintesi dell'Hb

La biosintesi dell'Hb si effettua nelle cellule eritropoietiche durante la loro evoluzione maturativa, dal proeritroblasto al reticolocito. Il processo comprende l'assunzione del Fe da parte della cellula, la sintesi della protoporfirina, il legame di questa con il metallo per la formazione dell'eme, la sintesi della globina e l'inserimento in questa dell'eme.

L'eritroblasto attinge il Fe dalla transferrina (v. FERRO), previa fissazione di questa a recettori specifici della membrana, successiva riduzione e passaggio del Fe nel citoplasma (Allen e Jandl).

La mancanza di transferrina (atransferrinemia) comporta infatti l'instaurarsi di un'anemia ipocromica, iposideremica, con intensa siderosi epatica.

L'alterazione dei recettori di membrana, invece, è probabilmente alla base dell'anemia descritta da Shahidi e coll., di tipo ipocromico microcitico, ipersideremica e ipersiderotica. Mentre la velocità di allontanamento del Fe dal plasma ha un $T_{1/2}$ di 80-90 min, quella della transferrina raggiunge un $T_{1/2}$ di 7-12 giorni. In altri termini il veicolo proteico, una volta ceduto il Fe all'eritroblasto, torna in circolazione, rendendosi ancora disponibile per il trasporto di altro metallo. Il processo di rofecitosi descritto da Bessis e Breton-Gorius (v. FERRO, *utilizzo*), ossia il passaggio diretto di molecole di ferritina dalla cellula del reticolo all'eritroblasto, anche se possibile in alcune particolari condizioni, non rappresenta certamente il meccanismo abituale di assunzione del metallo da parte dell'eritroblasto.

Il Fe viene successivamente trovato nello stroma (Allen e Jandl), in ferroprotidi non emici (Salera e coll., Greenough e coll.) e nei mitocondri (Allen e Jandl). La ferritina quindi non costituisce una tappa obbligata del metallo avviato alla biosintesi dell'eme, ma piuttosto una sorta di deposito dell'eventuale quota in eccesso (Zail e coll.).

Nello schema a fianco viene riportata la sequenza delle reazioni che conducono alla biosintesi dell'eme (v. PORFIRINE). Ciascuna tappa è raggiunta mediante reazioni enzimatiche, che si svolgono nell'apparato mitocondriale, posseduto da tutte le cellule eritropoietiche fino al reticolocito.

Un'alterazione congenita o acquisita, per qualunque causa e a qualunque livello si verifichi, nella sequenza delle suddette reazioni enzimatiche, comporta, accanto alla ridotta sintesi di protoporfirina e quindi di Hb, l'accumulo del Fe nei mitocondri e pertanto il cospicuo aumento dei sideroblasti (anemie sideroblastiche).

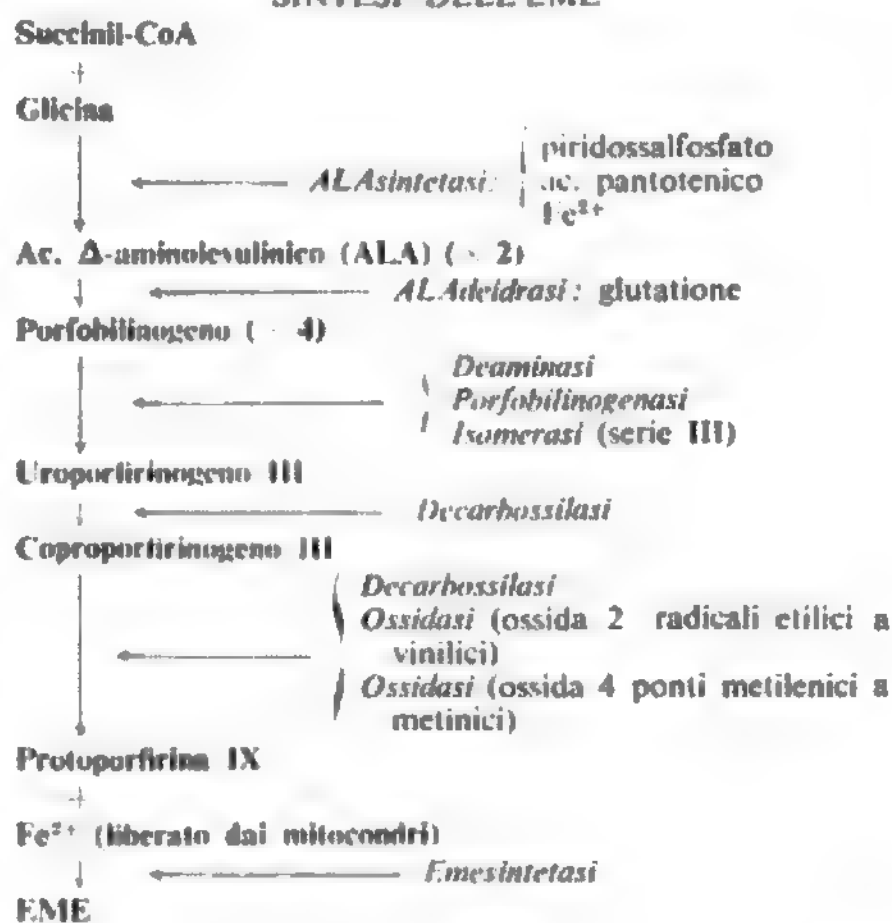
La globina viene sintetizzata nella cellula eritropoietica parallelamente all'eme. Gli studi sulla biosintesi della globina sono quelli che ci hanno permesso di approfondire le nostre conoscenze sulla sintesi proteica in generale (v. PROTEINE). Alcuni commenti sono però necessari nel caso particolare della globina. Ricordando la struttura quaternaria tetramerica di ciascuna Hb umana (A, F, A₂), le catene polipeptidiche che devono essere sintetizzate sono di 4 tipi, diversi tra loro per la struttura primaria: le catene α comuni a tutte e tre le Hb, le β dell'Hb A ($\alpha_2\beta_2$), le γ della F ($\alpha_2\gamma_2$) e le δ della A₂ ($\alpha_2\delta_2$). Dato che l'HbF non supera l'1% e l'HbA₂ è ca. il 2,5% dell'Hb dell'uomo adulto, il rapporto nel quale devono essere sintetizzate le catene α e β è ca. 1:1, mentre quelli per le

catene δ e α e per le catene γ e α sono rispettivamente 1:40 e 1:100.

La struttura primaria di ciascuna catena è geneticamente determinata. Lo studio delle emoglobinopatie ci ha permesso di chiarire, almeno in parte, molti aspetti di questo problema. Si ammette così l'esistenza di un gene α , secondo alcuni, di 2 geni distinti non allelici per la catena α (Beuzard e coll.) e di 2 geni, e forse 4, per la catena γ (Schroeder). Esiste invece un solo gene che codifica la sintesi della catena β e uno che codifica quella della catena δ . Mentre per i geni α e γ non esiste *linkage*, né tra loro né con i geni β e δ , questi ultimi presentano tra loro uno stretto *linkage* e allo stato attuale delle conoscenze debbono essere considerati contigui sullo stesso cromosoma. La differenza e al tempo stesso la somiglianza della struttura primaria dei vari polipeptidi suggerisce l'ipotesi che i relativi geni siano derivati da un unico gene ancestrale comune, cui era stata affidata la sintesi di una eme proteina primitiva. Da quello sarebbero poi derivati i geni α , γ , β e δ , attraverso processi di duplicazione genetica e di mutazione (Ingram).

Il DNA serve come stampo per la sintesi di sRNA, rRNA e mRNA (v. NUCLEICI ACIDI). La struttura primaria delle varie catene polipeptidiche, codificata nel DNA, viene trascritta nel mRNA. Un mRNA specifico per l'Hb non è stato ancora isolato e caratterizzato. Dato però che i reticolociti non sintetizzano più RNA, mentre possono sintetizzare ancora Hb, bisogna concludere che l'mRNA per l'Hb è relativamente stabile, almeno in paragone agli mRNA dei batteri. L'mRNA si attacca ai ribosomi, costituiti da rRNA e proteine, e aggregati a formare polisomi. Ciascun aminoacido è convogliato al mRNA ribosomiale da uno specifico sRNA. La sintesi polipeptidica avviene per progressiva aggiunta di aminoacidi a partire dall'estremità N-terminale. La sequenza specifica degli aminoacidi, caratteristica di ciascun polipeptide, è assicurata dalla complementarità del codon (sequenza di tre nucleotidi nel mRNA) rispetto all'anticodon (sequenza di tre nucleotidi nel sRNA). Il ribosoma, spostandosi lungo l'mRNA, ne decifra il codice genetico. L'mRNA per l'Hb viene sintetizzato negli stadi più arretrati della maturazione eritroblastica. Man mano che la cellula procede nella sua evoluzione maturativa, si verifica una progressiva perdita di RNA e una progressiva diminuzione del contenuto di polisomi. Analogamente il Fe viene assunto in quantità maggiori dall'eritroblasto basofilo e in quantità progressivamente minori dal policromatofilo, dall'ortocromatofilo e dal reticolocito. In altri termini la velocità della sintesi emoglobinica va via via riducendosi man mano che la cellula progredisce nella maturazione.

SINTESI DELL'EME



La sintesi di ciascun tipo di catena polipeptidica è indipendente da quella degli altri tipi. Nell'ambito del *pool* di polipeptidi che viene a formarsi nella cellula le catene α si accoppiano a caso con le β , le γ e le δ , in misura proporzionale alle relative disponibilità, con formazione di dimeri ($\alpha\beta$, $\alpha\gamma$, $\alpha\delta$). Successivamente i dimeri omologhi si uniscono a loro volta a formare i relativi tetrameri ($\alpha_2\beta_2$, $\alpha_2\gamma_2$, $\alpha_2\delta_2$). Non è ancora noto il preciso stadio nel quale l'eme viene inserito nella globina (1 molecola per ciascun polipeptide). È probabile però che questo inserimento sia tardivo, dato che nei reticulociti sono state messe in evidenza catene α e β libere e dimeri privi di eme. L'inserimento avviene in una zona della struttura terziaria, detta appunto tasca dell'eme. L'ancoraggio è assicurato sia da una sessantina di punti di interazione tra l'anello porfirinico e gli aminoacidi della tasca sia da 2 legami di coordinazione del Fe con residui istidinici, uno prossimale e un altro distale, gli altri 4 essendo impegnati con gli atomi di N degli anelli pirrolici. Tutti i legami porfirina-aminoacidi sono apolari, ad eccezione di quelli che interessano i gruppi propionici della porfirina (uno per le catene α e due per le β). Dei due legami di coordinazione del Fe, uno è stabile con l'istidina prossimale e un altro è labile con l'istidina distale, mediato dall' O_2 .

La biosintesi dell'Hb è controllata da complessi meccanismi di regolazione in parte noti e in parte solo ipotetici, la cui esistenza permette di spiegare i seguenti fenomeni: 1) la differenziazione cellulare e l'induzione della sintesi emoglobinica; 2) il passaggio, durante i primi mesi di vita, dalla sintesi di HbF a quella di HbA; 3) il coordinamento delle velocità con cui vengono sintetizzate le catene α e quelle β ; 4) il coordinamento delle velocità di sintesi delle catene β e δ , in un rapporto di 40:1; 5) la regolazione della sintesi dell'eme; 6) il coordinamento tra sintesi dell'eme e sintesi della globina.

Allo stato attuale delle conoscenze molti di questi fenomeni possono trovare una spiegazione sulla base delle teorie formulate da Jacob e Monod, concernenti la regolazione genetica della sintesi degli enzimi proteici nei batteri (fig. 8).

Secondo il modello proposto da questi AA. la struttura primaria delle proteine è codificata da geni strutturali, dai quali sono trascritti gli mRNA, che a loro volta fungono da stampo per la sintesi proteica. La trascrizione di uno o più geni strutturali tra loro connessi dipenderebbe da un unico gene operatore. L'insieme dei geni strutturali e dell'operatore costituisce un operon. L'attività del gene operatore, e conseguentemente la sintesi proteica, è frenata da un repressore, risultante a sua volta dall'azione coordinata di un aporepressore, prodotto da un altro gene detto regolatore, e di un corepressore, che è un metabolita e si identifica generalmente con il prodotto finale della reazione enzimatica. La sintesi dell'enzima proteico è indotta dall'inattivazione del repressore per inibizione competitiva del corepressore da parte di un induttore.

Nel nostro caso il primo problema che si pone riguarda il meccanismo con il quale la cellula staminale totipotente si differenzia in una cellula funzionalmente specializzata, cioè, nella fattispecie, in una cellula che inizia a sintetizzare un cromoproteide specifico. Alla luce dei concetti sopra esposti il problema della differenziazione si identificerebbe con quello dell'induzione della sintesi emoglobinica e l'eritropoietina (v.) fungerebbe appunto da induttore. Parimenti nel gioco di induttori, repressori e mRNA specifici potrebbe trovare la sua spiegazione il meccanismo con cui si attua il passaggio dalla sintesi delle catene γ a quella delle β , ossia dalla sintesi della HbF a quella della HbA. L'ipotesi di geni strutturali e la possibilità di loro mutazioni si accorda con la specifica co-

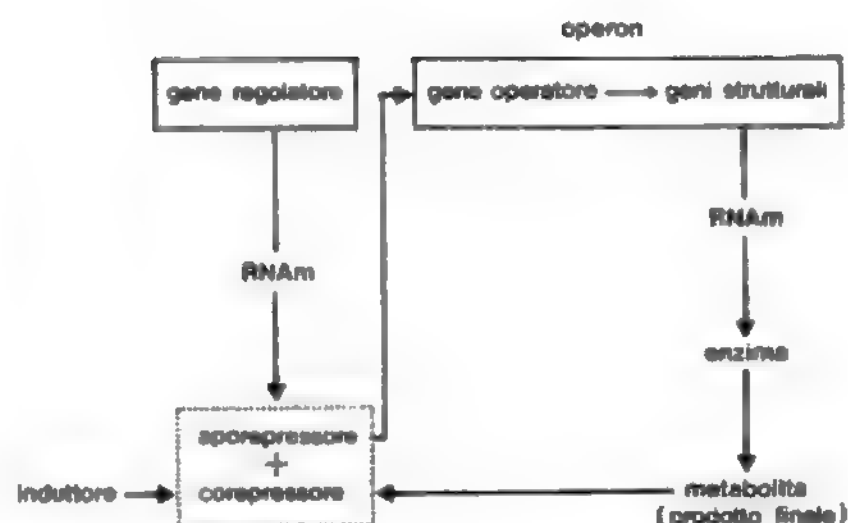


Fig. 8. Modello di Jacob e Monod sulla regolazione genetica della sintesi proteica nei batteri.

stanza della struttura primaria dei vari polipeptidi emoglobinici e con le alterazioni di tale struttura, quali si osservano nelle emoglobinopatie. D'altra parte l'esistenza di geni regolatori potrebbe renderci ragione sia del coordinamento delle velocità di sintesi delle varie catene polipeptidiche sia delle loro alterazioni, quali si verificano nelle talassemie. Queste affascinanti ipotesi di lavoro necessitano però ancora della dimostrazione sperimentale di repressori, di induttori e di mRNA specifici. I risultati di alcune ricerche suggerirebbero un altro meccanismo di coordinazione della sintesi di catene polipeptidiche diverse. È stato osservato, cioè, che le catene β , a differenza di quelle α , una volta sintetizzate, rimarrebbero associate ai polisomi e non potrebbero staccarsene se non in combinazione di catene α . Fin quando questo non avvenga, la sintesi di catene β si arresterebbe automaticamente.

La regolazione della sintesi dell'eme trova invece il supporto di dati di fatto, che avvalorano l'ipotesi di un controllo retrogrado, esercitato da un metabolita, nella fattispecie l'emeina (fig. 9). Infatti l'aggiunta di questa riduce di circa la metà l'utilizzazione della glicina per la sintesi dell'eme da parte di reticulociti di coniglio, mentre non influenza quasi affatto quella dell'ac. δ -aminolevulinico (ALA). Con tutta probabilità quindi lo stesso prodotto finale agisce da corepressore nella sintesi di un enzima operante in una delle tappe che precedono l'ALA e identificabile forse nella stessa ALA sintetasi.

Da ultimo, sintesi dell'eme e sintesi della globina sono

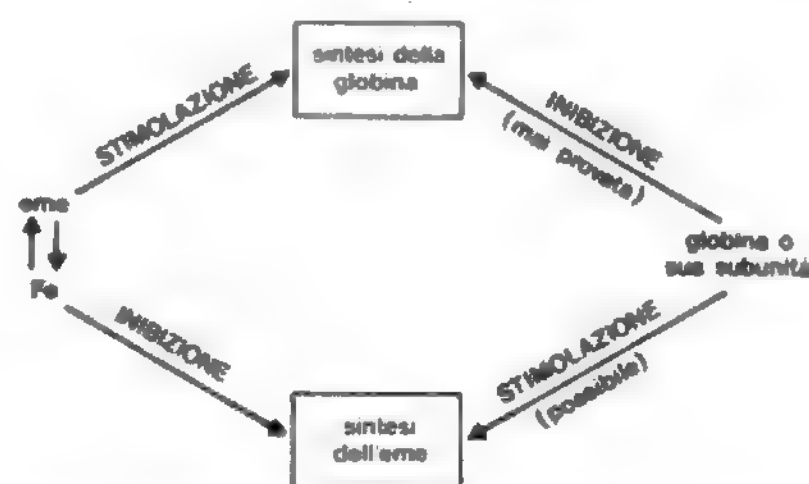


Fig. 9. Regolazione della sintesi dell'eme e sua coordinazione con quella della globina.

fenomeni sicuramente coordinati mediante un meccanismo di regolazione. Si ammette che tale meccanismo si basi sul controllo retrogrado che eserciterebbero gli stessi prodotti finali, eme e globina o sue subunità, stimolando reciprocamente l'uno la biosintesi dell'altro e inibendo la propria (fig. 9). In altri termini ciascun prodotto finale si comporterebbe sia come corepressore nei confronti della propria sintesi sia come induttore nei confronti della sintesi dell'altro.

Catabolismo dell'Hb

Giunto al termine del suo ciclo biologico il globulo rosso viene fagocitato dalle cellule del sistema reticoloistocitario. In condizioni fisiologiche le sedi in cui avviene il sequestro e la distruzione delle emazie invecchiate sono, per ordine decrescente di importanza: il midollo osseo, il fegato e la milza. In condizioni patologiche (emazie danneggiate, ricoperte di anticorpi) la sede dell'eritrolisi dipende, entro certi limiti, dall'entità del danno eritrocitario, essendo prevalentemente il fegato se il danno è grande o la milza, se di minore entità. Del tutto sconosciuto è il meccanismo con cui il macrofago riconosce il globulo rosso senescente o danneggiato.

L'Hb viene catabolizzata nella stessa cellula reticoloistocitaria. Il destino metabolico è diverso per ciascuno dei suoi tre componenti: globina, protoporfirina e Fe. La prima viene demolita ad aminoacidi, che tornano a far parte del relativo pool e come tali sono suscettibili di essere riutilizzati. La protoporfirina viene trasformata in bilirubina, che, avviata al fegato, è completamente eliminata (v. BILIARI PIGMENTI). Il Fe invece viene pressoché interamente riutilizzato: una volta trasferito al plasma, è convogliato, tramite la transferrina (v.), alle varie sedi di utilizzazione, in maggior misura (ca. 80%) alla matrice eritropoietica per la sintesi di nuova Hb. La prima tappa della trasformazione della protoporfirina in bilirubina consiste nell'apertura dell'anello porfirinico, per ossidazione del ponte α -metinico, che unisce il I e il IV anello pirrolico, ciascuno dotato di un radicale metile e di uno vinile. La reazione è catalizzata da un enzima: l' α -metinossidasi. La rottura di questo ponte è probabilmente dovuta al fatto che esso, a differenza degli altri tre, è relativamente ricco di elettroni e pertanto più suscettibile di essere ossidato. Il pigmento che viene così a formarsi è la biliverdina, presente nella bile di uccelli e di alcuni anfibii. Nei mammiferi la biliverdina è subito ridotta a bilirubina.

Accanto a queste nozioni ormai definitivamente acquisite, sta l'incertezza nei riguardi della cronologia della demolizione della molecola emoglobinica. Si discute cioè se la suddetta trasformazione della protoporfirina in biliverdina avvenga già a molecola integra, e quindi previa formazione di un composto intermedio del tipo biliverdina-Fe-globina, cui segue poi la separazione dei tre componenti, ovvero avvenga dopo il distacco della globina, e quindi con formazione di un composto intermedio del tipo Fe^{2+} -protoporfirina, l'emina. (Il termine *ematina* invece è talvolta usato per indicare un prodotto ottenuto nel trattamento dell'emoglobina con acidi o alcali, e consiste in un sistema colloidale costituito da emina e globina denaturata).

Il primo modello si basa su una serie di dati sperimentali forniti da Lemberg, molto criticati per la metodica seguita e la cui validità è oggi messa in dubbio. Il secondo si basa invece su dati sperimentali più sicuri, dai quali appare ben valido il concetto che la presenza di Fe^{2+} è essenziale per l'apertura dell'anello porfirinico.

Nonostante la correlazione esistente tra catabolismo dell'Hb e formazione di pigmento biliare, non esiste tuttavia uno stretto rapporto stechiometrico tra quantità di

eme demolita e quantità di bilirubina prodotta. Ciò è dovuto, in primo luogo, al fatto che non tutta la protoporfirina di derivazione emoglobinica viene trasformata in bilirubina, specialmente in situazioni di aumentata emocateresi. Esisterebbe in altri termini una via metabolica alternativa con produzione finale di dipirroli. D'altra parte soltanto l'80-90% della bilirubina prodotta è di provenienza emoglobinica. Alla restante frazione contribuiscono altre sorgenti metaboliche: mioglobina, enzimi con struttura di emoproteine, porfirine non connesse con l'eritropoiesi. Infine una quota parte della bilirubina prodotta costituisce la cosiddetta frazione precocemente marcata ossia quella bilirubina- ^{14}C che compare nella bile a sole 24-48 h di distanza dalla somministrazione endovenosa di glicina- ^{14}C . Secondo l'opinione più accreditata tale frazione, che nella norma ammonta a ca. il 10%, sarebbe l'espressione catabolica di quella parte dell'eritropoiesi detta «inefficace», presente già in condizioni fisiologiche e suscettibile di aumento più o meno marcato in determinate situazioni fisiopatologiche (v. ERITROPOIESI INEFFICACE).

Bibliografia

Kruh J., *Nouv. Rev. Franç. Hémat.*, 1971, 11, 95.

London I. M., *Scand. J. Haemat. Ser. Haemat.*, 1965, 2, 1.

UGO SALERA

EMOGLOBINOPATIE

F. *hémoglobinopathies*. - I. *hemoglobinopathies*. - T. *Hämoglobinopathien*. - S. *hemoglobinopatias*.

SOMMARIO

Introduzione (col. 1412). - Struttura della molecola emoglobinica (col. 1413). - Controllo genetico delle emoglobine (col. 1415). - Nomenclatura delle emoglobinopatie (col. 1415). - Classificazione delle emoglobinopatie (col. 1416). - Tecniche per lo studio delle emoglobinopatie (col. 1418). - Emoglobine associate con una sintomatologia clinica (col. 1418): *Emoglobina S* — *anemia falciforme o drepanocitica*. - *Emoglobina C*. - *Emoglobina S associata* e *emoglobina C o* — *talassemia*. - *Emoglobine D*. - *Emoglobina E*. - *Emoglobinopatie associate con instabilità della molecola* (col. 1426). - *Emoglobine Lepore ed emoglobine anti-Lepore* (col. 1427). - *Emoglobinopatie associate con anomalie della reazione eme-ossigeno* (col. 1430): *Emoglobinopatie con diminuita affinità per l'ossigeno*. - *Emoglobinopatie con aumentata affinità per l'ossigeno*.

Introduzione

L'emoglobina (Hb) è una molecola che ha determinate funzioni connesse con il trasporto dell'ossigeno dai polmoni ai tessuti. Questo processo è relativamente complicato; tutta la struttura della molecola emoglobinica è evoluta in modo da poter sopperire nella maniera più adeguata al processo stesso. Poiché ogni porzione della molecola svolge una parte dell'attività necessaria, ne consegue che una modificazione strutturale di qualche parte dell'Hb, derivante da mutazione dei geni che controllano la sintesi delle sue catene proteiche, potrà influire su qualche aspetto della sua funzione: si avranno perciò delle alterazioni patologiche dette *emoglobinopatie*.

Sotto la presente voce si tratta appunto di queste e, causate dalle modificazioni (o sostituzioni aminoacidiche) nella struttura della molecola dell'Hb.

Si rimanda ad altre voci per le e, senza alterazione strutturale dell'Hb dovute a cause diverse: modificazione della velocità con cui l'Hb è sintetizzata (v. TALASSEMIE); e, causate da alterazioni dell'ambiente in cui la molecola emoglobinica si trova (ad es. la metemoglobinemia [v.] da carenza di certi enzimi eritrocitari).

Struttura della molecola emoglobinica

Per comprendere come la struttura dell'Hb sia responsabile delle sue caratteristiche funzionali, e perciò come un'alterazione strutturale possa implicarne una funzionale, è necessario esaminare in qualche dettaglio l'Hb stessa. L'Hb è una molecola costituita da una porzione proteica, detta globina, e da una porzione non proteica; quest'ultima è rappresentata dal cosiddetto « gruppo eme » ed è formata da un atomo di ferro circondato da un anello porfirinico (v. EMOGLOBINE; BILIARI PIGMENTI).

L'atomo di ferro del nucleo tetrapirrolico è allo stato ferroso (Fe^{2+}) sia nell'Hb ossigenata che nella molecola deossigenata. La permanenza del Fe allo stato ferroso è una condizione essenziale per il trasporto di ossigeno; infatti quando il Fe si ossida allo stato ferrico (Fe^{3+}) la Hb non è più in grado di fissare ossigeno: l'Hb con il ferro allo stato trivalente viene denominata metemoglobina.

La globina è costituita da 4 catene polipeptidiche uguali a due a due: 2 « α » e 2 « non- α »; a ciascuna catena polipeptidica è unito un gruppo eme. Una catena polipeptidica, con annesso il gruppo eme, è detta una *subunità* della molecola emoglobinica.

Nella specie umana vi sono, in ogni individuo, diverse Hb normali, diverse l'una dall'altra per la porzione proteica. Alcune Hb sono presenti in tutti gli individui in periodi diversi. Nella tab. I sono elencate le Hb normali con il periodo della loro comparsa. Vi sono le *Hb embrionali*, presenti solo nei primi mesi dopo il concepimento, l'*Hb F (fetale)* presente nel corso della vita fetale sino alla nascita, le emoglobine A e A₂ presenti nell'individuo adulto. La ragione evolutiva dell'esistenza di Hb diverse durante la vita prenatale e postnatale è dovuta verosimilmente alle diverse esigenze di scambio di ossigeno che ci sono prima e dopo la nascita. Nell'individuo adulto normale la quasi totalità dell'Hb è costituita da HbA e in minima parte (ca. il 2%) da HbA₂.

Gli studi sulla struttura dell'Hb sono stati condotti con metodi chimici, biochimici e anche cristallografici ad opera soprattutto di Perutz e dei suoi collaboratori di Cambridge. In questo modo si è giunti a conoscere sia la composizione e la sequenza in aminoacidi di ciascuna delle catene polipeptidiche, sia la conformazione spaziale e il modo in cui le 4 subunità si uniscono a formare una molecola completa. Tale disposizione (struttura terziaria o conformazione) è la principale responsabile della funzione di una molecola.

La molecola dell'Hb è costituita, come accennato sopra, da 4 catene polipeptidiche uguali a due a due. A seconda delle Hb considerate, essa può possedere catene chiamate α , β , γ , δ . Queste catene sono tra loro molto simili sia nel numero degli aminoacidi che nella loro composizione. La catena α è costituita da 141 aminoacidi; le β , γ e δ ne hanno 146 ciascuna. Anche il tipo di aminoacidi è molto simile da una catena all'altra; qualora in una posizione analoga due catene presentino aminoacidi diversi, questi sono però generalmente di grandezza e di caratteristiche fisicochimiche simili.

La struttura terziaria di ciascuna delle quattro catene è

TAB. I. VARI TIPI DI EMOGLOBINE NORMALI

Nomenclatura	Formula	Tempo di comparsa	
		Periodo prenatale	Periodo postnatale
Hb Gower I	$\alpha_1 \epsilon_1$	dal 1° al 2° mese	—
Hb Gower II	$\alpha_1 \epsilon_2$	dal 2° al 3° mese	—
Hb F	$\alpha_2 \gamma_2$	dal 4° mese	scompare nei primi mesi
Hb A	$\alpha_2 \beta_2$	dal 6° mese	persiste allo stato adulto ove rappresenta il 98% di tutta l'Hb
Hb A ₂	$\alpha_2 \delta_2$	dall'8° mese	persiste allo stato adulto (presente in quantità del 2%)

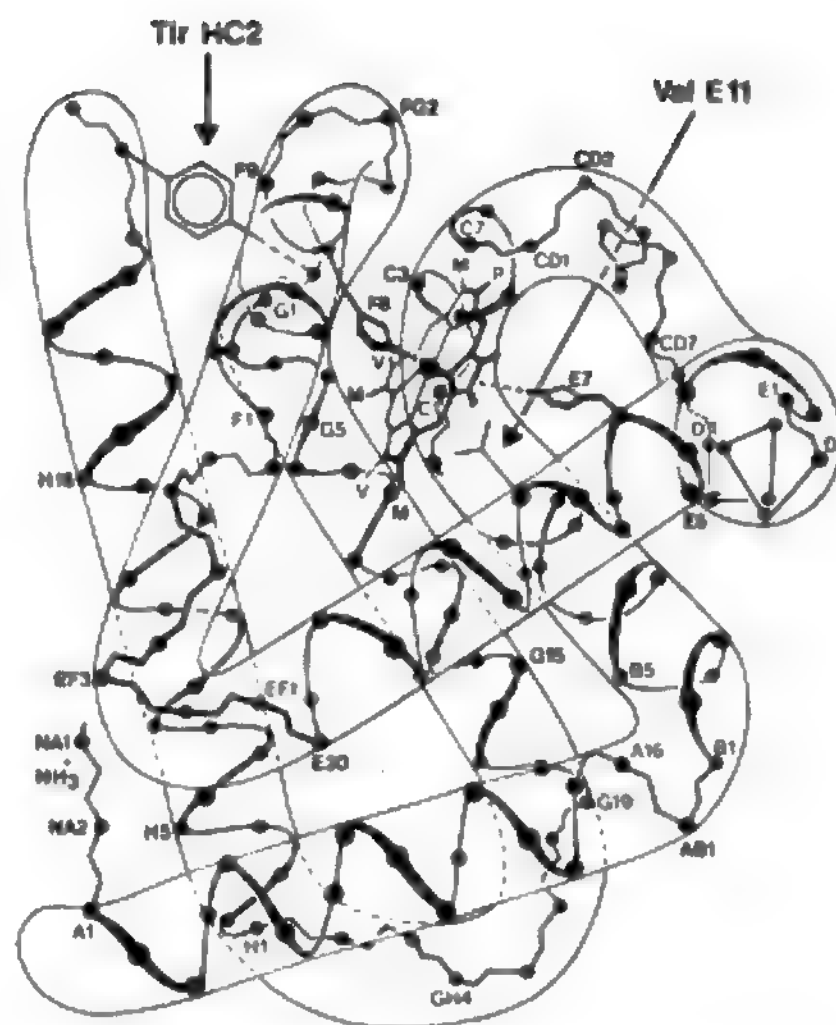


Fig. 1. Rappresentazione schematica della conformazione della catena della Hb. Notare i tratti della catena con struttura ad α -elica uniti da regioni non elicoidali. Le lettere dell'alfabeto indicano da A ad H i vari tratti ad α -elica. I tratti di unione non elicoidali sono indicati da doppie lettere, tipo AB, BC, etc. Tra le eliche F ed E è localizzato l'eme legato alle istidine cosiddette distale e prossimale. La struttura delle catene è sostanzialmente simile ad eccezione dell'inserimento o della delezione di qualche residuo. (Da Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, ridisegnata).

anch'essa molto simile. Le caratteristiche comuni a tutte sono le seguenti: esse sono costituite da una serie di segmenti polipeptidici con struttura ad « α -elica » (v. PROTEINE; STRUTTURISTICA), uniti tra loro da tratti polipeptidici non elicoidali e ripiegati l'uno rispetto all'altro in modo da formare un contenitore idoneo per il gruppo eme che risiede nel suo interno. Si tratta di 8 segmenti ad elica identificati ciascuno con una lettera dell'alfabeto da A ad H (fig. 1). Particolarmente importanti sono i tratti E ed F, i quali si trovano a più stretto contatto con l'eme: essi formano la porzione principale della cosiddetta « tasca dell'eme ».

Nella molecola dell'Hb le 4 catene polipeptidiche hanno l'una con l'altra rapporti abbastanza stretti. Per prendere l'esempio dell'HbA (2 catene α e 2 catene β), qualora si consideri una delle 2 catene α si nota che essa ha con le altre 3 catene i seguenti rapporti: a) pressoché nessun contatto con l'altra catena α ; b) un contatto molto stretto con una delle 2 catene β : questo tipo di rapporto viene chiamato « $\alpha_1 \beta_1$ »; c) un rapporto meno stretto con l'altra catena β : questo tipo di rapporto viene detto « $\alpha_1 \beta_2$ ». Una molecola emoglobinica può venire quindi immaginata come composta da due porzioni, ciascuna delle quali consiste di una catena α e di una catena β strettamente unite da un contatto di tipo $\alpha_1 \beta_1$. Ciascuna di queste due porzioni è in grado di modificare leggermente i suoi rapporti con l'altra: ciò che si verifica durante il processo di assunzione o cessione dell'ossigeno da parte dell'Hb.

Questi movimenti della molecola risultano essenziali al normale svolgimento della funzione di trasporto dell'ossigeno. Infatti, in alcune varianti emoglobiniche questi movimenti molecolari sono impediti: come vedremo, ne risulta una grave sintomatologia clinica.

Per quanto riguarda il ruolo funzionale, la sintesi e il catabolismo della molecola emoglobinica, v. EMOGLOBINE.

Controllo genetico delle emoglobine

Le catene polipeptidiche che costituiscono l'Hb, poiché hanno sequenze di aminoacidi diverse, sono prodotte ciascuna da un diverso *gene strutturale*.

Ciascun individuo ha perciò almeno un gene per le catene α , uno per le catene β , uno per le catene δ ; per quanto riguarda la catena γ sembra accertato che in ogni individuo coabitano due tipi di catene γ con struttura leggermente diversa: esistono catene γ aventi in posizione 136 l'aminoacido glicina e catene γ invece con l'aminoacido alanina; se ne deduce quindi che le catene γ vengono prodotte ad opera di due geni distinti, denominati γ^G e γ^A . È stata anche supposta l'esistenza di 2 geni per le catene α (Schroeder). Si ricorda qui per inciso che, essendo l'uomo un animale diploide, tutto il patrimonio genetico è in doppia dose: ciò significa che allorché si dice un gene si intende in realtà una coppia di geni alleli (v. GENETICA).

Sulla base di studi familiari e anche in rapporto ad evidenze molecolari (v. sotto: *Hb Lepore*) si è stabilito che i geni α e β sono localizzati lontani l'uno dall'altro (su cromosomi diversi o in zone non vicine dello stesso cromosoma) mentre i geni β , δ e γ sono strettamente associati (sono cioè molto vicini sullo stesso cromosoma). Sebbene i dati sinora in possesso siano ancora preliminari, si pensa che la disposizione di questi geni sul cromosoma sia nell'ordine γ^G , γ^A , δ , β .

Come si è accennato, la produzione di ciascuna catena è controllata da una coppia di geni alleli. Si ricorda che non sempre i due geni alleli sintetizzano lo stesso polipeptide: a causa di un fenomeno detto *mutazione* (v. GENETICA), è possibile che geni alleli sintetizzino polipeptidi in parte diversi. Qualora un individuo possieda due alleli identici, esso viene detto *omozigote*; se invece ha due alleli diversi è chiamato *eterozigote*. Per fare un esempio, un individuo può avere un allele β normale (il quale produce catene β normali) e sul cromosoma omologo un allele β mutato (il quale produce catene β alterate): egli è allora *eterozigote* per il gene β .

Quando gli effetti della presenza di un determinato allele si manifestano allorché questo sia allo stato eterozigote, l'allele viene detto *dominante*. Se invece l'effetto di un certo allele è riscontrabile solo quando esso si trova allo stato omozigote, l'allele viene detto *recessivo*.

Per quanto riguarda le e. da modificazioni strutturali delle catene emoglobiniche (delle quali ci si occupa nella presente esposizione), la loro capacità di causare una malattia è per alcune un carattere recessivo, per altre un carattere dominante. Ciò significa che alcune mutazioni emoglobiniche sono capaci di causare uno stato patologico anche se si trovano allo stato eterozigote, mentre altre causano una patologia rilevabile solo quando sono presenti allo stato omozigote. Questa distinzione tra dominanza e recessività è solo operativa; infatti, mentre dal punto di vista clinico le e. sono distinguibili in dominanti e recessive, dal punto di vista biochimico esse sono sempre «codominanti»: ciò significa che l'analisi biochimica dell'Hb di un individuo eterozigote per uno dei geni strutturali dell'Hb stessa, permette sempre di riconoscere i prodotti dei due alleli, il normale e il mutato.

Nomenclatura delle emoglobinopatie

La nomenclatura delle e. ha subito continui aggiornamenti causati dal perfezionarsi, in questi ultimi anni, delle tecniche di studio delle proteine e dal sempre crescente

numero di Hb patologiche scoperte. In un primo tempo, quando le Hb patologiche venivano diagnosticate solo in base alla diversa mobilità elettroforetica (v. ELETTROFORESI), le varie forme venivano indicate con diverse lettere dell'alfabeto, come ad es. HbS, HbC, HbE, etc. Rapidamente però, causa il notevole numero di varianti pubblicate, ci si rese conto che il criterio «mobilità elettroforetica» non era più sufficiente; emoglobine patologiche con differenti sostituzioni aminoacidiche possono presentare identica mobilità elettroforetica: è il caso ad es. delle cosiddette Hb «G» e delle Hb «D» per le quali oggi si conoscono ben nove varianti. Un'ulteriore confusione alla nomenclatura basata sulle lettere dell'alfabeto è derivata dall'osservazione che e. con diverse sostituzioni aminoacidiche possono presentare la stessa sintomatologia clinica. È il caso ad es. delle varie *metemoglobinemie* (HbM) nelle quali, come vedremo, il Fe dell'eme è presente sotto forma ferrica (Fe^{3+}).

Per superare questa difficoltà è entrato nell'uso indicare, accanto alla lettera dell'alfabeto, anche la località geografica in cui l'Hb patologica è stata per la prima volta identificata, come ad es. HbG San José, HbG Philadelphia, etc.

Negli ultimi anni, con il perfezionarsi delle tecniche di studio della struttura primaria delle proteine, anche questo tipo di nomenclatura è stato superato. Oggi varie e. vengono indicate con una sigla che indica esattamente la catena polipeptidica interessata dalla mutazione e anche il tipo di sostituzione aminoacidica. Ad es., la HbS viene indicata con la sigla Hb $\alpha_1^S \beta_1^S$ 6 Glu \rightarrow Val. Questo significa che la catena α nell'HbS è normale e identica quindi alla catena dell'HbA; nelle catene β invece il 6° aminoacido (la numerazione parte per definizione dall'aminoacido NH_2 -terminale), che nella HbA è l'ac. glutammico, nella HbS è sostituito dalla valina. Questa nomenclatura consente di indicare con facilità varianti emoglobiniche derivate da eventi mutazionali più complessi; è il caso ad es. della HbC_{Harlem}, indicata come HbC_{Harlem} $\alpha_1^S \beta_1^S$ 6 Glu \rightarrow Val 73 Asp \rightarrow Asn in cui ben due aminoacidi della catena β in posizione 6 e 73 sono sostituiti; o il caso della HbG_{Gun-Hill} indicata come HbG_{Gun-Hill} $\alpha_1^S \beta_1^S$ 93-97 *deletion* in cui nella catena β mancano per delezione 4 residui. La maggior parte delle e. sono oggi indicate con questo tipo di nomenclatura in quanto in quasi tutti i casi si conoscono con esattezza la sede e il tipo di sostituzione aminoacidica.

Classificazione delle emoglobinopatie

Esistono diversi criteri di classificazione delle e.; la scelta di una classificazione rispetto ad un'altra dipende dal punto di vista e dal tipo di informazione che si intende mettere in rilievo.

Una classificazione, cosiddetta *molecolare*, è quella in cui tutte le varianti sinora descritte vengono suddivise in due gruppi a seconda che la mutazione interessi la catena α o la catena β ; nell'ambito di ciascun gruppo sono poi elencate le varie e. con riferimento alla sede e al tipo di aminoacido sostituito. Questo tipo di classificazione fornisce un quadro d'insieme delle varie mutazioni a carico delle varie catene polipeptidiche ed è utile soprattutto agli studiosi di genetica molecolare interessati alla complessa problematica dei vari tipi di mutazioni e al loro significato in termini di sostituzioni nucleotidiche del codice genetico.

Un'altra classificazione, riportata nella tab. II, è quella che raggruppa le varie e. sulla base delle *modificazioni funzionali* della molecola emoglobinica e della sintomatologia clinica ad essa associata. L'importanza della singola mutazione viene in questo tipo di classificazione interpre-

TAB. II. EMOGLOBINOPATIE CON ANOMALIE STRUTTURALI DELLE CATENE POLIPEPTIDICHE

- A. E. associate con una sintomatologia clinica
1. E. con reazione eme-ossigeno normale
 - a) Hb S, C, D, E
 - b) Hb instabili
 - c) Hb Lepore e anti-Lepore
 2. E. con reazione eme-ossigeno alterata
 - a) con diminuita affinità per l'ossigeno
 - b) con aumentata affinità per l'ossigeno
- B. E. non associate ad alcuna sintomatologia clinica.

tata non solo sulla base del tipo di aminoacido sostituito (idrofobo con idrofilo, o acido con basico), ma anche sulla base della posizione nella molecola interessata dalla sostituzione. Risultano in questa maniera classificate negli stessi gruppi mutazioni nelle regioni critiche della molecola; quelle regioni cioè da cui dipende lo svolgimento di determinate funzioni; ad es. le aree di contatto tra le catene polipeptidiche del tetramero, le regioni in vicinanza dell'eme e alcuni tratti interni essenziali al mantenimento dell'intera conformazione della molecola.

Nella presente classificazione le modificazioni strutturali delle catene polipeptidiche dell'Hb vengono suddivise in due gruppi:

A, quelle associate con una sintomatologia clinica più o meno evidente;

B, quelle non accompagnate da alterazioni funzionali della molecola e quindi prive di effetti patologici collaterali.

Nell'ambito del primo gruppo si distinguono due categorie:

A1, le alterazioni strutturali che causano fenomeni di aggregazione e instabilità della molecola;

A2, le alterazioni strutturali in cui il principale disturbo funzionale è a carico del processo di captazione e cessione dell'ossigeno; queste ultime a loro volta si distinguono in due gruppi « seconda che la molecola alterata presenti un'aumentata o diminuita affinità per l'ossigeno.

Il gruppo B è rappresentato dalle cosiddette e. « innocenti » in cui la sostituzione aminoacidica interessa una regione della molecola non coinvolta direttamente nello svolgimento di una precisa funzione e quindi non associate ad alcuna sintomatologia clinica.

Queste e. vengono scoperte occasionalmente durante il corso di indagini effettuate su un gran numero di soggetti. Nei casi sinora pubblicati l'anomalia si è sempre presentata allo stato eterozigote; data la rarità di queste forme non sono ancora stati identificati casi in cui l'anomalia è presente allo stato omozigote e non è quindi possibile escludere che in queste condizioni non si manifestino sintomatologie patologiche.

Certamente l'elenco delle varianti emoglobiniche « innocenti » è lungi dall'essere completo. Questo è dovuto al fatto che l'analisi elettroforetica dell'Hb (che rappresenta in genere l'esame usato negli *screenings* della popolazione) consente di mettere in evidenza solo quelle varianti nelle quali la sostituzione aminoacidica causa una modificazione di carica della molecola e quindi una sua diversa mobilità elettroforetica. Se ad es. si prendono in considerazione tutte le possibili mutazioni a carico delle 438 basi che codificano per i 146 aminoacidi della catena β dell'Hb, si conclude che solo il 30% delle mutazioni (che determinano una sostituzione aminoacidica) sarebbero teoricamente tali da causare un cambiamento di carica della molecola e

perciò evidenziabili in elettroforesi. Il perfezionamento di sistemi che consentono l'analisi automatica della struttura primaria delle proteine potrà certamente contribuire in un prossimo futuro ad ampliare l'elenco di tutte le varianti emoglobiniche.

Tecniche per lo studio delle emoglobinopatie

Le tecniche oggi a disposizione per l'analisi delle e. sono numerose: alcune sono di semplice esecuzione e rientrano nei cosiddetti esami di routine; altre invece esigono apparecchiature complicate e competenze specifiche.

Tra le tecniche di routine risultano importanti l'esame emocromocitometrico completo, lo studio morfologico della serie rossa, il test della falcemizzazione con sostanze riducenti, l'eluzione acida per la colorazione delle emazie contenenti Hb F, la ricerca dei corpi di Heinz, la resistenza osmotica degli eritrociti. L'insieme di questi dati risulta a volte già sufficiente per orientare la diagnosi verso determinate e.

A questi esami va associato lo studio qualitativo e quantitativo dell'Hb, isolata dai globuli rossi mediante soluzioni ipotoniche.

Per l'analisi qualitativa la tecnica di elezione è l'elettroforesi su acetato di cellulosa o su gel di amido (V. ELETTROFORESI). È possibile in questo modo evidenziare la presenza delle varie Hb normali (Hb A, A₂, F) e di eventuali Hb a migrazione anomala. Avendo a disposizione campioni standard di Hb normali e di Hb patologiche, e paragonando la loro migrazione elettroforetica con quella del campione in esame, si è spesso in grado di identificare numerose varianti emoglobiniche.

L'analisi quantitativa delle varie Hb può venire effettuata sia mediante elettroforesi preparativa su blocco di amido, sia mediante cromatografia su resine a scambio ionico. In questa maniera è possibile isolare e purificare dal campione in esame quantità sufficienti di materiale sul quale eseguire indagini più accurate. Sull'Hb isolata è possibile eseguire altri esami di routine quali ad es. la ricerca dell'Hb F mediante denaturazione alcalina, il test di denaturazione a varie temperature e l'esame spettrofotometrico che consente facilmente d'identificare la presenza di metemoglobinemie.

Quando ci si trova di fronte ad una nuova variante strutturale è necessario identificare il tipo e la sede della sostituzione aminoacidica. Questo comporta in un primo tempo la purificazione e l'isolamento dell'Hb in esame, la separazione della catena α e della catena β su resine a scambio ionico e successivamente, sulla catena polipeptidica in esame, lo studio della sua sequenza primaria. Questo tipo di analisi viene effettuato in stadi successivi. In un primo tempo si frammenta la catena polipeptidica isolata in peptidi mediante trattamento con enzimi proteolitici; segue l'identificazione e la separazione (mediante cromatografia-elettroforesi su carta [*fingerprinting*] o cromatografia su resine a scambio ionico) dei peptidi nei quali si ritiene vi siano sostituzioni aminoacidiche; mediante tecniche oggi in parte automatizzate, si determina la sequenza dei vari aminoacidi. La sequenza ottenuta, paragonata alla sequenza nota del tratto della catena normale, consente di identificare il tipo e la sede dell'anomalia strutturale.

È attraverso questo lungo e spesso difficile studio che sono state identificate tutte le varianti emoglobiniche sinora note.

Emoglobine associate con una sintomatologia clinica

Emoglobina S— anemia falciforme o drepanocitica

1. *Definizione e cenni storici.* — L'anemia drepanocitica è un'anemia emolitica cronica che si riscontra con frequenza diversa nelle varie razze, più frequentemente nella razza negra. Clinicamente è caratterizzata da anemia, dolori alle articolazioni, ulcere agli arti inferiori e crisi dolorose. Il nome della malattia deriva dalla forma caratteristica dei globuli rossi i quali si presentano con aspetto semilunato o « a falce » (gr. *drèpanos* 'falce').

Già nel 1927 l'esame microscopico del sangue di individui malati dimostrò che la trasformazione *in vitro* in senso falcemico delle emazie si verifica quando la pressione parziale di ossigeno si abbassa sotto i 45 mmHg; nel

1949 fu dimostrato che la mobilità elettroforetica della Hb dei falcemici (denominata HbS) è diversa dall'HbA: ciò indicava che l'Hb di questi pazienti ha una struttura diversa da quella normale. Intanto, analizzando famiglie di pazienti si era dimostrato che la falcemia è un carattere ereditario monofattoriale; i portatori del carattere allo stato eterozigote sono clinicamente normali ma individuabili attraverso un'analisi della loro Hb; i portatori del carattere allo stato omozigote sono malati.

Nel 1957, usando la tecnica del *fingerprinting*, Ingram scoperse l'esatto difetto biochimico che sta alla base della malattia: si tratta della sostituzione di un aminoacido della catena β : il sesto aminoacido della catena β , che nell'Hb normale è l'ac. glutammico, nell'Hb dei falcemici è invece la valina. Questa scoperta costituì una pietra miliare nella genetica medica perché permise, per la prima volta, d'identificare l'esatta base molecolare di una malattia ereditaria, aprendo così il campo ad una nuova forma di patologia, la *patologia molecolare*.

2. *Etiologia e patogenesi*. - Un fatto importante per la ricostruzione della probabile catena di eventi che porta alla formazione di un globulo rosso falcemico è l'osservazione che l'Hb ossigenata ha una conformazione diversa da quella dell'Hb deossigenata o ridotta negli individui normali. Un'altra osservazione è che la falcemizzazione si osserva solamente quando l'Hb si trova allo stato ridotto. Si deve allora postulare una caratteristica strutturale propria dell'Hb ridotta che permette il fenomeno della falcemizzazione. In cosa consiste questo fenomeno? L'osservazione al microscopio elettronico ha messo in evidenza che nell'eritrocita falciforme è visibile una struttura a filamenti rigidi, i quali essendo relativamente lunghi (1,15 μ) portano il globulo rosso ad assumere una forma allungata. Si è inoltre osservato che anche nel portatore eterozigote del gene falcemico tali strutture filamentose esistono, sebbene siano in media più corte. Queste osservazioni hanno fatto emettere l'ipotesi che la Hb S, quando si trova allo stato ridotto, presenti una conformazione che consente l'aggregazione o l'impilamento delle molecole emoglobiniche; nell'omozigote, nel quale la maggior parte della Hb è di tipo S, questo fenomeno coinvolge tutta la Hb presente nel globulo rosso; nell'eterozigote invece, ove una parte della Hb è di tipo S e l'altra è di tipo A, il fenomeno è meno evidente e conclamato. Questa aggregazione non si presenterebbe nelle molecole di Hb allo stato ossigenato in quanto la molecola, assumendo una conformazione diversa, non possiederebbe più quei legami che causano allo stato ridotto l'aggregazione delle catene polipeptidiche. Se questa ipotesi è vera: a) l'individuo omozigote ha su ciascuna molecola le caratteristiche che le permettono di aggregarsi ad una molecola vicina in presenza di una bassa tensione di ossigeno; si formeranno quindi lunghi aggregati di Hb; b) nell'individuo eterozigote non tutte le molecole di Hb avranno la capacità di legarsi ad altre molecole emoglobiniche contigue: ciò porterà alla formazione di modesti aggregati molecolari. Una rappresentazione schematica di questa ipotesi è data nella fig. 2.

Al difetto molecolare fondamentale si associano altre condizioni ambientali, che, unite ad esso, determinano la comparsa delle manifestazioni patologiche. Tra queste citiamo: a) *tensione di ossigeno*: come si è detto il fenomeno della falcemizzazione interviene quando la tensione parziale di ossigeno nel sangue è inferiore a 45 mmHg, condizione che si verifica generalmente nel sangue venoso. È da attendersi comunque che qualsiasi fattore ambientale che modifichi la pressione parziale di ossigeno possa influire sul grado di falcemizzazione; b) *pH*: anche il pH

esercita un'influenza: una maggiore falcemizzazione viene osservata in condizioni di acidosi. Questo fattore diventa particolarmente importante in distretti dell'organismo nei quali esistano condizioni di acidosi (midollare del rene, milza); c) *percentuale di Hb fetale (Hb F)*: nei soggetti omozigoti falcemici la maggior parte della Hb è di tipo S, che costituisce l'80-95% di tutta la Hb presente. È stata osservata una correlazione inversa tra percentuale di HbF e gravità dei sintomi clinici. In alcune condizioni genetiche, alla presenza di HbS si accompagna un'elevata percentuale di F. Questi soggetti, che sono generalmente eterozigoti sia per il gene falcemico che per certe forme talassemiche, mostrano un decorso clinico più benigno.

3. *Sintomatologia clinica*. - La sintomatologia clinica varia a seconda che si consideri il portatore eterozigote del gene falcemico oppure il soggetto omozigote.

I portatori eterozigoti generalmente non mostrano sintomi clinici rilevabili; talvolta è presente una modica ipostenuria o ematuria. Questi sintomi sono la conseguenza dell'ambiente proprio della regione midollare del rene in cui esiste una condizione di alta osmolarità che favorisce la falcemizzazione: ne consegue un infarimento delle papille con ematuria. In alcune condizioni soprattutto legate alla scarsa ossigenazione, come permanenza ad elevate altitudini, ipossia nel corso di anestesia, polmoniti gravi, possono riscontrarsi sintomi patologici negli eterozigoti.

Anche se i sintomi clinici non permettono sempre di rilevare la condizione di portatore eterozigote, questa è invece sempre riscontrabile in seguito ad esami di laboratorio. Fondamentali sono i seguenti:

a) allorché i globuli rossi vengono posti *in vitro* in presenza di agenti riducenti (metabisolfito di Na) essi mostrano chiaramente il fenomeno della falcemizzazione;

b) l'esame elettroforetico dell'Hb di individui eterozigoti permette di osservare come questa migri in due bande distinte: una porzione migra in maniera analoga a quella dell'Hb di individui sani, mentre l'altra porzione migra più lentamente, con una velocità che è uguale a quella mostrata dall'HbS (fig. 3).

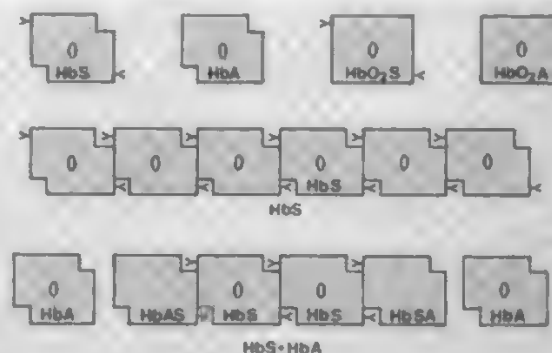


Fig. 2. Rappresentazione schematica dell'aggregazione lineare dell'Hb in falcemici. Nella prima fila in alto sono rappresentate da destra a sinistra: l'HbS ridotta, che ha due valine e due siti complementari alla valina; l'HbA ridotta, che ha i siti complementari alle valine, ma non possiede le valine stesse; l'HbS ossigenata che possiede le valine ma non i siti complementari; l'HbA ossigenata che non possiede né le valine né i siti complementari. La seconda fila mostra una serie di HbS ridotte aggregate fra loro tramite l'interazione tra le valine e i siti complementari. Nella terza fila viene illustrata la situazione che si presenta in un individuo eterozigote, in cui le catene di aggregati sono più brevi per la presenza di alcune molecole «bride» con una catena S e A. (Da Perutz e Lehmann, ridisegnata).

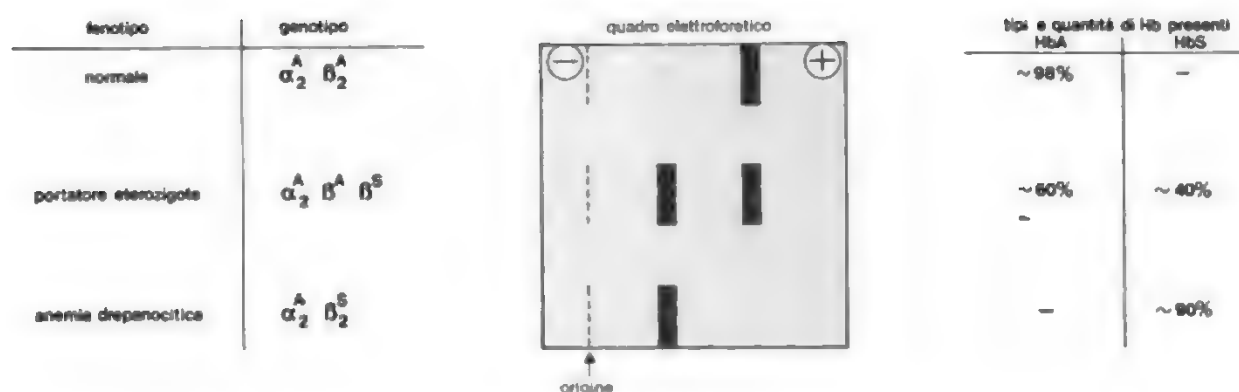


Fig. 3. Quadro elettroforetico della HbA e della HbS.

Uno dei reperti più costanti e utili per il riconoscimento degli eterozigoti è la diversa proporzione dei due tipi di Hb: la percentuale di HbS è in media del 40% della Hb totale, con valori che oscillano dal 25 al 45%. Le cause di questa diversa proporzione non sono ben conosciute. Sembra sia possibile escludere l'influenza di fattori ambientali, infatti:

1) la proporzione di HbA e HbS permane costante nello stesso individuo in campioni di sangue prelevati anche a distanza di tempo;

2) le varie proporzioni riscontrate sembrano indipendenti dall'età, dal sesso e dalla zona di provenienza dei soggetti in studio.

Sulla base di studi familiari è emersa invece l'ipotesi che la quantità di HbS prodotta sia determinata geneticamente: questa ipotesi deriva dall'osservazione che nell'ambito di gruppi familiari tutti i componenti della fratria che siano eterozigoti falcemici presentano pressoché la stessa proporzione di HbA e HbS, proporzione che rimane inalterata anche in successive generazioni.

Gli omozigoti falcemici presentano una serie di sintomi clinici variamente associati e sovente gravi. La sintomatologia s'inizia in genere nei primi anni di vita, ma a volte, per ragioni non ancora completamente chiarite, i primi sintomi compaiono nell'età adulta. Il decorso clinico è quello di un'anemia emolitica cronica con astenia e dolori articolari particolarmente localizzati alle estremità superiori e inferiori. I dolori, a insorgenza a volte acuta, possono anche essere toracici (con alterazioni elettrocardiografiche) o addominali (simulanti talvolta ulcere perforate, occlusioni intestinali o altri sintomi da addome acuto). I pazienti mostrano generalmente uno scarso sviluppo corporeo, sovente con ritardo di sviluppo dei caratteri sessuali secondari. Si osserva con frequenza una cifosi dorsale alta e una lordosi lombare. Gli arti sono spesso sede di ulcerazioni croniche; queste sono situate abitualmente subito sopra le caviglie, possono essere uniche o multiple e sono spesso bilaterali. Il fegato è moderatamente aumentato di volume, più raramente vi è notevole epatomegalia. Mentre nei bambini è relativamente frequente la splenomegalia, questa è poco comune nei pazienti adulti; ciò è dovuto al fatto che per i ripetuti infarti splenici che seguono la trombosi dei vasi splenici la milza va incontro a una progressiva riduzione di volume e può diventare atrofica (autosplenectomia).

Gli esami di laboratorio, oltre ai segni generali delle anemie emolitiche, rivelano la caratteristica falcemizza-

zione delle emazie e la migrazione elettroforetica di tutta l'Hb nella zona propria dell'HbS (figg. 3 e 4). È presente un'anemia abitualmente di grado marcato con policromatofilia e reticolocitosi. I globuli bianchi sono spesso aumentati di numero con spostamento a sinistra della formula di Arneth. È frequente la presenza di iperbilirubinemia (soprattutto a carico della bilirubina indiretta) e aumento dell'urobilinogeno nelle urine. La fragilità osmotica è diminuita in alcuni casi in maniera marcata, al punto che le emazie non emolizzano neppure in acqua distillata. Le piastrine sono normali o poco aumentate. La fragilità meccanica, invece, è aumentata: ciò costituisce un fattore importante dell'emolisi che si osserva nell'anemia drepanocitica. L'esame microscopico del fegato dimostra che le cellule di Kupffer sono intasate da emazie falcemiche. Sembra perciò che una porzione abbondante (forse quella principale) delle cellule falcemiche venga distrutta dopo sequestro da parte di cellule reticoloendoteliali. Il midollo osseo mostra segni di iperplasia della serie rossa. Occasionalmente sono anche presenti elementi della serie megalo-blastica. La condizione omozigote falcemica conduce generalmente a morte in età giovanile. La morte interviene in seguito ad infezioni intercorrenti, insufficienza renale o cardiaca, trombosi o emorragie.

4. *Distribuzione geografica e selezione naturale.* — La falcemia presenta una distribuzione etnica, perciò anche geografica, caratteristica: è presente con varia frequenza in tutte le popolazioni di origine africana e particolarmente in quelle dell'Africa tropicale; colpite sono anche alcune popolazioni indiane e dell'area mediterranea (Sicilia, Grecia, Asia minore).

Come si è già detto la falcemia allo stato omozigote conduce a morte l'individuo in età giovanile, annullandone quindi del tutto o in gran parte la capacità riproduttiva. I geni per la falcemia tendono perciò a venire eliminati dalla popolazione. Malgrado questa eliminazione, vi sono popolazioni nelle quali il gene falcemico ha una frequenza elevata. Ciò significa che la perdita del gene attraverso la morte degli omozigoti è compensata da qualche meccanismo. Vi sono prove che tale meccanismo consiste in un *polimorfismo bilanciato*: statisticamente l'eterozigote sopravvive meglio (e produce un maggior numero di figli) rispetto ad entrambi gli omozigoti (non solo cioè l'omozigote falcemico ma anche l'omozigote normale) in determinate condizioni ambientali che provocano una forte pressione selettiva. In queste condizioni i geni mutati, favoriti dalla selezione, vengono eliminati con minore pro-

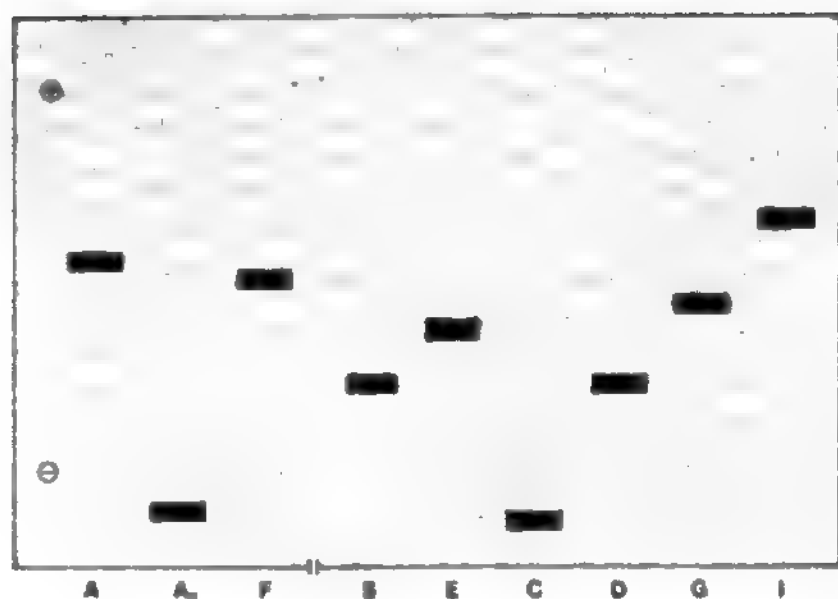


Fig. 4. Rappresentazione schematica della mobilità elettroforetica in gel di amido, a pH 8,6, tampone borato, delle Hb normali e di alcune Hb patologiche.

babilità e tendono a diffondersi nel corso delle generazioni sino a raggiungere quella frequenza che rappresenta l'equilibrio dinamico tra il vantaggio dell'eterozigote e la letalità dell'omozigote falcemico.

Questo fattore selettivo, che determina un vantaggio dei falcemici eterozigoti, sembra essere l'infezione malarica. Vi sono in proposito alcune linee di evidenza:

- a) la distribuzione geografica della malaria è simile a quella della falcemia;
- b) la sperimentazione diretta ha dimostrato che i falcemici eterozigoti contraggono la malattia meno di frequente che non individui normali;
- c) allorché si conta la densità di parassiti malarici nel sangue di individui malati risulta che i falcemici eterozigoti hanno in media un numero minore di parassiti che non i portatori di Hb normale;
- d) le infezioni malariche mortali, con interessamento del S.N.C., sono più frequenti in persone con Hb normale che non in falcemici eterozigoti.

L'anemia a cellule falciformi rappresenta l'esempio classico di malattia genetica causata da una *mutazione* più *puntiforme* (v. GENETICA) di un gene strutturale. Dopo la sua scoperta sono stati studiati numerosi altri esempi, anch'essi attribuibili a mutazioni dello stesso tipo (tab. II, col. 1417).

Di seguito sono trattati alcuni casi più tipici.

Emoglobina C

L'HbC è stata la seconda e scoperta in ordine di tempo. Essa ha una catena β in cui nella sesta posizione l'ac. glutammico è sostituito dalla lisina. È particolarmente frequente nell'Africa occidentale; con minore frequenza viene anche reperita tra la popolazione negra degli Stati Uniti, e con frequenza ancora minore, nell'Italia meridionale e insulare.

I portatori eterozigoti sono clinicamente sani. La loro condizione viene accertata mediante esami elettroforetici dell'Hb che mostra la presenza di due bande con diversa mobilità elettroforetica: una corrisponde all'HbA, l'altra (con migrazione elettroforetica più lenta) corrisponde alla HbC (fig. 4).

I portatori omozigoti di HbC mostrano clinicamente una modica anemia emolitica con splenomegalia e talvolta artralgie e dolori addominali. All'esame elettroforetico

si nota la mancanza di Hb normale: tutta l'Hb migra con la velocità dell'HbC. L'esame emocromocitometrico mostra anemia ipocromica di solito normocitica. Una caratteristica pressoché abituale è la presenza di numerose emazie a bersaglio e una discreta reticulocitosi. La resistenza osmotica è generalmente aumentata.

È interessante sottolineare, a questo punto, come la sostituzione dello stesso aminoacido con aminoacidi diversi possa causare una diversa sintomatologia clinica. Nella HbS e nell'HbC è sostituito lo stesso residuo in posizione 6 della catena β ; la sostituzione con valina nel caso della HbS causa il fenomeno dell'aggregazione molecolare dell'Hb, che in ultima analisi è la causa della grave sintomatologia clinica; nel caso dell'HbC la sostituzione dello stesso aminoacido con lisina, che non determina la formazione di aggregati, è invece associata con una sintomatologia clinica lieve.

Successivamente alla scoperta dell'HbC venne identificata una Hb abnorme che mostrava la stessa mobilità elettroforetica dell'HbC, ma si accompagnava ad una sintomatologia clinica diversa. Essa fu denominata HbC *Harlem*. La più importante differenza rispetto alla classica HbC è che in questa forma le emazie dei soggetti affetti presentano il fenomeno della falcemizzazione sia *in vivo* che *in vitro*. La sequenza aminoacidica della HbC *Harlem* ha permesso di appurare che la sua catena β differisce dalla catena β normale per ben due sostituzioni aminoacidiche: nella 6ª posizione l'ac. glutammico è sostituito dalla valina (analogamente a quanto si vede nell'HbS) e nella 73ª posizione l'ac. aspartico è sostituito dall'asparagina. La prima delle due sostituzioni dà conto del fenomeno della falcemizzazione, mentre la seconda (o l'associazione delle due) è responsabile della mobilità elettroforetica lenta, simile a quella dell'HbC.

L'evento mutazionale che ha dato origine al gene β^C *Harlem* con due mutazioni è ancora oggetto di discussione. È poco probabile che un singolo evento mutazionale abbia causato nello stesso tempo e negli stessi individui la sostituzione nucleotidica nella 6ª e nella 73ª tripletta del gene β . Più verosimile sembra l'ipotesi di una nuova mutazione che abbia colpito un soggetto già portatore del gene falcemico, probabilmente in una popolazione in cui la frequenza del gene β^S sia particolarmente elevata. Un'altra ipotesi, ancora più suggestiva, è stata avanzata in seguito alla scoperta, nel 1968, di una rara e., la Hb *Korle-Bu*; questa variante è caratterizzata dalla sostituzione dell'aminoacido 73 della catena β da ac. aspartico in asparagina. È stato ipotizzato che in regioni in cui gli alleli β^S e β *Korle-Bu* siano particolarmente frequenti, l'allele β^C *Harlem* potrebbe anche essere derivato da un evento di *crossing-over* intragenico avvenuto alla meiosi in un soggetto eterozigote $\beta^S \beta$ *Korle-Bu*.

Questo *crossing-over*, localizzabile in un punto tra la 6ª e la 73ª tripletta dei due alleli, darebbe origine ad un allele con una sostituzione nucleotidica sia in posizione 6 che 73 (l'allele β^C *Harlem* e un allele β normale). Al momento non ci sono dimostrazioni genetiche formali che consentano di accettare l'una o l'altra delle ipotesi avanzate.

Emoglobina S associata a emoglobina C o a talassemia

Nelle regioni in cui la frequenza delle diverse varianti emoglobiniche è particolarmente elevata non è raro il riscontro di individui eterozigoti con alleli β entrambi mutati. È il caso ad es. dei portatori eterozigoti sia del gene β^S sia del gene β^C (tipicamente, da un matrimonio tra un portatore eterozigote $\beta^A \beta^S$ e un eterozigote $\beta^A \beta^S$ nasceranno, con determinate probabilità, figli etero-

zigoti $\beta^s \beta^c$). Poiché le catene β di questi individui sono tutte o β^s o β^c , essi non possiedono HbA normale. All'esame elettroforetico l'Hb migra in due bande ben distinte: l'una con velocità di migrazione dell'HbS e l'altra, più lenta della prima, con velocità di migrazione dell'HbC. La sintomatologia clinica in questi individui è meno grave e meno fatale di quella dei falcemici omozigoti. A volte i primi segni clinici compaiono nel primo decennio di vita, a volte anche dopo.

L'esame di laboratorio, a parte il reperto caratteristico della elettroforesi, dimostra la presenza di una modica anemia con reticolocitosi; il trattamento delle emazie con agenti riducenti *in vitro* causa la comparsa delle classiche emazie falciformi.

Un'altra associazione relativamente frequente nell'area mediterranea è la cosiddetta *microdrepanocitosi*; da un punto di vista genetico si tratta di individui eterozigoti per il gene falcemico e il gene talassemico (v. TALASSEMIE). Si ricorda che la β -talassemia è una e. a carattere ereditario che consiste in una ridotta sintesi di grado più o meno elevato delle catene β per altro normali. Sebbene non si conosca esattamente il tipo di mutazione che determina la ridotta attività di sintesi del gene β , gli studi familiari hanno chiaramente dimostrato che il carattere β -talassemia si eredita come un carattere monofattoriale semplice e che lo si può considerare, per la genetica formale, come una variante genetica del gene β normale. Esistono quindi soggetti omozigoti β -talassemici (morbo di Cooley) e soggetti portatori eterozigoti. Nel nostro caso si tratta di individui eterozigoti sia per l'allele β -falcemico (che produce catene β^s caratteristiche dell'anemia drepanocitica), sia per l'allele β -talassemico (che sintetizza catene β normali in ridotta quantità). La sintomatologia clinica di questi soggetti non è molto evidente, a parte una modica anemia e frequente splenomegalia. L'esame dei globuli rossi mette in evidenza una leggera anemia con caratteri morfologici simili a quelli della talassemia; con agenti riducenti tutte le emazie presentano *in vitro* il fenomeno della falcemizzazione; le resistenze osmotiche eritrocitarie sono aumentate. L'elettroforesi dell'Hb è abbastanza caratteristica e suggerisce spesso la diagnosi; l'Hb migra in due bande distinte: una con migrazione dell'HbA e l'altra con migrazione dell'HbS. Il rapporto quantitativo tra le due Hb è diverso nei singoli soggetti (a seconda della funzionalità dell'allele β) ma in ogni caso predomina l'HbS, che può raggiungere valori anche dell'80%. A volte, nei casi in cui la capacità di sintesi del gene β^s è notevolmente ridotta, l'HbA può essere praticamente assente: in queste particolari condizioni, l'attività del gene β^s compensa e porta a valori normali i livelli dell'Hb.

Quando non attentamente studiati, questi soggetti possono essere diagnosticati erroneamente come omozigoti falcemici; la diagnosi differenziale è basata essenzialmente su:

a) l'assenza di una sintomatologia clinica molto grave;
b) l'esame elettroforetico dell'Hb, che dimostra quasi sempre tracce di HbA;

c) l'esame ematologico completo della famiglia, che dimostrerà che uno dei genitori è eterozigote per il gene talassemico, mentre l'altro lo è per il gene falcemico.

Da un matrimonio di questo tipo ci si attende che nascano il 25% di soggetti normali ($\beta^A \beta^A$), il 25% di soggetti eterozigoti falcemici ($\beta^A \beta^s$), il 25% di soggetti eterozigoti per la talassemia ($\beta^A \beta^T$), e il 25% di soggetti doppi eterozigoti falcemici-talassemici ($\beta^s \beta^T$).

Emoglobine D

Sotto il nome di HbD veniva compreso un gruppo di Hb con diverse sostituzioni aminoacidiche che presen-

tavano in comune la proprietà di migrare in elettroforesi a pH 8,6 nella stessa posizione elettroforetica della HbS (con la quale, in un primo tempo, sono state confuse) (fig. 4). Le più comuni sono la HbD Los Angeles, Punjab $\alpha_2 \beta_2$ 121 Glu \rightarrow Gln frequente soprattutto nelle regioni nord-occidentali dell'India. I soggetti eterozigoti portatori non presentano generalmente alcuna sintomatologia; i soggetti omozigoti sono molto rari e i casi sinora descritti presentano solo una leggera anemia con modesta splenomegalia. Altre forme di HbD sono ancora più rare; esse comprendono la HbD Bushman $\alpha_2 \beta_2$ 121 Gly \rightarrow Arg e la HbD Ibadan $\alpha_2 \beta_2$ 87 Thr \rightarrow Lys. Rientrano sotto il gruppo delle HbD anche mutazioni a carico della catena α : nella HbD St. Louis l'aminoacido 68 della catena α , che normalmente è l'asparagina, è sostituito dalla lisina.

Emoglobina E

Questo tipo di e. si riscontra con elevata frequenza nel Sud-est asiatico, ove in alcune regioni raggiunge frequenze particolarmente elevate. La mutazione interessa la catena β ove l'aminoacido glutammico in posizione 26 è sostituito dalla lisina. In elettroforesi a pH 8,6 presenta una migrazione intermedia tra quella della HbA e quella della HbC (fig. 4). I soggetti omozigoti presentano sintomi lievi con leggera anemia caratterizzata da microcitosi. I soggetti portatori eterozigoti sono asintomatici.

Emoglobinopatie associate con instabilità della molecola

Con il termine Hb *instabili* si classificano un gruppo di e. che presentano in comune la stessa patologia molecolare e la medesima sintomatologia clinica, sebbene abbiano sostituzioni aminoacidiche diverse. Questo deriva dal fatto che le diverse sostituzioni aminoacidiche nelle Hb instabili vengono ad interessare i residui in vicinanza dell'eme i quali, come abbiamo già accennato all'inizio, fanno parte di una regione interna della molecola particolarmente vulnerabile. Questa regione o *tasca dell'eme* è tappezzata da residui idrofobi e non-polari, sia della catena α che della catena β , che conferiscono alla regione un ambiente molecolare idoneo a proteggere il ferro dall'ossidazione (quando il ferro dell'eme è allo stato ferrico non è in grado di legare l'ossigeno). Qualsiasi sostituzione aminoacidica in questa regione causa profonde alterazioni strutturali e funzionali della molecola. Alcune di esse, ad es. la sostituzione di un aminoacido idrofobo con uno idrofilo, sarebbero addirittura incompatibili con una molecola emoglobinica funzionale; infatti non sono note e. di questo tipo. Le uniche e. conosciute a carico degli aminoacidi della tasca dell'eme sono quelle in cui un residuo idrofobo è sostituito da un'altro anch'esso idrofobo; anche in queste condizioni, però, la molecola dell'Hb può risultare profondamente alterata nelle sue proprietà strutturali e funzionali.

Le Hb instabili presentano dunque in comune le seguenti caratteristiche:

a) la sostituzione aminoacidica interessa uno dei residui della tasca dell'eme;

b) la molecola dell'Hb, causa la sua instabilità strutturale, spesso precipita nell'interno del globulo rosso ove è visibile con opportune colorazioni sotto forma di piccoli aggregati (corpi di Heinz);

c) spesso il gruppo eme si distacca dalla catena polipeptidica alterata e dopo degradazione compare nelle urine sotto forma di composti dipirrolici;

d) il ferro è frequentemente ossidato allo stato ferrico con comparsa di metemoglobina;

e) l'Hb isolata va incontro a denaturazione *in vitro* dopo incubazione a temperatura di 45-50 °C (temperature che

TAB. III. ELENCO DELLE PRINCIPALI EMOGLOBINE INSTABILI

1. Da sostituzioni nella catena α

Denominazione	Sost. aminoacidica
Hb Torino	43 Phe \rightarrow Val
Hb Bibba	136 Leu \rightarrow Pro
Hb Columbia	47 Asp \rightarrow Gly

2. Da sostituzioni nella catena β

Denominazione	Sost. aminoacidica
Hb Zürich	63 His \rightarrow Arg
Hb Köln	98 Val \rightarrow Met
Hb Seattle	76 Ala \rightarrow Glu
Hb Genova	28 Leu \rightarrow Pro
Hb Freiburg	23 Val \rightarrow O (delezione)
Hb Gun Hill	91-97 \rightarrow O (delezione)
Hb Wien	130 Tyr \rightarrow Asp

normalmente non inducono la denaturazione della proteina);

f) quando la mutazione interessa la catena β si riscontrano nel globulo rosso catene α isolate che possono essere messe in evidenza in elettroforesi in gel di amido;

g) gli individui affetti presentano un'anemia emolitica cronica che può aggravarsi nel corso di infezioni o in seguito a somministrazione di farmaci.

Entro questo gruppo si distinguono Hb instabili da mutazioni della catena α e della catena β (tab. III).

Gli individui affetti sono in genere eterozigoti e quindi, sotto questo punto di vista, questo tipo di e. va considerato come dominante. Non si conoscono soggetti omozigoti: probabilmente questa condizione è incompatibile con la vita.

La sintomatologia clinica è quella di un'anemia emolitica cronica con episodi emolitici acuti spesso associati alla somministrazione di farmaci contenenti sulfonamide. È presente metemoglobinemia; le urine sono pigmentate, causa la presenza di composti dipirrollici.

I reperti di laboratorio sono quelli di un'anemia con anisopoichilocitosi. I globuli rossi, soprattutto nei soggetti sottoposti a splenectomia, presentano, dopo colorazione, caratteristiche inclusioni di Heinz. L'Hb isolata, dopo incubazione a 50 °C, viene rapidamente denaturata; la ricerca della metemoglobina risulta spesso positiva. La migrazione elettroforetica di queste Hb è generalmente identica a quella dell'HbA. Questo deriva dal fatto che, come già detto, i normali residui in queste varianti sono sostituiti da aminoacidi non-polari che non alterano la carica elettrica della proteina. Questo dà conto delle difficoltà che spesso s'incontrano nell'isolare e nell'identificare questo tipo di Hb. Esistono però delle eccezioni. La Hb Köln, nella quale una valina è sostituita da una metionina, presenta una mobilità elettroforetica diversa dalla HbA; in questo caso si pensa che il tipo di sostituzione aminoacidica, che di per sé non comporterebbe un cambiamento di carica della molecola, induce tuttavia riarrangiamenti nella conformazione dell'intera molecola con modificazioni nelle cariche di altri residui aminoacidici.

La prognosi dei pazienti è in generale discreta; buoni risultati si ottengono con la splenectomia, che riduce notevolmente l'entità dell'emolisi. Da un punto di vista preventivo è importante evitare la somministrazione di farmaci che contengono sulfonamide.

Emoglobine Lepore ed emoglobine anti-Lepore

Questo raro tipo di e. è caratterizzato dalla presenza nei globuli rossi di molecole emoglobiniche formate da due

catene α normali, mentre le due catene β sono costituite da due catene polipeptidiche che presentano caratteristiche strutturali del tutto particolari. Nelle Hb Lepore (la denominazione Lepore deriva dal nome della famiglia in cui per la prima volta è stata segnalata questa variante) queste catene polipeptidiche sono formate da 146 aminoacidi (numero identico agli aminoacidi presenti nelle catene β normali) e presentano una sequenza primaria che nella parte NH₂-terminale è identica alla corrispondente sequenza della catena δ normale, mentre nella rimanente parte la sequenza corrisponde a quella COOH terminale della catena β normale. Chiameremo questo tipo di catene ibride *catene Lepore* o $\delta\beta$.

Nelle Hb anti-Lepore queste catene sono anch'esse formate da 146 aminoacidi, ma in questo caso la sequenza di aminoacidi della porzione iniziale è identica alla β normale e la porzione finale alla δ normale. Sono le cosiddette catene *anti-Lepore* o catene $\beta\delta$.

Si conoscono numerosi esempi di Hb Lepore e Hb anti-Lepore (fig. 5). Tutte sono formate da due catene ibride o $\delta\beta$ o $\beta\delta$; la distinzione risiede nella diversa lunghezza del tratto δ e del relativo tratto β che esse posseggono.

Nella Hb Lepore Boston, ad es., il primo caso studiato, la catena $\delta\beta$ è identica alla sequenza di δ sino all'87° aminoacido, mentre dalla posizione 87 sino alla 146 essa è identica alla sequenza di β ; nel caso della Hb Lepore Hollandia l'identità della catena $\delta\beta$ con la δ interessa la prima porzione sino al 22° aminoacido e segue poi sino al 146° con la sequenza tipo β .

Anche le due Hb anti-Lepore sinora identificate sono diverse: mentre nella Hb anti-Lepore Miyada la sequenza iniziale è di tipo β fino al 12° aminoacido, nella Hb anti-Lepore Nitelic la sequenza di tipo β si estende sino al 22° aminoacido, continuando poi sino al 146 con la sequenza di tipo δ . Nella fig. 5 sono rappresentate schematicamente le catene tipo Lepore e anti-Lepore sinora identificate.

Come spiegare la sintesi di queste catene ibride? L'ipotesi condivisa dalla maggior parte degli AA., è che esse siano il prodotto di geni $\delta\beta$ o $\beta\delta$ originati da un processo di *crossing-over* diseguale intervenuto durante la meiosi e illustrato schematicamente nella fig. 6. Alla meiosi, al momento dell'appaiamento dei cromosomi omologhi, si verifica uno slittamento di uno dei due cromosomi sull'altro in maniera che il gene β di un cromosoma, invece di es-

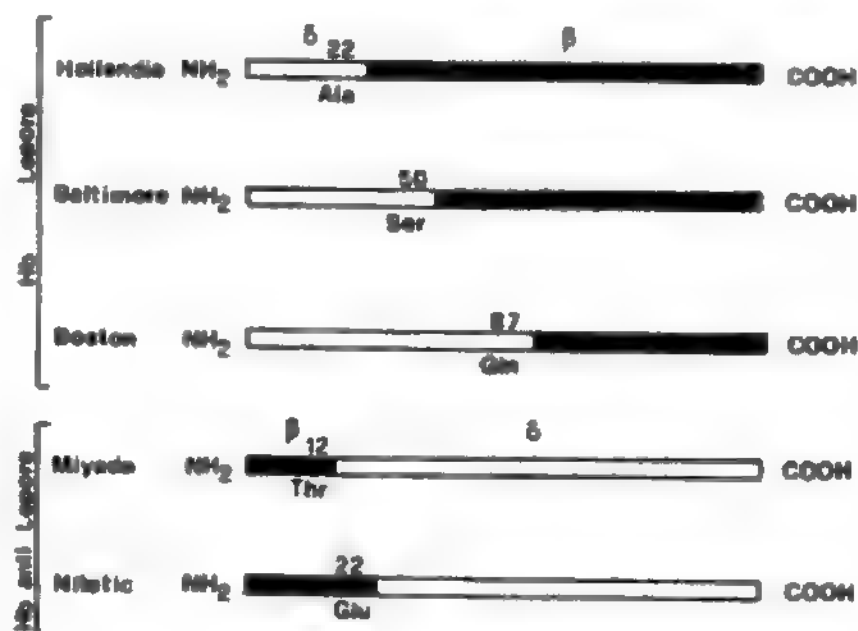


Fig. 5. Rappresentazione schematica della struttura primaria delle varie Hb Lepore ed anti-Lepore sinora descritte.

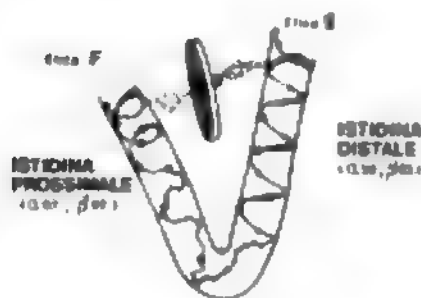


Fig. 7. Schema di un tratto di una catena polipeptidica della Hb comprendente le eliche F ed E (« tasca dell'eme»). Al centro, l'eme con i suoi legami con le istidine distale e prossimale.

Questi sono essenzialmente quattro istidine, le cosiddette istidine distali e prossimali, in posizione 58 e 87 e in posizione 63 e 92 della catena α e della catena β . In condizioni normali l'atomo di ferro dell'eme è legato mediante valenze di coordinazione ai residui di istidina α^{87} e β^{92} (istidine prossimali); esso è legato anche alle due istidine α^{63} e β^{98} (istidine distali), mediante una molecola di ossigeno nell'Hb ossigenata o mediante una molecola d'acqua nell'Hb ridotta.

Le più frequenti mutazioni riscontrate in queste istidine sono sostituzioni con tirosine; queste provocano una modificazione irreversibile dell'atomo di ferro dallo stato ferroso al ferrico. Nella Hb Boston ad es., l'istidina α^{58} è sostituita dall'aminoacido tirosina. In queste condizioni, quando l'atomo di ferro è allo stato ferroso la molecola è ancora normale; quando però il ferro viene ossidato a ferrico (cosa che accade ripetutamente in condizioni fisiologiche), quest'ultimo reagisce con l'idrossile OH libero della tirosina formando un composto stabile nel quale il ferro è irreversibilmente fissato allo stato ferrico. In queste condizioni le due catene della molecola non sono in grado di captare e trasportare l'ossigeno. Le altre Hb M sono da ricondurre allo stesso meccanismo patogenetico; anche in queste la tirosina viene a sostituire le istidine in posizione α^{87} nell'HbM Iwate, in posizione β^{92} nell'HbM Saskatoon e in posizione β^{98} nell'HbM Hyde Park. Non sempre però l'HbM è dovuta a sostituzione di queste istidine soltanto. Nell'HbM Milwaukee l'aminoacido interessato dalla mutazione è la valina in posizione β^{97} che viene sostituita dall'ac. glutammico. La metemoglobina in questa mutazione si forma in quanto l'aminoacido β^{97} , nella sua posizione spaziale, sebbene non direttamente interessato in legami chimici con il ferro, si trova molto vicino al gruppo eme. Quando la valina viene sostituita dall'ac. glutammico, il ferro può reagire con il gruppo carbossilico COO⁻ di quest'ultimo formando un composto stabile con il ferro allo stato ferrico, analogamente a quanto visto nel caso della sostituzione delle istidine con la tirosina.

I pazienti sono tutti portatori eterozigoti del carattere: queste mutazioni sono quindi dominanti. Il sintomo principale è la cianosi; nei casi di mutazione a carico della catena α la cianosi è presente alla nascita; quando è interessata la catena β la cianosi può comparire anche settimane dopo la nascita. Questa diversa insorgenza della sintomatologia è dovuta al fatto che la catena α è comune a tutti i vari tipi di Hb, mentre la catena β è presente solo nell'HbA.

La diagnosi di laboratorio si basa sul caratteristico spettro di assorbimento che le metemoglobinemie patologiche presentano rispetto alla metaHbA. La metaHbA ha uno spettro di assorbimento con un picco a 630 m μ e una depressione a 600 m μ ; le HbM patologiche presentano invece un picco a 600 m μ . L'altezza del picco e la sua esatta posizione variano a seconda del tipo di Hb patologica; questo probabilmente dipende dalle diverse modificazioni strutturali che la molecola subisce a seconda

del diverso tipo di aminoacido sostituito. In elettroforesi è generalmente difficile separare le HbM patologiche dalla Hb normale; la separazione diviene possibile quando la HbM viene trattata con opportuni reagenti e trasformata in cianometemoglobina. Accanto a questi reperti le HbM presentano, a volte, fenomeni di instabilità molecolare e alterazioni della curva di dissociazione dell'ossigeno.

Il problema più rilevante consiste nel distinguere le metemoglobine dovute a mutazione della globina da quelle attribuibili a deficit enzimatici. Le HbM di quest'ultimo tipo, a differenza di quelle dovute ad anomalie della molecola emoglobinica, sono trasmesse come caratteri recessivi e inoltre rispondono molto bene al trattamento con agenti riducenti quali l'ac. ascorbico e il blu di metilene. L'esame che elimina ogni dubbio è la ricerca, mediante test enzimatici *in vitro*, della presenza degli enzimi NADH-diaforasi e NADH-metemoglobina reductasi.

La presenza di cianosi alla nascita o nelle prime settimane di vita può essere causata anche da altre e. diverse dalle Hb di tipo M. Esistono infatti altre e. molto rare, in cui la sostituzione aminoacidica causa come effetto principale una diminuita affinità per l'ossigeno. È il caso della Hb Kansas in cui l'asparagina in posizione 102 della catena β è sostituita dalla treonina. La posizione di questo residuo è in una regione molecolare in cui la catena polipeptidica β viene a contatto con la catena α . Il risultato di questa sostituzione è quello di una diminuita affinità per l'ossigeno: la molecola emoglobinica non capta, a livello polmonare, una quantità di ossigeno sufficiente per far fronte ai bisogni dei tessuti. I pochi casi descritti presentano cianosi alla nascita e sono, da un punto di vista genetico, eterozigoti portatori della mutazione.

Emoglobinopatie con aumentata affinità per l'ossigeno

Questo gruppo di e. ha in comune la proprietà di presentare un'aumentata affinità per l'ossigeno. La molecola dell'Hb in questi casi si satura di ossigeno a livello polmonare ma non lo cede, o lo cede in scarsa quantità, a livello dei tessuti. Ne risulta un'ipossia relativa tissutale; per ovviare a questo difetto l'organismo tende a produrre un maggior numero di globuli rossi (*policitemia*); si ha allora quella che è detta *policitemia compensatoria*.

Le mutazioni in questo gruppo colpiscono residui localizzati nelle regioni di contatto tra le catene α_1 e β_2 e tra le due catene β (tab. IV). La conseguenza molecolare di queste sostituzioni è che vengono ad essere ostacolate quelle modificazioni strutturali che la normale Hb subisce nel passaggio dallo stato ossigenato allo stato ridotto; ne risultano alterate sia la cooperazione funzionale tra le varie subunità, sia l'effetto Bohr, sia infine l'affinità per l'ossigeno.

I pazienti affetti sono in generale eterozigoti: quindi,

TAB. IV. ELENCO DELLE EMOGLOBINOPATIE CON AUMENTATA AFFINITÀ PER L'OSSIGENO

1. Da sostituzioni nella catena α

Denominazione	Sost. aminoacidica
Hb J Cape Town	92 Arg → Gen
Hb Chesapeake	92 Arg → Leu

2. Da sostituzioni nella catena β

Denominazione	Sost. aminoacidica
Hb Yakima	99 Asp → Lys
Hb Kempsey	99 Asp → Asn
Hb Hiroshima	143 His → Asp
Hb Bethesda	145 Tyr → His

sotto questo aspetto, questo tipo di mutazioni è dominante. La sintomatologia clinica è quella di uno stato pletorico con soffusioni emorragiche alle congiuntive. A parte complicanze secondarie causate dalla policitemia (infarto miocardico o emorragie), la maggior parte dei pazienti non presenta segni clinici particolari.

Gli esami di laboratorio rilevano la policitemia, livelli di Hb che superano spesso i 20 g% ■ valori di ematocrito di 50-60%. L'elettroforesi spesso dimostra la presenza di una banda in posizione anomala. La curva di dissociazione dell'ossigeno è chiaramente anomala: la normale curva sigmoide è sostituita da una di tipo iperbolico simile a quella della mioglobina. Questo risultato suggerisce che in queste e. è assente quell'effetto di cooperazione funzionale tra le varie subunità che modifica la velocità di assunzione dell'ossigeno.

In termini molecolari, l'Hb così alterata somiglia, dal punto di vista funzionale, alla molecola della mioglobina, avendo perso completamente quei vantaggi funzionali che le derivano dall'essere una molecola polimerica. In queste e. l'effetto Bohr (diminuita affinità per l'ossigeno ■ pH acidi) ■ generalmente normale; questa residua proprietà controbilancia l'aumentata affinità della molecola e assicura la cessione nei tessuti di una certa quantità, anche se ridotta, di ossigeno.

La prognosi di questi pazienti è generalmente buona, a parte complicanze emorragiche. L'aumentata affinità per l'ossigeno diventa un deficit particolarmente grave nel caso di gravidanze in donne eterozigoti. In queste condizioni gli scambi di ossigeno a livello placentare, necessari per la normale ossigenazione fetale, sono notevolmente compromessi con frequenti casi di aborto spontaneo.

V. anche: ANEMIE (I, 1810); EMOGLOBINE; EMOGLOBINURIA; METEMOGLOBINA; TALASSEMIE.

Bibliografia

- Comings D. E., in Williams W., Beutler E. eds. *et al.*, *Hematology*, 1972, McGraw-Hill, New York.
 Harris H., *The Principles of Human Biochemical Genetics*, 1970, North-Holland, Amsterdam.
 Ingram V. M., *Nature*, 1957, **180**, 326.
 Lehmann H., Carrell R. W., *Brit. Med. Bull.*, 1969, **25**, 14.
 Lehmann H., Huntsman R. G., *Man's Hemoglobins*, 1966, North-Holland, Amsterdam.
 Neel J. V., *Science*, 1949, **110**, 64.
 Pauling L., Itano H. A. *et al.*, *Science*, 1949, **110**, 543.
 Perutz M. F., Lehmann H., *Nature*, 1968, **219**, 902.

ANGELO CARBONARA E EMILIO SERGIO CURTONI

EMOGLOBINURIA

F. *hémoglobinurie*. - I. *hemoglobinuria*. - T. *Hämoglobinurie*. - S. *hemoglobinuria*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 1434). - Catabolismo dell'Hb e sua eliminazione urinaria (col. 1434). - Il danno renale da emoglobinuria (col. 1435). - Classificazione delle emoglobinurie (col. 1436). - Sintomatologia comune alle diverse forme di emoglobinuria (col. 1437). - Esami di laboratorio (col. 1437). - Emoglobinuria parossistica da freddo (col. 1438). - Emoglobinuria dopo marcia (col. 1439). - Emoglobinuria parossistica notturna (malattia di Marchiafava-Micheli) (col. 1440). - Emoglobinuria dopo trasfusione di sangue (col. 1444). - Emoglobinurie tossiche (col. 1444). - Emoglobinurie infettive (col. 1444). - Emoglobinuria da malaria (col. 1445). - Emoglobinuria da favismo (col. 1447). - Emoglobinurie da introduzione in circolo di soluzioni ipotoniche (col. 1447). - Emoglobinurie da riassorbimento delle emorragie interne (col. 1448). - Mioglobinurie (col. 1448). - Mioglobinuria paralitica spontanea. - Malattia del Haff. - Sindrome da schiacciamento.

Definizione e generalità

Con il termine emoglobinuria si definisce la presenza di emoglobina [Hb] (v. EMOGLOBINE) nelle urine emesse. Le urine contenenti Hb appaiono di colore variabile dal rosa al bruno, a seconda della quantità di Hb presente. Questa può essere dimostrata come tale, o come ossiemoglobina e metemoglobina in proporzioni variabili. Per comodità descrittiva, e anche per la somiglianza sintomatologica, vengono incluse, tra le e., le *mioglobinurie*, caratterizzate dalla presenza, nelle urine, del pigmento colorante del tessuto muscolare: la mioglobina o mioemoglobina (v. EMOGLOBINE). L'e. si differenzia dall'ematuria (v.), con la quale potrebbe essere macroscopicamente confusa, per la mancanza di emazie nel sedimento urinario; queste possono, peraltro, essere presenti in minima quantità sotto forma di emazie fortemente scolorate o di cosiddette *ombre di emazia*. La condizione essenziale perché si manifesti e. è la presenza, nel plasma circolante, di Hb disciolta. Questa condizione è sostenuta dall'instaurarsi di un'emolisi e, secondariamente, di un'emoglobinemia. L'e. è quindi il segno urinario di una emoglobinemia derivante da emolisi endovasale. Solo raramente l'e. non è preceduta da emolisi endovasale (e. senza emoglobinemia) come, ad es., può osservarsi durante glomerulonefrite acuta diffusa, infarto del rene, o per distruzione di emazie nelle vie urinarie, in corso di ematuria.

Catabolismo dell'Hb e sua eliminazione urinaria

Diversi sono i meccanismi dell'emolisi (v.), responsabile, di volta in volta, dell'emoglobinemia e quindi delle varie forme di e., e non tutti sufficientemente chiariti. Qualunque sia, però, il tipo dell'emolisi, il fatto fondamentale che si viene a determinare è che, nel caso specifico, porta alla e., è la liberazione di Hb che viene così a trovarsi disciolta nel plasma. La sua presenza promuove la messa in opera di alcuni meccanismi che tendono ad eliminarla e che sono fondamentalmente: la degradazione catabolica dell'Hb e la sua eliminazione attraverso le urine.

Per quanto riguarda i meccanismi preposti alla degradazione catabolica dell'Hb, ampiamente trattati in altra sede (v. EMOGLOBINE; BILIARI PIGMENTI; BILIRUBINEMIA), è facile intuire come essi possano risultare più o meno insufficienti nei casi di emolisi di cospicua entità talché i valori plasmatici di Hb si elevano in misura tale da superare le possibilità del riassorbimento tubulare dei cromoproteidi (fig. 1).

Nel plasma l'Hb si lega all'aptoglobina (v.). Il complesso Hb-aptoglobina ha un peso molecolare molto elevato e pertanto non è filtrabile (o comunque scarsamente filtrabile) in condizioni di norma. Perché si determini una e. è necessario che l'Hb sia in quantità tale che, saturata la possibilità di legarsi all'aptoglobina, rimanga allo stato libero. Normalmente la quantità di Hb legata all'aptoglobina si aggira sui 128 mg%. L'Hb libera, filtrata dal glomerulo, viene in parte riassorbita e in parte eliminata. Il rapporto emoglobina libera plasmatica ed Hb urinaria è un rapporto lineare passante per lo zero. Questo rapporto non esclude però il riassorbimento tubulare dell'Hb. È sufficiente che l'Hb riassorbita sia una quota percentuale di quella filtrata perché si abbia un rapporto lineare con escrezione dell'Hb che inizia anche con minimi livelli ematici. Nell'uomo il Tm Hb è di 1,3-1,4 mg/min (v. anche: RENE E BACINETTO; NEFROPATIE MEDICHE).

Il coefficiente di permeabilità glomerulare (GCR: *glomerular clearance ratio*) dell'Hb aumenta a seguito della somministrazione di epinefrina forse perché questa amina con il suo meccanismo ipertensivo provocherebbe sia direttamente sia/o indirettamente un aumento del diametro dei « pori » della membrana basale glomerulare. È da notare che il carico di Hb può talvolta essere seguito dall'escrezione di proteine diverse dall'Hb. Ciò ha indotto a pensare che a livello tubulare l'Hb svolga una funzione competitiva nei confronti del riassorbimento proteico.

Da ricordare infine che nei pazienti affetti da anemia emolitica è frequente il rilievo di un basso livello di aptoglobina per-

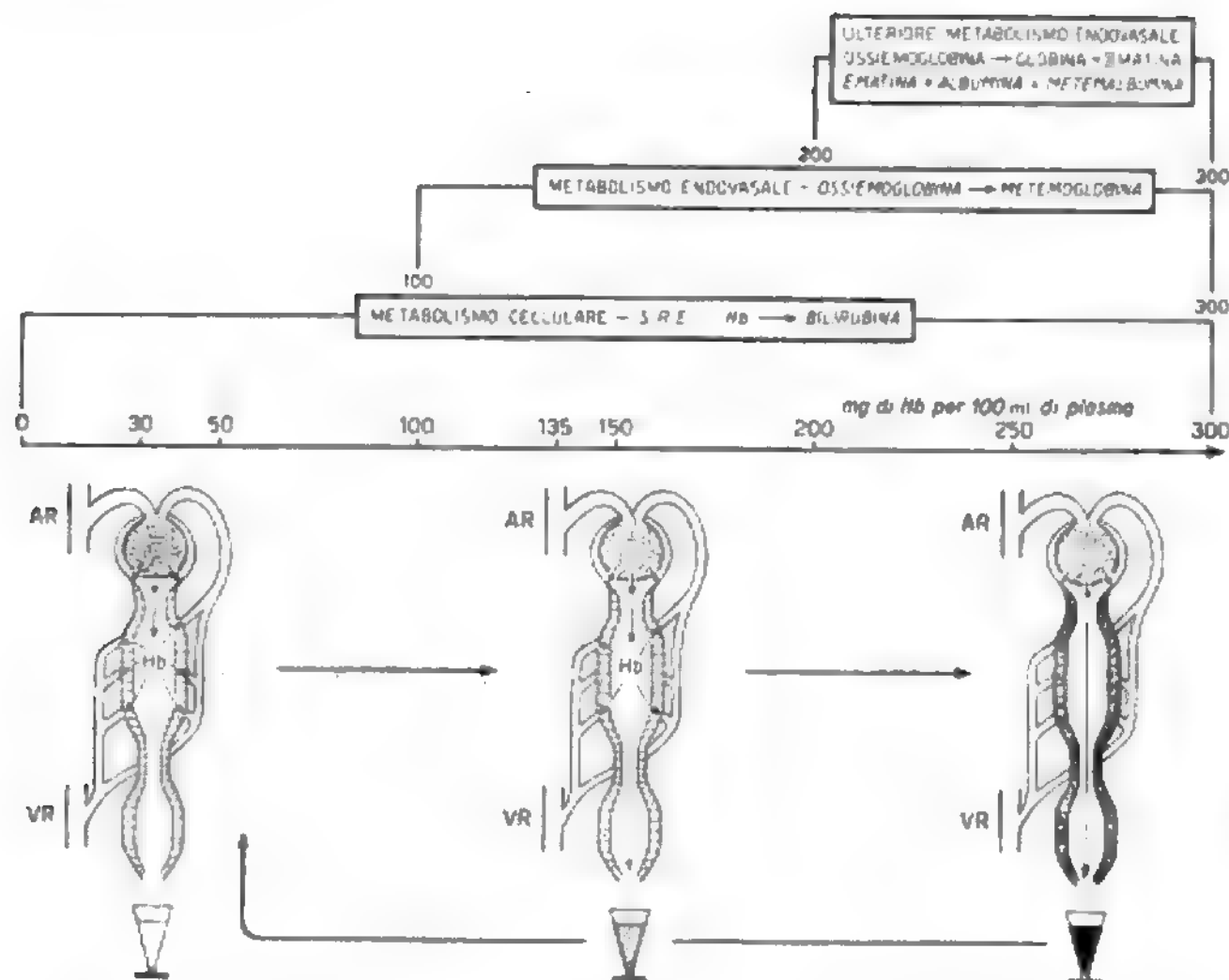


Fig. 1. E. e meccanismi renali di riassorbimento. La figura dimostra come il passaggio attraverso il rene dell'Hb liberata dall'evento emolitico è disciolta nel plasma, è regolata dalla concentrazione plasmatica dell'Hb stessa e dall'attività di riassorbimento tubulare. Fino a concentrazioni plasmatiche di Hb di 135 mg/100 ml il riassorbimento tubulare dell'Hb passata nell'ultrafiltrato glomerulare è sufficiente ad evitare la comparsa di e. A livelli più elevati, compresi tra 135 e 200-250 mg/100 ml di plasma, il riassorbimento tubulare, incapace ormai di trattenere l'Hb ultrafiltrata, ne permette il passaggio nelle urine, andando così incontro ad un fenomeno di esaurimento funzionale che, ad un certo punto, permette il passaggio totale dell'Hb ultrafiltrata nelle urine sino alla caduta della concentrazione plasmatica su valori di 40-50 mg/100 ml. AR) Arteria renale; VR) vena renale.

altro associato ad un diminuito Tm Hb. L'Hb cioè trova in questi ammalati non solo un minor supporto proteico a cui legarsi (aptoglobina), ma anche una diminuita capacità tubulare al riassorbimento.

Il danno renale da emoglobinuria

Il danno renale da e. è molto frequente ma solo raramente è responsabile dell'*exitus* di pazienti affetti da e. ricorrente. Ad es., in una casistica raccolta da Polli e coll., di 104 pazienti (basata su osservazioni proprie e su casi della letteratura), l'insufficienza renale risulta responsabile dell'*exitus* solo nel 7% dei casi. Il danno renale nei pazienti emoglobinurici si configura in un'ampia gamma di alterazioni, che si estende dal rilievo anatomopatologico di una necrosi tubulare acuta a quello di lesioni minime appena appariscenti. Peraltro anche la sintomatologia renale varia da caso a caso e per ogni caso può essere in rapporto all'entità dell'attacco emoglobinurico. Particolarmente temibile è il danno renale acuto in corso di attacco emoglobinurico. In questi casi l'Hb precipitando in ambiente acido può provocare un blocco tubulare esteso (*tubulonefrosi ostruttiva*). Peraltro il vomito, la diarrea, l'anemia e lo stato di shock che seguono alla crisi emolitica, inducono una perdita di liquidi e di elettroliti che potrebbe spiegare, con l'ipossia, l'instaurarsi della sofferenza renale (*tubulonefrosi da shock*). Questa sarebbe poi aggravata dall'azione tossica della metemoglobina, dall'esaurimento tubulare da riassorbimento di Hb e, infine, dal blocco tubulare da precipitazione di Hb.

Il danno renale cronico si appalesa per lo più con una sindrome nefrosica (*nefrosi emoglobinurica*). I reni risultano aumentati di volume e di colore ocra. L'esame istologico dimostra una diffusa tubulosiderosi particolarmente evidente nei tubuli contorti e nella ansa di Henle. Da ricordare che sperimentalmente nell'uomo la somministrazione endovasale di Hb provoca una diminuzione della clearance della inulina e del PAI (v. NEFROPATIE MEDICHE) verosimilmente per l'azione nefrotossica della

metemoglobina e della metemalbumina. Assai più frequentemente i pazienti emoglobinurici presentano subito dopo l'episodio acuto prove della funzionalità renale normali o quasi e, se si eccettua una modica albuminuria che accompagna l'attacco emoglobinurico e spesso si protrae per qualche giorno, non si ha altro segno di sofferenza renale.

Classificazione delle emoglobinurie

L'e. può manifestarsi in numerose circostanze. Tra le e., alcune assumono particolare importanza, soprattutto nei riguardi della etiopatogenesi, e vengono considerate come malattie a sé stanti: sono queste le e. di tipo parossistico.

1. *Emoglobinurie parossistiche propriamente dette:*
 - a) e. parossistica da freddo (forma sifilitica e non);
 - b) e. dopo marcia;
 - c) e. notturna parossistica (malattia di Marchiafava-Micheli).
2. *Emoglobinurie da trasfusione di sangue.*
3. *Emoglobinurie tossiche:*
 - da sulfamidici, chinina, fenilidrazina, trinitrotoluene, fosforo, arsine, clorato di potassio, ac. pirogallico, fenolo, stricnina, gas illuminante, idrogeno arsenicale, olio di anilina, veleno di serpente, funghi velenosi, etc.
4. *Emoglobinurie infettive:*
 - da germi ad azione emolitica e in corso di difterite, tetano, febbre tifoide, scarlattina, reumatismo articolare acuto, febbre gialla, infezioni pneumococciche.
5. *Emoglobinuria da malaria.*
6. *Emoglobinuria da favismo.*
7. *Emoglobinurie da introduzione endovasale di soluzioni ipotoniche:*
 - errori di somministrazione; durante resezione transuretrale di adenoma prostatico (v. sotto).
8. *Emoglobinurie da riassorbimento di emorragie interne.*
9. *Mioglobinurie:*
 - a) mioglobinuria paralitica spontanea;
 - b) malattia del Haff;
 - c) sindrome da schiacciamento.

Sintomatologia comune alle diverse forme di emoglobinuria
Esistono sintomi comuni alla maggior parte delle e. note. Questi possono essere così raggruppati:

1) Sintomi legati all'evento *emolitico*: malessere, dolori muscolari diffusi e addominali, diarrea, nausea, vomito, cefalea, senso di costrizione toracica, parestesie, brividi, aumento più o meno accentuato della temperatura corporea, talvolta ittero accompagnato da epatosplenomegalia.

2) Sintomi legati alla condizione *anemica*: pallore, astenia, aumento della frequenza del polso con tutti gli altri segni dell'anemia acuta. Comparsa in circolo di eritrociti nucleati, aumento dei reticolociti e policromatofilia.

3) Sintomi riportabili a *danno renale* eventualmente instauratosi: albuminuria, oliguria, anuria e aumento del livello azotemico.

Esami di laboratorio

Vengono qui riportati alcuni tra gli esami di laboratorio più in uso per la diagnosi delle diverse forme di e.

Per l'emoglobinemia v. SANGUE.

Per la ricerca dell'Hb nell'urina v. URINA.

Per l'esame spettroscopico v. EMOGLOBINE; MIOGLOBINE.

Per la ricerca della emosiderina nell'urina v. URINA.

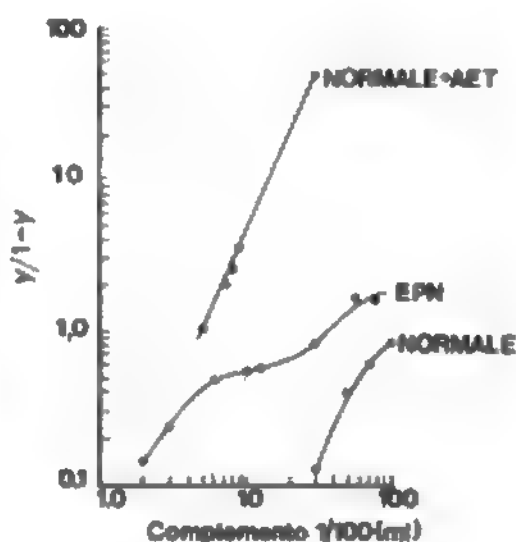
1. *Prova di Rosenbach*. - Positiva nella e. parossistica da freddo; facendo tenere le mani o i piedi del soggetto in acqua fredda per ca. 30 min si può provocare la crisi emolitica (questa prova può risultare rischiosa).

2. *Prova di Ehrlich*. - Positiva nella e. parossistica da freddo; ponendo un dito del soggetto in esame, stretto alla base da un laccio in modo da provocare stasi distale, in acqua ghiacciata per qualche minuto, il siero del sangue successivamente estratto dimostra la presenza di Hb.

3. *Prova di Donath-Landsteiner*. - Positiva nella e. parossistica da freddo; questa prova deve essere eseguita sul siero del soggetto in esame. Bisogna accuratamente evitare ogni raffreddamento durante le manipolazioni del sangue. Si lascia coagulare il sangue prelevato dal soggetto, in termostato a 37 °C si preleva il siero centrifugato (mantenendo sempre la temperatura di 37 °C) per eliminare eventuali emazie residue. Si prelevano contemporaneamente 5 ml di sangue da un individuo normale le cui emazie vengono lavate a più riprese con soluzione fisiologica. Si mescolano XXX gtt di siero del soggetto emoglobinurico con III gtt di emazie normali e si pone la miscela in ghiaccio triturato per 1/2 h (se la prova dopo raffreddamento per 1/2 h risultasse negativa, la si dovrà ripetere riducendo il tempo di raffreddamento a 10-15 min).

Dopo il raffreddamento si centrifuga la miscela sieroemazie, e si separano così le emazie che si lavano con soluzione fisiologica a 0 °C; si aggiungono II gtt di siero fresco, non emolizzato, di coniglio (apportatore di complemento) e si pone il tutto in termostato a 37 °C per 1/2 h. La positività della prova è dimostrata dalla emolisi delle emazie così trattate.

Fig. 2. Esempificazione di curve di sensibilità alla lisi da complemento di emazie normali, EPN (e. parossistica notturna) ed AET (2-aminoetil-isotiouuronio bromuro). Come dimostrato dal grafico, le emazie trattate con AET sono ca. 20 volte più sensibili alla lisi da complemento delle stesse emazie non trattate: esse sono molto simili, in questo aspetto, agli eritrociti EPN. (Da Sirchia e Dacie, ridisegnata).



4. *Ricerca delle agglutinine da freddo*. - Positiva nella e. parossistica da freddo non sifilitica (v. AGGLUTININE FREDDHE).

5. *Prova di Ham o dell'emolisi in plasma acidificato*. - Positiva nella e. notturna parossistica, o malattia di Marchiafava-Micheli; le emazie dei pazienti si emolizzano se vengono poste in plasma del paziente stesso o di un soggetto diverso, acidificato sino a pH 6,8-7,0. Questa emolisi è incrementata dalla trombina.

6. *Test al saccarosio (sucrose haemolysis test)*. - La positività è patognomonica nella e. parossistica notturna. La prova è positiva quando le emazie del paziente cimentate con una soluzione di zucchero in tampone fosfati si emolizzano in misura pari o superiore al 10%.

7. *Test di resistenza delle emazie al calore*. - Risulta positivo nella e. parossistica notturna e nei casi di malattie emolitiche autoimmuni e di sferocitosi.

8. *Test di sensibilità alla lisi da complemento umano (test delle 4 provette)*. - L'anticorpo utilizzato è un anti-I dotato di attività emolitica ad alto titolo. Questo test risulta intensamente positivo (emolisi) nella 1ª e 2ª provetta nella e. parossistica notturna (fig. 2).

Emoglobinuria parossistica da freddo

Sin.: emoglobinuria parossistica a frigore.

Questa forma di e., che si manifesta dopo esposizione al freddo, ma anche dopo semplice raffreddamento (talvolta anche lieve come abbassamenti della temperatura della superficie corporea quali si possono verificare nel passaggio da una stanza riscaldata ad una meno riscaldata oppure a seguito dell'alleggerimento del vestiario, alla levata dal letto, etc.) veniva, sino a qualche anno fa, attribuita ad una pregressa infezione sifilitica (congenita o acquisita) che, solo raramente, sembrava non potesse essere dimostrata. Oggi questa forma di e. viene più esattamente inquadrata, dal punto di vista etiologico, distinguendone una forma sifilitica e una non sifilitica. Da notare che la seconda forma è assai più rara della prima.

Il *meccanismo patogenetico* della malattia va ricondotto all'azione del freddo e ad un concomitante fattore sierologico emolitico di tipo immunologico.

La differenza fondamentale tra le due forme di e. da freddo, sifilitica e non sifilitica, è rappresentata dal tipo di emolisi in causa; nella prima, è presente, « dimostrabile, nel plasma, una particolare emolisina che durante il raffreddamento sensibilizza le emazie del soggetto, le quali, con il ritorno della temperatura alla norma, si emolizzano. Si tratterebbe quindi di una emolisi in cui le emazie normali del soggetto vengono attaccate da un fattore plasmatico anormale, rappresentato da una particolare emolisina che, come si è detto, si fissa sul globulo rosso durante gli abbassamenti della temperatura; quando la temperatura torna ad aumentare oppure quando le emazie sensibilizzate vengono trasportate dalla corrente circolatoria in distretti più caldi, queste, in presenza del complemento, vengono emolizzate. Nella seconda forma, invece, molto più rara, detta anche e. parossistica da emoagglutinazione da freddo, il plasma contiene un alto titolo di emoagglutinine da freddo che, durante il raffreddamento, provocano un'agglutinazione delle emazie, le quali, in un secondo tempo, vanno incontro al fenomeno emolitico con un meccanismo non ancora sufficientemente chiarito. Si ricordi che, anche in questa ultima forma, può essere dimostrata, seppur raramente, la presenza, secondo i più casuali, di infezione sifilitica. In entrambe le forme non è stato possibile dimostrare, con sicurezza, alterazioni della resistenza globulare.

Tra le due forme esistono quindi differenze sierologiche che possono essere così riassunte: 1) le agglutinine da freddo sono assenti nel plasma dei soggetti con e. da freddo sifilitica, mentre sono presenti e dimostrabili in

alto titolo (1 : 3000 e più) nella seconda forma. 2) Nella forma sifilitica la prova di Donath-Landsteiner è positiva, mentre nella seconda è sempre negativa. 3) La positività delle reazioni diagnostiche per la sifilide è sempre presente nella prima forma, assente nella seconda. Nei rari casi in cui si abbia dimostrazione sierologica positiva per la sifilide nella seconda forma, la contemporanea negatività della prova di Donath-Landsteiner può far escludere senz'altro la natura sifilitica. 4) Nella forma sifilitica è necessaria, per lo svolgersi della reazione emolitica, la presenza del complemento, che non risulta invece necessaria nella forma da agglutinazione, o non sifilitica. 5) Nella forma sifilitica l'emolisina in causa è di tipo specifico, mentre le agglutinine da freddo in causa nel secondo tipo possono agire anche sul sangue di altri soggetti e anche su specie diverse.

Inoltre nella forma sifilitica è spesso dimostrabile la presenza di *dermolisine* per cui, effettuando una iniezione intradermica di siero di un soggetto che presenta questa forma in un altro sano, raffreddando e poi riscaldando leggermente il punto della iniezione, si osserva la comparsa di eritema pruriginoso. A tali dermolisine sembra sia dovuta la comparsa della cosiddetta *urticaria da freddo* che, in questi soggetti, può accompagnare la sindrome emoglobinurica.

La *sintomatologia* clinica delle due forme di e. da raffreddamento differisce solo per quanto concerne la comparsa dell'urticaria e della gangrena delle piccole estremità, caratteristiche, rispettivamente, della forma sifilitica e della non sifilitica. Per il resto le due sindromi sono pressoché sovrapponibili. Inizialmente i soggetti accusano: senso di freddo, qualche brivido, nausea, vomito, sete intensa e dolori generalizzati, ma più accentuati al torace, al dorso e agli arti inferiori. Si nota poi aumento della frequenza del polso, comparsa di intenso brivido e febbre elevata, che, dopo 1 o 2 h, cade per crisi con sudorazione. Questa sintomatologia acuta può scomparire rapidamente del tutto, ma per lo più permane un senso di malessere generale e di profonda astenia. Spesso compare un eritema diffuso di tipo urticarioide con edemi segmentari tipo Quincke. Talvolta, nel corso di queste e., può manifestarsi una sindrome tipo Raynaud, caratterizzata dalla comparsa di pallore delle piccole estremità seguito da cianosi che, nella forma non sifilitica, può giungere alla gangrena. Nelle forme più gravi la febbre può raggiungere i 41 °C, i dolori possono farsi acutissimi e comparire paresi spastica degli arti inferiori. In questi casi si ha anche comparsa di ittero più o meno intenso con urobilinuria, anemia grave e splenomegalia, talvolta epatomegalia. Sono queste le forme in cui si può avere l'*obitus* con il quadro clinico dell'uremia acuta da insufficienza renale. Nella totalità di queste e. si ha contemporanea presenza di albuminuria che spesso precede l'e. e si protrae poi per qualche giorno; nelle urine è facile il riscontro di cilindri ialini e ialino-granulosi, di qualche rara emazia scolorata o di ombre di emazie. La *terapia* della forma sifilitica è rappresentata dalle comuni terapie di questa malattia (v. SIFILIDE) e cui possono essere aggiunti, secondo vari AA., gli antistaminici e i cortisonici che avrebbero notevole importanza per le remissioni delle crisi urticarioidi. La terapia della seconda forma è sintomatica; le terapie desensibilizzanti non sembra abbiano dato risultati favorevoli.

V. anche: ANEMIE, *anemie emolitiche autoimmuni* (I, 2006).

Emoglobinuria dopo marcia

Tale particolare forma di e. non assume mai carattere di gravità. È stata descritta per la prima volta da Flei-

scher nel 1881. È un'affezione che colpisce pressoché esclusivamente il sesso maschile (rarissimi i casi descritti nella donna); in questa forma di e. il fattore scatenante la crisi emolitica, e quindi l'e., è rappresentato dalla marcia, più o meno prolungata a seconda dei soggetti. Rari casi sono stati descritti nei cavallerizzi dopo periodi prolungati di trotto. Il meccanismo di produzione dell'emolisi non è stato chiarito. La pressoché costante albuminuria che accompagna, in questi soggetti, l'e. e che anzi, nella maggior parte dei casi, la precede e si protrae a lungo dopo la scomparsa della crisi emoglobinurica, e inoltre il fatto che i soggetti in questione possono presentare albuminuria senza e., ha indotto a ravvicinare l'e. dopo marcia alle forme di albuminuria funzionale e, in particolare, all'albuminuria (v. PROTEINURIA) ortostatica. Anche a proposito della e. dopo marcia, come pure nell'albuminuria ortostatica, si pensa che abbia influenza la posizione in lordosi accentuata della colonna vertebrale. Si ammette oggi che il meccanismo patogenetico della e. da marcia sia da riportare fondamentalmente ad una emolisi intravascolare traumatica dovuta all'effetto meccanico della marcia nelle emazie circolanti nei vasi della pianta dei piedi. Clinicamente la e. dopo marcia non è preceduta dai segni generali, e non dà mai luogo ad ittero e ad epatosplenomegalia. L'e. può essere intensa, ma ciò non rappresenta la regola. Si hanno, per lo più, forme di e. lieve o lievi tracce di Hb nelle urine. L'e. si accompagna spesso, come si è detto, ad albuminuria e anche ad urobilinuria. Questa forma di e. si differenzia nettamente dalle altre per i seguenti caratteri: 1) il freddo o il raffreddamento non provocano, né favoriscono, la crisi; 2) la prova di Donath-Landsteiner risulta sempre negativa; 3) la dimostrazione sierologica di infezione sifilitica è negativa e, se presente, è puramente casuale. L'evoluzione di questa e. è benigna: essa può infatti scomparire dopo qualche mese o anno dalla comparsa dei primi attacchi senza lasciare sequele.

Utile si è dimostrata la somministrazione di dosi generose di Vit. C e di Vit. PP.

I soggetti affetti da e. dopo marcia possono impedire il ripetersi delle crisi evitando il passo di marcia. Può essere utile anche l'impiego di soles interne elastiche nelle calzature.

Emoglobinuria parossistica notturna (malattia di Marchiafava-Micheli)

Sin.: anemia emolitica con emoglobinuria ed emosiderinuria.

Universalmente conosciuta come malattia di Marchiafava-Micheli, questa particolare e rara forma di e. è caratterizzata da un'anemia emolitica cronica con episodi di e. transitoria ed emosiderinuria costante. È stata definita notturna (Enneking, 1925) perché le urine emesse al mattino sono quelle che, durante la crisi, contengono l'Hb, oppure, se l'e., come talvolta può osservarsi, perdura durante più giorni, sono sempre le urine formate nella notte quelle che contengono maggior quantità di Hb. Sembra più frequente nel sesso maschile con un rapporto variabile da 13 a 1 ad 1,4 a 1 a seconda delle statistiche elaborate dai diversi AA. L'incidenza della malattia si aggirerebbe, secondo alcuni AA., su 1 caso ogni 500.000 individui. L'e. parossistica notturna sarebbe pertanto una malattia molto rara, ma in realtà, oggi si tende a considerare questa malattia più frequente di quanto le indagini statistiche non diano a vedere.

La patogenesi dell'e. parossistica notturna è stata in parte chiarita in questi ultimi anni. Si è accertato che una quota variabile delle emazie dei pazienti affetti da

e. parossistica notturna è «sensibile al complemento», cioè hanno la capacità di fissare il complemento. Questa fissazione fa giustamente supporre alterazioni strutturali e/o funzionali della membrana eritrocitaria. Peraltro lo studio biochimico della membrana eritrocitaria e degli elementi intracellulari dell'eritrocita hanno consentito di rilevare i seguenti dati:

- 1) diminuita attività dell'acetilcolinesterasi della membrana globulare;
- 2) aumento del contenuto fosfolipidico totale degli eritrociti;
- 3) alterato *turnover* dei fosfolipidi;
- 4) anomalie del contenuto di acidi grassi;
- 5) accresciuta autossidazione degli acidi grassi;
- 6) asincronia nella sintesi delle catene α e β della globina.

La diminuita attività acetilcolinesterasica della membrana globulare è una caratteristica degli eritrociti «sensibili al complemento». Peraltro la vita media di questi eritrociti è grosso modo direttamente proporzionale alla carenza dell'attività acetilcolinesterasica e inversamente proporzionale al grado di sensibilità al complemento. Questa diminuzione dell'acetilcolinesterasi è senza dubbio un dato di notevole rilievo sotto il profilo diagnostico. Non lo è invece sotto il profilo patogenetico. Infatti l'induzione sperimentale nelle emazie di una deficienza di acetilcolinesterasi non riproduce le caratteristiche emolitiche dell'e. parossistica notturna. È suggestiva l'ipotesi, peraltro mai dimostrata, che la diminuzione dell'acetilcolinesterasi possa modificare la permeabilità della membrana globulare al pari di quanto è stato rilevato per le strutture nervose. La diminuzione dell'acetilcolinesterasi è comunque un dato di grandissima importanza nello studio dell'e. parossistica notturna.

Il contenuto di fosfolipidi del globulo rosso nei pazienti affetti da e. parossistica notturna risulta aumentato. Per la maggior parte degli AA. questo aumento riguarda tutte le frazioni fosfatidiche; per alcuni solo la fosfatidilserina.

Più complesse le anomalie del *turnover* dei fosfatidi. Si è rilevato che negli eritrociti di pazienti affetti da e. parossistica notturna sia l'ATP che l'ADP sono diminuiti mentre è aumentato il fosforo inorganico. Nettamente aumentata l'attività della glicoso-6-fosfato deidrogenasi forse per l'aumento dei reticolociti circolanti.

Normali risulterebbero invece la glutatione-perossidasi e la catalasi.

Gli acidi grassi risultano alterati sia quantitativamente che nei loro reciproci rapporti. Alcuni AA. hanno rilevato infatti un aumento dell'ac. arachidonico e dell'ac. pentanoico; una riduzione relativa di ac. oleico. Altri AA. hanno rilevato un eccesso di ac. palmitico e ac. palmitoleico e una diminuzione relativa di ac. stearico, ac. oleico e ac. linoleico.

Negli eritrociti dell'e. parossistica notturna è stata rilevata una tendenza assai spinta all'autossidazione degli acidi grassi. Come è ovvio tale fenomeno si verifica solo per gli acidi grassi insaturi (monoetenoidi: ac. oleico, ac. palmitico o polietenoidi: ac. linoleico, ac. linolenico e ac. arachidonico).

È verosimile che l'autossidazione degli acidi grassi della membrana eritrocitaria abbia un ruolo di notevole importanza nella regolazione della permeabilità dell'eritrocita.

Notevole importanza ha pure l'asincronia di sintesi fra le catene α e β della globina. Per questa asincronia si determina un eccesso di catene α globiniche e conseguentemente una notevole disponibilità di globina libera.

Le alterazioni rilevate a carico delle emazie dei portatori di e. parossistica notturna hanno dato l'avvio a sistematiche indagini volte a chiarire quale correlazione potesse sussistere fra queste alterazioni nella patogenesi della malattia. Sono state pertanto riprodotte, sia con enzimi proteolitici che con composti sulfidrilici, delle emazie e. parossistica notturna-simili. In particolare i composti sulfidrilici sono quelli che hanno fornito emazie e. parossistica notturna-simili con concordanza di reperti più estesamente omologabili a quelli delle emazie dei pazienti affetti da e. parossistica notturna. I composti sulfidrilici, ed in particolare l'AET (2-aminoetilisotiouuronio) agendo sulle strutture della membrana eritrocitaria determinerebbero 3 fenomeni:

- 1) perossidazione degli acidi grassi;
- 2) formazione di ponti disolfuro con i gruppi -SH delle proteine;
- 3) rottura dei ponti disolfuro proteici.

Per altro i prodotti derivanti dalla perossidazione degli acidi grassi favoriscono la rottura dei ponti disolfuro e diminuiscono l'attività acetilcolinesterasica. Quest'ultima sarebbe inoltre inibita dalla rottura dei ponti disolfuro delle proteine.

È verosimile che solo quando sarà chiaramente definito il meccanismo di riduzione dell'attività acetilcolinesterasica nella popolazione degli eritrociti «sensibili al complemento» si avrà una più precisa conoscenza della patogenesi dell'e. parossistica notturna. Per ora possiamo solo dire con certezza che la riduzione dell'attività acetilcolinesterasica sta ad indicare la gravità del danno della membrana eritrocitaria.

Quantunque un definitivo chiarimento della patogenesi sia strettamente condizionato da una più approfondita conoscenza del determinismo delle alterazioni biochimiche su riferite, meritano di essere sottolineati alcuni aspetti della malattia di indiscutibile rilievo ai fini della soluzione del problema patogenetico.

È da escludersi, in primo luogo, che l'e. parossistica notturna sia una forma ereditaria, come risulta dimostrato da numerose osservazioni compiute su familiari dei soggetti affetti dalla malattia.

Notevole interesse, inoltre, hanno varie osservazioni che testimoniano dell'esistenza di una rapporto della e. parossistica notturna sia con forme di ipoplasia o aplasia midollare sia con malattie mieloproliferative. Secondo alcuni AA., infatti, una notevole percentuale di pazienti con anemia aplastica mostrano segni di e. parossistica notturna e, viceversa, all'incirca la metà dei pazienti affetti da questa ultima malattia finiscono col presentare ipoplasia midollare. Sono stati descritti, poi, vari casi di e. parossistica notturna associata a mielosclerosi, a leucemia mieloide acuta, a eritroleucemia. Sulla base di queste osservazioni e dei risultati di varie ricerche di citogenetica da esse promosse si è fatta strada l'ipotesi che nella patogenesi della e. parossistica notturna intervenga un danno midollare che comporti l'instaurarsi di una mutazione somatica non riparabile, con affioramento di un clone emocitoblastico abnorme caratterizzato dalle alterazioni biochimiche su riferite. Ciò appare sostenuto dai dati che parlano in favore della esistenza nel circolo di soggetti affetti da questa malattia di una doppia popolazione di globuli rossi: in molti pazienti la curva di sopravvivenza eritrocitaria è bifasica; l'emolisi *in vitro* non è completa; parte delle emazie è priva di attività acetilcolinesterasica apprezzabile, a differenza delle altre. Il clone mutante affiorato, infine, risulterebbe particolarmente suscettibile di trasformazione neoplastica.

La constatazione che l'attacco emoglobinurico risulta essere prevalentemente notturno aveva fatto pensare che potesse essere chiamata in causa l'azione acidificante di un accumulo del CO_2 plasmatico durante il sonno, ma tale ipotesi è stata recentemente scartata in via sperimentale (W. H. Crosby, 1951).

Sotto il profilo dei test di laboratorio le emazie dell'e. parossistica notturna presentano queste peculiari caratteristiche:

- a) lisano in siero fresco compatibile debolmente acidificato (pH 6,8);
- b) lisano in una soluzione a bassa forza ionica purché sia presente siero fresco;
- c) lisano quando il sangue del paziente viene a coagulare in termostato a 37 °C. Inoltre;
- d) l'aggiunta ottimale di trombina aumenta l'intensità della emolisi acida. Per altro l'emolisi acida è più intensa quando le emazie vengono preincubate con trombina.

e) sono ipersensibili all'attività degli anticorpi che fissano il complemento.

L'insorgenza della e. parossistica notturna in circa la metà dei casi è improvvisa. Il paziente riferisce di aver notato al mattino l'emissione di urine di color rosso bruno, non accompagnate da alcun disturbo. In altri casi, circa il 10%, la malattia insorge con i caratteri di un episodio infettivo acuto caratterizzato da lieve anemia, subittero ed emissione di urine rosso-brune. In altri casi infine, le crisi emoglobinuriche si manifestano con crisi dolorose lombosacrali e addominali, che in questi soggetti risultano particolarmente spiccate. I malati in questione, inoltre, sono colpiti (nel 25% dei casi) da complicazioni flebotrombotiche, più spesso dei vasi mesenterici, con frequente esito in embolia polmonare o cerebrale.

Clinicamente l'e. parossistica notturna ha decorso subdolo e può protrarsi per più anni. È caratterizzata da un'anemia cronica, con ittero più o meno evidente, che talvolta manca, e può manifestarsi solo in corrispondenza delle crisi emolitiche ed emoglobinuriche.

Il quadro ematologico è caratterizzato per lo più da reticolocitosi, iperplasia del midollo osseo limitato alla serie rossa senza arresto di maturazione, macrocitosi, resistenze globulari normali, leucopenia.

In particolare i leucociti dei pazienti affetti da e. parossistica notturna presentano deficit enzimatici nonché una ridotta attività fagocitaria e un'aumentata sensibilità all'azione litica dell'anticorpo e del coagulante nel test di linfotossicità. Queste alterazioni si traducono in una scarsa resistenza ai processi infettivi che rappresentano infatti una delle più temibili complicanze di queste malattie.

Spesso è possibile rilevare un quadro di ipercoagulabilità dovuto ad accelerata produzione di tromboplastina, o accorciamento del tempo di tromboplastina parziale attivata e ad aumento dei fattori II, VII, V e VIII e del fibrinogeno. Quest'ipercoagulabilità ben giustifica le frequenti complicanze flebotrombotiche a cui vanno incontro questi pazienti.

Nei soggetti in parola l'iperbilirubinemia è la regola, come pure è la regola l'emosiderinuria, presente anche al di fuori delle crisi emoglobinuriche e caratterizzante inconfondibilmente questa sindrome. A quanto ci è dato conoscere, la sindrome di Marchiafava-Micheli è l'unica malattia emolitica in cui l'eliminazione del ferro avviene in massima parte attraverso il rene, mentre l'eliminazione intestinale si mantiene a livelli normali o subnormali. In ogni altro processo emolitico l'eliminazione del ferro si produce, invece, con la bile, attraverso il tubo digerente.

Per quanto riguarda la splenomegalia essa è di regola assente o modica; più evidenti sono i segni di una discreta epatosplenomegalia dopo le crisi emoglobinuriche.

Gli elementi fondamentali che permettono di differenziare questa e. dagli altri tipi sono:

1) l'assoluta mancanza di influenza, nel determinismo delle crisi emoglobinuriche, del freddo o del raffreddamento;

2) la costante assenza di infezione sifilitica;

3) la negatività della prova di Donath-Landsteiner;

4) la nessuna influenza della marcia sull'insorgenza delle crisi emoglobinuriche.

L'evoluzione di questa sindrome è lunga e, se non intervengono le complicanze proprie di questa malattia, si possono avere sopravvivenze anche oltre i 10 anni. I pazienti, pur presentando una cifra di emazie circolanti spesso inferiore ai 2.500.000, dimostrano una singolare resistenza all'anemia potendo condurre una vita pressoché normale. La morte avviene per infezioni intercorrenti (generalmente polmonari) o per trombosi venosa complicata. Questi

pazienti sono poco resistenti agli interventi operatori. L'anatomia patologica dimostra, come quadro fondamentale, una siderosi renale grave.

Si rivela in genere deposizione di emosiderina in granuli maggiormente nelle cellule del nefrone prossimale scarsamente nelle cellule dell'ansa di Henle. Nei tubuli distali e nell'interstizio ■ nei glomeruli la deposizione di emosiderina è assai scarsa o assente. È comunque da notare la presenza di emosiderinuria e di granuli di emosiderina liberi o inclusi nel contesto di cellule di sfaldamento o di cilindri, come è dimostrabile con la reazione di Perls. Va detto per inciso che la funzionalità renale solo in qualche caso è seriamente compromessa.

Per contro né il fegato, né la milza presentano segni di siderosi. Questa forma di e. non ha ancor oggi una terapia soddisfacente; scarsi o nulli sono gli effetti della epatotomia; pericolosi i tentativi di cura marziale (scatenamento della crisi emoglobinurica), e le trasfusioni di sangue verso le quali questi soggetti sembrano essere particolarmente sensibili. La reazione posttrasfusionale è sicuramente dovuta al plasma del donatore per cui è utile ricorrere all'infusione di emazie lavate o di pappia di emazie. Di nessun effetto è, almeno secondo la maggioranza degli AA., la splenectomia. Data la scarsa resistenza alle infezioni sembra giustificato l'uso di abbondanti dosi di antibiotici da somministrare appena si presentino segni di un processo infettivo. Ricordiamo infine che l'e. parossistica notturna si associa talvolta a malattie di natura autoimmune.

Emoglobinuria dopo trasfusione di sangue

Rappresenta il segno urinario della crisi emolitica da incompatibilità di gruppo, o di immunizzazione verso il fattore Rh oppure, molto più raramente, da presenza di particolari anticorpi nel sangue del soggetto ricevente. Pur essendo quasi eccezionale, può manifestarsi, nonostante una precisa determinazione dei gruppi sanguigni e trasfusione con sangue adatto, quando il ricevente è affetto, ad es., da alcune emopatie, particolarmente a carattere emorragico (emofilia). Di regola l'emolisi, e l'e. dopo trasfusione, indicano la distruzione delle emazie del donatore; talvolta, però, se il ricevente presenta uno stato di labilità delle emazie (in corso di emopatie), possono essere queste ad andare incontro all'evento emolitico. Clinicamente queste e. sono caratterizzate dalla comparsa di brivido intenso, febbre elevata, dolori diffusi, ma particolarmente acuti alle regioni lombari, ittero, che può talvolta mancare, ed aggravamento delle condizioni generali. Per ulteriori dettagli v. TRASFUSIONE.

Emoglobinurie tossiche

(V. sopra: *classificazione delle e.*). Sono dovute all'azione emolitica di alcune sostanze ingerite, inalate o introdotte per via parenterale. L'evento emolitico, in questi casi, assume soltanto raramente una particolare importanza, poiché il quadro clinico è dominato per lo più dalla sintomatologia provocata dall'azione delle sostanze in questione sui parenchimi (fegato e reni in particolare modo) e sul sistema nervoso. La terapia è rappresentata dalla somministrazione degli antidoti indicati nel caso specifico e dalla comune terapia sintomatica; indicate le trasfusioni di sangue nel caso che l'anemia da emolisi raggiunga proporzioni allarmanti.

Emoglobinurie infettive

(V. sopra: *classificazione delle e.*). In questi casi, quando non si tratti di un germe ad azione emolitica (come, ad es., gli anaerobi quali *Clostridium welchii*), l'e. è di origine com-

plexa. Qualche A. ha emesso l'ipotesi che il microbo cui si deve la malattia fondamentale possa, in alcuni casi, indurre la produzione di particolari emolisine. Nella maggior parte dei casi, però, queste forme di e. rimangono etiopatogeneticamente oscure. In qualche caso l'e. in corso di malattia infettiva può essere provocata dalla presenza in circolo di sostanze medicamentose, tra le quali vanno ricordati, soprattutto, i sulfamidici (e. tossica).

Emoglobinuria da malaria

Sin.: febbre emoglobinurica; febbre perniciosa emoglobinurica.

L'e. è una complicazione accidentale grave, non di rado mortale, della malaria. Si verifica quasi esclusivamente nelle infezioni da *Plasmodium falciparum*.

È difficile stabilire quale sia la causa dell'e.; entrano a determinarla, in modo non ancora chiaro, la malaria e la chinina, la quale, pur agendo, nella maggioranza dei casi, come causa scatenante, sembra non costituisca, né la sola, né l'assoluta condizione dell'attacco emoglobinurico. Sono descritti casi di e. nei quali sembra si possa escludere l'azione della chinina, e altri, poco numerosi, seguiti a somministrazione di mepacrina.

La dose minima di chinina sufficiente a determinare e. è variabile; anche dosi modeste possono scatenarla; tale suscettibilità cessa quando guarisce l'infezione, onde non possono sussistere dubbi sullo stretto rapporto tra le due cause determinanti l'attacco.

Generalmente l'e. è complicazione tardiva della malaria e si verifica in soggetti nei quali l'infezione dura da parecchi mesi; sono, tuttavia, descritti casi in soggetti giunti da poche settimane in zona malarica.

Il trattamento chininico, soprattutto se interrotto e ripreso più volte, è una delle cause predisponenti dell'attacco. Il tempo che intercorre tra la somministrazione di chinina scatenante e l'inizio dell'attacco varia da 1 a 20 h, per lo più 5-6 h. La genesi della emolisi, nonostante i numerosi studi e le ricerche eseguite per spiegarla, rimane oscura. Esiste indiscutibilmente una disposizione individuale, spesso familiare, la quale determina la suscettibilità all'emolisi. Si stabilisce una particolare sensibilità verso alcuni fattori il cui intervento porta all'emolisi, uno dei quali — indubbiamente il più importante — è la chinina. Tale sensibilità scompare con l'attacco, ma può persistere se l'infezione persiste, e recidivare a causa di nuove infezioni.

Anatomia patologica

All'esame autopsico gli organi appaiono intensamente itterici; si osservano emorragie puntiformi sotto la pleura e l'epicardio e delle pachimeningi. Scarso, spesso, il reperto parassitario nei capillari degli organi; a volte affatto negativo in seguito alla emolisi avvenuta. Il pigmento malarico si trova in quantità più o meno variabile in relazione al momento dell'infezione in cui si è verificato l'attacco. A parte le alterazioni degli organi inerenti alla malattia (v. MALARIA), quelle determinate dall'e. riguardano soprattutto il fegato e i reni.

Il fegato è intensamente itterico: la cistifellea e i capillari biliari sono ripieni di bile, l'organo è congesto e i capillari sanguigni sono dilatati. Vi è degenerazione grassa delle cellule epatiche, talvolta necrosi estese ed emorragie. L'emosiderosi è assai notevole.

I reni sono itterici, leggermente edematosi; le piramidi presentano una caratteristica striatura bruna dovuta all'accumulo di Hb nei tubuli. La maggioranza dei glomeruli si presenta vuota di sangue, lo spazio endocapsulare può contenere dei granuli e una sostanza ialina amorfa che si colora intensamente con l'eosina. Le principali alterazioni sono a carico dei tubuli contorti, le cellule epiteliali sono alterate e appaiono ripiene di granuli che assumono, nei preparati colorati, varie gradazioni

di colore e che, in parte, danno la reazione del ferro col blu di Prussia. Il lume dei tubuli contorti è ripieno di cellule e frammenti di cellule epiteliali desquamate assieme ad un detrito granulare brunoastro e ad un pigmento giallo-oro. Anche l'epitelio delle anse di Henle, soprattutto nel tratto ascendente, presenta alterazioni che sono dello stesso tipo di quelle dei tubuli, ma meno considerevoli. L'intensa congestione midollare può dare origine ad emorragie nell'interstizio e nel lume dei tubuli.

Sintomatologia

L'attacco emoglobinurico s'inizia generalmente con febbre elevata spesso preceduta da brividi e accompagnata, a volte, da vomito violento cui segue, poco dopo, l'emissione di urine scure, colore ciliegia nera o caffè. Dopo poche ore compare l'ittero che diventa sempre più intenso se l'attacco si prolunga. È caratteristico nell'infermo un penoso senso di oppressione toracica cui spesso si associa dolore epigastrico intenso; a volte vi è agitazione, delirio e stato di collasso. L'andamento della febbre è oscillante, le elevazioni corrispondono all'emissione di Hb con le urine; tuttavia la febbre può persistere dopo la fine dell'attacco (febbre postemoglobinurica).

L'emolisi può verificarsi una sola volta all'inizio dell'attacco o può ripetersi più volte; il numero degli eritrociti si abbassa molto rapidamente e, nei casi più gravi, può scendere sotto il milione. La quantità di Hb presente nel plasma è in rapporto al grado di emolisi; ordinariamente oscilla tra lo 0,50 e il 2%. Nel plasma è presente un particolare pigmento: la metemalbumina, identificata da Fairley e Broomfield (1933), in cui la frazione proteica non è la globina, ma la cristallalbumina, che, secondo J. Keilin (1944), si unirebbe alla ematina, non per mezzo del ferro, ma per mezzo della porfirina. Tale pigmento, che ha una banda di assorbimento a 623 mμ, conferisce al plasma colore marrone-scuro. A differenza di quanto si verifica nella e. da sulfamidici o da 8-aminochinolinici (ad es.: pamachina), nell'e. da malaria non si trova mai nel sangue metemoglobina, la quale è presente solo nelle urine. L'Hb liberata con l'emolisi in parte passa nelle urine, in parte si trasforma in metemalbumina o in bilirubina, la quale determina l'ittero. La reazione di Hijmans van der Bergh indiretta è positiva, ma quando vi sono lesioni del parenchima epatico lo è anche quella diretta. La riserva alcalina è abbassata nei casi più gravi, e così pure il tasso dei cloruri, mentre sono aumentati l'azoto non proteico e l'ac. urico. L'aspetto delle urine è caratteristico per il colore bruno, più o meno accentuato in rapporto al grado di emolisi. La quantità può essere normale, ma quando è scarsa e tende a diminuire fino all'anuria è sempre indizio assai grave cui spesso segue l'esito fatale. La reazione può essere acida, alcalina o neutra; alcuni AA. sostengono che l'acidità dell'urina faciliti la precipitazione di pigmento nei tubuli renali che rimarrebbero così ostruiti, ma le opinioni su tale punto sono molto discordi. La densità può essere bassa, ma anche elevata. L'albumina è sempre presente negli infermi che riprendono ad urinare dopo un periodo di anuria. I pigmenti presenti nelle urine sono l'ossiemoglobina e la metemoglobina che le conferiscono il colore peculiare. La bilirubina non è presente nelle urine se non quando si stabiliscono lesioni del parenchima epatico. Nel sedimento si osservano cilindri larghi e corti costituiti da una granulazione amorfa bruna e da cellule epiteliali; vi sono, inoltre, delle masse cospicue di fini granuli gialli splendenti. Si trovano anche emazie in piccolo numero.

Diagnosi

La diagnosi si fa in base ai sintomi descritti e alla presenza di infezione malarica, quasi esclusivamente terzana ma-

EMOGLOBINURIA

ligna (estivo-autunnale), per lo più trattata con chinina. L'uso della pamachina (v. **ANTIMALARICI SINTETICI**) e di sulfamidici può dar luogo ad e. di origine tossica; la presenza di metemoglobina nel plasma, sempre assente nell'e. da malaria, renderà chiara la diagnosi.

Prognosi

Sintomi di maggiore gravità sono l'anuria, cui segue quasi sempre esito fatale, e l'anemia, che può essere di grado tanto elevato da causare la morte. Il vomito persistente, l'intensa agitazione e il delirio sono di solito sintomi allarmanti. La mortalità si aggira sul 20% dei casi, onde la guarigione può considerarsi abbastanza frequente.

Terapia

La terapia è sintomatica, l'infermo va tenuto a letto, al caldo e a dieta latteica poco abbondante; la scuola medica inglese ha raccomandato di mantenere le urine alcaline e di somministrare 12-14 g di bicarbonato di sodio al giorno oppure, se vi è vomito persistente, di iniettare la stessa dose in soluzione al 4%. La cura alcalina si prefiggerebbe lo scopo di prevenire l'acidosi e il conseguente blocco dei tubuli renali. Macgrath (1944) ha tuttavia dimostrato che l'acidità delle urine non è condizione indispensabile allo stabilirsi dell'anuria, che può essere preceduta da emissione di urine alcaline. Nei casi di anemia grave può riuscire utile la trasfusione di sangue, praticabile solo quando non coesista oliguria o anuria.

Un punto discusso della terapia dell'e. è se convenga, o meno, curare la malaria; la chinina si può usare alle dosi terapeutiche ordinarie (v. **MALARIA**) a condizione che venga somministrata immediatamente dopo la fine dell'attacco, non appena le urine divengono chiare. Gli antimalarici sintetici (v.), soprattutto la mepacrina, sono stati usati spesso con successo in sostituzione della chinina, ma poiché tendono ad accumularsi in organi, quali il fegato, i cui tessuti rimangono danneggiati dall'attacco, possono dar luogo a sgradevoli sorprese con esito talvolta fatale.

La cosa migliore da fare contro l'e. da malaria è di prevenirla curando all'inizio, radicalmente, la terzana maligna, cosa che oggi può ottenersi facilmente (v. **MALARIA**).

Emoglobinuria da favismo

È una particolare forma di e. provocata dal contatto con la pianta o dall'inalazione del polline, oppure dalla ingestione della comune fava (*Vicia faba*). È, in realtà, una sindrome emolitica di origine enzimopenica (anche detta favismo emolitico o ittero emoglobinurico). È frequente soprattutto in Italia ove è stata per la prima volta descritta (regioni meridionali e Sardegna). I sintomi compaiono poche ore dopo l'inalazione del polline o 1-2 giorni dopo l'ingestione del seme; sono rappresentati da brividi, febbre, vomito, vertigini, talvolta perdita della coscienza, comparsa di ittero e quindi di e. L'attacco può essere benigno, ma, in più di un caso, può essere mortale (v. anche: **FAVISMO**). Accanto a questa forma di e. sono state recentemente descritte altre forme simili date da altre piante baccellate, tra le quali, la più interessante, quella da pisello (*pisellismo*). Tali forme interamente sovrapponibili alla e. da favismo sono state descritte (Marcolongo e coll.) in questi ultimi anni.

Per ulteriori dettagli, v. **ANEMIE**, *favismo itteroemoglobinurico e forme emolitiche assimilabili* (1, 1969); **FAVISMO**.

Emoglobinurie da introduzione in circolo di soluzioni ipotoniche

Possono essere dovute all'iniezione endovenosa accidentale di elevate quantità di acqua distillata o di soluzioni

ipotoniche (scambio con fiale contenenti soluzioni isotoniche o ipertoniche di cloruro di sodio). Una forma particolarmente interessante è prodotta dall'introduzione in circolo dell'acqua distillata di lavaggio, durante resezione endoscopica di adenoma della prostata. In questo caso il liquido del lavaggio vescicale continuo, che, per lo più, è appunto rappresentato dall'acqua distillata o dall'acqua di fonte sterile, può penetrare nelle vene aperte dal resettore, e dare così origine ad una emolisi con conseguente e.

Emoglobinurie da riassorbimento delle emorragie interne

Sono state descritte, talora con segni di gravità, in soggetti con abbondanti versamenti ematici, particolarmente nelle cavità sierose. Sono dovute, nella maggior parte dei casi, a: emoperitoneo da gravidanza extrauterina rotta, traumi chiusi dell'addome con emoperitoneo o emotorace, anch'esso, per lo più, traumatico. L'emolisi potrebbe essere dovuta, in queste particolari circostanze, alla produzione di un'autolisina che non è stata, però, sino ad ora, dimostrata.

Mioglobinurie

La mioglobina ([v. **MIOGLOBINE**] o miocromo, o mioemoglobina) è il pigmento colorante del tessuto muscolare. È rappresentata da una proteina di peso molecolare 17.500.

La mioglobina può trovarsi disciolta nel plasma circolante e può quindi essere eliminata attraverso il rene in tre particolari condizioni, che sono: 1) la mioglobinuria paralitica spontanea; 2) la malattia del Haff; 3) la sindrome da schiacciamento e i grandi traumi in genere.

La soglia renale della mioglobina, cioè il livello plasmatico raggiunto il quale questa sostanza comincia a passare nell'ultrafiltrato glomerulare, è di 40 mg/100 ml, di molto inferiore, quindi, a quello dell'Hb.

Mioglobinuria paralitica spontanea

È una malattia rara, descritta per la prima volta all'inizio di questo secolo, caratterizzata da una sindrome di sofferenza muscolare di tipo degenerativo ad inizio acuto ed esito in paralisi flaccida, accompagnata da crisi mioglobinuriche intense. La causa della malattia è sconosciuta. Alcuni AA. la considerano vicina alla porfirinuria (v.) e alle distrofie muscolari progressive (v. **DISTROFIE E ATROFIE MUSCOLARI MIOGENE E NEUROGENE**).

Una sindrome simile è stata descritta nei cavalli che ritornano al lavoro dopo qualche giorno di riposo assoluto e durante i quali sono stati nutriti abbondantemente con dieta comune. I cavalli, in tal caso, poco dopo l'uscita, appaiono scossi da intensi brividi seguiti da febbre elevata; i muscoli del treno posteriore diventano rigidi e dolorosi, compare quindi mioglobinuria, che, in breve, può scomparire, mentre i disturbi muscolari si estendono spesso anche al treno anteriore. La morte sopravviene, per lo più, per gravi disturbi cardiopolmonari. L'esame istopatologico dei muscoli dimostra, in questi casi, una degenerazione cerea diffusa. Per alcuni AA. il meccanismo patogenetico di queste crisi sarebbe dovuto al fatto che l'animale, messo a riposo e nutrito abbondantemente con glucidi, accumula molto glicogeno nei muscoli. Il glicogeno, mentre normalmente viene ossidato con lentezza, nel momento della ripresa del lavoro muscolare verrebbe invece rapidamente e massivamente immesso nel ciclo metabolico, con conseguente grave danno per la fibra muscolare, e conseguentemente liberazione di mioglobina.

Nell'uomo la sindrome si manifesta con brividi, febbre elevata, dolori muscolari crampiformi acuti e stato gene-

rale grave. In breve si instaura uno stato di rigidità muscolare diffusa. I muscoli, alla palpazione, risultano dolorosi e leggermente aumentati di volume; talvolta si osserva la comparsa di emorragie (epistassi, melena) o di ecchimosi spontanee. Si osserva anche epatomegalia; la milza non risulta ingrandita. Descritta la comparsa di eritema diffuso, vomito e diarrea. La mioglobinuria compare durante l'acme dolorosa ed è accompagnata da notevole albuminuria. Si può avere la morte del soggetto colpito con un quadro di shock ed insufficienza renale acuta. Il tessuto muscolare, all'esame istopatologico, dimostra un grave e diffuso processo di degenerazione cerea. La guarigione si manifesta con un miglioramento progressivo e graduale della sintomatologia dolorosa e urinaria, mentre si instaura gradatamente un quadro di paralisi flaccida generalizzata. L'esame elettrico, in questo stadio della malattia, dimostra solo una diminuzione dell'eccitabilità muscolare con assoluta assenza di lesioni nervose. Gli episodi acuti possono ripetersi più volte. La prognosi è riservata, particolarmente nelle forme con segni di sofferenza renale acuta.

Malattia del Haff

Malattia rara, di natura tossica, provocata dalla ingestione di pesci o anguille catturati sui fondi marini dei golfi baltici. Il termine di malattia del Haff deriva dalla zona (Frisches Haff) ove tale malattia è stata per la prima volta descritta ■ alla quale sembrava limitata. È caratterizzata da crisi dolorose muscolari acute (con rigidità), stato generale grave e mioglobinuria parossistica intensa; tali sintomi si manifestano a distanza di 15-20 h dall'ingestione dell'alimento responsabile dell'intossicazione. Dal 1924 al 1932 ne sono state colpite più di 1000 persone tutte residenti sulla riva baltica della Prussia orientale. Descritti numerosi casi anche in Svezia. Ha una mortalità dell'1-2% e i reperti dell'autopsia dimostrano la presenza di un quadro di nefrite parenchimatosa associato ad una degenerazione cerea del tessuto muscolare simile a quella osservata nella mioglobinuria paralitica spontanea. Ebeling e Stoelzner attribuiscono la causa della malattia al fatto che, nel cosiddetto Haff, che comprende tutta una serie di golfi tra i quali il Frisches Haff, si riversano le acque residue delle grandi cartiere di Königsberg ove si procede alla lavorazione del celluloso ottenuto dalle conifere; tali acque contengono, in sospensione colloidale, alcuni acidi resinosi che andrebbero a depositarsi sul fondo delle zone di pesca. Le anguille e i pesci nutriti in tali acque risulterebbero responsabili dell'intossicazione sopra descritta. Si è anche attribuita importanza, nel determinismo della sindrome, alla Vit. B₁.

Sindrome da schiacciamento

Anche nelle urine dei soggetti che presentano questa sindrome (v. SCHIACCIAMENTO, SINDROME DA) o colpiti da grandi traumi con lesioni importanti delle masse muscolari, è possibile dimostrare, oltre all'albumina, creatina ed Hb, la presenza di mioglobina in quantità più o meno elevate.

Bibliografia

- Allen A. C., *The Kidney*, 1951, Grune & Stratton, New York.
Ardizzone G., *Riv. Clin. Med.*, 1968, 68, 22.
Bell A. M., *Canad. Med. Ass. J.*, 1947, 57, 43.
Berlin R., *Acta Med. Scand.*, 1948, 128, 560.
Boussier J., Vernant P., *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1949, 65, 1030.
Brulé M., *Les hémoglobinuries*, in *Traité de médecine*, XII, 1949, Masson, Paris.
Burwell E. L., Kinney T. D., Fuich C. A., *New Eng. J. Med.*, 1947, 237, 657.
Carcassi M., Luridiana S. et al., *Progr. Med.*, 1951, 7, 214.

- Crosby W. H., *Blood*, 1951, 6, 270.
Dacie J. V., Lewis S. M., *Brit. J. Haemat.*, 1961, 7, 442.
Dameshek W., Fudenberg H., *Amer. Med. Ass. Arch. Intern. Med.*, 1957, 99, 202.
De Vries S. I., *Nederl. T. Geneesk.*, 1964, 108, 241.
Fairley N. H., *Brit. Med. J.*, 1940, 2, 231.
Glushien A. S., *Amer. Practitioner*, 1951, 2, 320.
Laser H., *Science*, 1951, 113, 609.
Layrisse M., *Rev. Polyclin. Caracas*, 1951, 19, 157.
Marcolongo F., Carcassi M., Argiolas N., *Hematologica*, 1950, 6, 34.
McDonald R. K., Miller J. H., Roach E. B., *J. Clin. Invest.*, 1951, 30, 1041.
McIlvanie S. K., Beard M. F., *Blood*, 1951, 6, 936.
Miller J. H., McDonald R. K., *J. Clin. Invest.*, 1951, 30, 1033.
Polli E., Sirchia G. et al., *Emoglobinuria parossistica notturna*, 1973, Cilag, Milano.
Ross J. F., *New Eng. J. Med.*, 1945, 233, 691; 732; 766.
Smith N. W., *The Kidney*, 1951, Oxford Univ. Press, New York.
Suckling P. V., *S. Afr. Med. J.*, 1951, 25, 238.
Williams W., *Med. Welt*, 1966, 68, 22.
Yuile C. L., *Physiol. Rev.*, 1942, 22, 19.

PAOLO CAPRA, GIUSEPPE GUARINI E CATERINA DE PISI

EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA

F. *hémoglobinurie paroxystique nocturne*. - I. *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*. - T. *paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie*. - S. *hemoglobinuria paroxysmal con hemosiderinuria*.

Questa condizione, nota anche come malattia di Marchiafava-Micheli, è un'anemia emolitica da causa intracorporeale di natura acquisita, in cui il globulo rosso presenta un difetto della membrana eritrocitaria che lo rende abnormemente sensibile all'azione del complemento in assenza di un precedente legame anticorpale.

La malattia è caratterizzata dai segni di un'anemia emolitica cronica, da pancitopenia e da episodi di emoglobinuria parossistica ad insorgenza prevalentemente notturna con emosiderinuria costante. L'etiopatogenesi del difetto corpuscolare e l'esatto motivo per cui la crisi emoglobinurica si verifichi di notte non sono ancora esattamente noti.

Per maggiori dettagli v. EMOGLOBINURIA.

RED.

EMOISTIOBLASTI: v. SANGUE; EMATOPOIETICO SISTEMA.

EMOLINFATICHE GHIANDOLE: v. LINFONODI; LINFATICO SISTEMA.

EMOLISI

F. *hémolyse*. - I. *hemolysis*. - T. *Hämolyse*. - S. *hemólisis*.

Col termine emolisi si indica la dissoluzione dei globuli rossi del sangue, con separazione dell'emoglobina (Hb) (v. EMOGLOBINE) dallo stroma; se i globuli rossi sono sospesi in un mezzo liquido, l'Hb, solubile, diffonde nel mezzo, che da opaco diviene trasparente (sangue laccato).

Lo stroma, che consta essenzialmente di una membrana fosfolipidica, di sostanze idrocarbonate legate a proteine e di una proteina solforata, la stromatina, non costituisce, nel complesso, più del 5% della massa totale del globulo rosso, giacché il restante 95% è costituito dall'Hb. Sul piano chimico-fisico l'e. avviene in seguito all'alterazione delle membrane fosfolipido-proteiche, che si possono immaginare come formate da un reticolo di stromatina nelle cui maglie sono ospitate le molecole fosfolipidiche, a loro volta unite, attraverso legami idrogeno, a molecole di colesterolo ed eventualmente di altri materiali lipidici, steridici o comunque liposolubili.

L'e. può avvenire *in vitro* ■ *in vivo*. *In vitro* può essere provocata da numerose cause, una parte delle quali può agire anche *in vivo*; in ogni caso viene danneggiata, con

vari meccanismi, l'integrità della membrana. Le cause più frequenti di *e.* sono:

1) la sospensione in mezzo ipotonico: *e. osmotica*. La soluzione di NaCl isotonica rispetto ai globuli rossi si aggira sui 9 g‰, con lievi oscillazioni intorno a questo valore a seconda della specie animale. Non tutte le emazie di uno stesso campione di sangue hanno la stessa resistenza alle soluzioni ipotoniche (resistenza osmotica). In soluzioni di NaCl al 5‰, in genere, solo una piccola parte delle emazie si emolizza, mentre le altre si limitano a rigonfiarsi per assunzione di acqua; al di sotto di una concentrazione di NaCl del 3,5‰, invece, quasi tutte le emazie si lisano. Questi valori possono subire oscillazioni in condizioni patologiche, onde l'importanza diagnostica dell'accertamento delle resistenze osmotiche. Dicesi *resistenza globulare minima* la concentrazione di NaCl in corrispondenza della quale le prime emazie cominciano a lisarsi, mentre *resistenza globulare massima* è quella in corrispondenza della quale non esistono più globuli rossi integri. Per ulteriori informazioni sul significato diagnostico dell'accertamento della resistenza osmotica globulare, si rimanda alle voci ANEMIE e SANGUE;

2) il trattamento con determinate sostanze chimiche, e in particolare coi tensioattivi, quali le saponine, gli acidi biliari, i Triton e altri. Queste sostanze provocano modificazioni chimicofisiche a livello dell'interficie membrana dell'emazia-liquido, facilitando la rottura della membrana stessa;

3) trattamenti fisici vari: le radiazioni ionizzanti ed eccitanti, gli ultrasuoni, gli agenti meccanici, le brusche variazioni di pressione, il congelamento seguito da scongelamento brusco (in quest'ultimo caso l'*e.* è provocata dall'aumento di volume del ghiaccio rispetto all'acqua da cui si forma, con conseguente rottura delle membrane). L'azione delle radiazioni è mediata attraverso la perossidazione dei lipidi insaturi delle membrane; essa è potenziata dalla presenza nel mezzo di sostanze fotodinamiche, cioè di composti fluorescenti aventi la capacità di assumere una parte dell'energia delle radiazioni eccitanti per ricederla ad altre molecole, che entrano a loro volta in stato eccitato. Fra le sostanze di questo tipo sono da ricordare le furocumarine, le tiazine, le ossazine, le azine, le fluoresceine, le acridine. Fra le sostanze fotodinamiche naturali citiamo la chinina, la fillocitrina, derivata dalla clorofilla, e le ematoporfirine;

4) certi veleni animali. Tra questi ricordiamo alcuni enzimi emolizzanti, quali le fosfolipasi A, B e C. La fosfolipasi A è contenuta nel veleno dei serpenti crotalidi, elapidi e viperidi, oltre che in quello di alcuni insetti, la fosfolipasi B nel succo pancreatico, mentre la fosfolipasi C è di origine batterica ed è prodotta specialmente dai clostridi. Azione emolitica *in vitro* hanno anche altre tossine batteriche, ad es. le strepto- e le stafilolisine;

5) gli anticorpi emolitici specifici, in presenza del complemento (*e. immune*; v. COMPLEMENTO).

L'*e. in vivo* può riconoscere cause in parte simili a quelle operanti *in vitro*, in parte differenti. Riguardo alla sede, si distingue un'*e. intravascolare* da un'*e. extravascolare*. La prima è caratterizzata dal fatto che la separazione dell'Hb dagli stromi avviene nell'interno dello scompartimento vascolare. L'Hb che passa in soluzione nel plasma si lega a particolari proteine, le aptoglobine (v. APTOGLOBINA), capaci di veicolarla. Il complesso Hb-aptoglobina ha una massa molecolare abbastanza elevata, per cui non passa attraverso il filtro del glomerulo renale e viene trattenuto. Se però l'*e. intravascolare* è intensa, le aptoglobine vengono saturate e una quota più o meno grande di Hb resta libera, supera il filtro glomerulare e compare

nel liquido tubulare; da qui una certa parte è riassorbita dalle cellule del tratto discendente dell'ansa di Henle, mentre la quota che non può essere riassorbita passa nelle urine (emoglobinuria [v.]).

L'Hb che si riassorbe penetra nelle cellule con un meccanismo di pinocitosi (v. FAGOCITOSI) e si ritrova segregata dapprima in vacuoli di pinocitosi, poi in fagolisosomi (risultanti dalla confluenza dei primi coi lisosomi), nei quali avviene la sua digestione da parte delle catepsine lisosomiali. Il quadro morfologico che ne risulta è quello tipico dell'intenso riassorbimento proteico da parte dei tubuli renali: degenerazione a gocce ialine dei tubuli renali (v. CELLULARE PATOLOGIA, *ialinosi cellulari*).

Esempi di *e. intravascolare* si hanno in certe manifestazioni fotodinamiche, nel corso della malaria (v.) per rottura meccanica delle emazie da parte dei parassiti che esse ospitano, nel favismo ittero-emoglobinurico dovuto alla carenza congenita della glicoso-6-fosfato deidrogenasi, (v. ANEMIE; FAVISMO), nell'emoglobinuria parossistica *■ frigore*, legata alla presenza di autoanticorpi freddi (v. EMOGLOBINURIA).

L'*e. extravascolare* è molto più frequente di quella intravascolare. È preceduta dalla fagocitosi delle emazie da parte di macrofagi, specialmente nella milza o in altri distretti provvisti di attività emocateretica. La fagocitosi dei globuli rossi presuppone con tutta probabilità una modificazione dello stato chimicofisico della membrana, tale da condizionare in primo luogo l'attrazione dei fagociti mediante un meccanismo chemiotattico, e poi l'inclusione dei globuli rossi entro vacuoli di tipo fagolisomale. È qui che avviene la digestione della membrana eritrocitaria e la separazione dell'Hb dallo stroma; in seguito anche questi componenti dell'emazia vanno incontro a degradazione.

La demolizione dell'Hb nei macrofagi s'inizia con l'apertura, per ossidazione di un gruppo metinico, dell'anello tetrapirrolico dell'eme libero o non ancora separato dalla globina: nel primo caso si origina ferro-biliverdina, nel secondo biliverdina-ferro-globina. Avviene quindi la separazione del ferro e, nella seconda ipotesi, anche della globina con formazione di biliverdina che, per successiva riduzione, si trasforma in bilirubina (v. BILIRUBINEMIA; BILIARI PIGMENTI; EMOGLOBINE).

L'iperemolisi induce in genere un'accentuazione della produzione di globuli rossi da parte del midollo delle ossa. Il fenomeno è controllato dal rene attraverso la produzione di un ormone polipeptidico, la eritropoietina, che sembra agire attraverso una derepressione del sistema midollare eritropoietico. Il rene è sollecitato alla liberazione di eritropoietina dall'ipossia, compresa quella anemica. L'accentuata immissione in circolo di cellule giovani si rivela con la crisi reticolocitaria: il numero dei reticolociti circolanti aumenta nettamente. Insieme coi reticolociti possono passare in circolo anche elementi immaturi nucleati della serie rossa. Quando il fenomeno è molto intenso si può giungere ad una vera e propria eritroblastosi; un esempio è dato dalla eritroblastosi fetale che si ha nei casi di incompatibilità materno-fetale da fattore Rh (v. EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO). In tutti questi casi il puntato sternale mostra la presenza di una netta iperattività eritropoietica.

Una forma particolare di *e. extravascolare* è quella che si può osservare in certe malattie congenite caratterizzate dalla presenza nei globuli rossi di emoglobine anomale (*emoglobinopatie*), per la descrizione delle quali si rimanda alle voci ANEMIE e EMOGLOBINOPATIE; il meccanismo intimo dell'*e.* non è, in questi casi, ben conosciuto. Ricerche più approfondite sono state fatte nel caso dell'ane-

mia a cellule falciformi, in cui l'emoglobina patologica è la cosiddetta HbS; in questo caso si ritiene che l'e. dipenda dal fatto che, in carenza di ossigeno, la HbS diminuisce di solubilità, aumentando la viscosità del globulo rosso e facilitandone la fagocitosi e la conseguente lisi extravascolare. In realtà, è stato dimostrato che la solubilità dell'HbS diminuisce di ca. 50 volte in assenza di ossigeno e che il fenomeno si accompagna col cambiamento di forma delle emazie, che assumono il caratteristico aspetto a falce.

Bibliografia

- Dianzani M. U., *Trattato di patologia generale*, 1974, 3 ed., UTET, Torino.
 Favilli G., *Trattato di patologia generale*, 1967, Ambrosiana, Milano.
 Magrassi F., *Trattato di fisiopatologia medica*, 1966, Universo, Roma.
 Wintrobe M. M., *Ematologia clinica*, 1959, UTET, Torino.

MARIO UMBERTO DIANZANI

EMOLISINE: v. EMOLISI; COMPLEMENTO (IV, 810); ANEMIE (I, 1989).

EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO

Sin: eritroblastosi feto-neonatale. - f.: *maladie hémolytique du nouveau-né*. - i. *hemolytic disease of the newborn*. - T. *Morbus haemolyticus Neonatorum*. - s. *enfermedad hemolítica del recién nacido*; *eritroblastosis fetoneonatal*.

SOMMARIO

Definizione (col. 1453). - Etiopatogenesi (col. 1453). - Anatomia patologica (col. 1458). - Sintomatologia della MEN Rh (col. 1459): *Idrope fetoplacentare di Schridde*. - *Ittero grave*. - *Anemia grave idiopatica*. - *Sindrome colostatica*. - Sintomatologia della MEN ABO (col. 1462). - Diagnosi e diagnosi differenziale (col. 1463). - Esami di laboratorio (col. 1465): *MEN Rh*. - *MEN ABO*. - Prognosi (col. 1467). - Terapia (col. 1469). - Profilassi (col. 1472).

Definizione

Con la denominazione di malattia emolitica del neonato [MEN] si indica una malattia causata da isoimmunizzazione materna verso antigeni ematici fetali; insorge durante la gravidanza e può rendersi manifesta già nel feto negli ultimi mesi di vita intrauterina, o nel neonato, subito dopo la nascita; è caratterizzata da una distruzione più o meno intensa delle emazie e si manifesta con edemi, ittero e pallore e dà luogo a peculiari sindromi cliniche a seconda del sintomo predominante.

Si prescinde pertanto dalle MEN da cause non immunologiche cioè da enzimopenie eritrocitarie, α -talassemia omozigote, sferocitosi, picnociotisi, iperdosaggio di Vit. K, malattie infettive quali toxoplasmosi, malattia citomegalica, lue, per le quali si rinvia alle rispettive trattazioni, e dai rarissimi casi di MEN da autoimmunizzazione.

Etiopatogenesi

Presupposto indispensabile perché si instauri la MEN, è che il feto possieda qualche gruppo sanguigno non presente nell'assetto genico materno, condizione abitualmente indicata come « incompatibilità materno-fetale », e che la madre sia immunizzata contro detti antigeni fetali. L'immunizzazione osservata con maggior frequenza è quella contro qualche antigene del sistema Rh o del sistema ABO; è molto più rara verso antigeni degli altri sistemi o verso quelli cosiddetti « privati » in quanto presenti solo in qualche gruppo familiare.

La MEN le cui conoscenze sono più approfondite, tanto da aver permesso di mettere a punto, negli ultimi 15 anni, un metodo per la sua prevenzione valido quasi al 100%, è quella da incompatibilità nel sistema Rh; pertanto è di essa che ci occuperemo più estesamente. Per quanto riguarda la MEN da ABO, dato che presenta caratteristiche a sé, ne verrà fatto successivamente un cenno a parte.

L'85% degli individui di razza bianca contiene nelle emazie un antigene chiamato fattore Rhesus (abbreviato in « fattore Rh »), perché dapprima scoperto nel *Macacus rhesus*. Questi individui sono indicati come « Rh positivi »; invece il 15% è privo di questo fattore ed è pertanto « Rh negativo ». Ulteriori ricerche hanno dimostrato la complessità di questo fattore in quanto sono stati evidenziati altri antigeni (v. sotto; v. anche: SANGUIGNI GRUPPI).

La MEN da isoimmunizzazione Rh si verifica quando una madre Rh negativa, già immunizzata contro il fattore Rh, ha una gravidanza di un feto Rh positivo; gli anticorpi anti-Rh che passano nel circolo fetale provocano emolisi, a seguito della interazione antigene Rh-anticorpo anti-Rh (fig. 1); l'ittero, l'anemia, l'epatosplenomegalia, la reazione eritroblastica e tutta la restante sintomatologia sono la conseguenza di questo processo emolitico. Poiché l'antigene statisticamente più diffuso e con maggior potere immunogeno è quello Rh₀ secondo la classificazione di Wiener, o « D » secondo quella di Fisher, gli anticorpi più frequentemente osservati sono quelli anti-Rh₀ o anti-D e nel 98% dei casi la MEN da Rh è dovuta ad isoimmunizzazione anti-Rh₀ o anti-D.

Ma l'immunizzazione, sebbene più raramente, può determinarsi verso uno qualunque degli altri antigeni del sistema Rh: Rh' o « C », Rh'' o « E »; Hr o « c »; Hr' o « e » e perfino contro varietà di questi antigeni, ad es. C^w, o D^w; l'immunizzazione contro il solo Hr₀ o « d » è eccezionale; sono relativamente frequenti immunizzazioni dupplici da Rh₀ + Rh' (C + D) e Rh₀ + Rh'' (D + E).

L'isoimmunizzazione nell'ambito di altri sistemi di

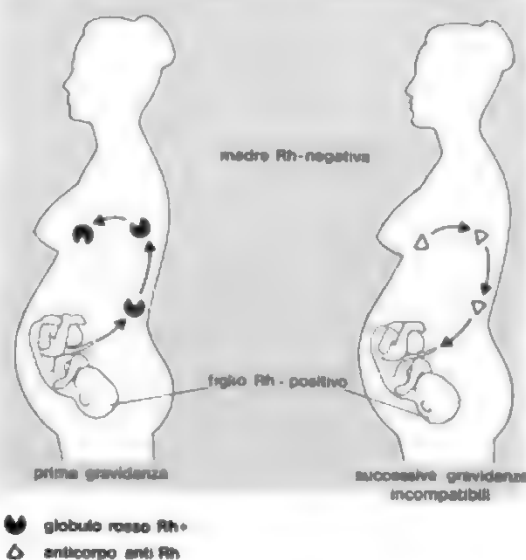


Fig. 1. Rappresentazione schematica della formazione di anticorpi anti-Rh in una donna Rh-negativa in caso di gravidanze incompatibili. (Da Charlotte Auerbach, modificata).

EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO

gruppi sanguigni, quali Kell-Cellano, Duffy, Kidd, MNSs, etc., è molto meno frequente.

L'isoimmunizzazione della madre Rh-negativa verso l'antigene eritrocitario Rh avviene a seguito di introduzione parenterale di sangue incompatibile: trasfusione, iniezione intramuscolare di sangue *in toto* (pratica usata in passato, e ormai fortunatamente abbandonata, per la protezione verso alcune malattie infettive) o gravidanza di un feto Rh positivo a seguito del passaggio, favorito da lesioni di continuo della superficie dei villi coriali, di eritrociti dal feto alla madre, passaggio che aumenta di frequenza e intensità col proseguire della gestazione e raggiunge il massimo durante il parto. Può essere documentato mediante il metodo dell'aumentata resistenza dell'emoglobina fetale alla denaturazione acida, secondo Kleihauer.

Se l'immunizzazione contro il sistema Rh inizia nel corso della prima gravidanza incompatibile, il primo neonato nasce generalmente sano; può risultare ammalato nel caso che la madre sia stata immunizzata in epoca anteriore alla prima gravidanza incompatibile e nei rarissimi casi di emorragie fetoplacentari nei primi mesi di gravidanza.

Dopo una gravidanza Rh-positiva in donna Rh-negativa, l'isoimmunizzazione si stabilisce in una percentuale del 5-10%. Va poi aumentando a mano a mano che si succedono le gravidanze Rh-incompatibili. Però circa la metà delle donne Rh-negative non è suscettibile di immunizzazione. Ciò dipende in gran parte da fattori genetici. Ma intervengono sicuramente altre condizioni: quelle meglio accertate sono la frequenza dello stimolo (se il padre del bambino è omo- o eterozigote per il fattore «D»); se vi è, o meno, concomitante incompatibilità nel sistema ABO. Infatti statisticamente, se la gravidanza è doppiamente incompatibile, nel sistema Rh e in quello ABO, il rischio di immunizzazione anti-Rh è circa la metà rispetto a quello di gravidanza ABO compatibile. La spiegazione più accettata di tale relativa protezione è che i globuli rossi ABO incompatibili siano così rapidamente distrutti dagli anticorpi corrispondenti, già presenti nell'individuo ABO incompatibile, da non dare tempo di captarli alle cellule competenti a produrre anticorpi anti-Rh.

La frequenza della MEN è di un caso ogni 200-250 gravidanze. In Italia, prima dell'inizio della profilassi con immunoglobuline anti-D, nascevano ogni anno 4000-6000 neonati affetti da MEN.

Gli anticorpi materni possono essere completi o incompleti: questi ultimi sono presenti in quasi tutti i sieri di soggetti immunizzati e a titoli più elevati degli anticorpi completi (v. SANGUIGNI GRUPPI).

Non v'è dubbio che vi sia un rapporto tra tipo degli anticorpi predominanti nella madre e sintomatologia della malattia: in pratica questa è infatti da addebitarsi esclusivamente agli anticorpi incompleti, in quanto quelli completi, essendo del tipo IgM, difficilmente sono in grado di superare il filtro placentare.

Il tasso di anticorpi è molto variabile. Tende ad aumentare ad ogni ulteriore gravidanza incompatibile, e, durante una medesima gestazione, a mano a mano che si avvicina al termine. Dopo il parto aumentano rapidamente fra la III e la VI settimana di puerperio, per diminuire in seguito molto lentamente e irregolarmente. Dopo un anno, spesso sono ancora evidenziabili. Il titolo dopo la 1ª gravidanza incompatibile non supera in media 1/64; nelle successive oscilla tra 1/512 e 2048. Se interviene una stimolazione diretta (tentativo che viene oggi fatto con una certa frequenza nell'intendimento di ottenere un

siero con titolo molto elevato da utilizzarsi a scopi profilattici [v. *profilassi*]) può innalzarsi molto notevolmente. Nella MEN da Rh vi è frequentemente un evidente rapporto tra tasso di anticorpi e gravità della sintomatologia, rapporto che invece non si riscontra in casi di MEN da ABO (v. sotto).

Gli anticorpi presenti nel circolo materno possono passare al feto in ogni momento della gestazione; ma è da notare che quelli Rh non hanno possibilità di provocare danni prima del II mese, in quanto pare che in precedenza l'antigene Rh non sia maturato. Dopo tale epoca, vi sono grandi differenze da caso a caso, ma in linea generale si può dire che il danno al feto ha tendenza ad anticipare e ad aggravarsi in ogni ulteriore gravidanza incompatibile. In media si calcola che ca. nel 20% dei casi ad evoluzione spontanea (cioè senza interventi terapeutici) il feto o muore nelle ultime settimane di gestazione o nasce in condizioni non vitali per idrope feto-placentare. Anticorpi anti-Rh possono passare anche nel latte, ma il loro significato clinico è molto dubbio.

L'azione degli anticorpi sul feto e sul neonato, è essenzialmente di emolisi (v.). L'Hb che si libera viene captata dalle cellule del sistema reticoloendoteliale e degradata. Tra i prodotti finali vi è bilirubina che, immessa nel circolo ematico, si lega, per la maggior parte, con le albumine del siero e, per una aliquota molto più scarsa, con le α_1 -globuline. La bilirubina così legata dà, al diazoreattivo, reazione indiretta e viene perciò indicata come «bilirubina indiretta». Successivamente viene captata dalle cellule epatiche mediante l'intervento di una sostanza contenuta nel loro citoplasma, detta «sostanza Y», (e in parte da altra sostanza pure citoplasmatica, «sostanza Z», presente in minor quantità) e ivi coniugata con ac. glicuronico da un enzima specifico, la *glucuronil-transferasi*. Successivamente è escreta nell'intestino attraverso le vie biliari (bilirubina diretta, idrosolubile). Talvolta si verificano condizioni per cui l'albumina sierica non è in quantità sufficiente a legare tutta la bilirubina formatasi nelle cellule del SRE, per es. in un neonato di basso peso, oppure se vi è uno stato di acidosi, o anche se sono presenti sostanze che entrino in competizione con essa riguardo alla capacità legante con l'albumina (alcuni antibiotici e chemioterapici, gli acidi grassi liberi, in caso che il neonato rimanga digiuno per molte ore, alcuni ormoni, etc.) e soprattutto se l'emolisi è molto esaltata, come in caso di MEN o di difetti enzimatici eritrocitari. In questi casi, può avvenire che solo una parte della bilirubina si leghi all'albumina e che un'aliquota rimanga veramente «libera», nel senso letterale della parola; la sua molecola non è combinata con nessun'altra. Da pochi anni è emersa l'importanza veramente fondamentale di questa situazione, che permette alla bilirubina di attraversare liberamente nei due sensi le membrane cellulari, ciò che non è possibile né alla bilirubina coniugata con ac. glicuronico né a quella legata con albumina, nonostante la sua liposolubilità. Una volta penetrata nella cellula, la frazione di bilirubina veramente libera vi svolge azione dannosa ostacolando alcuni processi metabolici vitali, in particolare quelli di fosforilazione ossidativa dei mitocondri, determinando così anche la morte della cellula. Secondo recenti ricerche se in alcuni organi tale azione tossica non si verifica, ciò dipende dalla presenza nelle cellule di una proteina citoplasmatica, la *ligandina*, che legandosi, come dice il suo nome, con la bilirubina, impedisce che questa abbia effetto dannoso sulla fosforilazione mitocondriale. Gli organi le cui cellule posseggono *ligandina*, sono soprattutto il fegato e, in minor misura, reni e intestino, non il S.N.C., dove la concentra-

zione della frazione libera di bilirubina sufficiente a determinare la morte delle cellule gangliari è molto bassa, dell'ordine di 0,1-0,4 mg%. Queste nuove acquisizioni hanno obbligato a rivedere concetti che sembravano ormai ben saldi, sia sull'azione della bilirubina indiretta sia sui meccanismi di penetrazione nel S.N.C., in particolare sull'importanza della «barriera ematoencefalica». Pareva necessario che, salvo casi particolari, a cui si è già accennato, il valore della frazione indiretta dovesse raggiungere, nel sangue, i 18 mg% per poter superare detta barriera, considerata pertanto la protezione naturale delle cellule cerebrali. Si può dunque comprendere perché alcuni neonati siano suscettibili di danni al loro S.N.C. con livelli di bilirubinemia indiretta assai più bassi dei 18 mg%, perfino di 12.

Durante la vita intrauterina, anche se l'emolisi è molto intensa, non vengono superati i 3-4 mg% perché l'eccesso viene allontanato dal circolo fetale per via diaplacentare: questa è la ragione per cui il bambino viene alla luce in estremo grado di anemia, ma non itterico, e quindi senza lesioni del S.N.C. Dopo la nascita, venendo meno l'emuntorio placentare, il neonato deve provvedere con i propri mezzi all'allontanamento della bilirubina, che continua a formarsi in grande quantità poiché prosegue il processo d'intensa emolisi, ma dato che il suo fegato non è ancora in grado di captare e coniugare tutta la bilirubina formata nel sistema reticoloendoteliale a causa della deficienza dei meccanismi coniuganti, e soprattutto della carenza di *glucuroniltransferasi*, la bilirubina indiretta si accumula nei tessuti, e conseguentemente si alza il suo livello nel sangue. Quando supera i livelli a cui si è già accennato, vi è pericolo che la percentuale di bilirubina veramente libera sia tale da provocare danni al S.N.C.

Posizione del tutto particolare è riconosciuta alla MEN da ABO la cui esistenza, messa in dubbio per molti anni, è oggi definitivamente accertata e anzi con frequenza variamente indicata a seconda dei diversi criteri di valutazione, ma in complesso non molto dissimile da quella da immunizzazione nel sistema Rh. La ragione di questa posizione particolare è data dal fatto che nel corso della maturazione immunologica si sviluppano fisiologicamente agglutinine verso il gruppo che il soggetto non possiede: anti-A se di gruppo B; anti-B se di gruppo A; anti-A e -B se di gruppo O; ovviamente nessun anticorpo se di gruppo AB. È evidente che la gravidanza non sarà pericolosa per il feto se questo è di gruppo ABO eguale alla madre o se, pur essendo di gruppo ABO diverso, la madre non possiede anticorpi contro il gruppo del figlio. Il pericolo esiste solo quando la madre possiede anticorpi contro i gruppi A e/o B del figlio: pertanto è convenzione di limitare a questa situazione la denominazione di *gravidanza ABO incompatibile*. Pur in senso così ristretto, gravidanze ABO incompatibili non sono affatto rare, verificandosi 1 volta su 5. Per spiegare il divario fra la frequenza delle condizioni teoricamente in grado di determinare la MEN da ABO e l'effettiva rarità della malattia (1-2% dei neonati secondo Allen e Diamond, Robinson; 0,05% secondo Mollison) sono stati invocati meccanismi protettori. Quello certamente più importante è dato dall'incapacità delle agglutinine naturali (che sono del tipo IgM) di attraversare la placenta; al contrario di quelle «immuni» che, essendo del tipo IgG, sono capaci di passaggio diaplacentare e pertanto di provocare la malattia nel caso s'incontrino con un gruppo incompatibile del figlio. Per la verità non è raro il riscontrare anticorpi anti-A o anti-B di tipo «immune». Sembra infatti che per il loro instaurarsi non sia affatto

indispensabile l'introduzione (per via parenterale o diaplacentare) di sangue incompatibile; ma che nella maggior parte dei casi, esso sia conseguenza di contatto con materiale che con il sangue non ha nulla a che vedere, purché contenga le cosiddette sostanze A o B gruppосpecifiche di Witebsky, analoghe a quelle contenute nelle emazie di gruppo A o B. Sono diffusissime in natura e pertanto possono penetrare nell'organismo nelle maniere più disparate: iniezione di vaccini, operazioni in cui sia usato catgut, etc. Sembra ormai accertato che solo se il sangue della madre contiene anticorpi immuni anti-A e anti-B il neonato possa essere ammalato: ma la frequenza di questa condizione è tale, mentre così relativamente rara è la malattia, che si deve ammettere l'esistenza di altri meccanismi protettori. In passato è stata attribuita grande importanza alle già citate sostanze gruppосpecifiche A e B di Witebsky; ma nei riguardi della MEN da ABO, la loro funzione protettiva è stata molto ridimensionata da quando si è constatato che la loro capacità neutralizzante è limitata quasi esclusivamente agli anticorpi naturali, quindi in caso di trasfusione di sangue gruppo O in soggetti A, B o AB, e non riguarda quelli immuni. Per la medesima ragione ha perso molto significato che il neonato sia o meno *secretore*.

Notevole interesse hanno destato alcune osservazioni riguardanti una maggior specificità di determinati anticorpi immuni (Ducos); però non si è avuta univoca conferma. Invece è ormai generalmente accettata l'ipotesi, avanzata per primo da Tovey, che un importante fattore protettore sia costituito dalla scarsa reattività dell'antigene A o B del neonato rispetto agli anticorpi immuni anti-A o anti-B trasmessigli dalla madre. Tale grado di «immaturità» degli antigeni A o B, si avrebbe ca. nell'80% dei neonati incompatibili.

Osservazione molto singolare, fatta ormai da numerosi AA., è che la MEN da ABO interessa, in percentuali così preponderanti da essere statisticamente significative, i neonati di gruppo A o B da madri O, come se gli individui appartenenti a questo gruppo fossero più facilmente stimolabili a produrre anticorpi immuni di quelli di gruppo A o B.

La MEN da ABO è di regola osservata anche nel 1° nato se ABO-incompatibile. Si ritiene che la spiegazione di questo fenomeno sia legata al meccanismo con cui si stabilisce l'immunizzazione della donna, imputabile solo eccezionalmente a pregressa introduzione di sangue ABO incompatibile, e di regola invece piuttosto per contatto con sostanza A o B presente in altri mezzi che non siano il sangue. Meno facile è invece l'interpretazione di quel fenomeno, di osservazione molto frequente, che a un primo figlio ammalato ne può seguire un altro, pur ABO incompatibile, del tutto sano, e ciò in contrasto con quanto si verifica nella MEN da Rh, dove dopo un figlio affetto dalla malattia, tutti i successivi, purché Rh incompatibili, sono ammalati.

Gli anticorpi immuni anti-A e anti-B passati nel latte potrebbero essere talvolta responsabili della persistenza di lieve ittero o anemia per molte settimane, specie se la malattia non è stata radicalmente trattata con salassotrasfusione. V. anche: ABO INCOMPATIBILITÀ (I, 47).

Anatomia patologica

All'autopsia, sul fondo più o meno intensamente itterico oppure pallido della cute e delle mucose, è frequente osservare petecchie o soffiusioni emorragiche. Gli organi ipocondriaci sono molto aumentati di volume. L'esame istologico mette in evidenza, come caratteristica fondamentale, un intenso processo di eritropoiesi extramidollare, che colpisce, in ordine di frequenza, fegato, milza, reni, capsule surrenali, timo, pancreas, etc.

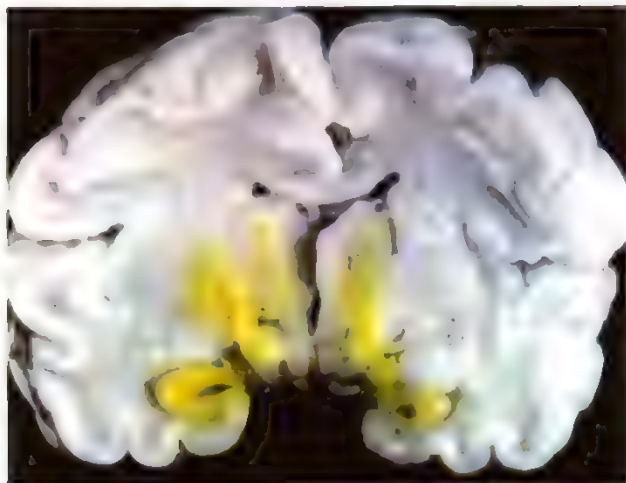


Fig. 2. Ittero nucleare: imbibizione itterica dei nuclei della base e della corteccia dell'ippocampo. (Osservazione Ascenzi).

Nel fegato, grossi isolotti di eritropoiesi invadono gran parte dell'organo e sostituiscono le cellule epatiche, che mostrano segni di degenerazione e sono riempite, in parte, da grosse masse di pigmento. I canalicoli sono distesi da bile; qualche A. ha descritto anche trombi biliari. Nei bambini deceduti dopo aver superato il periodo acuto si osservano zone di fibrosi (cirrosi iniziale) e atrofia dei dotti. Anche la milza presenta numerosi focolai di eritropoiesi, ammassi di cellule fagocitarie e zone di degenerazione. Estesi e numerosi focolai di eritropoiesi e depositi di pigmento ferrico sono stati osservati spesso anche nei reni, che possono presentare, se pur raramente, anche lesioni degenerative simili a quelle da trasfusione incompatibile.

Il midollo osseo partecipa vivamente al processo eritropoietico con curve di maturazione deviate a sinistra. Polmoni, cuore (salvo dilatazione a volte marcata), organi sessuali, sono generalmente normali.

Nel cervello in caso di ittero nucleare (fig. 2) si osservano alterazioni caratteristiche rappresentate da intensa impregnazione color giallo-oro dei nuclei grigi della base, e del nucleo dentato del cervelletto, più raramente dei nuclei pontini, bulbari e delle corna grigie anteriori spinali; microscopicamente si osserva intensa degenerazione cellulare. Nei bambini più grandi, con esiti della malattia, le lesioni cellulari sono analoghe; ma naturalmente è scomparsa la colorazione itterica.

La placenta può essere normale ma più spesso è ingrandita e contiene focolai eritroblastici. Le maggiori alterazioni si hanno nell'idrope fetoplacentare in cui essa può raggiungere un peso di 2000 g, avere color rosa-chiaro per edema intenso, e cotiledoni friabili: in questi casi gli organi del feto presentano edema e vacuolizzazione cellulare con piccoli infarti emorragici (Bessis). Vi possono essere versamenti nelle grandi cavità.

Nell'anemia di Ecklin (v. sotto), accanto a focolai di eritropoiesi extramidollare, simili a quelli presenti nell'ittero, vi è intenso pallore di tutti gli organi.

Sintomatologia della MEN Rh

La isoimmunizzazione può estrinsecarsi già nel periodo prenatale, a seguito della precoce trasmissione di anticorpi dalla madre al feto, causando aborti, oppure, tra il V e il VII mese, la morte intrauterina del feto, che appare macerato, pallido, con edema del volto e cirrosi epatica (Henderson); l'idramnios è frequente.

Usualmente si distinguono tre quadri clinici principali: 1) idrope fetoplacentare (che comprende anche la morte intrauterina del feto, considerata invece a sé stante da altri AA.); 2) ittero grave familiare; 3) anemia grave idiopatica.

Idrope fetoplacentare di Schridde

L'idrope fetoplacentare di Schridde e il quadro con cirrosi epatica in feto macerato descritto da Henderson sono processi morbosi in cui, di regola, la morte avviene, prima, durante o poco dopo il parto. Il parto è in genere prematuro, al VII-VIII mese; la placenta è aumentata di peso e di volume. Il neonato è pallido cereo, talora cianotico (fig. 3); la cute può essere ricoperta da petecchie e soffiusioni emorragiche. L'edema, generalizzato, è particolarmente spiccato al volto e agli arti. L'addome è voluminoso per l'abbondante ascite (sino a superare i 500 ml). L'idrotorace è frequente; l'epatosplenomegalia è di notevole grado. La massa sanguigna e la pressione venosa sono cospicuamente aumentate. La funzione respiratoria è gravemente alterata: il neonato è più spesso apnoico oppure decede dopo pochi atti respiratori. L'eritropenia è spiccata, al di sotto di 2 milioni, l'eritroblastemia è al di sopra di 100.000/mm³; notevole è la riduzione delle proteine sieriche con ipogammaglobulinemia.

La prognosi è gravissima, anche se si attuano energici provvedimenti terapeutici, quali trasfusione intrauterina fetale, salasso, exsanguinotrasfusione (v. sotto).

V. anche: ANASARCA FETO-PLACENTARE (I, 1622).

Ittero grave

L'ittero grave o di Pfannenstiel è la forma che si osserva abitualmente nel neonato. È caratterizzato dalla comparsa di colorazione itterica nel 1° o, al più tardi, nel 2° giorno di vita; essa può però essere già presente alla nascita e in tal caso il liquido amniotico e la vernice caseosa hanno una tinta giallognola. L'intensità dell'ittero va aumentando di ora in ora e raggiunge una tonalità arancione-carico caratteristica (fig. 4); successivamente



Fig. 3. Idrope neonatale.

la colorazione diviene piuttosto verdastra, cosicché dalla 2ª settimana è francamente verdognola e ricorda quella che si osserva nell'atresia delle vie biliari. La bilirubinemia è elevata (fino a 30-40 mg%). La reazione di Hijmans van der Bergh è fortemente positiva, specie quella indiretta; nelle urine, oltre a urobilina e urobilinogeno, vi sono pigmenti biliari: l'ittero è quindi di duplice natura, emolitico ed epatocellulare. Le feci, dopo l'eliminazione di meconio di aspetto normale, sono spesso ipercromiche e solo saltuariamente appena decolorate.

All'ittero si accompagna pallore più o meno accentuato dovuto a uno stato anemico di grado molto variabile, che raggiunge il massimo un poco più tardi dell'ittero, e cioè verso il 9°-10° giorno.

Gli organi ipocondriaci, già aumentati alla nascita, si ingrandiscono a poco a poco fino a raggiungere l'ombelicale trasversa. Non vi è di regola versamento addominale.

Lo stato generale alla nascita può apparire normale; il neonato grida con forza, si agita, si attacca al seno con avidità. Ma già al 2° giorno si alimenta meno volentieri e successivamente rifiuta il seno e ogni alimento. Compare febbre non di rado elevata. Dopo 1-2 giorni la cute perde il normale turgore; se sollevata, forma pliche minute e persistenti: s'instaura un quadro di disidratazione più o meno importante. Il sistema nervoso partecipa rapidamente e quasi sempre in alto grado: il pianto diviene flebile, lamentoso, scompare la vivacità, vi è marcata tendenza alla sonnolenza; la testa è gettata all'indietro; lo sguardo è «a sole calante»; a tratti compaiono opistotoni e, se pur raramente, anche crisi convulsive tonico-cloniche (ittero nucleare di Schmori).

Nel periodo terminale si verificano: iperpiressia, petecchie e suffusioni emorragiche. La morte sopravviene entro pochi giorni nel 60-70% dei casi non curati. In quelli che sopravvivono si assiste al lento dileguarsi dei sintomi generali, alla regressione graduale dell'ittero, che si attenua per scomparire entro 1-3 mesi; residua però intenso pallore, che permane in genere parecchi mesi.

In un'alta percentuale di questi malati s'instaura, dopo qualche mese di apparente benessere, una sindrome neurologica caratteristica, conseguenza del danno subito dai centri nervosi, principalmente dai nuclei della base, durante la fase acuta della malattia. Costituiscono i postumi dell'ittero nucleare.

Nel neonato di basso peso l'associazione di alcune condizioni, quali l'acidosi che diminuisce la capacità dell'albumina di legarsi alla bilirubina, l'insufficiente funzione di glicuroconiugazione del fegato, ancora più spiccata che nel neonato a termine, e la riduzione più marcata di alcuni fattori della coagulazione concorrono ad aggravare il decorso della MEN e le complicanze neurologiche sopravvengono con maggiore frequenza; la prognosi è più grave e la mortalità più elevata.

Anemia grave idiopatica

Dalle sindromi fortemente itteriche con lieve componente anemica si passa per tutta una gamma di gradazioni con ittero man mano meno evidente, anemia sempre più accentuata fino ad arrivare alla forma anemica anitterica nota come *anemia grave di Ecklin*, che ha diritto di essere mantenuta distinta dalle forme di ittero-anemia perché presenta alcune peculiarità nel decorso e nella prognosi. È molto più rara delle forme con ittero. In realtà questo è spesso presente ma ha caratteristiche che ricordano quello fisiologico, e si attenua verso la fine della prima settimana: a questo momento si rende evidente anemia molto marcata, che procede rapidamente fino a mettere



Fig. 4. Malattia emolitica del neonato; si noti la particolare tonalità dell'ittero e le suffusioni emorragiche.

in pericolo la vita. Questa sindrome può decorrere anche in forma frusta con lieve pallore.

La prognosi è più favorevole che nell'ittero; è quasi sempre sufficiente una modesta terapia trasfusionale per avviare il malato a rapida, completa guarigione.

Sindrome colostatica

Nelle forme più gravi della MEN Rh la bilirubina diretta cioè quella glicuroconiugata, può superare talora i 3 mg%, sino a rappresentare una percentuale al di sopra del 15-20% della bilirubina totale: in questo caso il neonato può presentare un *ittero similostruttivo* (Zuelzer e coll.) o *sindrome colostatica*; l'ittero assume una tonalità verdinica o flavoverdinica; le feci sono ipo- o acoliche, le urine contengono pigmenti biliari; l'anemia, la sindrome emorragica, la cianosi e l'insufficienza cardiorespiratoria sono complicanze frequenti; la prognosi è aggravata.

Sintomatologia della MEN ABO

Alcuni AA. sostengono che il danno operato dagli anticorpi possa essere così precoce da determinare l'aborto: superato il primo trimestre è invece eccezionale che si abbia il decesso del feto in utero o la nascita di un feto idropico non vitale.

Le condizioni generali alla nascita sono apparentemente normali. L'ittero compare alla fine della 1ª giornata di vita, al più tardi nella 2ª (ittero precoce di Halbrecht), aumenta d'intensità in maniera meno rapida di quello da Rh; può regredire spontaneamente ma in un periodo più lungo dell'ittero cosiddetto «fisiologico»; in casi più rari diventa molto accentuato, così da mascherare l'anemia quasi sempre notevole; compaiono torpore, ipotonia, disidratazione marcata, modificazioni accentuate della frequenza cardiaca, polipnea. Allorché la bilirubinemia supera il tasso di 20 mg% si può instaurare l'encefalopatia bilirubinica.

Allorché sussistono condizioni di difficoltà escrezione della bilirubina coniugata, l'ittero assume precocemente un colore giallo-verdinico, le urine divengono ipercromiche e le feci ipocoliche, la bilirubinemia coniugata è fortemente aumentata; si realizza così la sindrome dell'ittero similostruttivo.

La MEN ABO può essere responsabile di un'anemia con sferocitosi, che insorge tardivamente, verso la 4ª-5ª

settimana di vita, mentre in precedenza era mancato l'ittero.

Le complicanze e gli esiti a distanza sono: l'anemia secondaria al 2° o 3° mese, la cirrosi epatica, i reliquati dell'encefalopatia bilirubinica e la più frequente morbidità generica.

Diagnosi e diagnosi differenziale

È frequente che già i dati anamnestici orientino in senso generico verso la MEN: precedenti gravidanze con esito in feto idropico o macerato, un neonato che ha presentato precocemente ittero intenso o anemia grave, un bambino affetto da postumi riferibili ad ittero nucleare, etc. Altre volte, ad avviare il sospetto, e tanto più se in concomitanza con i precedenti anamnestici, sarà la nozione che i gruppi sanguigni dei coniugi sono incompatibili o nel sistema Rh o in quello ABO, in particolare se la donna è Rh negativa, oppure di gruppo 0, mentre il coniuge è Rh+ e di gruppo A o B. Altre incompatibilità sono molto meno significative e d'altra parte saranno ricercate solo se esistono precedenti anamnestici sospetti e non riferibili alle due incompatibilità sopradette.

Nel corso della gravidanza si cercherà di accertare la presenza o meno di anticorpi irregolari nel siero della madre, mediante il test di Coombs indiretto, mettendo a confronto il siero della donna con le emazie del marito, o, se queste sono incompatibili nel sistema ABO, con gli altri eritrociti ABO-compatibili contenenti sicuramente il gruppo sospetto incompatibile del marito. Se il test risulta positivo, è utile stabilire se con il progredire della gestazione vi è incremento del tasso anticorpale: nel caso che il feto sia realmente Rh+, tenderà ad aumentare, specie nelle ultime settimane; però deve essere tenuto presente che una deflessione, lungi dall'essere un segno favorevole, è piuttosto indizio di grave sofferenza fetale e spesso addirittura di morte endouterina.

L'indagine più sicura è però l'esame del liquido amniotico prelevato mediante puntura del sacco che, se eseguita da persona esperta, praticamente non presenta rischi né per la madre né per il feto (v. AMNIO, amniocentesi). È senz'altro consigliabile eseguirla in tutti i casi in cui vi sia ragionevole sospetto di MEN da Rh. Se invece la incompatibilità è ABO (v. anche: ABO INCOMPATIBILITÀ), è stato già detto che ben difficilmente essa determina gravi danni al feto durante la gravidanza e pertanto tale ricerca deve essere omessa, tenendo presente che i rischi dell'amniocentesi, pur minimi, tuttavia ci sono e non devono essere sottovalutati. Quando i dati anamnestici e di laboratorio orientano verso la MEN da Rh, l'esame va fatto al quinto-sesto mese e ripetuto, a seconda del risultato, ogni 15-30 giorni. Gli elementi da considerare sono la densità ottica (D.O.) e la curva spettrofotometrica della bilirubina; se ambedue sono normali, il feto non è malato: con ogni probabilità è Rh-negativo; se invece sono patologici, il grado di alterazione corrisponde, con buona esattezza, alla gravità della malattia e costituisce un valido parametro per le decisioni terapeutiche.

A parto espletato, è giustificato il sospetto diagnostico se la vernice caseosa ha colore giallastro (raro), se compare ittero in prima giornata, se esso diviene rapidamente intenso, se vi si associa anemia pur essa aggravantesi velocemente, se si associano epato- e splenomegalia, se insorge interessamento del sistema nervoso, con pianto e suzione tendenti a perdere validità, se intervengono irregolarità termiche, fenomeni distonici evidenti, « sguardo a sole calante ». La prova sicura è data dalla presenza nel siero materno di agglutinine irregolari attive o contro le emazie del bambino o di soggetto 0 Rh+ (test di Coombs

indiretto) e dall'agglutinazione delle emazie del funicolo per opera di siero antigammaglobuline umane (test di Coombs diretto positivo).

Se la MEN non è da Rh ma da ABO, il test di Coombs risulta di regola negativo, quando si esegue sul sangue prelevato dopo 24 h di vita; risulta più frequentemente positivo o almeno debolmente positivo se eseguito sul sangue del funicolo o su sangue prelevato nelle prime 24 h di vita. Il sospetto diagnostico di MEN da incompatibilità materno-fetale nel sistema ABO sarà però fortemente avvalorato, così da divenire praticamente certezza, se sono presenti contemporaneamente almeno tre delle seguenti condizioni: microcitosi, marcata reticolocitosi, diminuzione delle resistenze globulari, elevata velocità di sedimentazione delle emazie (normale invece nella MEN da Rh), presenza di anticorpi immuni anti-A o anti-B nel siero della madre. Recentemente è stata preconizzata come patognomonica la dimostrazione di anticorpi immuni particolari attivi solo contro emazie di funicolo, il cosiddetto anti-A_c (Ducos).

Per i rari casi di MEN da anticorpi in altri sistemi, la prova decisiva è la presenza nel siero materno di tali anticorpi purché attivi contro le emazie del figlio. In mancanza di questo, la loro attività contro le emazie del coniuge, o di altro individuo sicuramente possessore del gruppo incriminato, sarà fortemente orientativa ma non decisiva.

Se la diagnosi di MEN è posta su elementi di buona probabilità, ma non di assoluta certezza, non si potrà soprassedere alla valutazione di altri quadri clinici che hanno con essa qualche aspetto in comune, e che pertanto richiedono un'esatta valutazione prima che siano attuati provvedimenti terapeutici.

Anzitutto l'ittero fisiologico (v. NEONATO), che oggi sembra meritare in pieno questo aggettivo perché dovuto a insufficiente capacità coniugante del fegato del neonato, determinata non da cause patologiche ma da immaturità perfettamente fisiologica dell'organo: capacità che verrà acquisita già nelle prime settimane. Il suo inizio si osserva al 3°-4° giorno anziché al 1° o al più tardi al 2°; l'intensità appare media, la bilirubinemia non supera i 10-12 mg%, non vi sono né anemia né splenomegalia, né febbre, le urine non contengono pigmenti biliari ma solo urobilina e non macchiano i pannolini. Un esame del sangue può dar luogo a qualche dubbio se l'eritroblastemia dell'età neonatale è un po' marcata; ma scompare in 4° giornata; l'ittero si dilegua in 1-2 settimane senza che in alcun momento vi sia compromissione dello stato generale. Nel neonato di basso peso l'ittero può essere più precoce, l'eritroblastemia più marcata sebbene sempre transitoria, il sensorio può non apparire vigile; ma non vi è splenomegalia né, di regola, incompatibilità Rh. È tuttavia da tener presente che non è raro che insorgano disturbi nervosi con gravi postumi invalidanti (ittero nucleare dell'immaturo). Eccezionalmente disturbi nervosi possono osservarsi anche nel neonato a termine in corso di ittero grave, in assenza di segni riferibili a MEN. A parte i casi di difetti enzimatici congeniti del globulo rosso, l'ittero, dapprima solo intenso ma rapidamente complicato con alterazioni del sistema nervoso, può essere la conseguenza di un difetto congenito di coniugazione della bilirubina libera per assenza dell'enzima coniugante, la glicuroniltransferasi (malattia di Crigler e Najjar).

La *lue congenita* può simulare in ogni suo aspetto la MEN: in passato infatti era stata addirittura ritenuta una sua manifestazione. Attualmente l'eredolue è divenuta un'affezione molto rara; tuttavia nel singolo caso non è lecito trascurare tale possibilità, e devono essere eseguiti gli accertamenti necessari, tenendo presente che nel neonato la negatività di alcune reazioni sierologiche può non essere probativa (v. SIFILIDE).

Itteri tossinfettivi possono decorrere con febbre, epatosplenomegalia, disturbi nervosi, ma insorgono di regola più tardivamente e non si accompagnano né alle tipiche incompatibilità ematiche né tanto meno a movimento anticorpale irregolare nella madre (v. ITTERO).

Ittero, eritroblastemia, succulenza fino a stati subedematosi, possono osservarsi anche in figli di madri diabetiche: la nozione della malattia materna, l'ipoglicemia ben più grave e minacciosa di quella abituale del neonato, il successo di terapie molto diverse da quelle della MEN, conforteranno la diagnosi differenziale.

Nell'atresia congenita delle vie biliari mancano eritroblastemia, anemia, iperemolisi, vi è marcata epatomegalia, ma non obbligatoria splenomegalia, le urine sono fortemente ipercromiche, le feci colorate in maniera molto irregolare, ma spesso ipocromiche. È stato osservato qualche caso in cui l'atresia si è stabilita in soggetti portatori di accertata MEN e alcuni AA. pensano che fra le due condizioni vi possano essere rapporti etiopatogenetici. È frequente, d'altra parte, che neonati con classico ittero da MEN a un dato momento presentino anche una sindrome occlusiva delle vie biliari, che però ha spesso tendenza a risolversi o spontaneamente o sotto trattamento (V. FEGATO E VIE BILIARI).

Emorragie intracraniche con discreta anemia e ittero (a tipo « fisiologico »), se sono concomitanti disturbi nervosi, si prestano a discussione con l'ittero nucleare, ma formula ematica, fegato, milza sono normali. Anche la malattia emorragica del neonato può dare luogo ad incertezze rispetto alle fasi terminali da MEN (per es. in neonati che vengano all'osservazione a qualche giorno di vita) quando insorgano fenomeni emorragici: il quadro ematico, gli organi ipocondriaci e soprattutto le prove emogeniche permettono la discriminazione (V. NEONATO).

Esami di laboratorio

Riassumiamo le principali indagini di laboratorio che si eseguono sulla madre, sul feto, sul neonato ed eventualmente sul padre per diagnosticare la MEN nell'ambito dei sistemi Rh e ABO. È necessario però ripetere e sottolineare che altri antigeni ematici del feto, non posseduti dalla madre, possono immunizzare, seppure molto più raramente, l'organismo materno.

MEN Rh

1) *Determinazione del gruppo sanguigno della madre:* la madre deve risultare Rh-negativa.

2) *Determinazione del gruppo sanguigno del bambino:* il bambino deve risultare Rh-positivo.

3) *Determinazione del gruppo sanguigno del coniuge:* tale esame consente di predire che: a) il neonato non può possedere l'antigene incompatibile con l'assetto genico della madre in quanto il padre è Rh negativo; b) che il neonato ha solo il 50% di probabilità di essere Rh-positivo, in quanto il padre è eterozigote, ad es., per il gene D; c) che il neonato sarà sicuramente Rh-positivo perché il padre è omozigote per tale gene.

4) *Ricerca e titolazione di anticorpi nel siero della madre:* l'eventuale riscontro di anticorpi deve essere seguito dalla loro titolazione (test in fisiologica per la ricerca di anticorpi completi; test in albumina; test di Coombs indiretto (V. COOMBS, REAZIONE DI). È buona norma conservare un campione di siero a -20°C , per impiegarlo in parallelo nelle successive titolazioni.

5) *Amniocentesi:* è indicata dopo la XXVIII settimana di gestazione e indispensabile se esiste alta probabilità che si verifichi la morte intrauterina del feto (V. sotto, col. 1467). Si estrae un piccolo quantitativo del liquido amniotico per determinare la quantità dei pigmenti escreti dal feto come conseguenza di un processo emolitico: si esegue l'esame spettrofotometrico del liquido che, in caso di MEN, presenterà un picco della D.O. a 450 m μ . È inoltre esame preliminare necessario per ogni intervento di trasfusione intrauterina del feto, e utile per stabilire il momento più opportuno per l'induzione prematura del parto.

6) *Test di Coombs diretto sulle emazie del neonato:* è quasi sempre positivo sul bambino affetto da MEN da Rh (V. COOMBS, REAZIONE DI).

7) *Esame emocromocitometrico sul sangue del bambino:* anche se il numero delle emazie può rivelarsi pressoché normale nel 1° giorno di vita, esso discende rapidamente, nella 1ª settimana, fino a 1-2 milioni; l'Hb diminuisce ma spesso non in proporzione. Elemento caratteristico è l'eritroblastemia: le cellule rosse nucleate, dal proeritroblasto all'eritroblasto ortocromatico, oscillano di solito da 1-2000 a 10-15.000, ma possono salire a oltre 100.000/mm³; non vi è però rapporto tra l'entità dell'eritroblastemia e la gravità del caso. Le cifre più alte si hanno in genere nei primi giorni; poi tendono ad abbassarsi, spesso rapidamente. Vi è aumento dei reticolociti (fino al 10-15%) e delle cellule bianche (fino a 50.000/mm³ e oltre) con passaggio in circolo di elementi bianchi immaturi. Piastrine e protrombina possono essere diminuite; il tempo di emorragia è spesso allungato; quello di coagulazione è normale.

8) *Bilirubinemia (v.):* è d'uso determinare la bilirubinemia totale e la diretta; quella indiretta viene calcolata sottraendo la quota di bilirubina diretta dalla totale. Nei primissimi giorni di vita però, per l'orientamento terapeutico, è sufficiente dosare solo quest'ultima come se fosse bilirubina indiretta, dato che quella diretta rappresenta (salvo casi particolari) al massimo il 10%. Va però ricordato che in realtà la quota veramente importante, per l'instaurarsi di ittero nucleare, è data dalla bilirubina « libera », la cui determinazione è indagine così complessa da non poter essere realizzata che in laboratori molto specializzati.

9) *Ricerca di anticorpi Rh nel siero del neonato:* può risultare positiva.

10) *Esame delle urine:* contengono pigmenti biliari e albumina.

MEN ABO

1) *Determinazione del gruppo sanguigno della madre:* risulta generalmente di gruppo 0.

2) *Determinazione del gruppo sanguigno del neonato:* risulta generalmente di gruppo A, meno frequentemente di gruppo B.

3) *Ricerca di anticorpi immuni anti-A o anti-B nella madre:* questo test costituisce solo una indicazione per la diagnosi di MEN ABO, e non riveste alcun valore diagnostico se viene eseguito come unico test sia prima che dopo il parto. Si esegue applicando il test di Coombs indiretto, previa neutralizzazione degli anticorpi naturali anti-A e anti-B con sostanze gruppосpecifiche A e B.

4) *Test di Coombs diretto sulle emazie del neonato:* è raramente positivo, e generalmente solo se eseguito sul sangue del funicolo o prelevato entro 24 h dalla nascita.

5) *Tecnica dell'eluizione dell'anticorpo immune anti-A o anti-B dalle emazie del neonato:* nel caso che il test di Coombs diretto risulti negativo, provvedere alla eluizione dell'anticorpo immune dalle emazie del bambino e alla esecuzione del successivo test di Coombs indiretto con emazie sulle quali sia stato preventivamente adsorbito l'eluato.

6) *Ricerca di anticorpi immuni anti-A (o anti-B) liberi nel siero del sangue del funicolo:* il reperto di tali anticorpi è dovuto al loro eccesso, dopo che emazie e tessuti del neonato siano stati saturati; costituisce una prova di MEN ABO.

7) *Esame emocromocitometrico sul sangue del bambino:* si riscontra anemia, ma meno spiccata che nella MEN Rh. Reticolociti aumentati, talora con presenza di sferocitosi e microcitosi.

8) *Bilirubinemia:* elevata. Valgono le medesime considerazioni fatte per la bilirubinemia nella MEN da Rh.

Prognosi

Nella MEN da Rh il giudizio prognostico prenatale è di regola più favorevole nelle prime gravidanze incompatibili che in quelle successive. Grave è se l'immunizzazione è conseguenza di precedente introduzione di sangue Rh+. Segno sfavorevole è pure l'aumento del tasso anticorpale nelle ultime settimane e ancor più se ad un tasso elevato segue un abbassamento. È pure importante se il padre è etero- od omozigote poiché, in quest'ultimo caso, a ogni gravidanza seguirà necessariamente incremento della immunizzazione materna. Si tenga però presente che questi criteri prognostici perdono qualsiasi attendibilità in caso di MEN da incompatibilità nell'ambito del sistema ABO.

Nel corso della gestazione il giudizio prognostico può oggi essere posto con relativa sicurezza, soprattutto valendosi delle risultanze fornite dall'esame del liquido amniotico. Se queste risultano normali o quasi, il neonato non corre alcun pericolo (molte volte sarà Rh negativo!) e quindi si può attendere in tranquillità il termine della gravidanza. Se sono relativamente poco modificate, le probabilità di sopravvivenza sono ancora molto buone: si tratterà di attuare un'adeguata terapia sul neonato. Se invece sono fortemente patologiche, è troppo pericoloso attendere il termine della gravidanza e si dovrà procedere ad un parto tanto più anticipato quanto maggiori sono le alterazioni; ci si dovrà assumere, ovviamente, in tal caso, con piena responsabilità, il compito di allevare un neonato non solo malato ma anche pretermine. Se poi le alterazioni fossero così gravi da far prevedere la morte a breve scadenza, e l'età gestazionale non permettesse di prendere in considerazione l'anticipazione del parto, vi sono le indicazioni per la trasfusione endouterina secondo Lucey.

Vi sono casi in cui, nonostante le attuali possibilità diagnostiche e conseguentemente prognostiche, la diagnosi non è posta durante la gestazione o se è posta, non ne è valutata esattamente la gravità, cosicché alla nascita si ha un feto affetto da idrope. In passato la prognosi era assolutamente infausta; attualmente è notevolmente migliore purché si abbia la possibilità di attuare immediatamente un complesso intervento terapeutico, tendente ad aiutare da un lato le precarie condizioni del circolo, dall'altro la crisi ematica pur essa ai limiti della sopravvivenza.

Dopo la nascita la prognosi è tanto più severa quanto più velocemente s'innalza il livello della bilirubinemia, perché minore è il tempo che si ha a disposizione per attuare le misure terapeutiche, e in particolare per valutare se è necessario attuare quell'intervento veramente decisivo che è la *exsanguino-trasfusione* o *salasso-trasfusione* (ST) oppure se si può attendere, senza pregiudizio per l'integrità del S.N.C.

Polacek per la MEN da Rh e Schellong per quella da ABO hanno allestito un diagramma che sfrutta il ritmo di incremento orario della bilirubinemia, così da permettere, mediante ben studiata estrapolazione, un orientamento sicuro. La ST s'impone quando, o applicando detti diagrammi, o di fatto, la bilirubinemia supera i 15 mg% nel neonato di «basso peso», probabilmente nato prima del termine, o i 20 in quello di peso regolare, che normalmente è anche nato a termine. Questi livelli generalmente sono considerati critici, per il pericolo che, se vengono superati, insorga ittero nucleare. Ma in realtà, come è stato già accennato, quella pericolosa per l'integrità del S.N.C. è solamente la frazione di bilirubina non legata alle albumine né coniugata con ac. glicuronico. Parlando della bilirubina libera, è stato già detto della difficoltà di eseguirne il dosaggio se non si dispone di laboratorio specializzato. D'altra parte, se la bilirubinemia indiretta o anche quella totale, nei primi giorni, superano i livelli sopra detti (15 mg%) nei neonati di basso peso, o i 20 mg% in quelli a termine, è molto probabile che il tasso di bilirubina libera sia tale da essere dannoso per le cellule nervose. Pertanto i diagrammi di Polacek o di Schellong, o altri analoghi, e le relative estrapolazioni danno ancor oggi pieno affidamento (figg. 5 e 6).

Nei casi in cui, pur essendo l'ittero la nota dominante del quadro clinico, la bilirubinemia non superi i 15 o 20 mg%, il decorso è abitualmente favorevole pur senza attuare terapia o attuandone una solo sintomatica. Se invece i diagrammi sopradetti indicano che la bilirubina raggiungerà i limiti critici, o se questo fosse già avvenuto, l'ulteriore decorso dipenderà dal momento in cui potrà essere attuata la ST. Se prima dell'insorgenza di fenomeni nervosi, la prognosi sarà molto favorevole; se dopo, dipenderà dall'estensione delle lesioni nervose. Se queste sono limitate, la prognosi *quoad vitam* sarà ancora buona, ma molto meno quella *quoad valetudinem*: infatti seppure ittero, anemia, splenomegalia e i fenomeni neurologici più clamorosi, dopo ST, regrediscono rapidamente, tuttavia non si verifica un totale ripristino della funzionalità del S.N.C. Esami accurati mettono in evidenza, fin

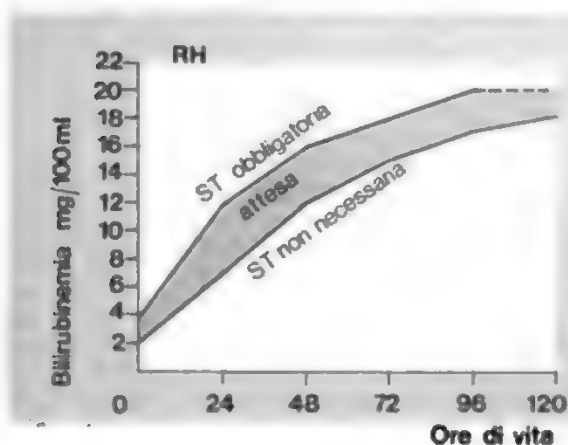


Fig. 5. Diagramma di Polacek adattato da Schellong per i neonati con MEN da Rh. ST) Salasso-trasfusione.

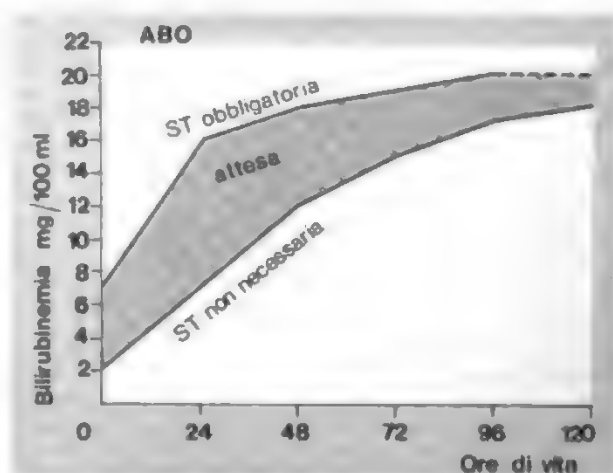


Fig. 6. Diagramma di Polacek adattato da Schellong per i neonati con MEN da ABO. ST) Salasso-trasfusione.

dalle prime settimane, la presenza, non di rado appena accennata, di deficit soprattutto del tono muscolare; successivamente vi è ritardo nelle acquisizioni psicomotorie, ritardo che diventa a poco a poco sempre più evidente e non di rado vi si associano alterazioni sensoriali, specie a carico dell'udito. Il bambino presenta *postumi di ittero nucleare*, che con un trattamento di riabilitazione sono suscettibili di miglioramento. Questo sarà tanto maggiore quanto più precocemente è iniziato l'intervento riabilitativo. Se invece le lesioni del S.N.C. sono molto gravi ed estese, è in serio pericolo la vita stessa del malato: nei casi non curati, o curati troppo tardi, la mortalità si aggira intorno al 50-70%. E nei sopravvissuti, se la drammatica regressione della sintomatologia nei giorni immediatamente seguenti alla ST può autorizzare la speranza di una completa guarigione, questa sarà ben presto annullata dal manifestarsi di gravi postumi neurologici che, se anche precocemente sottoposti al complesso e costoso trattamento rieducativo, difficilmente permetteranno il raggiungimento di una sufficiente autonomia, e saranno causa d'invalidità per tutta la vita.

Nelle forme anemiche gravi di Ecklin, se non s'impiega un trattamento adeguato, la mortalità è elevata, a causa dell'estremo grado di anemia a cui si arriva. Un trattamento basato principalmente su adatta terapia trasfusionale, anche se non vera ST, permette, di regola, una guarigione rapida e completa.

Terapia

Dato che il processo morboso fondamentale è quello emolitico, la terapia deve tendere, da un lato, a combattere l'anemia, che può arrivare a gradi così estremi da essere minacciosa per la vita; dall'altro, a ridurre i pericoli della iperbilirubinemia.

Il primo di questi due scopi può essere ottenuto mediante trasfusioni di sangue che, dovendo essere insensibile all'azione dannosa degli anticorpi materni, non dovrà possedere l'antigene verso cui la madre è « immunizzata »: quindi in caso di MEN da Rh sarà di gruppo Rh negativo (salvo i rari casi di MEN da anti « c » o « e »); per le altre condizioni ci si regolerà sugli anticorpi presenti nella madre, escludendo sangue che contenga l'antigene corrispondente. In tutti i casi sarà scelto sangue che rispetti la compatibilità nel sistema ABO, salvo nei casi di MEN di accertata o anche solamente sospetta incompatibilità ABO, nei quali dovrà essere di gruppo 0. In caso eccezionale, se non si saranno potute eseguire esatte determinazioni etiologiche, si ricorrerà a globuli rossi materni (purché ABO-compatibili) lavati per allontanare gli anticorpi.

La semplice terapia trasfusionale trova la sua indicazione nei casi in cui domina l'anemia senza elevata componente itterica. Per questi, dato che la trasfusione, pur sopperendo alle necessità di ematosi, non modifica l'incremento di bilirubina, responsabile dei danni al S.N.C., nel 1946, Wallerstein ha proposto un intervento — già realizzato da Hart nel 1925, chiamato « exsanguino-trasfusione » (nei paesi latini « salasso-trasfusione » [ST]) — che consiste nel sostituire il sangue originale del neonato, destinato ad essere emolizzato nel corso di pochi giorni e ad incrementare di conseguenza la formazione di bilirubina, con altro insensibile all'azione degli anticorpi materni. Si ottiene nel contempo drastica riduzione della bilirubina già esistente; e in più si ha la quasi totale eliminazione degli anticorpi materni eventualmente liberi. Per la scelta del sangue valgono i medesimi criteri già enunciati per le semplici trasfusioni.

Le tecniche consigliate sono numerose. La più semplice è di introdurre un catetere di nylon di 0,8-1 mm nella vena ombelicale. Se s'interviene nelle prime ore, con l'imboccatura della vena ancora beante, non vi è nessuna difficoltà; se invece l'occlusione è già avvenuta, è ancora possibile utilizzare tale via mettendone allo scoperto, secondo la tecnica di Pinkus, il tratto intraparietale, che rimane pervio per molti giorni. Arrivati alla profondità che permette al sangue di defluire senza difficoltà (di solito tra 6 e 12 cm, non oltre, perché vi è pericolo di arrivare all'orecchietta destra) si sottraggono lentamente 10-20 ml di sangue e si trasfonde immediatamente eguale quantità di quello prescelto, reso incoagulabile mediante eparinizzazione, o sospensione in ACD o con altri mezzi. Alternando ritmicamente sottrazioni e immissioni, si arriva, nel corso di 2-3 ore, a sostituire gli eritrociti propri del neonato in misura dell'80-85%, perfino del 90%; per realizzare la sostituzione di una così elevata percentuale di globuli rossi occorre disporre di una quantità di sangue almeno doppia, meglio se tripla, di quella posseduta dal neonato, valutata tra 150 e 250 ml: quindi tra 400 e 800 ml. Se viene usato liquido ACD (sistema oggi abituale) come anticoagulante, si deve tener conto che il sangue realmente trasfuso è del 15-30% inferiore al volume iniettato; e quindi è opportuno che al termine dell'intervento venga introdotta una certa quantità di sangue in più rispetto a quello sottratto: si eviterà così che al termine dell'intervento il neonato abbia un impoverimento della crasi ematica rossa.

Per eseguire l'intervento è desiderabile, ma non indispensabile, disporre di una sala operatoria munita di ogni garanzia di sterilità: in caso di emergenza è sufficiente una camera ben pulita, priva di correnti d'aria che possano convogliare inquinamenti. Invece è assolutamente necessario che tutto il materiale adoperato sia rigorosamente sterile e che le varie manipolazioni siano eseguite nel rispetto della più assoluta asepsi. Attualmente sono disponibili in commercio attrezzature complete preparate sterilmente (così da permetterne il pronto impiego) che facilitano le varie manovre di estrazione e immissione di sangue.

È ovvio che, come in qualunque altra terapia trasfusionale, vi sono pericoli e difficoltà: ma una *équipe* esperta riesce a superare facilmente gli uni e le altre e a rendere praticamente nulla la mortalità da intervento: rimane quella dovuta alla gravità della MEN o al ritardo nell'esecuzione della terapia.

Se il trattamento è eseguito prima che comincino ad instaurarsi alterazioni neurologiche, i risultati sono veramente straordinari: l'ittero si riduce notevolmente e scompare in pochi giorni, la bilirubina si riporta in limiti non pericolosi, gli eritrociti sono nuovamente in numero normale mentre cessa l'anemizzazione, e le condizioni generali ritornano alla normalità. Si assiste rapidamente alla completa guarigione; il neonato può essere dimesso alla fine della 1^a settimana. Se la cura è instaurata solo dopo che sono incominciati ad apparire sicuri segni di interessamento del S.N.C., la guarigione, soprattutto quella *quoad valetudinem*, dipenderà dall'estensione delle lesioni neurologiche; in rari casi è ancora possibile ottenere una guarigione realmente totale, ma per lo più, superata la fase acuta, vanno affermandosi segni di disfunzione psicomotoria, che potranno essere migliorati da adatti trattamenti riabilitativi, come già detto.

Talvolta si verifica che dopo una ST, pur eseguita in maniera corretta, il tasso della bilirubina accenni nuovamente ad aumentare per richiamo della bilirubina dai tessuti cioè per un fenomeno di *rebound*. È più frequente se la quantità di sangue trasfuso è stata relativamente scarsa. In questi casi, appena il tasso di bilirubina tende ad avvicinarsi ai limiti critici, occorre eseguire una nuova ST, che in alcuni casi, per la verità abbastanza rari, dovrà essere ripetuta anche 3 o 4 volte, eccezionalmente di più, e comunque fino al momento in cui la bilirubinemia non desti più preoccupazione.

Alcuni AA. hanno riferito risultati molto soddisfacenti

EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO

dopo esecuzione di ripetute ST, relativamente piccole, di quantità ogni volta più o meno equivalenti a quelle del sangue del neonato, cioè tra 150 e 250 ml, a distanza di poche ore una dall'altra, tempo che permette alla bilirubina dei tessuti di ritornare in circolo a seguito dell'abbassamento di quella ematica. Tale tecnica è stata adottata come l'unica risolutiva da David nei casi di idrope fetoplacentare, nei quali, esistendo grave adinamia cardiaca, è richiesto immediato trattamento. Infatti è importante lo scarico del circolo mediante salasso, seguito da immissione di sangue, meglio se relativamente concentrato, in quantità minore di quello sottratto.

Se elementi anamnestici o, più sicuramente, i dati forniti dall'esame del liquido amniotico fanno prevedere che il feto non arriverà in condizioni soddisfacenti al termine della gestazione, è consigliato il parto anticipato o per vie naturali o per taglio cesareo verso la XXXIV-XXXVI settimana, avendo predisposto tutto non solo per la cura della MEN ma anche per superare le difficoltà inerenti all'assistenza di un neonato di basso peso non sano bensì danneggiato seriamente dalla malattia.

Se la donna ha già avuto feti non vitali o numerose gravidanze Rh-incompatibili, gli elementi forniti dal liquido amniotico possono essere così allarmanti da non autorizzare la speranza che il feto arrivi in condizioni di vitalità sufficiente neppure alla XXXIV settimana. In questa situazione in passato si era del tutto impotenti; ma da pochi anni è stato preconizzato un intervento molto delicato consistente nella trasfusione di sangue adatto (quasi sempre quindi Rh-negativo) nella cavità peritoneale del feto, introducendolo attraverso la parete uterina, previa opportune indagini radiologiche. Molto recentemente è stata realizzata addirittura una ST. I risultati appaiono promettenti e tendono a migliorare; fino a oggi ca. il 50% dei casi così trattati è pervenuto al termine di gravidanza in condizioni tali da permetterne, con le opportune terapie, la sopravvivenza. Se si considera che fino a ca. il 1960-'65 questi neonati erano condannati, tale risultato può essere considerato molto soddisfacente.

Dopo immissione molto notevole di eritrociti, quale può verificarsi nel corso di ST, può osservarsi stentata rigenerazione da parte degli elementi midollari della serie rossa del neonato, cosicché dopo qualche settimana, essendo ovviamente continuata la normale emocateresi degli eritrociti trasfusi e non verificandosi la loro sostituzione con altri nuovi, il bambino si presenta nuovamente anemico, non di rado in misura così accentuata da rendere consigliabile un'ulteriore terapia trasfusionale, ma questa volta con sangue isogruppo a quello del neonato, poiché gli anticorpi trasmessi dalla madre sono già stati eliminati. Pertanto è abbastanza frequente che solo al 3° mese possano essere considerate del tutto scomparse le conseguenze della malattia a carico del sangue; non così quelle che si fossero eventualmente verificate a carico del fegato (cirrosi) o del S.N.C.

Se l'ittero non è minaccioso, può essere consigliabile attuare anziché la ST (terapia che richiede pur sempre un personale discretamente esperto), trattamenti più semplici quali la somministrazione di corticosteroidi, specie cortisonici, a dosi piuttosto elevate (Murano *et al.*) che però ha dato risultati incerti, così da essere oggi in declino; l'irradiazione intensa con luce bianca, iniziata appena la bilirubinemia superi i 10 mg% e continuata fino a normalizzazione, su tutta la superficie cutanea, proteggendo gli occhi; la somministrazione di fenobarbital (Luminal®) alla dose media di 2 mg/die/kg; infine l'arricchimento della dieta con agar-agar, allo scopo di impedire il riassorbimento della bilirubina, liberata dall'ac. glicuronico,

dall'intestino. Queste terapie danno risultati, talvolta veramente ottimi, solo in caso di ittero grave da altre cause che non siano MEN, soprattutto quella da Rh, in cui, quasi sempre, terapia risolutiva rimane la ST.

Naturalmente, in tutti i casi che lo richiedano, sarà attuata anche una terapia sintomatica.

Profilassi

In passato sono stati fatti numerosi tentativi di profilassi; ricorderemo quelli di Wiener sulla competizione degli antigeni, e successivamente mediante trasfusioni ripetute alla donna di sangue Rh +; poi la somministrazione di apteni Rh (Carter), di cortisonici, di sostanze antistaminiche, più recentemente quella con antimittici nella speranza di diminuire nella donna, già immunizzata, la risposta anticorpale. Ma nessuna di tali terapie ha conseguito qualche successo di rilievo.

Negli ultimi tempi è stato applicato un nuovo mezzo basato sull'acquisizione che, se si iniettano più o meno contemporaneamente, e in rapporto adatto, un antigene e l'anticorpo rispettivo, non si determina l'immunità corrispondente. Nel caso specifico, se si iniettano anticorpi o immunoglobuline anti-Rh nel momento in cui un organismo Rh-negativo è esposto al pericolo di immunizzazione, cioè nel caso di una gestante, prima, durante e subito dopo il parto di un feto Rh +, non si dovrebbe creare immunizzazione anti-Rh.

I risultati clinici hanno confermato pienamente i presupposti teorici. Molte migliaia di puerpere Rh-negative e non immunizzate hanno ricevuto, entro 72 h dal parto di un figlio Rh +, immunoglobuline anti-Rh: a distanza di 4-6 mesi, la percentuale di immunizzazione è risultata inferiore allo 0,5%, mentre la percentuale delle donne Rh-negative che risultano immunizzate già dopo la prima gestazione Rh + è di ca. il 5%, e in quelle successive va aumentando con progressione aritmetica. Il successo è stato quindi pari a quello delle migliori pratiche preventive. Il che autorizza la speranza che la MEN da Rh possa diventare fra pochi anni evento assolutamente eccezionale. Nulla di simile è invece purtroppo prevedibile per la MEN da ABO.

Le immunoglobuline anti-Rh, nella dose di 100-300 µg, vengono somministrate per via intramuscolare alla puerpera entro 72 h dal parto. In caso di trasfusione feto-materna di entità superiore a quelle abituali, maggiori cioè di 10 ml, accertate mediante il metodo di Kleihauer, è prudente iniettare una dose doppia o tripla di quella indicata.

Comunque si tenga presente che l'immunoglobulina anti-Rh (anti-D) deve essere somministrata alla madre solo se:

- a) è Rh-negativa (D-negativa) e D^u-negativa;
- b) nel suo siero sono assenti anticorpi anti-Rh (anti-D);
- c) il neonato è Rh-positivo (D-positivo) o D^u-positivo.

Bibliografia

- Bessis M., *La maladie hémolytique du nouveau-né*, 1947, Masson, Paris.
Billing B. H., Lathe G. H., *Amer. J. Med.*, 1958, 24, 1, 111.
Clarke C. A., *Lancet*, 1968, 2, 1.
Coombs R. R., Mourant A. E., Race R. P., *Brit. Exp. Path.*, 1945, 26, 255.
Crigler J. F., Najjar V. A., *Pediatrics*, 1952, 10, 169.
Diamond L. K., Blackfan K. D., Baty J. M., *J. Pediat.*, 1932, 1, 268.
Ecklin T., *Msehr. Kinderheilk.*, 1919, 15, 425.
Freda V. J. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1967, 199, 390.
Gerbasi M. *et al.*, *MEN da cause immunologiche (esclusa ABO) e non immunologiche*, in *Relaz. XXXII Congr. Ital. Pediat.*, 1967, Menaggio.
Lathe G. H., Walker M., *Biochem. J.*, 1957, 67, 9.

Levine P., *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1941, 42, 165.
 Malaguzzi Valeri O. et al., *La MEN da incompatibilità del sistema ABO*, in *Relaz. XXXII Congr. Ital. Pediat.*, 1967, Menaggio.
 Malaguzzi Valeri O. et al., *L'encefalopatia bilirubinica*, in *Relaz. XXXII Congr. Ital. Pediat.*, 1967, Menaggio.
 Nierhaus K., Betke K., *Klin. Wschr.*, 1968, 46, 47.
 Sansone G., *Le malattie del feto e del neonato da incompatibilità di sangue*, 1950, Minerva Medica, Torino.
 WHO Bull., 1967, 36, 467.
 Wiener A. S., *Arch. Path.*, 1941, 32, 227.

ORAZIO MALAGUZZI VALERI

EMOLLIENTI

F. *émollients*. - I. *emollients*. - T. *Erweichungsmittel*. - S. *emolientes*.

Sono mezzi e sostanze atti a rendere morbidi e soffici gli strati superficiali dell'epidermide, e ad aumentarne l'elasticità. L'azione di un mezzo emolliente risulta da un regolare allontanamento delle lamelle cornee più superficiali, e da una maggiore imbibizione idrico-grassosa delle lamelle rimaste aderenti, attraverso modificazioni, dirette o indirette, delle proprietà chimiche e fisico-chimiche del mantello idrolipidico superficiale. Tale azione, senza dubbio, ha anche effetti eutrofici sugli strati cutanei sottostanti.

Gli *emollienti* vengono usati nelle condizioni di secchezza e di aridità della cute, con tendenza a screpolature o vere ragadi, negli stati di ipercheratosi, sia a tipo piti-riastico che follicolare, o con formazione di squame o croste aderenti. A seconda dei casi, gli e. si usano, spesso, con l'aggiunta di appropriati mezzi cheratolitici; ad essi possono essere associate anche altre sostanze medicamentose, per le quali l'azione emolliente può facilitare la possibilità di penetrazione attraverso l'epidermide.

Azione emolliente, più o meno evidente, esplicano i *bagni*, semplici o leggermente alcalini, o anche saponati (non eccessivamente alcalini); alcuni *impacchi* acquosi; alcuni tipici *coibenti* e *maceranti* (ad es., cerotti [v.] adesivi); vari alcoli polivalenti, come il *glicerolo* (v.) e, tra i suoi derivati, il *glicerolato di amido*, il *sorbitolo*, l'*algina*, polimero dell'ac. d-mannuronico.

Tuttavia, quando si parla di e. nell'uso corrente, e come sostanze, ci si riferisce soprattutto ai cosiddetti *corpi grassi* del formulario dermatologico, usati soli o mescolati a costituire pomate, unguenti, creme o latti. Spesso si usano semplicemente oli vegetali (di *mandorle*, di *olive*, di *noci*, etc.) o minerali (*olio di vaselina* [v.], etc.), o grassi animali (*sugna semplice* o *benzoinata*, etc.).

Di uso corrente, nella pratica medica, è il seguente e.: *vaselina*, *lanolina*, *olio di mandorle* (a parti uguali), a cui si può aggiungere una parte e più di *acqua*. Un altro e. (tipo *cold cream*) di impiego abbastanza diffuso è costituito da: *cera bianca* e *spermaceti* ana 10 g, *olio di mandorle* 80 g (unguento di mandorle dolci).

Molto usati sono anche l'*eucerina* (a base di vaselina e di steroli della lanolina), specie per l'allestimento di creme ad alto contenuto idrico; gli *stearati*; i *glicoli polietilenici*, etc. Sostanze ad azione emolliente di vario tipo hanno gran parte nella preparazione di prodotti detersivi e cosmetici del commercio (v. COSMETICI).

GIULIO RADAELI

EMOPERICARDIO

F. *hémopéricarde*. - I. *hemopericardium*. - T. *Hämoperikard*. - S. *hemopericardio*.

La raccolta di sangue nel cavo pericardico va sotto il nome di emopericardio. Il sangue proviene per lo più dal cuore stesso e il versamento si verifica generalmente

in modo acuto. Le condizioni che portano all'e. possono essere: ferite penetranti del cuore e dei grossi vasi, rottura spontanea della parete del cuore per aneurisma o in seguito ad infarto miocardico, contusione del cuore anche senza rottura della parete cardiaca, ascesso parietale del cuore, rottura di aneurisma avente sede nella parte iniziale dell'aorta situata nel sacco pericardico, rottura delle coronarie, malattie emorragiche o tumori. Talvolta si è verificato e. dopo iniezione intracardiaca di adrenalina.

I traumi del pericardio o del cuore stesso, specialmente per ferite d'arma da fuoco o da punta, sono tra le cause più frequenti dell'e. Le ferite possono essere uniche o multiple, puntiformi o lineari, interessanti solo il miocardio o penetranti nelle cavità cardiache, in particolar modo nei ventricoli. Le ferite del pericardio e del cuore stesso possono accompagnarsi a ritenzione di corpi estranei nelle cavità cardiache, specialmente proiettili di armi da fuoco e schegge metalliche.

Le turbe emodinamiche, conseguenti all'emopericardio, sono in rapporto non solo alla quantità del versamento ma anche alla velocità con cui esso si forma.

Versamenti anche modesti (200-300 ml) formati rapidamente possono determinare un notevole aumento della pressione intrapericardica, con conseguente compressione acuta del cuore, caduta della gittata sistolica e notevole aumento della pressione venosa, fino al quadro estremo del tamponamento cardiaco (v.).

Nei casi in cui il versamento si instaura lentamente, possono essere tollerate anche raccolte di liquido di 1000-2000 ml in quanto la lentezza della formazione permette al sacco pericardico di distendersi gradualmente evitando bruschi aumenti della pressione intrapericardica.

Nelle rotture spontanee ampie la morte può verificarsi improvvisamente; in altri casi può seguire dopo ore o giorni quando la ferita, ampliandosi, diventa completa. Raramente avviene che il versamento si formi lentamente e il pericardio si lasci distendere e possa essere diagnosticato in tempo per l'intervento chirurgico. In tal caso mancano disturbi gravi del cuore: si osserverà solo polso aumentato notevolmente di frequenza, aumento dell'area di ottusità cardiaca, toni cardiaci lontani, dispnea progressiva.

Nel caso di tamponamento rapido del cuore, si hanno senso di angoscia retrosternale, dolori talora irradiati lungo l'arto superiore sinistro, dispnea intensa, polso frequente e irregolare, cianosi intensa, replezione evidente delle vene del collo. Semeiologicamente si rilevano i segni clinici di versamento pericardico.

Nel sospetto di lesione cardiaca con emorragia intrapericardica conviene sempre intervenire e tentare anche la sutura del cuore, che in numerosi casi è riuscita (v. CARDIOCHIRURGIA; PERICARDIOCENTESI; TAMPONAMENTO CARDIACO).

Bibliografia

Beck C. S., in *Shard's Cardiovascular Disease*, 1945, Davis, Philadelphia.
 Gibbon J. H., Sabiston D. C., Spencer F. C., *Surgery of the Chest*, 1976, Saunders, Philadelphia.
 Goldstein S., Yu P. N., *Amer. J. Cardiol.*, 1965, 69, 544.
 Kisane R. W., *Circulation*, 1952, 6, 421.
 Nylander P., *Nord. Med.*, 1942, 2.

GINO ORTENSIO *

EMOPERITONEO

F. *hémopéritoine*. - I. *hemoperitoneum*. - T. *Bauchfellblutung*. - S. *hemoperitoneo*.

È la presenza di sangue nel cavo peritoneale; la quantità di sangue versato e la modalità del sanguinamento con-

dizionano il quadro più o meno grave dell'emorragico. In molti casi il quadro clinico è tipico: il pallore della cute e delle mucose, l'ipotensione arteriosa, la tachicardia, la sudorazione fredda, la fame d'aria, la sete intensa, l'ottundimento del sensorio, le facili lipotimie e l'aggravamento dei segni del collasso circolatorio nei cambiamenti bruschi di posizione del tronco e degli arti, indirizzano verso una sindrome emorragica acuta. Quando l'entità dell'emorragia non è notevole o il sanguinamento è frazionato nel tempo, l'organismo, specie in soggetti giovani, almeno in un primo momento, può mascherare la sindrome ipovolemica con i meccanismi di compenso; ma l'obiettività addominale con i segni di irritazione peritoneale e l'instabilità dei segni circolatori in seguito a cambiamenti di posizione o a piccoli sforzi (instabilità del polso o lipotimia posturale) indirizzano verso l'addome acuto emorragico.

Il termine apoplessia intraddominale di Green si riferisce ai casi di e. spontaneo da rottura di arterie viscerali dello spazio sopraombelicale dell'addome e principalmente delle arterie gastriche o epiploiche; queste rotture arteriose si osservano in vasculopatici sistemici e ipertesi.

L'e. può essere spontaneo o traumatico; quest'ultimo può insorgere in un tempo o in due tempi (v. sotto); e. traumatico può essere considerato anche quello postoperatorio.

A volte un trauma anche minimo agisce su di un viscere che presenta un substrato anatomopatologico che facilita la lesione emorragica; in questi casi la distinzione tra e. spontaneo ed e. traumatico diviene difficile.

La sede più frequente di emorragia è da ricercarsi nell'apparato genitale femminile (fig. 1). Nella donna in età feconda la causa più frequente è la rottura della tuba uterina in corso di gravidanze tubariche (ampollare, istmica, infundibolare e interstiziale) e dell'utero gravido nel periodo del travaglio. Ancora oggi le emorragie genitali in corso di gravidanza extrauterina rappresentano una causa frequente di morte in giovani donne peraltro sane. Altra sede di sanguinamento è l'ovaio; la sede può essere uno degli elementi costitutivi normali dell'ovaio; in genere più frequente è l'emorragia da corpo luteo; rare fonti possono essere altre lesioni dell'ovaio, quali tumori o cisti. Causa rara, ma classica, di e. imponente è la rottura di una vena dilatata alla superficie di un fibroma uterino, di un varicocele pelvico.

Nella donna in menopausa e nell'uomo l'e. spontaneo deriva quasi sempre da una lesione addominale alta. La sede più frequente è quella splenica; sono in genere milze ipertrofiche che hanno subito alterazioni anatomopatologiche per una delle comuni malattie mediche (malaria, leucemia, tifo, tbc, etc.) per cui è sufficiente un trauma di entità minima, tanto da risultare appena nell'anamnesi. Altre sedi sono: quella vascolare, per rottura di aneurismi dell'aorta, dell'arteria splenica, dell'arteria epatica e dei suoi rami o di qualsiasi vaso endoaddominale; quella epatica per rottura di tumore del fegato o di aneurisma intraepatico; infine, anche se più raramente, l'emorragia può derivare da un tumore pancreatico, gastrointestinale, da processi infiammatori perforati in cavità peritoneale: quale un diverticolo di Meckel o del colon.

L'e. è di regola fin dall'inizio generalizzato, ma può succedere ad un ematoma localizzato alla loggia splenica o sottoepatica o fra i due foglietti peritoneali.

Nell'e. traumatico il trauma è la causa determinante. Differenti sono i meccanismi che esplicano la lesione degli organi intraddominali: il più frequente è lo schiacciamento fra la parete addominale anteriore, depressibile, e il

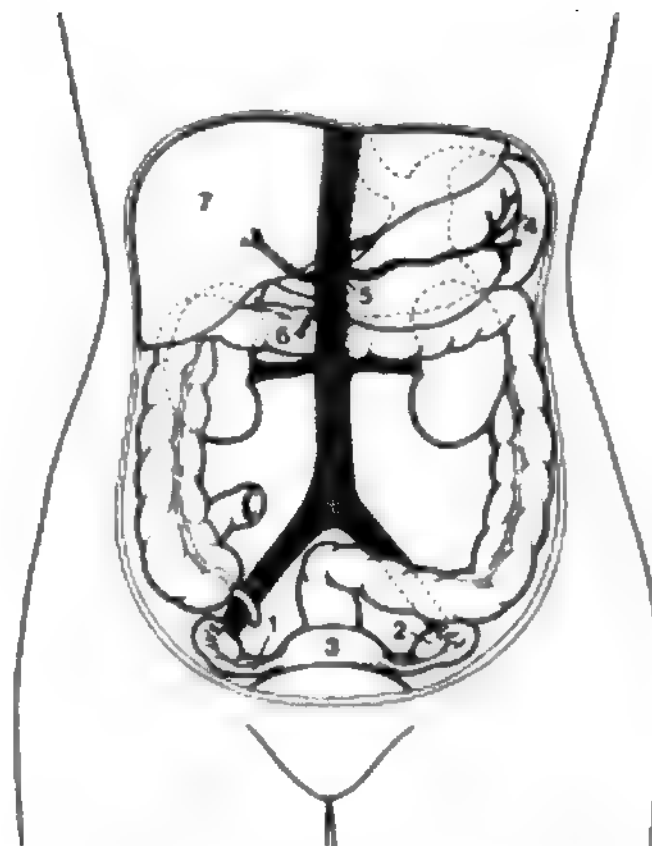


Fig. 1. Nello schema sono rappresentate in ordine di frequenza le sedi e le fonti di emorragia nell'e. cosiddetto spontaneo: 1) tromba uterina; 2) ovaio; 3) utero; 4) milza; 5) tripode celiaco e suoi rami; 6) arteria mesenterica superiore; 7) fegato.

piano resistente della colonna lombare o del bacino; altro meccanismo è la percussione diretta sull'organo mal protetto da un piano scheletrico (rottura di milza per contusione toracica sinistra posteriore); infine nel corso di cadute o di una proiezione violenta, per arresto brusco del corpo, si può determinare a carico di visceri mobili quale l'intestino, una lacerazione o una disinserzione dei mesi con rottura dei vasi.

L'e. traumatico in due tempi è dovuto in genere a una rottura di milza con ematoma circoscritto intracapsulare o nella loggia splenica. Nel corso di qualche tempo, in seguito ad un colpo di tosse o ad aumento della pressione endoaddominale, l'ematoma si rompe nella cavità peritoneale con i segni gravi di emorragia interna.

L'e. postoperatorio ad interventi intraperitoneali o ad interventi ortopedici può essere dovuto al sanguinamento di superfici deperitoneizzate o a cedimento di un peduncolo vascolare.

A volte, per la presenza di aderenze, il sangue può formare una sacca isolata, un ematoma localizzato, la cui pressione arriva a neutralizzare provvisoriamente l'emorragia; ma questa, come nell'ematocoele retrouterino e soprattutto negli ematomi perisplenici, ha tendenza a ripresentarsi ogni volta che l'aumento della pressione sanguigna è maggiore delle resistenze offerte dalle aderenze circostanti. Quando non si ha la rottura secondaria in peritoneo libero, gli ematomi incistati rappresentano un'affezione tutta particolare, con sintomatologia propria e caratteristica.

Nelle forme tipiche di e., allorché l'emorragia brutale e abbondante si versa nella cavità peritoneale, la sintomatologia è tipica. L'inizio è abitualmente drammatico, rivelato da un dolore che insorge subito con la massima intensità; è un dolore peritoneale intenso « a colpo di pugnale ». Il vomito in genere manca; se c'è qualche volta, è all'inizio della sintomatologia, e non è abbondante né insistente. I segni generali sono i migliori elementi di diagnosi. Il paziente è pallido, sono esangui sia la cute

che le mucose; la coscienza è integra ma caratteristica è la tendenza alla sincope nei cambiamenti di posizione. L'ammalato ha sete d'acqua e fame d'aria; la pressione arteriosa è imprevedibile; il polso è piccolo, molle e frequente; le estremità sono fredde, il corpo è ricoperto da sudore freddo. Obiettivamente l'addome è tumido, non notevolmente disteso; è immobile, iperestesico, eccezionalmente contratto, salvo una difesa muscolare alla palpazione profonda dei quadranti inferiori e di quelli declivi. È da notare però che l'e. di origine sopraombelicale provoca, più spesso della rottura tubarica, la contrattura della parete addominale. Può ritrovarsi, specie se esiste un'ernia ombelicale, una colorazione bluastra (segno di Cullen) o itterica (segno di Ramsohoff) dell'ombelico. La percussione sembra che non rilevi il demarcamento del sangue espanso; tardivamente si può delimitare un'ottusità dei fianchi e dei quadranti inferiori e per contrasto un timpanismo periombelicale. Assolutamente caratteristico è il dolore acuto risvegliato, a livello dello sfondato del Douglas, con l'esplorazione rettale o vaginale (fig. 2). La minzione o lo svuotamento vescicale con il cateterismo possono provocare un dolore violento all'epigastrio (segno di Ody). Gli esami di laboratorio non sono di grande aiuto nelle sindromi acute gravi, in cui l'indicazione all'intervento è immediata.

I casi in cui la sintomatologia non è completamente tipica, ma esistono fondati sospetti per un'emorragia interna (segni generali e dolore caratteristico dello sfondato del Douglas), devono essere risolti con una laparotomia esplorativa «a bottoniera», magari incominciando con l'anestesia locale, piuttosto che con la puntura del peritoneo; nella donna può essere utile pungere il versamento emorragico del Douglas, attraverso la vagina (v. ADDOME).

Un malato con contusione addominale od operato di recente sull'addome, che presenta una sintomatologia da ipovolemia, se non migliora rapidamente dopo il tratta-

mento dello shock, deve far pensare ad una emorragia interna, e impone l'indicazione chirurgica d'urgenza.

Una volta fatta diagnosi clinica di emorragia intraperitoneale, bisogna orientarsi su quella etiologica. Nell'uomo si ricerca un trauma misconosciuto e si procede con una laparotomia periombelicale, successivamente quasi sempre prolungata in alto; nella donna, nella maggioranza dei casi, basta una laparotomia sottombelicale.

La prognosi è diversa a seconda dell'importanza dell'e., della rapidità con cui si interviene chirurgicamente e dei mezzi collaterali a disposizione. Più la diagnosi è pronta, più precoce è l'intervento. Quando l'operazione di urgenza si esegue presso un malato in buono stato con scarso risentimento generale, il rischio che si corre è minimo.

In materia di e., l'operazione palliativa non esiste; l'operazione radicale consiste nel legare il vaso che sanguina o nell'asportare l'organo che ne è portatore. A volte il trattamento di rotture vascolari non è tanto semplice, in quanto la lesione è difficile ad evidenziarsi, specie se la rottura vascolare è al centro di un'enorme infiltrazione ematica dei mesi o dei tessuti sottoperitoneali; la condotta terapeutica deve tendere all'emostasi del vaso con sutura o legatura; il tamponamento o il drenaggio sono provvedimenti aleatori. Appena eliminata la fonte di emorragia i valori pressori del paziente aumentano e tendono a stabilizzarsi. Si asportano quindi i coaguli di sangue mentre non è indispensabile togliere il sangue fluido; molte volte si è costretti ad aspirare tutto il contenuto endoaddominale per essere sicuri, specie se trattasi di e. traumatico o spontaneo in persone anziane, di avere effettuata l'emostasi, condizione essenziale per il successo.

Tutti i mezzi di rianimazione, prima fra i quali la trasfusione di sangue, contribuiscono a ristabilire rapidamente le condizioni generali. Eccezionale e per casi disperati è la reinfusione del sangue versatosi nel peritoneo, in quanto la sorte del malato dipende quasi unicamente dalla rapidità con la quale l'emostasi è assicurata.

V. anche: ADDOME (I, 486); EMATOCELE; FEGATO E VIE BILIARI; GRAVIDANZA EXTRAUTERINA; MILZA.

Bibliografia

- Bezzi E., in Ruggeri E., *Trattato di semeiotica e diagnostica chirurgica*, V, II, 1965, UTET, Torino.
 Boscaio N., *Acta Chir. Ital.*, 1971, 27, 297.
 Clavel C., *Stratégie et tactique en chirurgie abdominale d'urgence*, 1955, Masson, Paris.
 Mondor H., *Diagnostics urgents (Abdomen)*, 1949, Masson, Paris.
 Peretz P., Grunstein S., *Gynaecologia*, 1962, 154, 287.
 Tenef S., *Chirurgia d'urgenza*, 1963, Universo, Roma.

RODOLFO FORZIO

EMOPOIESI

F. *hémapoïèse*. - I. *haemopoiesis*; *hemopoiesis*. - T. *Hämo-poesis*. - S. *hematopoyesis*.

S'intende per emopoiesi l'insieme dei processi che portano alla formazione del sangue. Nell'uso corrente e limitativo, si comprendono sotto il termine e. solo i processi destinati alla produzione della parte figurata, cioè delle cellule, del sangue; non vengono invece compresi i processi che presiedono alla formazione delle proteine e degli altri componenti della parte liquida del sangue o plasma.

L'e. è esplicata dal sistema emopoietico (v. EMATOPOIETICO SISTEMA). L'e. può essere alterata in molte malattie (malattie dell'e.: v. SANGUE; MIDOLLO OSSEO). La compromissione dell'e. può aversi anche sotto forma di e. inefficace, che può esplicarsi come e. inefficace globale, e. inefficace della serie bianca, della serie piastrinica, della

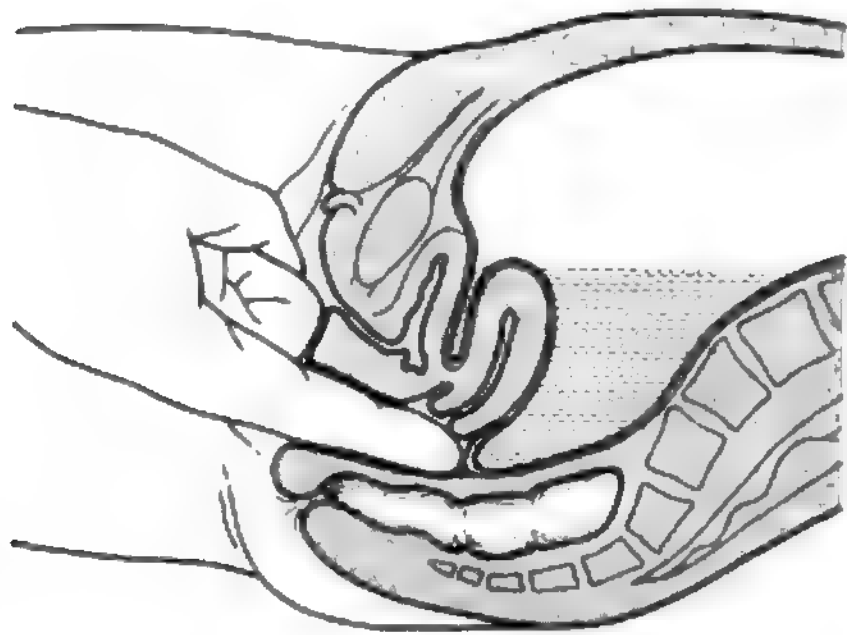


Fig. 2. La dolorabilità viva del cavo del Douglas è caratteristica nell'e. Nella figura è rappresentata l'esplorazione vaginale quale mezzo per rilevare la dolorabilità del cavo del Douglas. Nell'uomo ma anche nella donna vergine si può rilevare tale segno mediante l'esplorazione rettale.

serie eritrocitaria: la più importante è quest'ultima evenienza o eritropoiesi inefficace (v. ERITROPOIESI INEFFICACE).

ANGELO BASERGA

EMORRAGIA

F. hémorragie. - *I. hemorrhage; bleeding.* - *T. Blutung; Hämorrhagie.* - *S. hemorrhagia.*

SOMMARIO

Definizione e classificazione (col. 1479). - **Meccanismo di produzione dell'emorragia** (col. 1479). - **Principali tipi di emorragia** (col. 1480). - **Studio sperimentale dell'emorragia** (col. 1481). - **L'emorragia nell'uomo** (col. 1483). - **Esiti dell'emorragia** (col. 1485). - **Shock emorragico irreversibile** (col. 1484). - **Terapia** (col. 1484).

Definizione e classificazione

Per emorragia s'intende la fuoriuscita di sangue dai vasi sanguigni; tale fenomeno non è sempre di natura patologica, poiché le e. possono verificarsi anche in condizioni fisiologiche (ad es., mestruazioni e parto). Le e. si distinguono, a seconda della provenienza, in: *arteriose, venose e capillari*; a seconda della sede, in: *esterne o libere*, quando il sangue si versa alla superficie del corpo; *interne o cavitarie*, quando il sangue si versa in cavità naturali o preformate; *interstiziali* (superficiali o profonde), quando il sangue infila la massa stessa dei tessuti, costituendo talora, nei tessuti connettivi lassi, voluminose raccolte (*ematomi*).

Le e. interstiziali superficiali vengono a loro volta denominate, a seconda della grandezza e della forma, *petecchie* se puntiformi, *ecchimosi* quando sono più o meno estese e irregolari, *porpore* quando si tratta di petecchie a diffusione sistemica, sulla cute o sulle mucose. Inoltre le e. ricevono diverse denominazioni, a seconda delle diverse parti del corpo o degli organi in cui si producono. In generale le e. libere si possono indicare semplicemente aggiungendo il suffisso *-rragia* al nome della parte od organo colpito, per es.: enterorragia, broncorragia, rinorragia, metrorragia, etc., oppure con denominazioni speciali: *epistassi* (e. nasale), *ematuria* (emissione di sangue con le urine), *ematemesi* (emissione per via orale di sangue proveniente dallo stomaco), *emottisi* o *emoftoe* (emissione per via orale di sangue proveniente dai bronchi o dai polmoni); si parla di *melena* quando, in seguito ad e. intestinale, si ha l'emissione di feci di colorito nerastro caratteristico (piceo) dovuto alla trasformazione dell'emoglobina in ematina.

Per le e. cavitarie si usa generalmente il prefisso *emo-* o *emato-*, composto col nome della cavità o dell'organo: *emotorace*, *emopericardio*, *emartro*, *emoperitoneo*, *ematocele*, *ematosalpinge*, *ematometra*, etc.

Le e. dei centri nervosi vengono dette *apoplettiche*; questa denominazione è stata estesa impropriamente anche ad altre raccolte emorragiche parenchimali interstiziali: si parla così di apoplezia del polmone, dell'utero, etc. (v. APOPLESSIA II, 556).

Meccanismo di produzione dell'emorragia

Rispetto al meccanismo di produzione le e. si distinguono in: 1) e. *per diapedesi* (*diapedesin*); 2) e. *per ressi* (*rhesis*); 3) e. *per diabrosi* (*diabrosin*).

1. *Emorragie per diapedesi.* - Si parla di e. *per diapedesi* quando il passaggio del sangue dai vasi nell'ambiente esterno avviene *attraverso* le pareti dei capillari e delle venule postcapillari. Le condizioni patologiche che possono provocarla sono rappresentate specialmente dagli stati congestizi, che raggiungono il loro grado più elevato nella stasi: la forte pressione endocapillare e le inevitabili modificazioni della permeabilità, legate ad uno stato di sofferenza endoteliale, consentono il passaggio dei

globuli rossi attraverso le pareti vasali apparentemente integre (v. anche: DIAPEDESI).

E. *per diapedesi* si possono avere in quelle condizioni in cui si hanno aumenti improvvisi della pressione intravasale (ad es. nella pertosse, dove sono provocati dai violenti accessi di tosse a glottide chiusa), o notevoli diminuzioni della pressione extravasale (svuotamenti rapidi di versamenti, coppedazioni, etc.).

Allorquando le condizioni che determinano la diapedesi permangono per un certo tempo ed il fenomeno sia esteso a territori riccamente vascolarizzati, si producono alterazioni tali nelle pareti dei vasi per cui si possono verificare e. anche notevoli.

2. *Emorragie per ressi.* - Le e. *per ressi* si determinano per rottura brusca delle pareti vasali, che molto spesso porta alla perdita rapida di una notevole quantità di sangue con conseguenze talora gravissime; le cause più frequenti di questo tipo di e. sono i traumi di varia natura (schiacciamento, lacerazione, arma da fuoco o da taglio), i quali, agendo generalmente dall'esterno verso l'interno, provocano l'interruzione parziale o totale del vaso stesso; ma non è escluso che, per quanto raramente, l'azione traumatica si svolga dall'interno verso l'esterno allorché emboli solidi (frammenti di placche ateromatose, spicule ossee, etc.) ledano la parete vasale.

3. *Emorragie per diabrosi.* - Le e. *per diabrosi* sono la conseguenza di una lenta usura delle pareti vasali le quali, ad un certo momento, possono rompersi e dar luogo ad e. improvvise, talora imponenti e non raramente mortali; generalmente, infatti, si tratta di e. interne, per cui è praticamente impossibile provocare l'emostasi con l'intervento diretto; esempi sono dati dai processi ulcerativi (ulcera gastrica e duodenale), dai processi infiammatori distruttivi delle pareti vasali (tbc, sifilide) o, ancora, dai processi degenerativi quale l'arteriosclerosi con la sua complicazione, l'aneurisma.

Diapedesi, ressi e diabrosi sono quindi i tre meccanismi fondamentali per cui può avvenire l'e., ma, a seconda dell'organo o tessuto in cui il fenomeno si determina e delle cause che lo provocano, molteplici sono gli aspetti sotto i quali può apparire. Alcuni tipi di e. assumono particolare importanza in rapporto alla sede: tra questi possiamo porre in prima linea le e. cerebrali (v. APOPLESSIA; ENCEFALOPATIE VASCOLARI) che si producono spesso improvvisamente con un complesso sintomatologico impressionante (*ictus*).

Principali tipi di emorragia

Lasciando da parte le e. di origine traumatica e quelle da usura delle pareti vasali, alle quali si è accennato sopra, si ricordano i seguenti tipi di e. (capillari e interstiziali).

1. *Emorragie da carenza vitaminica.* - Si osservano, ad es., nello scorbutto e nel morbo di Barlow (carenza di Vit. C), come pure nella avitaminosi K.

2. *Emorragie nel corso di malattie infettive.* - Si manifestano per lo più sotto forma di petecchie cutanee o mucose. Si verificano con maggiore frequenza nelle seguenti malattie: tifo esantematico (o petecchiale), febbre tifoide, mononucleosi infettiva, endocardite lenta, scarlattina. In linea generale si può affermare che la comparsa di e. nel corso delle malattie su indicate coincide con una particolare virulenza dell'agente infettante, con produzione di notevole quantità di sostanze dotate di attività specificamente tossica per le pareti vasali.

3. *Emorragie di natura tossica.* - Numerosi veleni esogeni hanno attività emorragipara; tra quelli di origine biologica, i veleni di insetti, di aracnidi, di alcuni pesci

e di serpenti; tra le sostanze inorganiche, il fosforo, l'arsenico, il mercurio. E. tossiche di origine endogena, causate prevalentemente da alterazioni dell'endotelio dei capillari, possono essere di origine renale (uremia), epatica, neoplastica, etc.

4. *Emorragie vasoneurotiche.* - Sono dovute ad alterazioni della permeabilità vasale sotto l'azione di potenti stimoli originati nel S.N.C. Esempio tipico è quello dell'e. cutanea che si manifesta con le stigmate.

Un cenno a parte meritano le manifestazioni emorragiche che si hanno nel corso di alcune reazioni immunitarie, quale ad es. il fenomeno di Arthus (v. ARTHUS, REAZIONE DI).

Per le manifestazioni emorragiche legate ad alterazioni dei meccanismi emostatici, v. EMORRAGICHE MALATTIE e relativo quadro sistematico.

Studio sperimentale dell'emorragia

La massima parte delle conoscenze sulle reazioni fisiologiche alla perdita di sangue derivano da studi sperimentali su animali, particolarmente sul cane, che si presta a questo genere di ricerca in quanto sopporta bene perdite anche notevoli di sangue e, data la taglia, offre la possibilità di prelievi ripetuti.

Prelevando quantità note di sangue e confrontando la massa totale, il volume del plasma e quello dei globuli, le proteine e gli elettroliti plasmatici con i valori corrispondenti trovati prima del prelievo, si ha il quadro delle modificazioni indotte dalla perdita di sangue. Lo stesso dicasi per i parametri legati alla funzione cardiovascolare (pressione sistemica, arteriosa e venosa, gittata cardiaca, resistenza vasale periferica) (tab. I).

Il primo meccanismo reattivo che entra in opera in caso di e. è quello della coagulazione. Già osservazioni da parte dei medici, nel secolo scorso, avevano messo in evidenza che in seguito a salasso nell'uomo il sangue aumentava la propria tendenza a coagulare quanto più ci si avvicinava al termine dell'intervento. Esperimenti condotti su varie specie animali hanno pienamente confermato le vecchie osservazioni: la coagulazione del sangue accelera in proporzione alla quantità sottratta; la concentrazione di tromboplastina e di altri fattori coagulanti aumenta e l'emorragia tende ad arrestarsi. Se però la perdita di sangue continua, si assiste ad una vera e propria inversione dei fenomeni: l'emostasi diviene insufficiente a causa della forte diminuzione delle piastrine, del fibrinogeno e di altri fattori della coagulazione, e si può arrivare addirittura ad una situazione opposta con prevalenza dei meccanismi anticoagulanti e fibrinolitici.

Altri meccanismi sono devoluti a compensare la diminuzione della massa sanguigna e i suoi riflessi negativi sulla funzione circolatoria. Precisamente si ha, da una parte, il richiamo nel sangue dei liquidi presenti nei tessuti e, dall'altra, un aumento delle resistenze periferiche per vasocostrizione. La vasocostrizione è dovuta soprattutto all'azione di catecolamine (v.), che vengono liberate dalla midollare surrenale, come è comprovato dall'analisi del contenuto di adrenalina e di noradrenalina nel sangue delle vene emulgenti. Queste due sostanze svolgono una duplice azione, particolarmente utile nelle perdite di sangue di una certa entità: determinano costrizione vasale di quasi tutti i distretti, mentre dilatano il sistema coronarico e altre arteriole muscolari, consentendo una buona nutrizione del miocardio, del diaframma, dei muscoli intercostali e anche del cervello.

L'afflusso di liquido interstiziale nel letto vasale, con il risultato di ripristinare il volume normale del plasma circolante, è dovuto all'abbassamento della pressione idro-

statica a livello capillare, come conseguenza della diminuzione della pressione arteriosa sistemica. La massa totale plasmatica viene quindi riportata in poche ore ai valori normali, anche se ne risulta diluita (tab. II).

Alla restaurazione dell'equilibrio idrico concorrono anche altri fattori, quali: depressione della funzione escrettrice del rene, delle ghiandole salivari e dell'intestino tenue, diminuzione del flusso linfatico e introduzione d'acqua per un'intensa sensazione di sete.

Nel corso di qualche ora dopo l'e. s'inizia nel fegato la produzione delle proteine plasmatiche. La ricostituzione degli elementi figurati del sangue è più lenta e avviene ad opera del midollo osseo; le piastrine e i polimorfonucleati, che hanno un ricambio rapido, sono sostituiti prontamente, mentre più lenta è la ricostituzione degli eritrociti. Responsabile della stimolazione del midollo è l'ormone eritropoietina (v.), mucoproteina prodotta nel rene.

Dal punto di vista della funzione cardiovascolare si nota, in seguito alla perdita di sangue, una diminuzione

TAB. I. MODIFICAZIONI INDOTTE DALL'EMORRAGIA, NEL CANE, SU GITTATA CARDIACA, FREQUENZA DEL BATTITO, PRESSIONE SISTEMICA E CONSUMO DI O₂ (Da Johnson e Blalock, modificata)

Tempo in min	Sangue perduto (% del sangue totale)	Frequenza del battito (per min)	Pressione sistemica (mm Hg)	Gittata cardiaca (ml/min)	Consumo di O ₂ (ml/min)
Zero	—	129	162	3412	131,00
Z + 100	0,5	120	159	3335	156,09
Z + 160	1,0	150	140	3588	142,07
Z + 220	1,5	156	139	2402	138,38
Z + 280	2,0	164	137	2149	144,46
Z + 340	2,5	160	120	2516	166,05
Z + 400	3,0	167	117	1899	168,63

TAB. II. MODIFICAZIONI INDOTTE NEL RATTO DALLA RAPIDA SOTTRAZIONE DI 2,5 ML DI SANGUE (EQUIVALENTI A CA. IL 50% DEL VOLUME TOTALE DEL SANGUE) / 100 G DI PESO CORPOREO (Da Pareira *et al.*, modificata)

	Valori misurati			Valori calcolati		
	Ematocrito	Massa eritrocitaria, ml/100g	Proteine plasmatiche g/100ml	Proteine plasmatiche g/100g	Volume ematico totale ml/100g	Volume plasmatico ml/100g
Controllo	48 (100%)	2,5 (100%)	6,3 (100%)	0,17 (100%)	5,2 (100%)	2,7 (100%)
2h dopo il salasso	35 (72%)	1,4 (54%)	4,9 (77%)	0,13 (73%)	3,9 (75%)	2,6 (94%)
4h dopo il salasso	32 (66%)	1,3 (52%)	4,6 (72%)	0,13 (73%)	4,1 (78%)	2,8 (103%)
8h dopo il salasso	31 (64%)	1,3 (52%)	5,5 (87%)	0,16 (92%)	4,2 (81%)	2,9 (108%)

della gittata cardiaca, cui corrisponde, come meccanismo compensatorio, un aumento della frequenza del battito; in un primo momento non si ha caduta della pressione arteriosa sistemica per l'aumento, sopra citato, della resistenza periferica. Ma, perdurando la perdita di sangue, diminuisce ulteriormente la gittata cardiaca e diminuiscono anche la resistenza periferica e la pressione arteriosa, e i tessuti entrano in carenza di O_2 . Si ha, in definitiva, un grave deficit della funzione cardiovascolare, che sfocia nello shock emorragico (v. sotto).

L'emorragia nell'uomo

Praticamente si può dire che nell'uomo la perdita di sangue determina gli stessi fenomeni descritti per gli animali da esperimento. Si ha, cioè, una diminuzione della pressione venosa e della gittata cardiaca, ipotensione e diminuzione, seguita da aumento, della frequenza del battito cardiaco. Anche nell'uomo il volume del plasma è ricostituito rapidamente per passaggio di liquido dai tessuti al torrente circolatorio, con diluizione del plasma. In seguito il fegato aumenta la sintesi di proteine plasmatiche, mentre si ha rigenerazione anche dei globuli rossi e dell'emoglobina. La secrezione urinaria è diminuita e, nei casi gravi, può addirittura cessare del tutto. Quanto già detto a proposito del rapporto tra tempo di coagulazione ed entità della perdita di sangue è valido anche per l'uomo.

Abbastanza comune nell'uomo è la lipotimia durante un'e.; essa tuttavia non è in stretta relazione con la quantità di sangue

perduto, e in circostanze particolari, ad es. di persone che si preparano a donare il sangue, può verificarsi ancora prima del prelievo.

Nella fig. 1 è riportato uno studio dettagliato eseguito su un donatore di sangue e relativo alla funzione cardiovascolare, prima e durante la lipotimia. Dai grafici risulta che durante il prelievo la gittata cardiaca e la pressione auricolare destra diminuiscono, mentre la pressione arteriosa rimane pressoché costante e la resistenza periferica (calcolata in base ai valori della gittata cardiaca e della pressione arteriosa) aumenta, indizio, questo, di vasocostrizione periferica. Questi tre parametri, pressione arteriosa, frequenza del battito e resistenza periferica, diminuiscono improvvisamente in coincidenza con la lipotimia, mentre la gittata cardiaca e la pressione auricolare rimangono invariate o aumentano leggermente. La caduta della resistenza periferica per improvvisa vasodilatazione è la causa della caduta della pressione arteriosa e della lipotimia. La vasodilatazione periferica è stata appurata mediante misure quantitative del flusso venoso, ad es. all'avambraccio.

Abitualmente il soggetto, venendo meno, cade a terra; la posizione orizzontale migliora notevolmente l'afflusso di sangue al cervello e il soggetto rinviene rapidamente. Se, tuttavia, la lipotimia si prolunga o si ripete a brevi intervalli, l'afflusso di sangue agli organi vitali ne risulta gravemente compromesso e l'esito può essere fatale, analogamente a quanto si verifica nello shock emorragico.

Esiti dell'emorragia

Nelle e. interne il sangue stravasato di solito coagula venendo poi gradualmente riassorbito, oppure può rimanere liquido senza che si possano esattamente stabilire le ragioni di questo diverso comportamento.

L'emoglobina può fornire per degradazione tutta una serie di pigmenti, fra i quali ricordiamo l'emosiderina, l'ematoidina, l'ematoporfirina e la bilirubina. A tali trasformazioni dell'emoglobina nei tessuti si riferiscono le modificazioni di colore presentate dagli strvasi sanguigni cutanei e sottocutanei.

I piccoli versamenti di sangue vengono facilmente riassorbiti: la parte cellulare, per attività fagocitaria degli istiociti; la parte liquida, per via linfatica.

I grossi versamenti interni possono invece provocare una reazione connettivale periferica, con conseguente delimitazione e incapsulamento del focolaio emorragico: il contenuto di tali cisti può ulteriormente riassorbirsi, persistendo eventualmente il solo contenuto sieroso (cisti apoplettiche), oppure può andare incontro a calcificazione.

Altre volte, specie se il versamento è abbondante, il connettivo, anziché delimitare il focolaio, lo invade, con produzione di tessuto neoformato (organizzazione): ciò si verifica, in genere, negli organi ricchi di cellule connettivali fisse o migranti. Infine si può avere l'invasione del focolaio emorragico da parte di microrganismi con conseguente suppurazione o putrefazione.

Shock emorragico irreversibile

Con questa espressione si designa la condizione nella quale l'ipotensione legata all'e. non viene modificata dagli interventi terapeutici e si aggrava progressivamente fino alla morte. Questa evenienza si può verificare in seguito a perdite di sangue molto gravi, nelle quali anche la terapia instaurata precocemente può essere insufficiente. Lo stato ipotensivo si va progressivamente aggravando, alla perdita di coscienza per anemia cerebrale si affianca anche la deficienza funzionale dei centri bulbari che controllano il respiro. Il sistema coronarico scarsamente irrorato comporta l'insufficiente nutrizione del miocardio, con diminuzione della sua potenzialità contrattile. La funzione epatica è compromessa; sono diminuite le co-

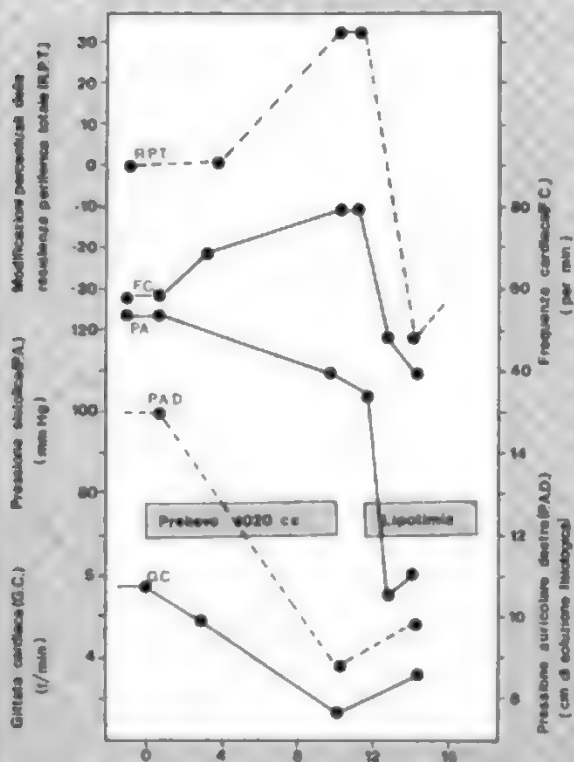


Fig. 1. Comportamento della gittata cardiaca (G. C.), della pressione auricolare destra (P. A. D.), della pressione arteriosa (P. A.), della resistenza periferica totale (R. P. T.) e della frequenza cardiaca (F. C.) durante il salasso e la successiva lipotimia. (Da Barcroft et al., ridisegnata).

niugazioni protettive, la sintesi dell'albumina, la demolizione degli ac. grassi, con accumulo di corpi chetonici, etc.; a carico dell'apparato renale può verificarsi il blocco della secrezione urinaria; l'ipossia dei tessuti favorisce anch'essa un grave stato di acidosi. Si ha in conclusione un profondo sovvertimento delle funzioni essenziali dei diversi apparati, che porta all'esito letale.

Terapia

La terapia varia a seconda del tipo e dell'entità dell'e. Essa mira all'eliminazione della causa dell'e. (v. EMO-STASI) e a mitigarne o annullarne gli effetti secondari, quali: l'anemia, lo shock, etc. (v. TRASFUSIONE).

La terapia delle e., specie quelle per ressi dei grandi vasi, è di urgente applicazione, tanto da doversi annoverare tra gli interventi di pronto soccorso (v. LEGATURA).

I mezzi da adoperarsi sono diversi, a seconda delle condizioni ambientali e delle modalità dell'e.: se la lesione vasale si è prodotta in un arto, la prima cosa da fare è di applicare un laccio qualsiasi a monte dell'interruzione, se si tratta di una arteria, a valle, se si tratta invece di una vena. Se poi la e. è interna e non è possibile stabilire un ostacolo efficace alla fuoriuscita del sangue, il solo intervento di qualche utilità è il porre l'ammalato in posizione supina e in assoluta immobilità in modo che, da un lato, si riducano il più possibile i fenomeni di anemia cerebrale, dall'altro si favorisca la costituzione del trombo. Una volta presi i provvedimenti di urgenza, l'ammalato deve essere inviato immediatamente all'ospedale più vicino, dove si ricorrerà ad una trasfusione di sangue, ad iniezione di coagulanti, applicazione di ghiaccio sopra la zona lesa per facilitare la vasocostrizione, etc.; in un secondo tempo dovrà intervenire l'opera del chirurgo per attuare l'emostasi definitiva.

La trasfusione di sangue compatibile (v. TRASFUSIONE) rappresenta la terapia migliore in tutti i casi di e. massiva (perdita del 10% o più del sangue totale). Tenendo presente tuttavia che le conseguenze immediate di forti perdite di sangue non sono riferibili tanto alla diminuzione degli elementi eritrocitari, quanto alla diminuzione della massa plasmatica, bisogna riportare questa al suo volume normale. In mancanza di sangue idoneo, il plasma umano ne rappresenta pertanto il miglior sostituto; in assenza anche di plasma, si può ricorrere ai cosiddetti succedanei del plasma (*plasma expanders*), sostanze colloidali alle quali la parete capillare è relativamente impermeabile: gelatina (Emagel®), destrani (Macrodex®, Rheomacrodex®), etc.

In mancanza di meglio si può adoperare anche soluzione fisiologica; sebbene questa non venga trattenuta a lungo in circolo e non riesca quindi a sostituire efficacemente la perdita di plasma, tuttavia somministrandola in quantità 2-3 volte superiore a quella del plasma perduto si possono ottenere buoni risultati.

V. anche: EMORRAGICHE MALATTIE; EMOSTASI; SHOCK; TRASFUSIONE.

Bibliografia

Dianzani M. U., *Patologia generale*, 1970, UTET, Torino.
Favilli G., *Trattato di patologia generale*, 1968, Ambrosiana, Milano.
Florey H. W., *General Pathology*, 1970, 4 ed., Lloyd-Luke, London.

LUGI MICHELAZZI

EMORRAGICHE MALATTIE

Sin.: malattie dell'emostasi; malattie emorragipare; diatesi emorragiche. - *F.* *maladies hémorragiques*. - *I.* *hemorrhagic diseases*. - *T.* *hämorrhagische Krankheiten*. - *S.* *enfermedades hemorrágicas*.

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Afibrinogenemia e ipofibrinogenemia	AFIBRINOGENEMIA (I, 881); EMORRAGICHE MALATTIE
Anticoagulanti	ANTICOAGULANTI (II, 215)
Coagulazione del sangue	COAGULAZIONE DEL SANGUE (IV, 248)
Coagulopatie da consumo	COAGULOPATIE DA CONSUMO (IV, 269)
Emofilia A e emofilia B	EMOFILIA
Emofilia C (morbo di Rosenthal)	EMORRAGICHE MALATTIE
Emorragia	EMORRAGIA
Emorragie da anticoagulanti	EMORRAGICHE MALATTIE; ANTICOAGULANTI (II, 215)
Emorragie del neonato	NEONATO; EMORRAGICHE MALATTIE
Emostasi	EMOSTASI
Farmaci antifibrinolitici	ANTIFIBRINOLITICI FARMACI (II, 299)
Fattori della coagulazione	COAGULAZIONE DEL SANGUE (IV, 248)
Fibrinogenopenia	EMORRAGICHE MALATTIE
Fibrinolisi	COAGULAZIONE DEL SANGUE (IV, 257); FIBRINOLISI
Iperparinemia	EMORRAGICHE MALATTIE; ANTICOAGULANTI (II, 217); PARINA
Ipproconvertinemia	EMORRAGICHE MALATTIE
Ipprotrombinemia	EMORRAGICHE MALATTIE
Malattia di Christmas (emofilia B)	EMOFILIA
Malattia di Duckert	EMORRAGICHE MALATTIE
Malattia di Hageman	EMORRAGICHE MALATTIE
Malattia di Rendu-Osler	EMORRAGICHE MALATTIE
Malattia di Rosenthal	EMORRAGICHE MALATTIE
Malattia di Schoenlein-Henoch	SCHOENLEIN-HENOCH, MALATTIA DI
Malattia di Stuart-Prower	EMORRAGICHE MALATTIE
Malattie fibrinolitiche	EMORRAGICHE MALATTIE; DEFIBRINAZIONE, SINDROME DA (IV, 2026)
Morbo di Barlow	BARLOW, MORBO DI (II, 1926); EMORRAGICHE MALATTIE
Morbo di Werlhof	TROMBOCITOPENIE
Parafemofilia di Owren	EMORRAGICHE MALATTIE
Piastrino- o trombocitopenia	TROMBOCITOPENIE; EMORRAGICHE MALATTIE
Piastrine	COAGULAZIONE DEL SANGUE (IV, 255); EMORRAGICHE MALATTIE; PIASTRINE; SANGUE; TROMBOCITOPENIE
Porpore	EMORRAGICHE MALATTIE; PORPORA; TROMBOCITOPENIE
Sangue e derivati a scopo trasfusionale	TRASFUSIONE; ALBUMINE (I, 1015); CRIOPRECIPITATO (IV, 1496); FIBRINOGENO; GLOBULINA ANTIEMOFILICA; PLASMA UMANO; PIASTRINE; SANGUE
Scorbuto	SCORBUTO; EMORRAGICHE MALATTIE
Sindrome da defibrinazione	DEFIBRINAZIONE, SINDROME DA (IV, 2026)
Tecniche per lo studio della coagulazione	COAGULAZIONE DEL SANGUE (IV, 259); FIBRINOGENO; PIASTRINE; TROMBOELASTOGRAFIA
Trasfusione	TRASFUSIONE
Tromboastenia di Glanzmann	EMORRAGICHE MALATTIE
Trombopatia di Willebrand-Jürgens	EMORRAGICHE MALATTIE; WILLEBRAND, MALATTIA DI

SOMMARIO GENERALE

GENERALITÀ E CLASSIFICAZIONE	col. 1487
MALATTIE EMORRAGICHE DA ALTERAZIONI DELLA COAGULAZIONE E DELLA FIBRINOLISI	col. 1491
MALATTIE EMORRAGICHE DA ALTERAZIONI DELLE PIASTRINE	col. 1508
MALATTIE EMORRAGICHE DA ALTERAZIONI DEI MECCANISMI VASALI DELL'EMOSTASI	col. 1515

GENERALITÀ E CLASSIFICAZIONE

Si chiamano col nome di *malattie emorragiche* quelle condizioni morbose, costituzionali o acquisite, primitive o secondarie, in cui il fatto patologico più importante è rappresentato dall'alterazione di uno o più meccanismi del normale processo dell'emostasi ossia del processo che rende possibile l'arresto delle emorragie. In seguito a tali alterazioni insorgono *emorragie* che possono essere senza causa apparente, ovvero da causa traumatica, con gravità e durata a volte non proporzionate alle cause che le hanno determinate (v. EMORRAGIA).

Il normale andamento dell'emostasi (v.) è assicurato da meccanismi ematici e da meccanismi vascolari in rapporto alle condizioni anatomiche e funzionali dei vasi sanguigni. Il principale meccanismo ematico dell'emostasi, o coagulazione del sangue, è rappresentato, nelle specie superiori, dalla trasformazione in una massa solida compatta, o coagulo, del sangue, che fuoriesce allo stato fluido dai vasi, in seguito alla loro rottura. La coagulazione del sangue (v.) di per sé riuscirebbe inefficace, se il coagulo formato non aderisse alle pareti della ferita,

TAB. I. NOMENCLATURA DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE

Simbolo internazionale	Sinonimi
Fattore I	fibrinogeno
Fattore II	protrombina
Fattore III	tromboplastina tessutale
Fattore IV	calcio
Fattore V	fattore labile, proaccelerina, ac-globulina plasmatica
Fattore VI *	accelerina, ac-globulina sierica
Fattore VII	fattore stabile, proconvertina
Fattore VIII	globulina antiemofilica A o classica, AHG, AHF
Fattore IX	fattore Christmas, PTC, globulina antiemofilica B
Fattore X	fattore Stuart-Prower
Fattore XI	PTA (Plasma Thromboplastin Antecedent)
Fattore XII	fattore Hageman
Fattore XIII	fattore stabilizzante della fibrina (FSF), fibrinase

* Il fattore VI non viene più considerato tra i fattori della coagulazione in senso stretto, in quanto risulta dall'interazione tra fattore V, tromboplastina e calcio; è cioè un prodotto di reazione.

e se non si formasse il *trombo*, in gran parte costituito da *piastrine* che aderiscono agli endoteli lesi e vanno incontro a processi di metamorfosi e aggregazione viscosa, con formazione del cosiddetto trombo bianco.

Le m. e. possono essere dovute ad alterazioni di uno o più meccanismi dell'emostasi, e precisamente ad alterazioni dei fattori plasmatici della coagulazione (tab. I), ad alterazioni dei fattori piastrinici dell'emostasi o ad alterazioni dei fattori vasali dell'emostasi. Tali alterazioni possono essere variamente combinate nella genesi delle m. e., soprattutto di quelle secondarie. Nelle m. e. congenite, costituzionali o ereditarie è invece più frequente riscontrare alterazioni a livello di uno solo dei meccanismi dell'emostasi, o anche di un solo fattore della coagulazione.

In una classificazione delle m. e. da alterazioni dei fattori plasmatici della coagulazione del sangue si possono distinguere appunto le forme dovute al *deficit congenito, ereditario di uno o più fattori della coagulazione*, che provocano un'alterazione nella formazione dell'attivatore intrinseco e/o estrinseco della protrombina (v. COAGULAZIONE DEL SANGUE) e quindi della trombina (fig. 1). Nei casi di deficit di protrombina si ha un difetto di formazione della trombina in seguito alla mancanza della protrombina stessa, che è il precursore inattivo della trombina.

Il prototipo di queste forme è rappresentato dall'*emofilia classica*, e in passato, prima che venissero identificati i vari fattori della coagulazione, tutte queste m. e. venivano indicate con il termine *emofilia* (v.). Attualmente il termine *sindromi emofiliche in senso stretto* viene riservato alle m. e. ereditarie da *deficit di fattore VIII e di fattore IX*, con trasmissione ereditaria per via diaginetica, e cioè legata al sesso, mentre nelle altre forme si parla di *sindromi similemofiliche* (deficit di altri fattori della coagulazione, come i *fattori V, X, XI, XII* (v. sotto le riserve a proposito di quest'ultimo).

Alle forme congenite, ereditarie, a volte con carattere similemofilico, appartengono anche le m. e. da *deficit di fattore I (fibrinogeno) e di fattore XIII (fattore stabilizzante della fibrina)*, che intervengono nella fase finale della coagulazione, o fase di formazione della fibrina.

Accanto alle m. e. da deficit ereditario, congenito dei vari fattori della coagulazione, ci sono quelle da *deficit acquisito*, per le quali non è altrettanto facile seguire un criterio classificativo soddisfacente. Ci sono anzitutto le forme da deficit dei cosiddetti *fattori dipendenti dalla Vit. K (vitamin K dependent factors)*, e cioè di quei fattori che vengono sintetizzati nel fegato in presenza di Vit. K (fattore II = protrombina, fattori VII, IX e X). Nel linguaggio corrente si parla spesso di *ipoprotrombinemia*, anche perché in passato, quando era nota solo la protrombina, tali forme venivano indicate con questo termine. Il deficit associato di questi fattori è abbastanza frequente, come ad es. nelle epatopatie, in cui può essere diminuito anche il fattore V, pure sintetizzato nel fegato, nel neonato (m. e. del neonato), nel corso del trattamento con anti-coagulanti indiretti. Altri deficit acquisiti di questi e di altri fattori della coagulazione si possono riscontrare in numerose m. e. di varia natura.

Un posto a parte è occupato dalle *sindromi emorragiche da coagulazione intravascolare*, in cui la m. e. insorge in seguito al consumo e quindi alla diminuzione più o meno marcata di parecchi fattori della coagulazione, comprese le piastrine. Fin dal 1949-50 era stato proposto il termine di *piastrinopenie da consumo* (Baserga; Baserga e de Nicola), esteso poi ai fattori della coagulazione con il termine *coagulopatie da consumo* (Lasch). In queste forme, accanto al deficit coagulativo, si ha anche una

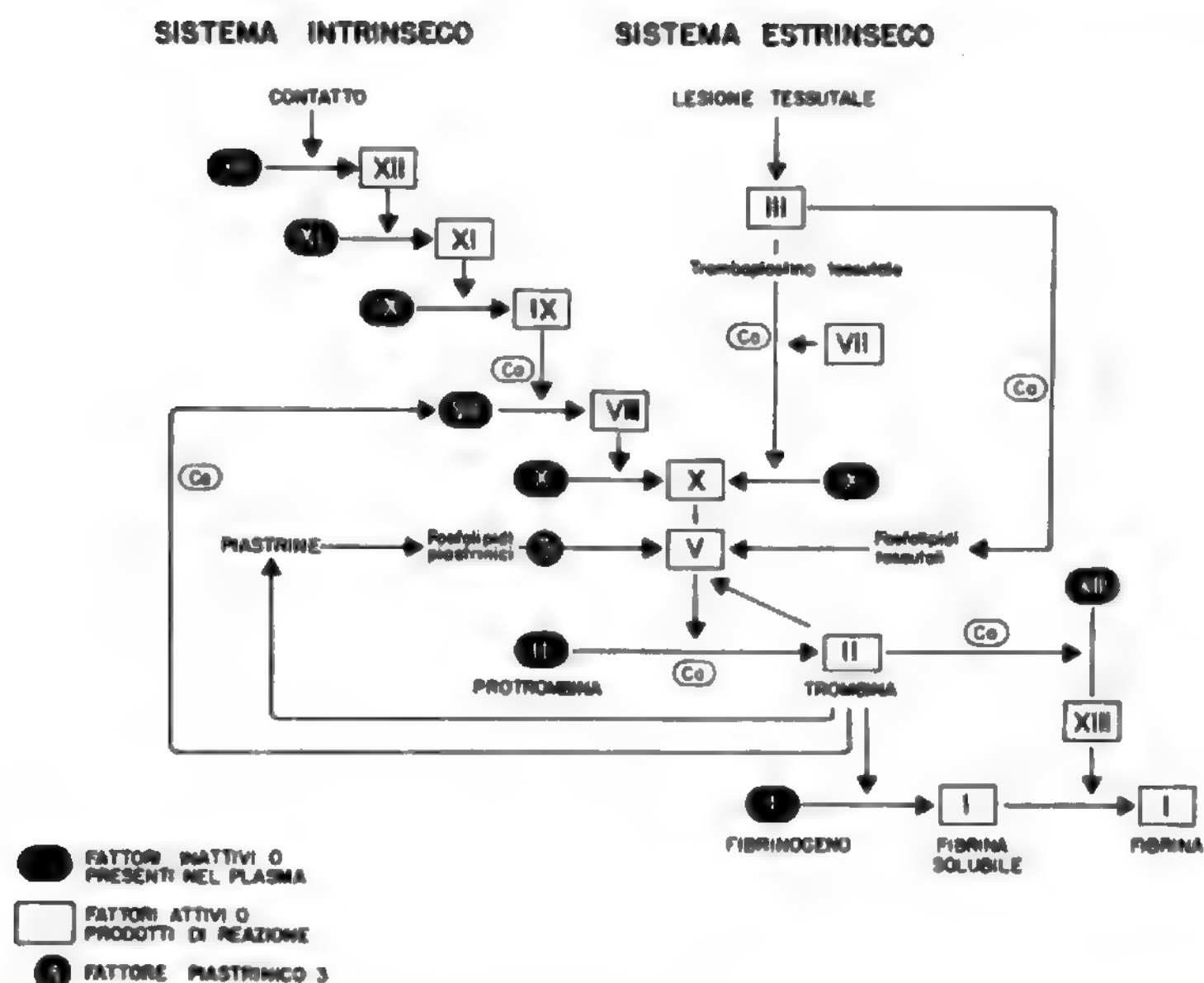


Fig. 1. Schema della sequenza del processo della coagulazione del sangue.

TAB. II. SIGNIFICATO DIAGNOSTICO DEI PRINCIPALI TEST PER LO STUDIO DELLA COAGULAZIONE (sono incorniciate le alterazioni di particolare importanza ai fini della diagnosi differenziale)

	Normale	Allungato
Tempo di Quick (PT)	Deficit di fattore VIII, IX, XI, XII, XIII; sindromi iperfibrinolitiche; piastrinopenie; tromboastenia; malattia di Willebrand	Deficit di fattore I, II, V, VII, X
Tempo di tromboplastina parziale (PTT)	Deficit di fattore VII	Deficit di fattore I, II, V, VIII, IX, X, XI, XII
Tempo di trombina	In tutte le altre condizioni	Deficit di fattore I** Sindrome emorragica da anticoagulanti in circolo* Sindromi iperfibrinolitiche** Sindrome emorragica da coagulazione intravascolare disseminata
Test di generazione della tromboplastina (TGT)	Anormale con plasma del paziente: Deficit di V, VIII, XI, XII, sindrome emorragica da anticoagulanti in circolo Anormale con siero del paziente: Deficit di IX, X, XI, XII, sindrome emorragica da anticoagulanti in circolo	* normale con coagulasi ** allungato con coagulasi (anche nelle disfibrinogenemie)

EMORRAGICHE MALATTIE

reazione iperfibrinolitica secondaria, per cui il meccanismo patogenetico è in genere complesso.

Accanto alle m. e. da alterazioni dei meccanismi della coagulazione e delle piastrine, hanno acquistato sempre maggiore importanza le m. e. da iperfibrinolisi che si manifestano in seguito a un'esagerazione dei normali processi di fibrinolisi.

Le alterazioni quantitative e qualitative delle piastrine possono pure determinare l'insorgenza di m. e. primitive e secondarie, sotto forma di *piastrinopenie e piastrinopatie non piastrinopeniche (trombopatie)*.

Crediamo opportuno far precedere la trattazione delle m. e. da una tabella (tab. II) nella quale sono schematizzati i risultati dei principali esami di laboratorio da praticare in caso di alterazioni della coagulazione del sangue.

Le tecniche per lo studio dei disturbi della coagulazione sono svolte sotto la voce COAGULAZIONE DEL SANGUE (IV, 259-269); il dosaggio del fibrinogeno è svolto sotto la voce FIBRINOGENO e l'esame delle piastrine è trattato sotto gli esponenti SANGUE e TROMBOCITOPENIE.

MALATTIE EMORRAGICHE DA ALTERAZIONI DELLA COAGULAZIONE E DELLA FIBRINOLISI

SOMMARIO

MALATTIE EMORRAGICHE DA DEFICIT CONGENITO EREDITARIO (SINDROMI EMOFILICHE E SIMILEMOFILICHE) E ACQUISITO DEI FATTORI PLASMATICI DELLA COAGULAZIONE col. 1492

Deficit di fattore XI o PTA (col. 1492). - **Deficit di fattore XII o di Hageman** (col. 1492). - **Deficit del complesso protrombinico** (col. 1492): *Ipoprotrombinemia congenita ereditaria*. - **Deficit di fattore V** (*fattore labile, proaccelerina, ac-globulina*). - **Deficit di fattore VII** (*fattore stabile, proconvertina*) - **Deficit di fattore X** (*Stuart-Prower*). - **Diagnosi differenziale dei deficit del complesso protrombinico**. - **Forme cliniche di ipoprotrombinemia**. - **Deficit di fattore XIII** (*stabilizzante della fibrina*) (col. 1501).

MALATTIE EMORRAGICHE DA ALTERAZIONE DELLA FASE DI FORMAZIONE DELLA FIBRINA col. 1502

Malattie emorragiche da inibizione della trombina (col. 1502): *Ipereparinemie secondarie e sindromi affini*. - *Sindromi emorragiche da presenza di anticoagulanti eparinasimili in circolo*. - *Iperantitrombinemie*. - *Sindromi emorragiche da anticoagulanti circolanti*. - *Emorragie da eparina*. - **Malattie emorragiche da alterazioni del fibrinogeno** (col. 1504): *Fibrinogenopatie secondarie (o acquisite)*. - *Afibrinogenemia congenita costituzionale*. - **Malattie emorragiche iperfibrinolitiche** (col. 1505). - **Sindromi emorragiche da coagulazione intravascolare** (col. 1506).

Accanto all'emofilia (v.), o meglio alle sindromi emofiliche in senso stretto, da deficit di fattore VIII e IX, vengono qui prese in considerazione le altre m. e., da deficit congenito, ereditario costituzionale di altri fattori della coagulazione (*sindromi similemofiliche*), nonché quelle da deficit acquisito, per lo più combinato, di vari fattori della coagulazione. Il termine di *ipoprotrombinemia* viene conservato anche per le forme in cui, accanto al deficit di protrombina, esiste il deficit di altri fattori, secondo quanto è stato esposto più sopra, e tenendo conto del fatto che per la loro identificazione è patognomonico l'allungamento del tempo di Quick (PT; v. COAGULAZIONE DEL SANGUE), originariamente usato per la valutazione quantitativa della protrombina, e ora ritenuto espressione delle modificazioni di un complesso di fattori (II, V, VII, X), per cui i risultati ottenuti vengono indicati col termine *attività protrombinica*.

Segue poi la trattazione delle m. e. da alterazione della fase di formazione della fibrina.

MALATTIE EMORRAGICHE DA DEFICIT CONGENITO, EREDITARIO (SINDROMI EMOFILICHE E SIMILEMOFILICHE) E ACQUISITO DEI FATTORI PLASMATICI DELLA COAGULAZIONE

La trattazione delle m. e. da deficit di fattore VIII e IX è svolta sotto la voce EMOFILIA. In questa sede vengono trattate le altre m. e. da deficit congenito e/o ereditario. Nella tab. III sono riportati alcuni elementi fondamentali per la diagnosi delle sindromi emofiliche e similemofiliche congenite e delle altre m. e. da alterazioni della coagulazione, della fibrinolisi e delle piastrine.

Deficit di fattore XI o PTA

Il deficit di fattore XI o PTA, descritto per la prima volta da Rosenthal nel 1953, è una rara m. e. (di una frequenza media valutabile attorno all'1-3% dei casi di emofilia) che ha in comune con l'emofilia il difetto coagulativo (allungamento del tempo di coagulazione, difettoso consumo di protrombina, deficiente tromboplastinogenesi). Essa è stata chiamata anche emofilia C; dato che la sua trasmissione non è legata al sesso, come nelle sindromi emofiliche in senso stretto, è più opportuno parlare di sindrome similemofilica, come per le altre m. e. ereditarie diverse dall'emofilia A e B, da deficit cioè di fattore VIII e IX. Essa è una malattia ereditaria, legata ad un gene autosomico, che si presenta nelle donne con la stessa frequenza che nei maschi. Il suo quadro clinico è di gravità in genere minore di quella usuale nella emofilia vera o nella malattia di Christmas: le emartrosi e le emorragie spontanee sono rare, ma i soggetti affetti presentano facilità alle ecchimosi per traumi anche lievi, ed emorragie gravi possono seguire ad interventi chirurgici, avulsioni dentarie, incidenti. In tali casi sono indicate trasfusioni massive.

Deficit di fattore XII o di Hageman

Il deficit di fattore XII o fattore Hageman, descritto da Ratnoff *et al.* nel 1954, è una rara situazione patologica caratterizzata da uno spiccato allungamento del tempo di coagulazione del sangue sia in provetta siliconata che in provetta normale, con completa assenza di qualunque sintomatologia emorragica anche in occasione di interventi chirurgici, tanto che è più esatto definirla come una semplice anomalia (anomalia di Hageman o *Hageman trait*), che non classificarla tra le m. e. propriamente dette, con le quali ha in comune solo le alterazioni di alcuni test di laboratorio, ma nessuna manifestazione clinica. È tuttavia ancora oggetto di discussione se esistano casi di deficit di fattore XII con manifestazioni emorragiche.

Deficit del complesso protrombinico

Ipoprotrombinemia congenita ereditaria

È una malattia molto rara, cosicché non è ancora possibile stabilirne con precisione le modalità di trasmissione. Quick ne distingue una forma trasmissibile in modo recessivo (ipoprotrombinemia tipo I), e un'altra trasmissibile in modo dominante (tipo II); in ambedue le forme la trasmissione non è legata al sesso.

La *sintomatologia clinica* si riassume nelle manifestazioni emorragiche cutanee e mucose, con frequenti epistassi, emorragie intestinali e renali; le emorragie intra-articolari sono rare. La malattia è ben influenzabile con trattamento trasfusionale (plasma fresco o anche conservato, data la relativa stabilità della protrombina) e con la somministrazione di Vit. K₁.

TAB. III. SCHEMA DIAGNOSTICO-DIFFERENZIALE DELLE MALATTIE EMORRAGICHE DA ALTERAZIONI DELLA COAGULAZIONE, DELLA FIBRINOLISI E DELLE PIASTRINE

(il segno + si riferisce alla presenza di un deficit o di una anomalia, evidenziati con un determinato test diagnostico)

Malattia emorragica	Forme ereditarie o congenite (contrassegnate con asterisco *)	Forme di coagulazione del sangue in toto										Piastrine (numero)	Piastrine (funzione)	Tempo di emorragia	Prove di fragilità vasale
		Tempo di Quick (PT)	Tempo di tromboplastina parziale (PTT)	Test di generazione della tromboplastina (TGT) ¹	Tempo di reazione (r)	Tempo di formazione del coagulo (k)	Ampiezza massima (ma)	Tempo di trombina ²	Prodotti di degradazione del fibrinogeno (FDP)	Fibrinogeno	Attività fibrinolitica				
Deficit di fattore I (fibrinogeno)	*	+	+	+	+	+	+	+	+	+					
Afibrinogenemia, fibrinogenopenia															
Deficit di fattore II (protrombina)	*	+ ¹	+	+	+ ¹	+ ¹								+ ⁴	
Ipoprotrombinemia															
Deficit di fattore V (fattore labile)	*	+ ¹	+	+	+	+ ¹	+ ¹							+ ⁴	
Paraemofilia di Owren															
Deficit di fattore VII (fattore stabile)	*	+ ¹	+		+ ¹	+ ¹								+ ⁴	
Deficit di fattore VIII (AHF; AHG)	* ²	+ ²	+	+	+ ²	+ ²	+ ²								
Emofilia A, emofilia classica															
Deficit di fattore IX (PTC; fattore Christmas)	* ³	+ ³		+	+ ³	+ ³									
Emofilia B, malattia di Christmas															
Deficit di fattore X (fattore Stuart-Prower)	*	+ ¹	+	+	+	+ ¹	+ ¹							+ ⁴	
Malattia di Stuart-Prower															
Deficit di fattore XI (PTA)	*	+ ¹		+	+	+ ¹	+ ¹								
Emofilia C															
Deficit di fattore XII (fattore Hageman)	*	+		+	+	+									
Malattia di Hageman															
Deficit di fattore XIII	*							+ ⁷							
Sindrome emorragica da ritardata cicatrizzazione delle ferite															
Sindrome emorragica da anticoagulanti in circolo		+	+		+	+		+							
Sindrome emorragica da coagulazione intravascolare disseminata (DIC)		+ ¹	+					+	+	+	+	+	+		
Sindrome emorragica iperfibrinolitica								+ ⁷	+	+	++				
Piastrinopenie					+	+	+					+	++		
Tromboastenia (trombopatia di Glanzmann)	*												++		
Malattia di Willebrand (angioemofilia, emofilia vascolare)	*	+ ¹		+ ⁶									++		

Abbreviazioni: AHG = Antihemophilic Globulin. AHF = Antihemophilic Factor. PTA = Plasma Thromboplastin Antecedent. PTC = Plasma Thromboplastin Component. DIC = Disseminated Intravascular Coagulation. PT = Tempo di Quick; tempo di protrombina. PTT = Partial Thromboplastin Time. TGT = Thromboplastin Generation Test. FDP = Fibrinogen Degradation Products. PCT = Prothrombin Consumption Test (v. tab. IV). TEG = tromboelastogramma.

1. Allungato nei casi di deficit molto marcato; 2. « apparentemente » normale nei casi di deficit lieve; 3. trasmissione per via diagenica di un carattere recessivo legato al sesso; 4. positività in deficit complessi (anticoagulanti indiretti; ipovitaminosi K; epatopatie; etc.); 5. vedi dettagli nella tab. II; 6. deficit di fattore VIII dimostrabile con metodo immunologico (v. testo); 7. riavvicinamento progressivo delle due branche del tromboelastogramma dopo aver raggiunto l'ampiezza massima (spesso diminuita).

Deficit di fattore V (fattore labile, proaccelerina, ac-globulina)

La forma congenita della malattia è nota sotto il nome di paraemofilia, o malattia di Owren, o ipoproaccelerinemia congenita. Anch'essa non molto frequente, fu descritta per la prima volta da Owren nel 1947; finora sono note una ventina di famiglie portatrici di questa malattia, che colpisce indifferentemente ambo i sessi.

L'ereditarietà sembra stabilita come autosomica dominante, con imperfetta penetranza e variabile espressività del gene patologico: i portatori eterozigoti mostrano variazioni considerevoli del tasso di fattore V nel sangue dal 25 al 50% della norma, e anche l'entità dei sintomi clinici è variabile.

La sintomatologia emorragica si manifesta spesso in tenerissima età, con frequenza delle emorragie renali e

nasali; anche qui rare sono le emartrosi; mancano i segni di fragilità capillare, e il tempo di stillicidio è in genere normale, ma può anche essere allungato.

Dal punto di vista della terapia, mentre risulta inefficace l'apporto di Vit. K, la trasfusione con sangue o plasma freschi permette di dominare, almeno temporaneamente, la sintomatologia emorragica; le preparazioni commerciali di fattore V non sono ancora sufficientemente conservabili, attive e concentrate per essere preferite alla trasfusione diretta.

Non sono conosciute *forme acquisite* di deficit di fattore V puro: si tratta sempre di forme associate di deficit di protrombina, fattore V e fattore VII, come ad es. nell'insufficienza epatica; la terapia anticoagulante con anticoagulanti indiretti non induce modificazioni del tasso di fattore V nel sangue.

Deficit di fattore VII (fattore stabile, proconvertina)

Di esso è ben conosciuta la forma congenita (*ipoproteinemia congenita*), descritta per la prima volta da Alexander nel 1951: da allora sono state pubblicate almeno 50 altre osservazioni, sebbene alcune di esse, ad un ulteriore esame, siano poi risultate deficienze combinate o di altri fattori (segnatamente di fattore Stuart-Prower, in quanto il quadro clinico ed emocoagulatorio nelle due malattie è spesso sovrapponibile).

L'*ipoproteinemia congenita* è trasmissibile ereditariamente in modo autosomico: gli omozigoti mostrano un quadro clinico emorragico a tipo emofilico, con un tasso di fattore VII plasmatico dello 0-1% rispetto alla norma; gli eterozigoti sono clinicamente sani, pur mostrando diminuzioni della proconvertinemia con tassi del 25-70%; dal punto di vista clinico la malattia si manifesta dunque come fenomeno recessivo, mentre all'esame emocoagulatorio risulterebbe ereditabile in modo dominante; alla base di questa discordanza, probabilmente, stanno le differenze di espressività e di penetranza del gene in questione.

Non esistono *forme acquisite* di deficit puro di fattore VII; l'*ipoproteinemia* fa parte, assieme all'*ipoproteinemia*, del quadro dell'insufficienza epatica, in quanto la sede principale del metabolismo di questi due fattori è appunto il fegato, sotto l'influenza della Vit. K₁ (V. VITAMINE); una caduta del tasso di fattore VII si constata precocemente in corso di terapia con anticoagulanti indiretti; questa caduta precede nel tempo quella della protrombina e, secondo alcuni, il controllo della proconvertinemia è più utile, ai fini della prevenzione degli incidenti emorragici da anticoagulanti, del semplice dosaggio globale del complesso protrombinico mediante il tempo di Quick.

La carenza acquisita di fattore VII è in genere sensibile alla somministrazione di Vit. K₁. La *terapia trasfusionale*, anche con sangue o plasma conservati, data la stabilità del fattore, è praticabile nei casi gravi; la sieroterapia, indicata dal punto di vista teorico per l'alto contenuto di fattore VII nel siero, non ha trovato applicazioni vaste, sia per la possibilità di gravi incidenti, sia per la molto rapida eliminazione del fattore VII sierico dal sangue del ricevente in confronto al tempo di sopravvivenza del fattore VII di origine plasmatica.

Deficit di fattore X (Stuart-Prower)

Sono ancora pochi i casi sicuri di deficit congenito di fattore Stuart-Prower finora descritti; ma poiché fino a poco tempo fa essi potevano essere confusi, per le caratteristiche biologiche del fattore in questione, con i deficit di fattore VII o i deficit combinati di fattore VII e IX,

è probabile che la frequenza della malattia sia superiore a quella finora accertata.

Clinicamente la malattia non è differenziabile dalla carenza di fattore VII, e sembra in genere colpire i bambini fin dalla più tenera età, con sintomatologia emorragica cutanea e mucosa. Anche le modalità di trasmissione sono uguali a quelle di deficienza di fattore VII. Dato il duplice ruolo del fattore sia nella tromboplastinogenesi plasmatica, sia in quella tessutale, la malattia è caratterizzabile in laboratorio da allungamento del tempo di coagulazione, anomalità del tempo di generazione della tromboplastina (*Thromboplastin Generation Test* [TGT]) e deficiente consumo di protrombina, oltreché dall'allungamento del tempo di Quick.

La terapia con anticoagulanti indiretti induce una deficienza acquisita di fattore X che può essere un indice della tendenza alle emorragie dei pazienti trattati più sensibile che non l'*ipoproteinemia*; la caduta del tasso di fattore X sarebbe più tardiva che non quella della protrombina, del fattore VII e del fattore IX.

Oltre alla malattia emorragica da deficit di fattore X, è stata descritta una forma dovuta alla presenza di un fattore X anormale (fattore X Friuli).

Diagnosi differenziale del deficit del complesso protrombinico

Mentre l'allungamento del tempo di Quick (con l'impiego di tromboplastina tessutale attivata) è la caratteristica comune di tutte le forme di deficit del complesso protrombinico, la presenza di protrombina residua (PTC) nel siero a distanza di tempo dalla coagulazione permette di distinguere l'*ipoproteinemia* vera dalla deficienza di altri fattori del complesso protrombinico. Una deficiente tromboplastinogenesi plasmatica, misurabile attraverso il TGT, permette di escludere un deficit di fattore VII, non implicato appunto nell'attivazione della tromboplastina plasmatica, ma solo in quella tessutale. Il tempo di Quick, determinato con l'impiego di miscela di veleno di vipera Russell e cefalina (miscela che non richiede l'intervento del fattore VII, al contrario della comune tromboplastina tessutale) permette di svelare un eventuale deficit di fattore X. Nel deficit di fattore V, oltre ad allungamento del tempo di Quick, si osserva deficit della tromboplastinogenesi mediante il TGT, specialmente se si ha l'avvertenza di usare come substrato un plasma invecchiato, privo di fattore V. In questo modo, un primo criterio discriminativo può essere basato sullo schema riportato in tab. IV.

Forme cliniche di ipoproteinemia

1. *Ipoproteinemia degli itteri da occlusione*. - Negli itteri da occlusione puri, cioè senza compromissione della funzionalità del parenchima epatico, s'instaura abbastanza precocemente una *ipoproteinemia da avitaminosi K* in seguito ad alterato assorbimento; infatti un'importante funzione viene svolta, a questo riguardo, dagli acidi biliari, indispensabili perché la Vit. K liposolubile possa venire assorbita.

La protrombinemia può abbassarsi anche notevolmente senza che compaia alcuna emorragia. Solo sotto un livello critico del 20% di protrombina sono da temersi manifestazioni di diatesi emorragica. Però già a livelli del 20-50% una causa traumatica qualsiasi può scatenare gravi emorragie ed è molto temibile in tale situazione un eventuale intervento chirurgico; era nota da tempo la frequenza di gravi emorragie nelle operazioni negli itterici. A livelli inferiori al 20% possono comparire emorragie apparentemente spontanee, in ogni forma e sede. Si può instaurare una sintomatologia di tipo purpurico, o addirittura pseu-

TAB. IV. DIAGNOSI DI LABORATORIO DEL DEFICIT DEL COMPLESSO PROTROMBINICO

Deficit di	Tempo di Quick (PT)	Protrombina residua (PCT)	TGT	Tempo di Quick Veleno vipera Russell + cefalina
Protrombina	allungato	assente	normale	normale
Fattore V	allungato	presente	patologico	normale
Fattore VII	allungato	presente	normale	normale
Fattore X	allungato	presente	patologico	allungato

doemofila, con perdite sanguigne dal tubo gastrointestinale che possono rivelarsi sia attraverso presenza di sangue fresco o occulto nelle feci sia sotto forma di ematemesi e melena. A questi segni più comuni possono associarsene altri quali: vaste aree ecchimotiche, emorragie dalle mucose, ematuria o, addirittura, ematriti ed emorragie endocraniche.

La m. e. latente può divenire attuale in seguito a interventi chirurgici sulle vie biliari, i quali hanno costituito in passato una delle cause più frequenti di gravi incidenti emorragici, indipendentemente da eventuali lesioni epatiche e dalle ipoprotrombinemie indotte da anestetici. In queste circostanze è, perciò, buona norma assicurarsi, con il trattamento K-vitaminico, che il difetto della protrombinemia sia ben corretto e sia raggiunto un largo margine di sicurezza.

Importanti concause, capaci di dar valore alla m. e. latente, possono essere rappresentate anche da scarse riserve di protrombina nell'organismo, riserve rese ancor più deficitarie dalle perdite di sangue nel corso dell'operazione, e inoltre dalle condizioni di quasi assoluto digiuno a cui sono costretti i pazienti dopo l'intervento. Secondo Quick si stabilirebbe un circolo vizioso tra la perdita di protrombina, che si ha dalla ferita operatoria, e l'istituirsi dell'ipoprotrombinemia: quanto maggiore è la perdita di sangue, tanto più si aggrava anche la m. e. durante il decorso postoperatorio. In questi casi, i primi segni emorragici sono costituiti da emorragie in corrispondenza della ferita operatoria, e da perdite di sangue intraddominali, mentre meno frequenti sarebbero (Petren) le emorragie gastriche e intestinali.

Negli itteri da occlusione la Vit. K corregge prontamente la ipoprotrombinemia; in caso di emorragie in atto è però opportuno associare la trasfusione di sangue fresco, che agisce anche quale terapia sostitutiva.

Comportamento analogo si ha nei casi di *ipoprotrombinemia da fistola biliare*, rari, per lo più consecutivi ad intervento chirurgico, e nella *ipoprotrombinemia da atresia congenita delle vie biliari*.

2. *Ipoprotrombinemia da epatopatie.* - La tendenza alle emorragie negli epatopazienti si manifesta con sintomi generali di varia natura e grado. A volte si tratta di facilità agli ematomi e alle soffusioni per cause traumatiche o per sforzi anche minimi. Ad es., è stata spesso descritta negli epatopatici la facile formazione di ematomi nei muscoli retti. In corso di epatite virale non è raro trovare ecchimosi e piccole macchie purpuriche agli arti inferiori. In molte affezioni epatiche, specie nella cirrosi, la comparsa di grandi emorragie esofagee, gastriche, etc., è in rapporto più che con il deficit emocoagulativo, con ragioni anatomiche (formazioni, per la stasi portale, di varici esofagee e gastriche che possono andare incontro a facile rottura); ma anche in questi casi i disturbi del meccanismo dell'emostasi hanno una parte, aggravando le emorragie da cause

anatomiche. Inoltre nel tubo digerente si osservano con frequenza anche emorragie che non sono per nulla legate al meccanismo della stasi portale (gengivorragie, etc.); così pure si possono avere rinorragie, talvolta anche ematurie, e le mestruazioni possono trasformarsi in vere menorragie gravi, anche in donne che prima erano regolari come quantità di flussi mestruali.

Nelle epatopatie croniche si osservano abbastanza precocemente soffusioni emorragiche sottocutanee piuttosto vaste nelle zone più facilmente sottoposte a traumi, come al dorso delle mani. Però in genere nelle ipoprotrombinemie degli epatopazienti gravi l'insorgenza della diatesi emorragica è rilevata il più delle volte da perdite sanguigne dal tubo gastrointestinale, sotto forma di sangue fresco od occulto nelle feci o di ematemesi (fino al vomito nero della atrofia gialla o della febbre gialla).

Vi sono molti argomenti sperimentali e clinici che dimostrano l'esistenza della ipoprotrombinemia per lesioni del fegato, anche in casi in cui non vi siano disturbi dell'assorbimento della Vit. K. I dati sperimentali sono stati raccolti specialmente con esperimenti di lesioni tossiche del fegato e di epatectomia parziale e totale. I dati clinici riguardano il reperto di ipoprotrombinemie di vario grado in varie forme di epatopatie (cirrosi, ittero epatocellulare, etc.). Esistono dei rapporti tra ipoprotrombinemia, lesioni epatiche e risposta alla somministrazione di Vit. K: se l'ipoprotrombinemia è secondaria a lesioni epatocellulari la somministrazione di Vit. K non corregge il deficit emocoagulativo (come dimostrato dalle modestissime modificazioni del tempo di Quick; v. sotto); ben diverso è il vantaggio che può arrecare la terapia K-

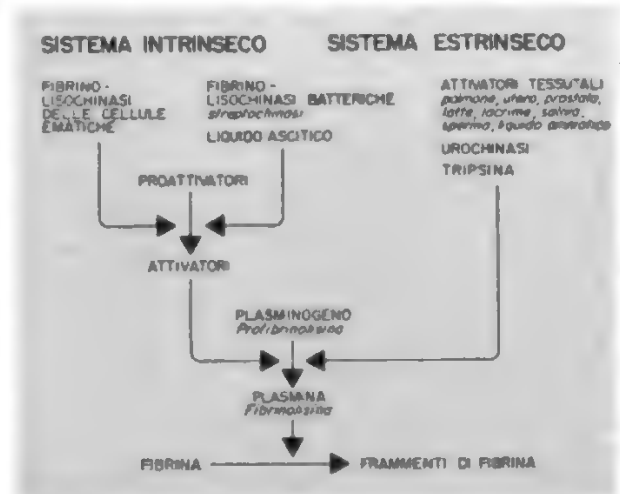


Fig. 2. Schema del sistema plasminogeno-plasmina.



Fig. 3. Emorragie cutanee in corso di trattamento con anti-coagulanti indiretti (dicumarinici). (Da De Nicola e Moriani).

vitaminica in caso di ittero ostruttivo, come già detto. In questa luce la somministrazione parenterale di Vit. K ed il controllo del tempo di Quick possono essere assunti anche come un utile indice diagnostico differenziale per alcune epatopatie.

3. *Ipoprotrombinemie in affezioni gastrointestinali.* - Uno stato di ipovitaminosi K da alterato assorbimento può insorgere nella *sprue* (v.) e nel *morbo celiaco* (v. GEE E HERTER, SINDROME DI) e costituisce un caso particolare, ma tipico, delle ipoprotrombinemie da disfunzioni intestinali. Nel quadro anatomopatologico della *sprue* sono descritte emorragie, soprattutto a carico dell'intestino, sotto forma di ecchimosi e iperemie infiammatorie su pareti sottili, atoniche e atrofiche. Nel quadro clinico esistono, a volte, segni di m. e. localizzati in varie sedi. Anche nel morbo celiaco vi sono notevoli fatti emorragici.

Le emorragie che insorgono nel morbo celiaco possono localizzarsi nella cute, nelle mucose (gengive), nelle articolazioni e in sedi viscerali.

L'alterato assorbimento di grassi e il conseguente stato di avitaminosi K costituiscono il fattore preponderante della sindrome. Il riscontro dell'ipoprotrombinemia non è costante, ma nei casi emorragici è frequente e correggibile con Vit. K.

Molte altre forme di ipoprotrombinemie da disturbi gastrointestinali, quali la poliposi intestinale, la colite ulcerativa, la fistola intestinale, la ritenzione gastrica postoperatoria, la fistola gastrocolica e l'oclusione intestinale sono riconducibili ad un meccanismo patogenetico simile a quello dell'ipoprotrombinemia da *sprue*. Sono riportabili anche alcune osservazioni di *ipoprotrombinemia nella pellagra* e negli stati carenziali ad essa correlati.

In queste forme è necessario servirsi di preparati di Vit. K, per via parenterale, dato che quelli per via orale non vengono completamente assorbiti.

4. *Ipoprotrombinemie del neonato.* - Nel neonato normale esiste abitualmente una *deficienza* relativa, rispetto all'adulto, di protrombina e dei fattori VII, IX e X. Una diminuzione della protrombinemia e dei fattori sensibili alla Vit. K (VII, IX, X) è dimostrabile già nel 1° giorno di vita. Nei prematuri si hanno alterazioni più marcate che nei nati a termine.

Sindrome emorragica del neonato. - La comparsa di manifestazioni emorragiche è legata alla condizione di

deficit emocoagulativo fisiologicamente presente in tutti i neonati e rivelato dall'allungamento del PTT alla nascita. Anche per la sindrome emorragica del neonato l'alterazione più significativa è rappresentata dall'allungamento del tempo di Quick, ma, in certi casi, anche dall'allungamento del tempo di coagulazione del sangue *in toto*. La regressione delle manifestazioni emorragiche e dei disturbi della coagulazione in seguito alla somministrazione di Vit. K ha permesso di confermare l'importanza patogenetica dell'ipoprotrombinemia.

L'ipoprotrombinemia della sindrome emorragica del neonato è dovuta probabilmente a rallentata produzione di Vit. K nell'intestino ad opera dei batteri enterici, a insufficienza dietetica di fattori esogeni da parte della madre, a processi morbosi a carico della madre (Fanconi). Anche lo stato asfittico, le intossicazioni gravidiche, i fattori infettivi (sifilide, secondo gli AA. francesi) possono contribuire all'insorgenza della sindrome.

Nel *quadro clinico* delle manifestazioni emorragiche del neonato vengono distinte generalmente *forme esterne* visibili e *forme interne* che si sottraggono a un'ispezione superficiale (Jahier, Fanconi). La *melena* e l'*ematemesi* occupano un posto particolare per la loro relativa frequenza; inoltre, nella melena, sarebbe particolarmente evidente il contrasto tra normalità del tempo di coagulazione del sangue *in toto* e allungamento del tempo di Quick. Le *emorragie ombelicali* sono per lo più accompagnate da un'ipoprotrombinemia più spiccata e più grave che non nelle altre forme di sindrome emorragica del neonato. Altre manifestazioni emorragiche sono rappresentate dalle *localizzazioni nasali, surrenali* (importante la diagnosi differenziale con la sindrome di Waterhouse-Friederichsen) *intraepatiche, urogenitali, sierose, cutanee*. Per la loro gravità merita ricordare le *localizzazioni cefaliche*, e cioè il cefaloematoma, ma soprattutto le emorragie intracraniche. Il primo, che si riscontra nello 0,3-0,6% dei neonati e non ha sempre un nesso dimostrabile con il trauma ostetrico, insorge nei primi 5-6 giorni dopo la nascita, ma tende a rimanere latente nei primissimi stadi della sua formazione. Nelle emorragie intracraniche si tratta, per lo più, di emorragie venose, a sede quasi sempre intracraoideale, complicata, talora, da emorragie ventricolari e parenchimatose.

Un quadro che si trova sovente associato alle emorragie intracraniche del prematuro, specie quando la morte non è immediata, è quello delle *lesioni polmonari* a tipo di angioalveolite massiva.

La sintomatologia delle emorragie intracraniche comprende due ordini di manifestazioni, e cioè quelle inerenti alla sede e quelle inerenti all'emorragia. Tra le prime hanno fondamentale importanza quelle neurologiche, mentre, tra le seconde, rivestono particolare interesse l'ittero e l'anemia. Si usa distinguere un gruppo di sintomi precoci e sintomi tardivi, insorgenti dopo 2-5-8 giorni e aventi in comune le sindromi caratterizzate dall'asfissia blu (cianosi), dall'asfissia pallida o dalle alterazioni del sensorio o della tensione delle fontanelle (Fanconi). I sintomi tardivi sono caratterizzati particolarmente dai disturbi motori (contratture, ipertonie, convulsioni), termici, respiratori e da alterazioni del liquor (xantocromia).

La *diagnosi* di sindrome emorragica del neonato verrà posta di fronte all'emofilia, al morbo di Werlhof, all'afibrinogenemia; la determinazione della protrombinemia e il criterio *ex iuvantibus*, oltre agli altri segni differenziali, bastano a togliere ogni dubbio.

La *prognosi* è più preoccupante per le emorragie endocraniche, sia per la loro relativa frequenza, sia per le complicazioni spesso gravi e di lunga durata (v. LITTLE, MORBO DI; etc.).

La *terapia* si servirà di trasfusioni di sangue (20-30 ml e più) e di Vit. K, per via orale e parenterale (10 mg ripetibili). Nelle singole forme si adotteranno poi i provvedimenti indicati dalla sintomatologia propria di ciascuna forma emorragica. La profilassi può essere effettuata sia somministrando subito dopo la nascita piccole dosi di Vit. K (1-2 mg al giorno), sia iniettando alla madre, negli ultimi mesi di gravidanza, dosi elevate di Vit. K.

5. *Emorragie da anticoagulanti indiretti (monocumarinici, dicumarinici, indandionici).* - Queste emorragie possono insorgere nel corso del trattamento con anticoagulanti indiretti, quando l'attività protrombinica scende al di sotto dei cosiddetti margini di sicurezza, fissati empiricamente intorno al 5-10%, con diminuzione eccessiva dei fattori II, VII, IX e X. Non sempre si tratta di emorragie imponenti: per lo più esse hanno origine da ferite chirurgiche, soprattutto nel corso di interventi ginecologici. Casi mortali sono stati pure descritti, per lo più in soggetti che avevano preso gli anticoagulanti di propria iniziativa o senza il controllo dell'attività protrombinica da parte del medico (fig. 3). Il fenomeno emorragico più precoce è rappresentato dalla *microematuria*, ed è stato anzi suggerito di considerare tale sintomo come il segno premonitore di un abbassamento eccessivo della protrombinemia. Sebbene tale criterio non sia da seguire, per ovvie ragioni, è sempre opportuno controllare le urine dei soggetti trattati con anticoagulanti indiretti e ricercarvi con cura la presenza dei globuli rossi.

Nel trattamento delle emorragie da anticoagulanti indiretti solo la Vit. K₁ è in grado di correggere prontamente l'alterazione emocoagulativa e di ottenere l'arresto delle emorragie. Sono naturalmente da usare anche le trasfusioni di sangue, soprattutto nei casi più gravi. Numerosi fattori endogeni (lesioni epatiche e renali) ed esogeni (medicamenti) possono potenziare e rispettivamente ridurre l'effetto degli anticoagulanti indiretti, per cui, nel corso di un trattamento, è importante seguire regolarmente il comportamento dell'attività protrombinica e tener conto dell'intervento di fattori capaci di modificare la sensibilità agli anticoagulanti e quindi di favorire l'insorgenza delle emorragie. Non si entra qui nel merito dei problemi riguardanti le indicazioni e controindicazioni degli anticoagulanti, nonché la condotta terapeutica da seguire, dato che tale argomento riguarda più direttamente la profilassi e la terapia della trombosi.

6. *Altre alterazioni dell'attività protrombinica (fattore II = protrombina e fattori V, VII, IX e X).* - In numerose altre condizioni si riscontra un'ipoprotrombinemia, accompagnata o no da sintomatologia emorragica in atto. Verranno qui ricordate le forme principali e cioè: le ipoprotrombinemie da *intervento chirurgico* (azione degli anestetici e del trauma operatorio), da *scottature*, da *emopatie* (mielosi leucemiche, anemia perniziosa, etc.), da *infezione tubercolare* (concomitanza di alterazioni gastrointestinali: diarree, lesioni capillari associate), da *malattie infettive varie* (febbre tifoide, brucellosi, difterite, endocardite lenta, esantemi dell'infanzia, malaria, leishmaniosi viscerale infantile), nel corso di *malattie oculari* (emorragie retiniche), da *travaglio di parto* (a differenza delle iperprotrombinemie in gravidanza e puerperio), nelle *metrorragie* della pubertà e in certe forme di *endometrite emorragica*, da *lesioni pancreatiche* (affezioni acute e croniche), da *medicamenti* (chinina, arsenobenzoli salicilici, sulfamidici, ac. p-aminosalicilico, olio minerale, etc.).

Deficit di fattore XIII (stabilizzante della fibrina)

Il deficit di fattore XIII può essere congenito, su base ereditaria, o acquisito. La *m. e. da deficit di fattore XIII*

(Duckert) è stata scoperta in seguito allo studio di un paziente in cui le ferite presentavano una cicatrizzazione ritardata e difettosa ed erano quindi complicate da emorragie, che potevano venir confuse con quelle di tipo emofilico. Il fattore XIII, il cui deficit determina l'insorgenza di queste manifestazioni emorragiche, era già noto da molti anni ed era stato già descritto dettagliatamente, a differenza di altri fattori della coagulazione, che sono stati scoperti in seguito allo studio di m. e. ereditarie in pazienti con deficit dei singoli fattori.

La *m. e. ereditaria da deficit di fattore XIII* viene trasmessa secondo le leggi dell'eredità autosomica recessiva. Le emorragie sono simili a quelle di altri difetti di coagulazione, sono a volte spontanee ma più spesso in rapporto con un trauma (emorragie sottocutanee e muscolari, da ferite, epistassi, emorragie da estrazioni dentarie, da distacco del cordone ombelicale, emorragie intracraniche). L'*inizio ritardato* delle emorragie è spesso tipico nei pazienti con deficit di fattore XIII e, a differenza dell'emofilia, il *periodo di latenza fra il trauma e l'emorragia* è in genere più lungo: 24-36 h.

Il trattamento è basato sulla terapia sostitutiva con sangue fresco o conservato, con plasma fresco, congelato e liofilizzato, come pure con crioprecipitati.

Sono stati descritti *deficit acquisiti* di fattore XIII in epatopatie, nefropatie gravi, carcinomi, emoblastosi, in cui tale deficit può rappresentare un fattore concomitante non trascurabile nella patogenesi delle manifestazioni emorragiche.

MALATTIE EMORRAGICHE DA ALTERAZIONE DELLA FASE DI FORMAZIONE DELLA FIBRINA

Malattie emorragiche da inibizione della trombina

In questo gruppo di m. e. rientrano quelle forme in cui si hanno alterazioni della fase di formazione della trombina, rispettivamente degli attivatori intrinseco ed estrinseco della protrombina, per cui si ha un deficit secondario e quindi un'alterazione della fibrinogenesi; un'alterata formazione di fibrina si può avere anche in seguito a *inibizione della trombina*, soprattutto per azione dell'eparina e di sostanze eparinosimili, introdotte in circolo a scopo terapeutico o formatesi nell'organismo nel corso di varie affezioni o per azione di agenti esogeni.

Ipereparinemie secondarie e sindromi affini

Nel campo sperimentale esiste una condizione in cui si ha la presenza in circolo di eparina, e cioè lo shock anafilattico. Nella patologia umana sono state riscontrate ipereparinemie secondarie in alcuni processi morbosi, e cioè nella leucemia, e, in genere, nelle forme aplastiche (in cui, accanto al fattore emorragiparo piastrinopenico, esisterebbe anche un fattore umorale), nell'orticaria pigmentosa (accumuli di basofili, contenenti eparina attorno ai capillari della pelle), in malattie epatiche (ittero da occlusione, ittero epatocellulare), in alcune porpore piastrinopeniche, etc.

Sindromi emorragiche da presenza di anticoagulanti eparinosimili in circolo

Alcune di queste sindromi emorragiche hanno costituito malattie a sé stanti, mentre altre sono state osservate o nel corso di altre m. e. (di cui hanno costituito un episodio transitorio, come nell'emofilia), ovvero nel corso di malattie abitualmente non emorragiche.

Presenza di anticoagulanti in circolo da fattori esogeni (irradiazioni, antimetabolici, etc.). - Un gruppo a sé è costi-

tuito dalle sindromi emorragiche da anticoagulanti in seguito all'intervento di agenti esogeni, quali raggi röntgen, irradiazioni da bomba atomica, farmaci antimitotici, etc. È ormai ben dimostrato che radiazioni in dosi letali o subletali producono un prolungamento del tempo di coagulazione del sangue, sia negli uomini che negli animali, e questo fenomeno è stato messo in rapporto con la comparsa nel sangue di un anticoagulante, biologicamente indistinguibile dall'eparina. Tra le altre caratteristiche di questa sindrome emorragica sono da ricordare la piastrinopenia, la neutropenia, la normalità della protrombinemia fino a 24 h dalla morte, la normalità, dal punto di vista quantitativo, del fibrinogeno, con scarsa sineresi del coagulo.

La m. e. da bomba atomica è caratterizzata da emorragie di tipo petecchiale, piastrinopenia, ed è simile a quella provocata dall'irradiazione sperimentale dei cani in cui si ha aumento di eparina in circolo. Anche le sostanze antimitotiche del tipo dell'yprite possono produrre una sindrome di ipocoagulabilità del tutto analoga a quella prodotta da radiazioni.

Iperantitrombinemie

Con il termine « antitrombina » si intende un eterogeneo gruppo di fattori che hanno in comune la proprietà di inattivare la trombina.

Sono stati identificati diversi di questi fattori, indicati con numeri romani. Del tutto recentemente è stato assegnato significato fisiopatologico al solo fattore III.

Con il termine « complemento dell'eparina » viene indicato il cofattore plasmatico necessario per l'effetto antitrombinico dell'eparina. Le variazioni riscontrabili a carico dell'antitrombina, dell'antitrombina eparinica e del complemento dell'eparina sono di scarso rilievo e per lo più secondarie ad altri processi morbosi.

Sindromi emorragiche da anticoagulanti circolanti

In queste sindromi, dette anche *pseudoemofilie da anticoagulanti*, la presenza nel sangue di inibitori della tromboplastinogenesi può determinare l'insorgenza di una sintomatologia emorragica sovrapponibile a quella dell'emofilia vera.

La patogenesi di queste forme è in genere legata a un processo di immunizzazione contro i fattori antiemofilici, che talvolta può verificarsi in soggetti emofilici sottoposti a diversi cicli trasfusionali (prevalentemente in casi di emofilia vera, ma anche in portatori di malattia di Christmas). Sono riportabili ad un processo di isoimmunizzazione pure alcuni casi di donne in cui la sintomatologia similemofilica insorse in seguito a gravidanza; sono descritti anche rari casi di sensibilizzazione materno-fetale in neonati da madre già precedentemente sensibilizzata da una gravidanza. Tuttavia tali processi non sono sempre dimostrabili in ogni caso di sindrome da anticoagulante antitromboplastinogenetico. Alcuni tendono ad inquadrare tali sindromi nelle malattie autoaggressive con produzione di autoanticorpi antifattore VIII.

Queste forme presentano una risposta assai scarsa o nulla alla terapia trasfusionale.

Emorragie da eparina

Sebbene le dosi di eparina usate terapeutamente siano al di sotto di quelle emorragipare, tuttavia in alcuni casi si sono avuti incidenti emorragici, come ematurie, emorragie cerebrali. Per questa ragione è buona precauzione controllare sempre il tempo di coagulazione, e interrompere il trattamento al primo segno di allungamento eccessivo del tempo di coagulazione o, a maggior

ragione, ai primi segni di emorragia. Secondo Quick, non si corrono pericoli mantenendo il tempo di coagulazione intorno ai 30 min. In caso di inconvenienti di ordine emorragico l'eparina (sostanza acida) può venir neutralizzata dalla protamina (sostanza basica) che viene somministrata per via endovenosa. Si formano così dei sali insolubili che non interferiscono più sulla coagulazione; 1 mg di solfato di protamina neutralizza ca. 10 U. I. di eparina, ma in pratica basta iniettare una quantità minore di solfato di protamina perché parte dell'eparina introdotta scompaia rapidamente dal circolo. Di solito si usa iniettare 5 ml di una soluzione all'1% di solfato di protamina, lentamente, per via endovenosa; l'iniezione è ripetibile dopo 15 min. Non è prudente iniziare una cura eparinica se non si ha a disposizione la protamina.

Malattie emorragiche da alterazioni del fibrinogeno

Fibrinogenopenie secondarie (o acquisite)

Variazioni della fibrinogenemia sono state trovate, non solo in quelle condizioni morbose in cui è in gioco una m. e., ma anche in molti altri stati fisiopatologici spontanei e sperimentali (ipoinosi o fibrinogenopenia nelle lesioni epatiche sperimentali e nelle malattie epatiche; iperinosi [iperfibrinogenemia] nelle malattie infettive, nel mieloma multiplo, nell'anefrosi lipoidea, etc.).

In alcuni casi l'ipoinosi è così spiccata da costituire la causa principale di uno stato di m. e. Questo avviene nelle gravi ipofibrinogenemie acquisite, determinate, per lo più, da lesioni tossiche o meccaniche dei centri deputati alla fabbricazione del fibrinogeno e, soprattutto, del midollo osseo e del fegato. Sono stati descritti casi di questo genere in corso di carcinosi secondaria del midollo osseo, di tbc del fegato, di malattie infettive varie, di sindromi da malassorbimento, di policitemia, etc. È necessario che il tasso di fibrinogeno sia fortemente ridotto (almeno sotto lo 0,02%, secondo Risak) perché compaiano emorragie.

Le fibrinogenopenie (o ipoinosi) acquisite si osservano soprattutto nel caso di epatopatie gravi e diffuse come nella cirrosi epatica, nell'atrofia gialloacuta del fegato e in certe sindromi da malassorbimento, etc.

Afibrinogenemia congenita costituzionale

La sindrome emorragica è caratterizzata dall'assenza congenita, più o meno completa, di fibrinogeno ed è un'evenienza estremamente rara. L'afibrinogenemia ereditaria compare sulla base di una disposizione ereditaria recessiva, non legata al sesso: è di frequente rilievo la consanguineità nei matrimoni tra gli ascendenti dei pazienti. I portatori eterozigoti possono avere (a causa di una recessività incompleta) un tasso di fibrinogeno diminuito e mostrano clinicamente una tendenza alle emorragie meno pronunciata. Si tratta di una forma morbosa in cui le emorragie insorgono episodicamente con remissioni di lunga durata, pur rimanendo costante l'incoagulabilità o ipocoagulabilità del sangue. Le emorragie insorgenti nei malati di afibrinogenemia sono di tipo emofilico, ma molto meno imponenti, e diverse dal quadro emofilico sono pure le localizzazioni più frequenti: nell'afibrinogenemia sono caratteristiche le grandi emorragie degli organi cavi e le emorragie cutanee a larghe chiazze. Sono pure note le manifestazioni emorragiche in sede nasale, gengivale, ombelicale, intestinale, renale, genitale, etc. Le emorragie intrarticolari sono rare.

La diagnosi si basa sul dosaggio del fibrinogeno ematico per il quale esistono metodi chimici anche semplici; già a

occhio nudo, nell'afibrinogenemia, il sangue appare assolutamente incoagulabile. Nelle fibrinogenopenie si può osservare il cosiddetto segno del *piccolo coagulo*: si costituisce in tempo normale un coagulo apparentemente ben formato e solido, però se si scuote la provetta ci si rende conto della sua esiguità: il coagulo non può racchiudere tutti gli eritrociti come un coagulo normale.

Nei periodi di emorragie in atto riusciranno utili a scopo emostatico e sostitutivo le *trasfusioni di sangue* o le *infusioni di preparazioni di fibrinogeno umano*.

Accanto alle fibrinogenopenie sono da ricordare anche le *fibrinoastenien* descritte da Fanconi, in cui il fibrinogeno, quantitativamente sufficiente, sarebbe scadente dal lato funzionale, e soprattutto la disfibrinogenemia (v.), dovuta alla presenza di fibrinogeno anormale. Negli ultimi anni sono stati descritti parecchi casi di disfibrinogenemia (v.) con vari tipi di fibrinogeno anormale (fibrinogeno Baltimora, Giessen, Parigi, etc.) e manifestazioni emorragiche di varia entità.

Malattie emorragiche iperfibrinolitiche

Dopo le prime osservazioni di Reimann (porpora trombolitica), le descrizioni di sindromi emorragiche da iperfibrinolisi patologica si sono moltiplicate nell'ultimo ventennio, e attualmente queste forme hanno acquistato una posizione ben definita nell'ambito delle m. e., sia per la loro relativa frequenza, sia per la possibilità di realizzare un trattamento specifico e mirato, per mezzo degli antifibrinolitici, introdotti in terapia nello stesso periodo.

Attualmente si distinguono, dal punto di vista clinico, le *porpore iperfibrinolitiche acute*, che comprendono le forme più gravi e drammatiche, quasi «cataclismiche», come sono state definite, e le *forme croniche*, in cui le manifestazioni emorragiche sono spesso a patogenesi complessa e non sono dovute soltanto all'iperfibrinolisi.

Le *porpore iperfibrinolitiche acute* comprendono in primo luogo alcune *complicanze ostetriche* (*abruptio placentae*, ritenzione di feto morto, embolia da liquido amniotico, etc.), le *forme dovute a interventi chirurgici*, soprattutto sul torace (polmone e cuore, specie se con circolazione extracorporea) e sulla prostata, e nel corso di *interventi vascolari nei cirrotici*, e inoltre quelle che insorgono dopo *gravi traumatismi*, *ustioni di notevole estensione*, nello *shock postemorragico* come pure nelle *reazioni trasfusionali di incompatibilità*. Un aumento patologico della fibrinolisi, con esito in manifestazioni emorragiche, si può riscontrare nelle *neoplasie* (soprattutto carcinomi prostatici), nelle *emoblastosi* (soprattutto leucemia mieloide acuta) e nella *cirrosi epatica*.

Si deve tener presente, in quasi tutti questi casi, come la *sindrome iperfibrinolitica* possa costituire un aspetto del quadro più generale della *sindrome emorragica da coagulazione intravascolare disseminata* (v. sotto; v. anche: DEFIBRINAZIONE, SINDROME DA), e come la diagnosi differenziale tra quest'ultima e la *sindrome iperfibrinolitica* pura possa presentare notevoli difficoltà sul piano pratico.

L'aumento patologico della fibrinolisi, quale si riscontra nelle porpore iperfibrinolitiche, è per lo più dovuto al passaggio in circolo di materiale di origine tessutale, in genere proveniente da organi ricchi di attivatori della fibrinolisi, come l'utero, la placenta, il polmone, la prostata, etc. Si realizza così un aumento dell'attività fibrinolitica nel sangue circolante, con ripercussioni a livello di alcuni fattori della coagulazione, che vengono «digeriti» o lisati dagli enzimi fibrinolitici attivi (plasma) (fig. 2).

Si ha così un deficit anzitutto di fibrinogeno, con ipo-

o afibrinogenemia secondaria, e inoltre di altri fattori della coagulazione, soprattutto dei fattori II (protrombina), V e VIII, con conseguente deficit emocoagulativo. Infine si ha la liberazione di polipeptidi derivanti dalla degradazione della fibrina e del fibrinogeno, che svolgono un'azione anticoagulante, e più precisamente di tipo antitrombinico e antitromboplastinico.

Nelle forme acute il *quadro clinico* è inizialmente e prevalentemente dominato dalle manifestazioni emorragiche localizzate, in sede genitale nei casi ostetrici, e nel campo operatorio nelle forme chirurgiche. Successivamente può insorgere una diatesi emorragica generalizzata, con ematomi, sanguinamento delle piccole ferite, ecchimosi diffuse cutanee e mucose. Lo shock costituisce una complicazione quasi sempre presente e spesso ad esito mortale.

Nelle forme croniche le emorragie non sono in genere diffuse e gravi come nelle forme acute, e si presentano per lo più come episodi localizzati, spesso recidivanti.

Dal punto di vista *diagnostico*, l'allungamento dei test globali di coagulabilità, la fibrinogenopenia, e l'aumentata attività fibrinolitica (a volte dimostrabile anche sotto forma di lisi spontanea e rapida del coagulo di sangue intero) costituiscono i segni abituali dell'iperfibrinolisi.

La *terapia* è basata sulla somministrazione di antifibrinolitici naturali (inibitore parotideo e pancreatico) e sintetici (ac. ε-amino-caproico; ac. tranexamico; PAMBA) (v. ANTIFIBRINOLITICI FARMACI), a condizione che non sia presente una sindrome emorragica da coagulazione intravascolare disseminata (v. DEFIBRINAZIONE, SINDROME DA), in cui è indispensabile l'impiego associato di eparina. La correzione della ipo- e afibrinogenemia può essere effettuata con plasma o frazioni plasmatiche, pur tenendo conto del fatto che il fibrinogeno in esse contenuto può andare incontro a lisi accelerata in seguito all'esaltata attività fibrinolitica nel sangue circolante. Si dovranno inoltre attuare i provvedimenti collaterali di ordine locale e generale, soprattutto per correggere lo stato di shock.

Sindromi emorragiche da coagulazione intravascolare

Queste forme erano già note nella patologia sperimentale da qualche decennio (Jürgens e Studer; de Nicola e Rosti), in seguito allo studio delle alterazioni emocoagulative e dell'emostasi da introduzione di sostanze coagulanti in circolo. La prima descrizione di una sindrome emorragica da coagulazione intravascolare in patologia umana, con identificazione del meccanismo patogenetico, è stata fatta nel 1951 da Schneider in un caso di *abruptio placentae*, con emorragie gravissime e scomparsa del fibrinogeno dal sangue circolante, in seguito all'avvenuta coagulazione intravascolare.

In questi casi l'attivazione del sistema emocoagulativo avviene in seguito alla penetrazione in circolo o alla liberazione di sostanze che favoriscono la coagulazione del sangue (materiale tromboplastinico, in caso di operazioni su organi ricchi di attivatori, nel distacco prematuro di placenta e nell'embolia di liquido amniotico; attivazione endogena da contatto attraverso «superfici estranee» nella circolazione extracorporea). Si forma così trombina, che provoca la metamorfosi viscosa delle piastrine e l'attivazione dei fattori V, VIII, XIII, con formazione di fibrina, e microtrombi nel circolo periferico, soprattutto nei polmoni, nel fegato, nel cervello e nei reni, e quindi shock circolatorio generalizzato. In seguito al consumo dei fattori (I, II, V, VIII, XIII e piastrine) della coagulazione, si ha sindrome emorragica o addirittura uno shock emorragico. Secondariamente, come risposta

EMORRAGICHE MALATTIE

alla coagulazione intravascolare e anche in seguito alla liberazione di attivatori della fibrinolisi da vari organi, si ha un'iperfibrinolisi, che contribuisce ad aggravare la sindrome emorragica.

In alcuni casi la tendenza alle emorragie può rimanere latente, mentre in altri, ■ soprattutto nelle forme acute, quali le complicazioni ostetriche, si hanno emorragie conclamate, sotto forma di emorragie cutanee e mucose di tipo petecchiale, suffusioni, ecchimosi. Insorge oliguria in seguito a insufficienza renale acuta, e si può avere atrofia acuta del fegato in seguito alle necrosi epatiche. La microembolizzazione massiva del circolo polmonare può portare al cuore polmonare acuto.

La sindrome emorragica da coagulazione intravascolare si osserva soprattutto in caso di distacco prematuro di placenta, di embolia da liquido amniotico, di sepsi, di shock. Una tendenza alla coagulazione intravascolare si può osservare e può contribuire all'insorgenza di manifestazioni emorragiche anche in altre condizioni, come nella cirrosi epatica, varie localizzazioni di carcinoma, etc.

Si hanno alterazioni variabili dei test globali della coagulazione, ma soprattutto diminuzione precoce dei fattori V e VIII e quindi del fibrinogeno, della protrombina e delle piastrine. Tipici sono la presenza dei prodotti di degradazione del fibrinogeno e della fibrina e l'aumentato turnover del fibrinogeno con aumentata loro eliminazione urinaria (aumento dell'eliminazione dei prodotti di degradazione della fibrina, o *fibrin degradation products* (F. D. P.)).

La terapia è basata sulla somministrazione di anticoagulanti di tipo eparinico (malgrado le emorragie!), a dosi di 20.000 U. e oltre al giorno, di frazioni plasmatiche (sempre sotto la protezione di eparina) e, solo in caso di marcato aumento della fibrinolisi senza reazione da consumo dei fattori della coagulazione, di antifibrinolitici, pure contemporaneamente all'eparina.

MALATTIE EMORRAGICHE DA ALTERAZIONI DELLE PIASTRINE

SOMMARIO

PORPORE PIASTRINOPENICHE col. 1508

Porpore nelle malattie infettive (col. 1508). - Porpore nel corso delle emopatie della serie rossa e della serie bianca. Diatesi emorragica delle leucemie (col. 1510). - Porpore tossiche e anafilattiche (col. 1511). - Porpore da alterazioni endocrine (col. 1511). - Altre porpore (col. 1512): *Porpora piastrinopenica congenita*. - *Porpora piastrinopenica trombotica*. - *Trombocitemia emorragica*.

PIASTRINOPATIE NON PIASTRINOPENICHE col. 1513

PORPORE PIASTRINOPENICHE

Le piastrinopenie idiopatiche, tipo morbo di Werlhof, vengono illustrate nel rispettivo capitolo (v. TROMBOCITOPENIE). Verranno qui ricordate solo le forme di porpora secondaria con piastrinopenia:

- a) porpore nel corso delle malattie infettive acute e croniche;
- b) porpore nel corso delle emopatie della serie bianca e della serie rossa;
- c) porpore tossiche e anafilattiche;
- d) porpore da alterazioni endocrine;
- e) porpore di altro tipo.

Porpore nelle malattie infettive

Anche nel campo delle porpore secondarie a malattie infettive non sempre è possibile stabilire con esattezza la parte da assegnare al fattore vasale, a quello piastrinico o ad altri fattori della coagulazione: qui saranno presi in considerazione soprattutto quei casi in cui la piastrinopenia sembra avere la parte preponderante.

TAB. V. DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE MA

Sindromi	Età	Etiologia	Patogenesi	Quadro clinico
Piastrinopenia da aplasia midollare	tutte le età	idiopatiche o secondarie (raggi X, agenti chimici, neoplasie)	ridotta o abolita piastrinopoiesi	porpore cutaneo-mucose, con gravi anemie
Piastrinopenia da piastrinopoiesi inefficace	idem	idiopatiche familiari o secondarie a deficit di Vit. B ₁₂ o ac. folico o a stati preleucemici	piastrinopoiesi inefficace	porpore cutaneo-mucose
Piastrinopenia da aumentata piastrinolisi	idem	autoanticorpi (PPI acuta e cronica), isoanticorpi, anticorpi allergici	esaltata distruzione delle piastrine	porpore cutaneo-mucose; emorragie interne
Piastrinopenia da anormale distribuzione delle piastrine	idem	tutte le condizioni che comportano il cosiddetto ipersplenismo	esaltata sequestrazione splenica delle piastrine	porpore cutaneo-mucose sovente associate a pancitopenia
Piastrinopatie	prevalentemente a inizio infantile	alterazioni geniche, ereditarie, più spesso recessive che dominanti; talora secondarie	piastrine morfologicamente e funzionalmente alterate	emorragie gli ogni tipo; talora ematriti

Le m. e. nel corso della tbc polmonare costituiscono un'evenienza molto frequente. Vanno distinte le m. e. insorte in soggetti tubercolotici e quelle da mettere in rapporto causale con la malattia tubercolare. Non tutte le forme di porpora ■ di manifestazione emorragica tubercolare sono di tipo piastrinopenico: esistono forme che ricordano il morbo di Werlhof, altre che si avvicinano di più alla tromboastenia tipo Glanzmann, altre ancora che somigliano piuttosto alle porpore tipo Schönlein-Henoch. Dal punto di vista clinico si possono distinguere: una sindrome emorragica cutanea e viscerale imponente a decorso acutissimo e ad esito infausto, e una forma a tipo reumatoide a decorso cronico e ciclico, benigna.

Dal punto di vista della patogenesi le porpore tubercolari possono venire a volte giustificate dalla presenza di focolai negli organi ematopoietici, ma in altri casi tali lesioni mancano, e sono da invocare anche lesioni vasali provocate dalla tossiemia, fenomeni di ipersensibilità, etc.

Nei luetici le porpore possono insorgere anche all'infuori del trattamento arsenobenzolico: anche qui sono state messe in evidenza lesioni capillari accanto alla piastrinopenia. Nel corso di malattie infettive acute (vaiolo, alastrim, varicella, malattie esantematiche, difterite, febbre tifoide, paratifoide, brucellosi, sepsi streptococcica e meningococcica, leishmaniosi interna, mononucleosi infettiva, etc.) sono state osservate con varia frequenza manifestazioni emorragiche. Soprattutto nei paesi tropicali sono state descritte con vari nomi (febbre emorragica boliviana, mal del rastroco, febbre emorragica della Malesia, della Corea, etc.) forme emorragiche acute febbrili con porpora piastrinopenica, attribuite a virus per lo più trasmessi da ematofagi.

Per quel che riguarda le altre malattie infettive, le porpore da malaria meritano particolare attenzione, data la possibile insorgenza di forme purpuriche nel corso

della malaria, quale complicazione del processo parasitario in atto, di forme che insorgono in seguito alla terapia antimalarica, e che con la malattia principale presentano stretti rapporti, e di forme determinate dalla chinina in seguito ad idiosincrasia, indipendentemente dalla malaria stessa, e in maniera analoga a quanto avviene, ad es., per la chinidina, i barbiturici, etc. Tra le forme di porpora da malaria si possono distinguere le perniciose emorragiche, le manifestazioni emorragiche insorgenti in coincidenza di accessi febbrili non legati alla perniciosità dell'infezione malarica, le manifestazioni emorragiche insorgenti nei periodi intervallari tra un accesso e l'altro. Il quadro clinico è quello di una sindrome werlhofiana. Le porpore da chinidina sono relativamente più rare rispetto alle porpore da chinina.

Porpore nel corso delle emopatie della serie rossa e della serie bianca. Diatesi emorragica delle leucemie

Manifestazioni emorragiche gravi si hanno soprattutto nelle leucosi acute; si sono osservate anche manifestazioni emorragiche nel corso di leucemia cronica. Forme emorragiche si possono avere anche in corso di reticoloendoteliosi (malattia di Abt-Letterer-Siwe o reticoloendoteliosi acuta emorragica o reticolosi istiomonocitaria emorragica secondo Cazal). Le emorragie dei leucemici possono essere dovute a fattori vascolari, fattori plasmatici e fattori piastrinici (forme Werlhof-simili nelle leucemie acute; alterazioni morfologiche delle piastrine e dei megacariociti). Le emorragie si manifestano principalmente sotto forma di emorragie mucose e cutanee (fig. 4) e, meno frequentemente, di emorragie interne e viscerali. È frequente l'associazione di angina necrotica ■ di lesioni buccofaringee.

Una m. e. nelle *mielosi eritremiche* è stata messa in evidenza in parecchi casi della letteratura (petecchie, ecchimosi, emorragie mucose, gengivali, nasali, genitali:

LATTIE EMORRAGICHE DA DIFETTI PIASTRINICI

Tempo di coagulazione	Tempo di emorragia	Prove vasali	Piastrine	Altri dati	Determinazioni particolari
generalmente normale	allungato	alterate	molto diminuite con caratteri patologici	TEG con ampiezza massima ridotta e mancanza di retrazione post-massimale; retrazione del coagulo ridotta ■ assente; TGT alterato; PTT normale	amegacariocitosi midollare in midollo aplastico
idem	idem	idem	idem	idem	midollo megacariocitico
idem	idem	idem	molto diminuite, poco alterate	idem	midollo megacariocitico; dimostrazione autoanticorpi, isoanticorpi e anticorpi allergici
idem	idem	idem	idem	idem	accertamento della condizione determinante l'«ipersplenismo»
idem	idem	alterate (ma talora apparentemente normali)	numero generalmente normale; alterazioni morfologiche varie, spesso piastrinosi	TEG normale ■ patologico; retrazione del coagulo normale o ridotta; TGT e PTT talora alterati	dimostrazione dei difetti specifici: dell'adesività, dei granuli, della membrana, dei lipidi, del metabolismo

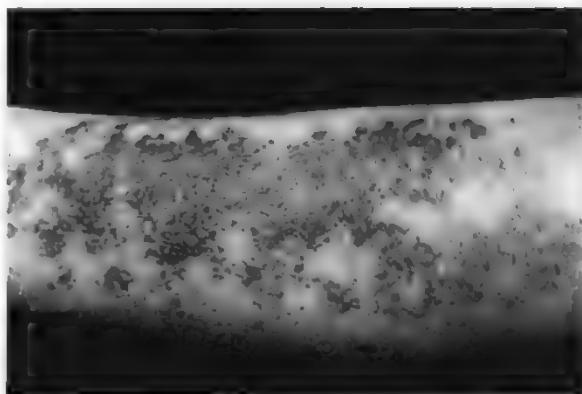


Fig. 4. Emorragie cutanee in leucemia mieloide cronica. (Da De Nicola e Morsiani).



Baserga). La *mielosi globale aplastica* di Di Guglielmo (1926), essendo una forma eritroleucopiastrinopenica, è per definizione accompagnata da grave quadro emorragico. La vecchiaia sindrome dell'aleucia emorragica di Frank si identifica in gran parte con essa. Anche nell'anemia perniziosa, specie nelle sue fasi più gravi, le piastrine sono molto diminuite; il trattamento epatico non influisce soltanto sulla serie rossa, ma anche sulle piastrine.

Porpore tossiche e anafilattiche

Nel tipico shock anafilattico da peptone si ha una diminuzione critica del numero delle piastrine, in seguito alla loro agglutinazione; questa forma di piastrinopenia sperimentale ha importanza per spiegare le piastrinopenie che insorgono in seguito a fenomeni da ipersensibilità da medicinali. Il prototipo di queste ultime piastrinopenie era stato in passato la piastrinopenia da Sedormid® (fig. 5), un barbiturico oggi non più usato (l'ac. amiliso-propiltiobarbiturico), legata non solo all'introduzione eccessiva, a scopo ipnotico o suicida, del medicamento, ma anche all'assunzione di dosi terapeutiche. La sensibilità a tale farmaco è talvolta fortissima; in un caso di Akroyd poté essere dimostrata con solo $1,4 \times 10^{-4}$ g. Il Sedormid® sarebbe in grado di determinare anche *in vitro* agglutinabilità delle piastrine dei soggetti ipersensibili. Le manifestazioni emorragiche si presentano per lo più sotto forma di localizzazioni cutanee, e tendono spontaneamente alla guarigione in 5-10 giorni. Altre forme di porpore piastrinopeniche da medicinali sono quelle da arsenobenzoli, da salicilici, da sulfamidici, da oro, da idantoinici, da tridione, da penicillina e streptomina, da uretano e da altri citostatici (yprite, antifolici: Baserga, Marinone e Graziadei).

In seguito alla sempre più vasta introduzione di farmaci in terapia, il numero dei casi di piastrinopenie secondarie da farmaci è aumentato considerevolmente. Per accertare il meccanismo etiopatogenetico della piastrinopenia è necessario effettuare un'indagine anamnestica accurata e inoltre stabilire se il farmaco ritenuto responsabile della piastrinopenia è in grado di determinare un'aggregazione delle piastrine *in vitro*. Non infrequenti le piastrinopenie da vaccini virali (vaccino antivaioleso, antimorbilloso).

Porpore da alterazioni endocrine

Per l'ipofisi e il surrene i dati della letteratura sono scarsi. Per le gonadi sono state descritte porpore ipofollicoli-

niche, iperfollicoliniche e iperluteiniche (v. anche: WERLHOF, MORBO DI).

Nei *basedowiani*, in cui esiste pure un'alterata coagulabilità del sangue, si possono mettere in evidenza un aumento della fragilità capillare e una diminuzione delle piastrine: quando la m. e. dallo stato latente diventa manifesta, si ha la sindrome emorragica vera e propria, con localizzazioni in varie sedi. Le porpore che insorgono in gravidanza costituiscono un'evenienza piuttosto rara. La concomitanza di tossemia eclamptica costituisce un elemento predisponente all'aggravarsi della sintomatologia emorragica.

Altre porpore

Porpora piastrinopenica congenita

Si tratta di una forma descritta da Goldstein e Waters in neonati, e particolarmente interessante data l'importanza che il fattore costituzionale riveste nella etiopatogenesi della malattia in questione.

Porpora piastrinopenica trombotica

La porpora piastrinopenica trombotica (malattia di Moschowitz, o microangiotrombosi trombocitica piastrino-

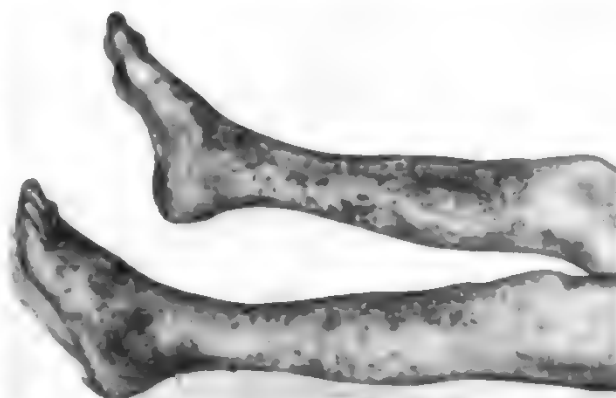


Fig. 5. Porpora piastrinopenica da Sedormid®. (Osservazione Baserga e De Nicola).

penica) è una forma morbosa descritta per la prima volta nel 1924 e successivamente in numerose altre osservazioni. È caratterizzata da porpora emorragica acuta, febbre, piastrinopenia, anemia, decorso rapidamente progressivo e fatale, con reperto autopsico di trombi generalizzati ialini, arteriolari e capillari. In quasi tutti i casi fu accertato che i trombi erano costituiti essenzialmente da piastrine. Questa forma costituisce il più tipico esempio delle piastrinopenie da aumentato consumo delle piastrine e fa parte delle sindromi emorragiche da coagulazione intravascolare. L'etiologia della malattia è sconosciuta.

Trombocitemia emorragica

Una situazione opposta è rappresentata dalla trombocitemia emorragica, in cui le emorragie insorgono pur essendo le piastrine in numero superiore alla norma.

Tale processo morboso insorge in soggetti di età media e di età avanzata, con prevalenza del sesso maschile. È caratteristica la tendenza alle emorragie e alla trombosi venosa. È frequente la policitemia. Il tempo di emorragia può essere allungato.

PIASTRINOPATIE NON PIASTRINOPENICHE

Trombopatie o piastrinopatie non piastrinopeniche si considerano le m. e. legate ad una insufficienza funzionale, permanente o transitoria, globale o parziale, delle piastrine, essendo queste presenti nel sangue periferico in quantità normale, oppure aumentate o, comunque, mai al disotto del cosiddetto numero critico (Quattrin).

Nelle trattazioni di qualche decennio fa venivano elencate tra le trombopatie quattro malattie, e cioè la *trombopatia tipo Glanzmann* o *trombastenia*; la *trombopatia tipo Willebrand-Jürgens*; la *trombopatia tipo Jürgens* e la *trombopatia tipo Naegeli*. Successivamente altre forme di trombopatia sono state descritte, come quella di Fonio, quella di Bernard, etc. Attualmente vengono considerate, come forme ben definite di trombopatia, dal punto di vista fisiopatologico e clinico, solo la *trombastenia di Glanzmann* e la *trombopatia di Willebrand-Jürgens*, ambedue di tipo costituzionale, ereditario. Si discute tuttavia ancora, per quest'ultima, se si tratti effettivamente di una malattia primitiva delle piastrine o di un'affezione di altra origine (vascolare, plasmatica). La trombopatia o malattia di Willebrand-Jürgens, osservata per la prima volta nelle isole baltiche Åland, è una forma ereditaria, a trasmissione di tipo dominante che colpisce entrambi i sessi, con tendenza alle emorragie cutanee, mucose, etc., e soprattutto alla difficoltà di arresto delle emorragie da causa traumatica.

Il tempo di emorragia è allungato, le prove vasali risultano debolmente positive, la retrazione del coagulo normale, le piastrine, normali di numero e quasi normali morfologicamente, sono però scarsamente agglutinabili.

Le caratteristiche della trombostenia di Glanzmann sono le seguenti: ereditarietà di tipo dominante, presenza di emorragie cutanee e mucose, numero delle piastrine normale, piastrine alterate morfologicamente (prevalenti forme degenerative, micropiastrine), diminuita aggregazione delle piastrine, allungamento del tempo di emorragia, tempo di coagulazione normale, retrazione del coagulo ritardata o assente, forte positività del segno del pizzicotto o del segno del laccio.

Nella trombopatia o malattia di Willebrand-Jürgens le alterazioni dei fattori vascolari dell'emostasi costituiscono uno degli aspetti più rilevanti dal punto di vista clinico e anche dal punto di vista etiopatogenetico. Ac-

canto alle alterazioni dell'emostasi, già note in passato, è stato messo in evidenza, nel corso dell'ultimo quindicennio, il deficit di un fattore plasmatico, identificato con il fattore VIII, rispettivamente con il fattore IX (in rari casi con il fattore XI), e per questa ragione si è parlato di *angioemofilia*, nel senso che, accanto alla compromissione dei fattori vascolari dell'emostasi, esisterebbe anche un deficit plasmatico. Sono stati così usati i termini di angioemofilia A, B e C, per indicare le varie forme di malattia di Willebrand-Jürgens, in cui è dimostrabile il deficit di uno di questi fattori plasmatici. Secondo alcune interpretazioni, tale deficit sarebbe secondario alle alterazioni vascolari, e più precisamente del sistema reticoloendoteliale, che potrebbe intervenire nella loro formazione.

Negli ultimi anni è stata identificata una proteina simile al fattore VIII dal punto di vista immunologico ma presente in concentrazione normale nell'emofilia classica e diminuita invece nei pazienti con malattia di Willebrand. Inoltre è stato visto che l'aggregazione piastrinica da ristocetina è diminuita in questi pazienti rispetto ai soggetti normali. Questa alterazione può essere corretta aggiungendo plasma o siero di soggetti normali o anche di pazienti con emofilia da deficit di fattore VIII. Per una diagnosi differenziale tra malattia di Willebrand ed emofilia classica è pertanto necessario tener conto anche di questi dati, e in particolare della differente concentrazione



Fig. 6. Soffusioni emorragiche in porpora piastrinopenica. (Da De Nicola e Morsiani).

del fattore VIII a seconda del metodo di determinazione (coagulativo o immunologico) e dell'aggregazione piastrinica da ristocetina.

Esistono tuttavia numerosi casi intermedi, in cui è difficile stabilire con esattezza di quale forma si tratti, e appunto per questa ragione è attualmente in corso la revisione dei casi finora descritti in base a questi nuovi criteri.

Note di *piastrinopatia*, ossia di *insufficienza funzionale delle piastrine*, si hanno spesso nel corso di altre diatesi emorragiche (*trombopatie miste secondo Quattrin*) e di altre emopatie (*trombopatie associate secondo Quattrin*): sovente le poche piastrine residue nel morbo di Werlhof sono pure funzionalmente alterate (piastrinopenie con piastrinopatia).

Recentemente Quick ha descritto anche una forma familiare ereditaria di piastrinopatia con piastrinopenia.

MALATTIE EMORRAGICHE DA ALTERAZIONI DEI MECCANISMI VASALI DELL'EMOSTASI

SOMMARIO

FORME EREDITARIE	col. 1516
Malattia di Rendu-Osler o teleangiectasia generalizzata emorragica ereditaria (col. 1516). - Altre varietà di teleangiectasie e angiomas diffuse (col. 1519).	
FORME EMORRAGICHE VASALI COSTITUZIONALI E AFFINI	col. 1519
FORME TRASUDATIVO-ESSUDATIVE CON CARATTERE EMORRAGICO FACOLTATIVO	col. 1520
FORME EMORRAGICHE VASALI DISCRASICHE E DISENDOCRINE	col. 1520

FORME EREDITARIE

Malattia di Rendu-Osler o teleangiectasia generalizzata emorragica ereditaria

Il morbo di Rendu-Osler, così chiamato dal francese Rendu, che ne iniziò la descrizione nel 1896, e dal clinico nordamericano Osler, che ne completò lo studio nel 1901, detto anche teleangiectasia generalizzata emorragica ereditaria o, meno propriamente, angiomas emorragica familiare, è caratterizzato dalla triade: *ereditarietà, teleangiectasie multiple, emorragie cutanee e mucose*.

1. *Etiopatogenesi*. - La forma è chiaramente ereditaria con trasmissione di tipo dominante monomero sia attraverso il sesso maschile che quello femminile (fig. 7). Le teleangiectasie non sono però congenite e non vengono ereditate come tali, ma viene trasmessa la tendenza ad un'angiopatia neoformativa di teleangiectasie circoscritte. Talvolta alla patogenesi di singoli episodi emorragici prendono parte, come concause, alterazioni transitorie di altri fattori dell'emostasi quali ipoprotrombinemie transitorie, piastrinopenie occasionali o da consumo di piastrine per accumulo nelle zone angiomatose, come più tipicamente avviene negli angiomi giganti con piastrinopenia della forma di Kasabach-Merritt, etc. Anche lesioni epatiche intercorrenti che già di per sé possono determinare la formazione di teleangiectasie possono aggravare una situazione preesistente di morbo di Rendu-Osler insorta su base ereditaria. Il fatto teleangiectasico rappresenta però sempre il punto di partenza dell'episodio emorragico.

2. *Sintomatologia*. - La sintomatologia del morbo di Rendu-Osler è imperniata sui tre caratteri dell'ereditarietà, delle teleangiectasie e delle emorragie.

Quanto all'ereditarietà, si tratta di soggetti apparte-

TAB. VI. DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE

Sindromi	Età	Etiologia	Patogenesi	Quadro clinico
Peliosi reumatica di Schönlein-Henoch	indifferente	immunologica o focale	aumentata permeabilità capillare	episodi purpurici con ponti, artralgie, e sintomatologia addominale e renale
Diateesi venulari costituzionali	indifferente; a volte anche puberale	costituzionali per lo più senza evidente ereditarietà	debità costituzionali venulari e capillari	quadri vari (forme di Bohnenkamp e Sack, di Curtius, di Mas y Magro, etc.); specialmente frequenti le epistassi
Teleangiectasia di Rendu-Osler	fin dall'infanzia; aggravamento con l'età	ereditarietà autosomica dominante	alterazione dei più piccoli vasi a tipo pseudoangiomaso	emorragie intermittenti delle mucose e talvolta degli organi interni; telangiectasie evidenti al viso
Ipovitaminosi C	indifferente; nell'infanzia, morbo di Barlow	deficit alimentare; talora aumentato consumo	aumentata permeabilità vasale	nelle forme conclamate emorragie universali e specialmente gengivali; in unione con i sintomi dentari, osteoarticolari dello scorbuto, nelle forme lievi facile sanguinabilità
Porpore secondarie varie e discrasiche	indifferente	diseendocrina, allergica, etc.	diversa, per lo più angiopatica e tessutale	manifestazioni purpuriche diverse secondo gli stati morbosi
Porpora senile di Bateman	dopo i 65 anni	senilità	aumento della diffusibilità per degenerazione del collagene. Acrostebectasia	macchie ecchimotiche sottocutanee prevalenti al dorso delle mani; talora anche mucose, evoluzione a ondate

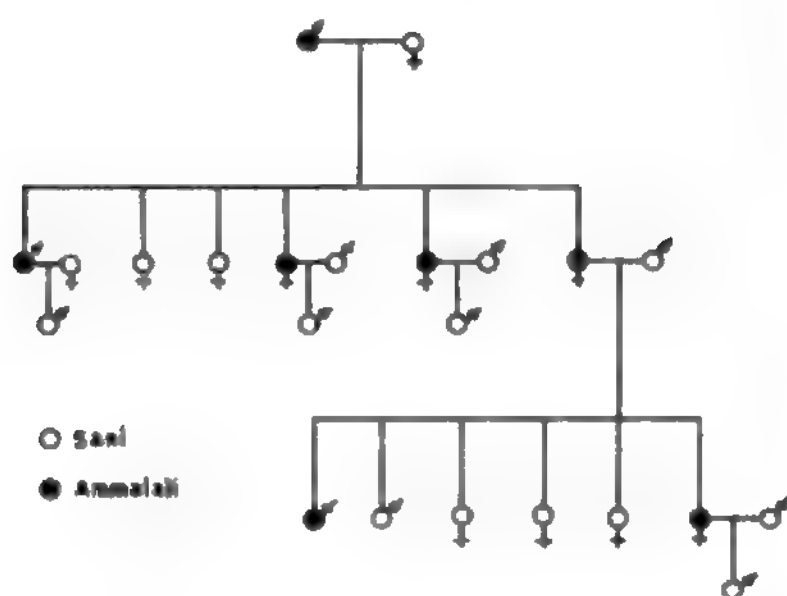


Fig. 7. Trasmissione della malattia di Rendu-Osler in due generazioni successive: sono colpiti sia i maschi che le femmine e la trasmissione avviene attraverso l'uno e l'altro sesso. (Da Basserga e De Nicola).

nenti a famiglie in cui i casi sono molto numerosi, e la natura esterna delle manifestazioni rende facile il riconoscimento della forma anche nei parenti. Molti dei congiunti sono però semplicemente portatori di teleangiectasie senza che abbiano una caratteristica storia completa di emorragie.

Le *teleangiectasie*, per quanto possano essere presenti fin dalla più tenera età, in genere si rendono manifeste a partire dai 30 anni e si aggravano ulteriormente con il passare degli anni. Tali teleangiectasie si manifestano

sotto forma di macchie puntiformi rosse e violacee o rosse stellate, facili a rompersi, con localizzazioni cutanee e mucose. Le sedi più frequenti delle dilatazioni osleriane cutanee sono alla fronte, ai pomelli, al mento, alle orecchie, alle ascelle e alle mani. Le sedi mucose preferite sono quelle delle labbra, della lingua, del palato, e talvolta anche della vagina. Le frequenti e importanti localizzazioni interne sfuggono all'esame diretto.

Le *emorragie*, non costanti, possono insorgere in varie sedi: la più colpita è quella nasale per localizzazioni teleangiectasiche della mucosa nasale (le epistassi predominano nel quadro clinico dell'80% ca. dei casi di malattia di Rendu-Osler). Seguono in ordine di frequenza discendente le emorragie mucose a carico delle labbra, del palato, della faringe, delle gengive, dell'intestino, delle vie urinarie, delle vie genitali. Più rare sono le emorragie cutanee prevalentemente localizzate alla faccia, alle dita e in particolare al letto ungueale. Di solito si tratta di emorragie non molto cospicue, che però si ripetono a ondate separate da intervalli di tempo variabili. Talvolta tuttavia le emorragie possono acquistare una gravità notevole, fino ad essere mortali.

L'aspetto clinico più importante, anche se più raro, del morbo di Rendu-Osler è rappresentato dalle emorragie degli organi interni (gastroenterorragie, ematurie, talvolta broncorragie), che possono far sospettare affezioni di varia natura a carico degli organi colpiti.

3. *Anatomia patologica.* - Si tratta di teleangiectasie ossia dilatazioni (ectasie) dei vasi terminali (teleangio); mentre è improprio definire queste manifestazioni, come spesso si faceva in passato, angiomi veri e propri. La lesione fondamentale di questa malattia è una dilatazione di capillari o venule con assottigliamento notevole delle pareti, che diventano facilmente rompibili: lo studio istologico delle dilatazioni teleangiectasiche mostra che

MALATTIE EMORRAGICHE DA DIFETTI VASALI

Tempo di coagulazione	Tempo di emorragia	Prove vasali	Determinazioni particolari
normale	normale	alterate	classiche alterazioni capillari e perivascolari alla biopsia tessutale, positive le prove di permeabilità capillare
idem	idem	idem	classiche alterazioni capillari e venulari alla biopsia tessutale
idem	idem	normali	classiche alterazioni capillari, arteriolari e venulari alla biopsia
idem	idem	alterate	dimostrazione del deficit di Vit. C
per lo più normale	vario	spesso alterate	prove speciali nei vari casi in rapporto alla sindrome fondamentale
normale	talora leggermente alterato	talora leggermente alterate	

le pareti sono lasse e deboli, con i capillari che appaiono giganteschi e dilatati. All'autopsia è talora possibile trovare dilatazioni teleangiectasiche in questi soggetti non solo sulla cute e sulle mucose visibili ma anche in altre zone, ad es. sulla parete dello stomaco, della mucosa bronchiale o nel bacinetto renale.

4. *Diagnosi, prognosi e terapia.* - In genere il riconoscimento della natura osleriana di queste emorragie avviene in base alla coesistenza di manifestazioni teleangiectasiche tipiche nel viso del paziente e dei suoi familiari. Abitualmente in questi malati tutte le prove della coagulazione e dell'emostasi riescono negative.

La *prognosi*, negativa *quoad valetudinem*, è in genere buona *quoad vitam*; tuttavia deve essere fatta qualche riserva in quanto non si può mai escludere la possibilità d'insorgenza di emorragie gravissime.

La *terapia* radicale è praticamente nulla. Durante gli episodi emorragici bisogna ricorrere ai vari mezzi emostatici locali e alle trasfusioni. Vengono talvolta usati in via sintomatica vari farmaci a indicazione vasoprotettiva, in particolare i prodotti ad azione di tipo vitaminico P.

Altre varietà di teleangiectasie e angiomasosi diffuse

Se la malattia di Rendu-Osler costituisce il più frequente e il più importante esempio di alterazioni vasali di questo tipo, sono note molte altre varietà di teleangiectasie ed angiomasosi diffuse: ricordiamo ad es. la forma di *angiomasosi orale e generalizzata di De Luca-Baserga* e la sindrome da associazione di *angioma gigante congenito con piastrinopenia o sindrome di Kasabach-Merritt*. Fra queste forme minori, la più importante per la sua gravità, anche se molto rara, è la cosiddetta *malattia di von Hippel-Lindau*, nella quale, nei casi completi, coesistono produzioni teleangiectasiche ed angiomasose a carico della retina, del cervello (soprattutto del cervelletto) e della pelle. Si tratta quindi di una forma di angiomasosi neuro-retinico-cutanea, clinicamente caratterizzata dall'associazione di una sindrome cerebellare: tuttavia è raro che in un singolo malato siano chiaramente presenti tutte e tre queste localizzazioni angiomasose.

FORME EMORRAGICHE VASALI COSTITUZIONALI E AFFINI

Sono molto numerose le sindromi emorragiche vasali, senza evidente trasmissibilità ereditaria, ma che in assenza di un definitivo chiarimento della loro etiopatogenesi vengono considerate costituzionali o idiopatiche, anche se spesso ne manca la dimostrazione definitiva. Vi si comprendono malattie emorragiche legate a deficit vasali di vario tipo, forme con deficit a carico delle arterie (*stato disvascolare o angioressi endogena di Bohnenkamp e Sack*); forme con deficit a carico delle vene (come la *diateesi venosa di Curtius* spesso accompagnata anche da tendenza alle varici), e le *diateesi emorragiche venulari* o fragilità abnorme dei vasi venulari su base di ipoplasia costituzionale delle pareti venose, studiate in Italia da Lunedei; l'emofiloide di Mas y Magro; etc.

È compresa fra le forme costituzionali anche la *diateesi ecchimotica di Chevallier e Moutier*, caratterizzata da ecchimosi perivenose spesso legate a manifestazioni flebitiche superficiali; però almeno una parte dei casi di queste forme sembra legata più ad una sensibilizzazione da cause infettive che ad un substrato costituzionale.

Va pure ricordata a sé la forma chiamata *purpura annularis teleangiectodes di Majocchi*, caratterizzata da alcune teleangiectasie e macchie ecchimotiche a localizzazione simmetrica, quasi sempre alle gambe. Le macchie

caratteristiche di color rosso-livido raggiungono dimensioni di 1 cm o poco più ed hanno forma di anelli o di segmenti con ectasie capillari; la loro evoluzione avviene attraverso uno stadio teleangiectasico, uno stadio emorragico-pigmentoso per la normale evoluzione delle soffiusioni ematiche e uno stadio atrofico a partire dalla zona centrale della macchia dove la cute risulta piuttosto lucente.

Il centro di molte lesioni appare apigmentato, perché il pigmento si sposta verso la periferia in forma di anello. La porpora di Majocchi, forma in genere a decorso molto lungo, non presenta di solito alcuna gravità.

Affine alla porpora di Majocchi è la cosiddetta *porpora di Schamberg*, caratterizzata da piccole emorragie pericapillari che portano facilmente a pigmentazione della cute: si tratta di una peculiare malattia progressiva pigmentaria della pelle, che può istopatologicamente venire classificata fra le angioreticulosi.

FORME TRASUDATIVO-ESSUDATIVE CON CARATTERE EMORRAGICO FACOLTATIVO

A questo gruppo appartiene anzitutto la *malattia di Schoenlein-Henoch* (v. SCHOENLEIN-HENOCH, MALATTIA DI) e inoltre la porpora reumatoide di Hutinel, la porpora anafilattoide di Frank e Glanzmann, la porpora essenziale atrombopenica, la tossicosi capillare di Frank, la capillarite emorragica di Chevallier, lo stato angiofilico pofogeno emorragico di Goldstein, che possono essere considerate varianti della forma fondamentale. In appendice a queste forme è da ricordare l'angiofilia tessutale emorragica di Lunedei, che non è una malattia a sé, ma riveste notevole importanza nella patogenesi di varie m.e.

L'*angiofilia emorragica di Lunedei* è caratterizzata da emorragie da stasi, che si stabilirebbero in seguito all'insorgenza di un fattore tessutale-umorale, riportabile alla liberazione, da parte dei tessuti sofferenti per l'accumulo di scorie del ricambio e di metaboliti acidi, di sostanze che agiscono aumentando la fragilità delle pareti vascolari e specialmente rendendo più facile la diapedesi delle emazie. La teoria di Lunedei è stata di recente ulteriormente sviluppata e valorizzata, attraverso l'acquisizione di nuovi dati sperimentali e clinici, per merito di Arcangeli, Neri Serneri, Serafini, e altri, della stessa scuola di Lunedei.

FORME EMORRAGICHE VASALI DISCRASICHE E DISENDOCRINE

Tra le forme cosiddette vasali discrasiche hanno soprattutto importanza le sindromi emorragiche da *ipovitaminosi*, come quelle che insorgono in seguito ad avitaminosi C (scorbuto), nel morbo di Möller-Barlow, le ipovitaminosi C latenti e secondarie, quella da deficit di sostanze appartenenti al gruppo della Vit. P e, in parte, la carenza di Vit. K, che può determinare, accanto all'ipoprotrombinemia, anche una diminuzione della resistenza capillare.

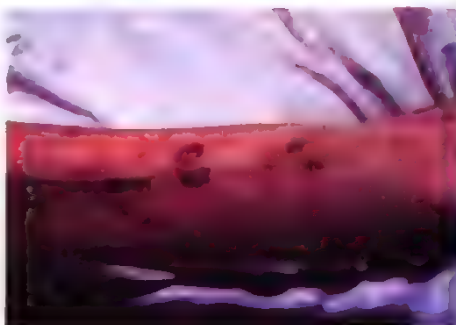
Sono pure da ricordare in questo capitolo alcune *porpore disendocrine*, come le capillaropatie emorragiche del morbo di Cushing e degli stati di ipercorticalismo (a volte iatrogeno!), le microangiopatie emorragiche mestruali, le angiopatie capillari da menopausa, etc.

Di particolare interesse sono pure le forme emorragiche vasali che si riscontrano, ad es., nelle *porpore dei cardiaci*, nell'*angiopatia venulare da stasi cardiaca*, nella *nefrite* (cosiddetta porpora renale), nel *diabete* (fig. 8, a sinistra), nell'*arteriosclerosi*, nell'*ipertensione* (fig. 8, a destra) (epistassi posteriore degli ipertesi, microangiopatia da ipertensione), come pure nelle *epatopatie*.

Fig. 8. A sinistra: emorragia oculare in diabetico. A destra: manifestazioni emorragiche in corso di ipertensione. (Da De Nicola e Morsiani).



Fig. 9. Emorragie cutanee in soggetti anziani (porpora senile di Bateman). (Da De Nicola e Morsiani).



La situazione emorragica più frequente in questo gruppo è quella legata alla senilità o *porpora senile di Bateman* (fig. 9): si tratta di una forma dell'età avanzata, legata prevalentemente all'atrofia dei tessuti di supporto e ad alterazioni anatomiche dei vasi sottocutanei degli arti con perdita dell'elasticità parietale, lesioni sovente maggiori nelle parti più distali delle mani e dei piedi (acroflebetasia della senilità). Su questa base è frequente che nelle persone molto anziane si determinino emorragie che formano ematomi sottocutanei di varia forma ed estensione, spesso triangolari, a sede preferita al dorso delle mani ma talora anche alla faccia estensoria degli avambracci, alle gambe e persino alla lingua (Samek, Morsiani). Di per sé la porpora di Bateman non presenta alcuna gravità, e non richiede particolari cure, all'infuori di quelle generali antiarteriosclerotiche e vitaminiche utili nella senilità.

Esistono infine delle forme di manifestazioni emorragiche circoscritte su base di deficit vascolari regionali o *porpore angiopatiche circoscritte* che sono alla base di varie manifestazioni morbose specialmente in campo otorinolaringoiatrico, oculistico, cerebrale (angiopatia acuta emorragica leptomeningea, etc.).

V. anche: EMOFILIA; SCHOENLEIN-HENOCH, MALATTIA DI; TROMBOCITOPENIE; PORPORE; NEONATO; SCORBUTO; BARLOW, MORBO DI.

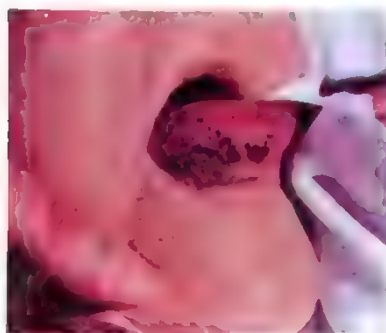


Fig. 10. Teleangectasie della lingua. (Da De Nicola e Morsiani).

Bibliografia

- Baserga A., De Nicola P., *Le malattie emorragiche*, 1950 Soc. Ed. Libreria, Milano, bibl.
 Biggs R., *Human Blood Coagulation, Haemostasis, and Thrombosis*, 1976, Blackwell, Oxford.
 De Nicola P., *Coagulazione e trombosi*, 1971, PEM, Roma, bibl.
 De Nicola P., Morsiani M., *Blutkrankheiten. Praktische Geriatrie*, 1975, Karger, Basel, pp. 236-256.
 Owen et al., *The Diagnosis of Bleeding Disorders*, 1975, Little Brown, Boston.
 Williams W. J., Beutler E., Erslev A. J., Rundles R. W., *Hematology*, 1972, McGraw-Hill, New York.

ANGELO BASERGA E PIETRO DE NICOLA

EMORROIDI

F. *hémorroïdes*. - I. *hemorrhoides*. - T. *Hämorrhoiden*. - S. *hemorroides*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 1522). - Etiologia (col. 1523). - Anatomia patologica (col. 1524). - Sintomatologia (col. 1525): Trombosi. - Diagnosi (col. 1528). - Terapia (col. 1529).

Definizione e generalità

Con il termine emorroidi s'intende la dilatazione varicosa di uno o più rami dei plessi venosi emorroidari.

La comprensione e lo studio delle e. presuppone la conoscenza del circolo venoso anorettale. Esso consta di due parti: una interna, localizzata nella sottomucosa, definita plesso emorroidario superiore; l'altra esterna, situata all'esterno della parete muscolare ano-rettale, e definita plesso emorroidario inferiore. Il plesso emorroidario superiore è rappresentato da un gruppo di rami venosi che sono situati al disopra della linea ano-rettale e sono ampiamente anastomizzati fra loro; essi drenano la mucosa rettale (fig. 1). Da questa rete venosa si formano tronchi venosi più grossi che risalgono sulla parete rettale, di cui raggiungono lo strato muscolare perforandolo. Le vene così formate si riuniscono all'esterno del retto a formare la vena emorroidaria superiore, che si continua con la vena mesenterica inferiore, tributaria della vena porta.

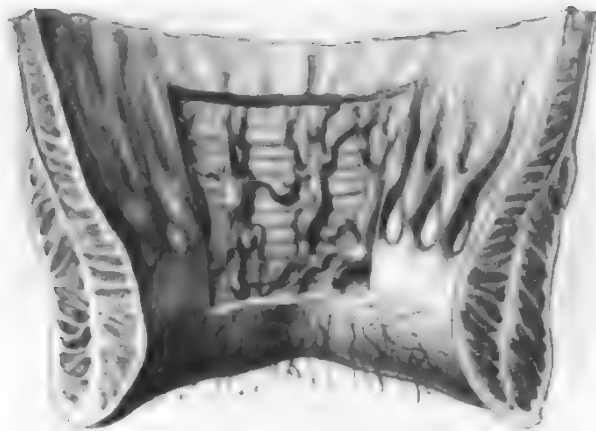


Fig. 1. Plesso venoso emorroidario sottomucoso. (Originale Aureggi e Virno).

Il plesso venoso emorroidario inferiore prende origine da piccole venule situate al disotto della linea anorettale, all'intorno del canale anale. Esse si anastomizzano con le vene sottocutanee situate sulla faccia esterna del muscolo sfintere esterno. Da questo plesso si formano vasi venosi più grossi che decorrono sulla superficie esterna del retto e sull'elevatore dell'ano. In tal modo vengono a formarsi due grosse vene: la vena emorroidaria inferiore che raccoglie il sangue dalla porzione più bassa del canale anorettale e si getta nella vena pudenda interna; e la vena emorroidaria media che raccoglie il sangue dalla porzione intermedia del plesso venoso e si viene a gettare nella vena ipogastrica. Anche la piccola vena sacrale media, che riceve sangue pure dal plesso sacrale laterale, si riunisce ai rami superiori del plesso emorroidario inferiore, per gettarsi poi con essi nella vena iliaca comune di sinistra.

L'esistenza di anastomosi fra plesso emorroidario superiore e plesso emorroidario inferiore e l'esistenza di valvole in seno alle vene emorroidarie è controversa. Sembra (Reuther) che la vena emorroidaria superiore sia fornita di valvole di volume assai piccolo, mentre le vene emorroidarie media e inferiore sembra siano fornite di valvole più voluminose. Le anastomosi intercorrenti fra plesso emorroidario superiore (tributario del circolo portale) e plesso emorroidario inferiore (tributario del sistema della vena cava inferiore) sembrano essere scarse nel bambino ed aumentare con il progredire della età e con l'istituirsi di e. Il punto di anastomosi più ampio è situato fra emorroidaria superiore ed emorroidaria media.

Etiologia

Le e. sono un'affezione molto frequente e la loro comparsa è collegata a condizioni etiologiche varie.

Il sesso maschile sembra più colpito del femminile.

Per quanto riguarda l'età le e. si riscontrano più frequentemente durante il periodo di vita più attiva, in quello compreso, cioè, fra il 20° e il 50° anno. Nell'infanzia la presenza di e. rappresenta una condizione anomala; nell'età senile la presenza di e. è legata ad ipotonia della muscolatura anorettale.

Tra i fattori costituzionali, un'ipotonia e un'ipotrofia dei tessuti vasali predispongono all'insorgenza dell'affezione. Così pure alcune caratteristiche anatomiche: l'assenza di valvole in corrispondenza della vena emorroidaria superiore; la disposizione lassa del tessuto compreso fra tunica mucosa e muscolare della parete anorettale; la presenza di strutture tubulari preformate che si aprono in corrispondenza delle cripte di Morgagni; tutte facilitano l'insorgenza di e., e l'ultima la ritenzione di germi che possono contribuire anch'essi allo sviluppo dell'affezione.

Numerosi ancora sono gli elementi che possono inter-

venire nel determinare l'insorgenza di e.: stati di denutrizione con atonia della muscolatura liscia e atrofia del tessuto connettivo delle pareti venose; la vita sedentaria oppure le occupazioni che costringono ad una prolungata stazione eretta e a sforzi fisici violenti; il caldo eccessivo che provoca vasodilatazione; le emozioni che possono provocare distonia vasale; le manifestazioni di involuzione senile, che compromettono la struttura della parete venosa; fattori di carattere endocrino che, come la gravidanza, determinano notevole dilatazione venosa, forse in rapporto alla secrezione di sostanze ad azione rilassante sulla muscolatura vasale.

Tutti i fattori che determinano un rallentamento del ritorno venoso in corrispondenza del canale anorettale possono determinare l'insorgenza di e. Prima fra tutti la stitichezza, che contribuisce alla sovradistensione delle vene emorroidarie. In modo analogo agiscono altre condizioni morbose anorettali: tumori, stenosi, corpi estranei, spasmi. Effetto favorente può avere il coito anale. Fra le lesioni anorettali estrinseche che possono determinare l'insorgenza di e. vanno considerate: la gravidanza, la retroversione e il prolasso dell'utero, tumori e cisti dell'ovaio, tumori e ipertrofia della prostata. E poi lo scompenso cardiaco, le cirrosi e il fegato da stasi, i tumori maligni dello scavo pelvico e dell'addome superiore, che provocano aumento della pressione portale. L'uso di purganti contribuisce allo sviluppo delle e. in rapporto ad un'accentuazione della peristalsi intestinale.

Oltre al complesso degli elementi etiologici di carattere meccanico, contribuiscono all'insorgenza delle e. anche elementi di carattere flogistico. L'infiammazione del canale anale porta, a causa dell'iperemia che ne consegue, allo scivolamento extrasfinterico della mucosa, con successiva dilatazione dei vasi venosi in essa contenuti.

Anatomia patologica

Le e. vengono distinte, a seconda della loro localizzazione, in rapporto alla linea anorettale (fig. 2). *E. interne* sono quelle localizzate al disopra di tale linea; *e. esterne* quelle situate al disotto di essa; *e. miste* quelle che si manifestano contemporaneamente nelle due sedi. Le prime sono evidenti solo per via endoscopica. Le seconde sono sottocutanee o assai più spesso sottocutaneo-mucose e sono visibili alla semplice ispezione dell'ano. Di solito la dilatazione venosa comincia in corrispondenza delle venule tributarie dell'emorroidaria superiore e si diffonde poi verso il basso agli elementi del plesso emorroidario inferiore. La dilatazione è inizialmente circoscritta e appare sotto forma di piccoli gozzi che vanno incontro ad ulteriore distensione. Il processo, peggiorando, conferisce agli elementi venosi aspetto fusiforme e poi di grossa tumefazione. La comparsa di comunicazioni tra i singoli noduli realizza, a volte, un aspetto cavernoso. Dal punto di vista istologico la tunica venosa interna si desquama, la media si assottiglia e spesso sono osservabili manifestazioni flogistiche di carattere banale.

Il volume delle e. può variare secondo lo stato di ripienezza delle dilatazioni venose, e quindi, in modo più o meno critico, in rapporto ai vari fattori che ostacolano il circolo venoso reflu (ad es., nella stazione eretta, nell'atto del ponzare, nella defecazione, etc.).

Una complicanza frequente è la trombosi, in genere determinata da lievi infezioni, facili nel canale anale. Alcuni AA. (Gant) distinguono addirittura due forme: e. varicose ed e. trombotiche, ma in realtà si tratta di due momenti dello stesso processo. Spesso, per lesioni o per rottura delle sottili pareti dilatate, il sangue fuoriesce e coagula fuori delle vene. Trombi e coaguli possono organiz-



Fig. 2. a) Noduli emorroidari esterni; b) noduli emorroidari interni; c) e. procidenti. (Originale Aureggi e Virno).

zarsi e condurre a formazioni sporgenti, che restano permanenti e costituiscono sul contorno anale quelle produzioni a tipo di piccoli sacchetti cutanei, flaccidi, denominati *marische*. Talora, invece, possono infettarsi e determinare piccoli ascessi marginali, punto di partenza di fistole perianali.

Mentre per le e. esterne non è possibile schematizzare la posizione dei noduli, quelle interne invece risultano, almeno nella grande maggioranza dei casi, occupare una posizione ben definita nel canale anale. Se per semplicità ci riferiamo al quadrante di un orologio possiamo dire che, a paziente in posizione del taglio della pietra, esse si trovano alle ore 3 (e. laterale sinistra), alle ore 7 (e. destra posteriore) e alle ore 11 (e. destra anteriore). È evidente che a questi nodi principali possono poi associarsi noduli accessori che in genere son posti in corrispondenza delle ore 1 e 5 (Goligher).

A seconda dello stadio evolutivo le e. interne possono essere distinte in quattro gradi:

1) e. di 1° grado sono quelle che fanno salienza, più o meno leggermente, all'interno del canale anale, specie durante la fase di congestione venosa indotta dalla defecazione;

2) e. di 2° grado sono quelle che non soltanto presentano le caratteristiche delle precedenti, ma, durante il massimo sforzo della defecazione, discendono attraverso l'orifizio anale si da protrudere all'esterno. Cessato lo sforzo della defecazione rientrano spontaneamente all'interno del canale anale;

3) le e. di 3° grado sono quelle che durante la defecazione si prollassano con più facilità e che non rientrano spontaneamente all'interno del canale anale, ma debbono esservi riposte mediante manovre digitali;

4) le e. di 4° grado sono quelle che, divenute irriducibili, protrudono costantemente all'esterno.

Sintomatologia

Le e. sono facilmente riconoscibili in rapporto all'aspetto precedentemente descritto. In genere si manifestano e attirano l'attenzione del paziente quando vanno incontro a complicazioni.

1. *Emorroidi esterne*. - Si rivelano in genere in seguito ad un episodio tromboflebitico. La sintomatologia si inizia quasi sempre bruscamente in un periodo di stipsi, o, a volte, di diarrea, o di prolungata stazione a sedere. È caratterizzata da senso di peso e di tensione dolorosa in corrispondenza dell'ano. Il dolore può divenire lan-

cinante e presentare esacerbazioni durante la defecazione, la tosse, gli sforzi. Obiettivamente la lesione è caratterizzata da un nodulo rotondeggiante, teso, dolente, che non presenta variazioni di pressione sotto i colpi di tosse. Il nodulo è di colore biancastro, se situato nel sottocutaneo; di colore rosso-violaceo se disposto in sede mucosa. Esso contiene un piccolo trombo che talvolta è apprezzabile alla palpazione. A volte alla manifestazione trombotica può associarsi edema notevole.

In genere l'episodio tromboflebitico regredisce spontaneamente nel giro di una decina di giorni e spesso evolve verso una trasformazione fibrosa. Tale trasformazione è soprattutto caratteristica in quelle forme a disposizione sottocutanea che esitano in piccoli lembi cutanei duri, disposti in corrispondenza del margine anale. Altre volte il processo può evolvere verso l'ulcerazione provocando emorragia e contemporaneamente cessazione del dolore. Nei casi in cui il piccolo trombo si elimina lentamente è facile l'insorgenza di infezioni ed in particolare di un

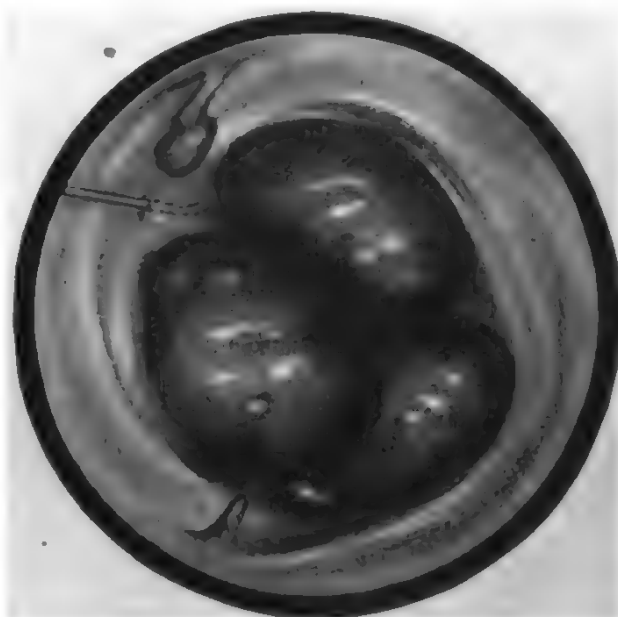


Fig. 3. Visione anoscopica delle e. interne. (Originale Aureggi e Virno).

ascesso perianale che frequentemente va incontro alla formazione di una fistola.

2. *Emorroidi interne*. - Decorrono, per lo più, in modo asintomatico. La loro presenza è denunciata abitualmente da complicazioni. Nelle forme non complicate l'indagine anoscopica (fig. 3) mette in evidenza gozzi di aspetto irregolare, per lo più sessili, di colore rosso-violaceo. Altre volte le formazioni emorroidarie appaiono come un cerchio circolare ed omogeneo, senza tumefazioni chiaramente differenziate, ricoperte da mucosa iperemica e ricca di vasi venosi dilatati. L'esplorazione rettale non sempre concede di percepire tali varici. Le complicazioni che, dal punto di vista clinico, denunciano l'esistenza di e. interne si compendiano in quadri caratteristici.

L'emorragia è il sintomo più frequente ed è più spesso conseguenza di un processo flogistico dell'ano che della rottura di una varice. Essa si verifica, per lo più, durante la defecazione. Il sanguinamento all'inizio può essere evitato regolando la funzione intestinale. In fase più avanzata diviene quasi costante ad ogni defecazione sotto forma di stitico che dura alcuni minuti dopo il passaggio delle feci. In una fase ulteriore il sanguinamento può comparire indipendentemente dalla defecazione e cioè in qualsiasi momento le e. si prollassino e divengano congeste.

L'emorragia è rappresentata da sangue rosso-vivo, liquido, senza coaguli. Solo nei casi in cui le varici siano molto alte e il sanguinamento oltremodo lento, il sangue, ritenuto nell'ampolla rettale per molte ore, può assumere colore nero; comunque, si stratifica sul materiale fecale e non è mai ad esso intimamente commisto. Le emorragie sono in genere frequenti e ripetute, ma possono assumere anche entità notevole sì da provocare l'insorgenza di anemie secondarie. In rapporto alla frequenza con cui emorragie anorettali possono essere sostenute da lesioni gravi, di natura ben diversa dalle e., è opportuno procedere regolarmente all'esame endoscopico per non misconoscere lesioni neoplastiche maligne iniziali.

Il dolore è per lo più sostenuto dai processi flogistici del canale anorettale e dagli episodi tromboflebitici che si verificano a carico delle e. L'entità del dolore può essere veramente notevole: sordo, o lancinante, accompagnato da tenesmo, irradiantesi al perineo, alle cosce, alla regione lombosacrale. Ogni sforzo provoca un'accentuazione del quadro doloroso. Obiettivamente, all'esame esterno dell'ano, può non apparire alcunché di evidente. All'esplorazione rettale il rilievo è in genere rappresentato da un piccolo nodulo duro, dolentissimo alla pressione, testimonia di un processo tromboflebitico in atto. Anche tale sindrome in genere guarisce rapidamente.

La procidenza emorroidaria può essere acuta o cronica. La forma cronica è più frequente e, in genere, caratterizzata da un prollasso intermittente e riducibile dei noduli emorroidari. Tale prollasso, per lo meno nelle fasi iniziali, si presenta solo durante gli sforzi e specialmente durante la defecazione. Con il procedere dell'affezione e l'accentuarsi della condizione varicosa tale prollasso, come già si è detto, si rende permanente, non è più riducibile e giunge ad ostacolare notevolmente l'attività del malato, influenzando anche in senso depressivo sulle sue condizioni psichiche. In tali forme la tumefazione procidente può assumere il volume di un mandarino, essere ricoperta di mucosa infiammata e, in certi tratti, cheratinizzata od erosa, determinare un gemizio sierosanguinolento continuo.

Il prollasso emorroidario acuto caratterizza il cosiddetto strozzamento; in effetti strozzamento non vi è, in quanto responsabile della condizione è un processo flebitico acuto che scatena uno spasmo anale riflesso. La sindrome in-

sorge acutamente, è fortemente dolorosa e determina irradiazioni lombari, perineali e genitali. All'esame obiettivo la massa prollassata è di colore rosso-scuro, tesa, fortemente edematosa, cosparsa di zone ecchimotiche. L'episodio può regredire spontaneamente nel giro di pochi giorni o, più frequentemente, essere seguito da manifestazioni necrotiche, di odore fetido, che vengono lentamente eliminate.

Trombosi

La trombosi è quasi sempre una complicanza di grosse e. prollassanti e si ritiene dovuta al fatto che il nodulo è compresso dallo sfintere mentre è in posizione di prollasso. Il nodulo diviene duro e in genere irriducibile. Nel contempo si sviluppa uno stato di edema nell'adiacente cute perianale e nel sottocutaneo, il che forma una zona rilevata che tende a nascondere il nodulo.

Prollasso e trombosi possono interessare tutti i noduli di cui il paziente è portatore oppure limitarsi ad interessarne uno o due soltanto.

Molto raramente la trombosi può avvenire indipendentemente dal prollasso e allora dà luogo ad un nodulo duro posto all'interno del canale anale.

Il destino delle e. prollassate e trombizzate è in genere verso la risoluzione spontanea, nel senso che, dopo alcuni giorni, lo stato edematoso diminuisce e il nodulo trombizzato rientra nel canale anale. In alcuni casi il decorso è meno favorevole e il nodulo tende allo sfaldamento e alla ulcerazione. Un certo grado di infezione diviene allora inevitabile, con possibile formazione di ascessi, sia nella sottomucosa sia nelle regioni ischiorettali. Un'altra seria complicanza settica è la tromboflebite ascendente con interessamento delle vene del piccolo bacino. Eccezionalmente può aversi interessamento portale da emboli settici (Lockhart-Mummery e Gabriel).

Gemizio sierosanguinolento e sieropurulento, prurito, istituzione di ragadi anali, comparsa di neoformazioni polipoidi infiammatorie del margine anale e comparsa di una proctite sopraemorroidaria sono ulteriori manifestazioni che possono complicare l'evoluzione delle e.

Diagnosi

In genere essa non è difficile, sia per i rilievi anamnestici che per l'esame obiettivo. È bene puntualizzare che non si deve omettere mai l'esplorazione digitale, in quanto e. esterne possono nascondere altre lesioni, talvolta semplici, come ad es. le ragadi, ma talora gravi, come ad es. proctiti o tumori. L'esplorazione digitale, se le e. interne non presentano trombosi, può risultare negativa; in tal caso è indispensabile l'ausilio dell'anoscopio, che permette di vedere i noduli emorroidari, specie invitando il malato a manovre di ponamento. La diagnosi differenziale va posta generalmente con i polipi, che sono di solito unici, peduncolati, di consistenza durofibrosa, spesso procidenti dal retto e rivestiti di mucosa uniforme e vellutata. I tumori maligni, da tener sempre ben presenti anche nella possibile associazione con stati emorroidari, non creano in genere problemi di diagnosi differenziale. Le marishe possono mentire i condilomi, che sono in genere localizzati nella parte posteriore e sono più piatti e duri. Ritornando all'endoscopia, esame come detto essenziale per le e. interne, è utile ricordare una manovra che permette di stabilire il grado dello stato emorroidario: si invita il paziente a continuare lo sforzo espulsivo mentre l'anoscopio viene ritirato fino ad essere estratto. Se dopo l'estrazione dello strumento non si osserva, a livello dell'orifizio anale, mucosa arrossata, l'e. è solo di 1° grado; se invece la mucosa si proietta all'esterno le e. potranno essere di

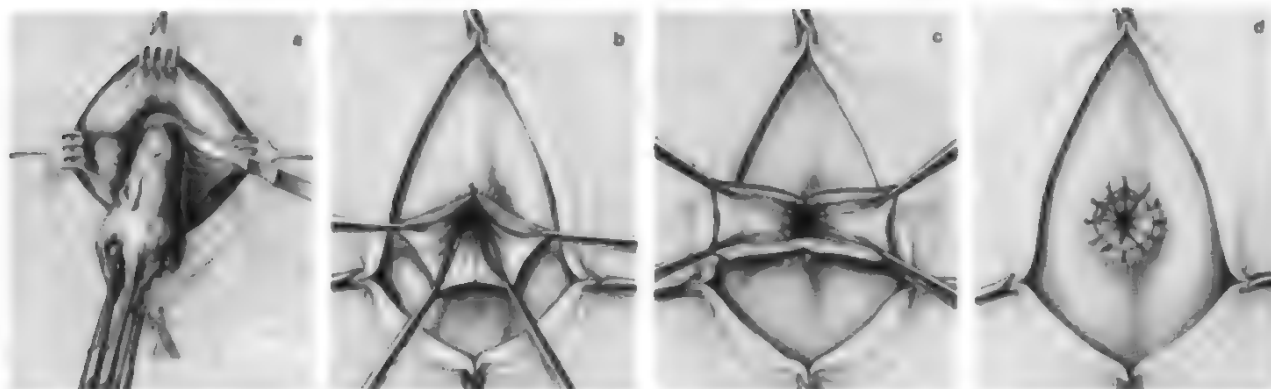


Fig. 4. Operazione di Whitehead. a) l'escissione del cilindro mucoso comprendente i noduli emorroidari; b, c, d) dopo asportazione del cilindro mucoso viene fissata la mucosa rettale ai margini cutanei del contorno anale. (Originale Aureggi e Virno).

2° grado oppure di 3° grado a seconda che, alla cessazione dello sforzo espulsivo, rientrino spontaneamente oppure solo in seguito a riposizione digitale. Dopo l'anoscopia viene eseguita la sigmoidoscopia, eventualmente completata da un esame radiologico per clisma: l'associazione dei due esami è sempre consigliabile in quanto le e. possono nascondere la coesistenza di un cancro del retto o del sigma la cui frequenza è in aumento.

Terapia

Può essere palliativa, sclerosante o chirurgica.

1. *Terapia palliativa.* - Consiste nell'applicazione locale di analgesici, antispastici ed antinfiammatori (antibiotici e cortisonici), usati sia sotto forma di supposte che di pomate. A ciò si aggiungano norme dietetiche (diete prive di spezie e alcolici), somministrazione di lassativi e di disinfettanti intestinali, etc. Molto spesso il trattamento palliativo rappresenta il primo tempo della cura di e. complicate (infiammazione, trombosi), in vista, a complicazione risolta, della terapia radicale dell'affezione.

2. *Terapia sclerosante.* - È una metodica che merita di essere presa in giusta considerazione in quanto può offrire notevoli vantaggi, quali quello di essere indolore, di non richiedere ospedalizzazione e di conseguenza di non imporre temporanea inabilità al lavoro. È un metodo di trattamento che risale ad oltre un secolo fa: sembra infatti che il primo caso sia quello riferito nel 1869 da Morgan di Dublino, che effettuò il trattamento con iniezione di persolfato di ferro. La tecnica è andata poi via via affinandosi così come varie sono state le soluzioni sclerosanti proposte. Di queste la più semplice, e forse la più usata, è quella del cloridrato di chinina e uretano al 5%.

La tecnica consiste nell'iniettare, previa adeguata esposizione del nodulo emorroidario, da 0,5 ad 1 ml della soluzione sclerosante non direttamente nella vena ectasica ma nella sottomucosa sita in corrispondenza del polo superiore del nodulo emorroidario. Il trattamento deve essere ripetuto più volte in quanto ogni nodulo richiede, per una sua completa sclerotizzazione, da 2 a 4 iniezioni.

L'iniezione, praticata nel tessuto areolare sottomucoso, ove giacciono le vene emorroidarie, ha per scopo quello di indurre a tale livello una reazione infiammatoria che porterà ad una costrizione e possibilmente ad una obliterazione dei noduli varicosi. La fibrosi accentua inoltre la fissazione del nodulo e del suo peduncolo al sottostante strato muscolare, riducendo la tendenza al prollasso. Tale metodica non va però applicata indiscriminatamente. Dalla revisione di ampie casistiche se ne possono dedurre indicazioni e controindicazioni.

Indicazioni al trattamento sclerosante sono: 1) e. interne al 1° stadio; 2) e. interne di 2° grado ma di piccolo volume; 3) e. interne al 3° stadio solo in casi particolari (pazienti molto anziani, pazienti in condizioni assai scadenti o che per vari motivi debbano differire l'operazione): in questi casi l'iniezione sclerosante potrà controllare temporaneamente i sanguinamenti e mitigare il prollasso.

Controindicazioni al trattamento sclerosante sono: 1) ogni forma di e. esterne; 2) casi in cui vi siano lesioni anali associate: se vi è, per es., una ragade anale la terapia sclerosante risulta troppo dolorosa e potrà essere presa in considerazione solo ad avvenuta cicatrizzazione della ragade; in tali casi, tuttavia, è evidentemente più conveniente l'intervento, che risolve in un tempo la ragade e l'e.; 3) e. interne al 3° stadio, fatte salve le eccezioni già indicate.

3. *Terapia chirurgica.* - Numerosi sono stati i metodi di volta in volta proposti. Per primo ricordiamo il metodo di Whitehead (fig. 4) che è il più radicale e che consiste nella resezione del cilindro mucoso anorettale in cui sono compresi i noduli emorroidari, seguita dalla sutura circolare della mucosa rettale abbassata alla cute perianale. Per quanto non manchino coloro che ritengono tale operazione eccellente pur se di delicata esecuzione, il metodo non è raccomandabile. Le critiche che si muovono sono essenzialmente quelle di disturbi conseguenti a incoordinazione funzionale degli sfinteri e, soprattutto, di lasciare in corrispondenza dell'ano un anello cicatriziale, non infrequentemente causa di stenosi e/o di incontinenza. Riparare a tali situazioni è spesso difficile, tanto che nei casi più gravi si può giungere persino alla creazione di ano preternaturale sul sigma.

Più opportuni, pur se meno radicali, sono pertanto i metodi di emorroidectomia semplice.

Il più usato di questi lo si esegue ponendo il paziente, previa adeguata pulizia dell'intestino con un purgante e eventualmente con clisteri, in posizione del taglio della pietra. Viene praticata la divulsione anale che consente di mettere in buona luce anche i noduli interni. Questi vengono afferrati, radialmente alla circonferenza anale, con pinze poco traumatizzanti (ad es.: pinze ad anello), legati per trasfissione alla base e quindi asportati con il bisturi elettrico. Onde evitare possibili stenosi da cicatrice retraente è raccomandato, per i noduli esterni, di praticare un'incisione circolare del piano mucoso-cutaneo che viene poi scollato così da legare ed asportare essenzialmente il nodulo emorroidario fino al suo peduncolo superiore (fig. 5). L'intervento termina ponendo

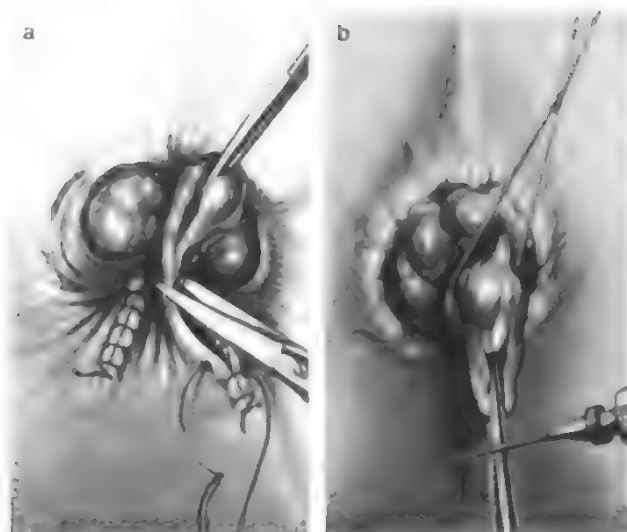


Fig. 5. a) Escissione del nodulo emorroidario esterno con sutura della cute; b) cauterizzazione dopo legatura della e. interna per trasfissione. (Originale Aureggi e Virno).

all'interno dell'ano, a scopo emostatico, un tubo in gomma rivestito di garza spalmata di soluzione anestetica. Il paziente verrà tenuto costipato per 5-6 giorni.

In caso di noduli particolarmente voluminosi, la cui asportazione lascia ampie breccie mucose o mucoso-cutanee, si può completare l'intervento suturando le breccie medesime con alcuni punti in catgut sottile.

Tra i tipi di trattamento ambulatoriale va ricordato anche quello proposto e attuato principalmente da Blaisdell (1958) e Bazzon (1963), e consistente nell'applicazione, mediante un proctoscopio particolare, di una legatura con laccio elastico alla base del nodulo emorroidario. In 8-10 giorni l'anello elastico taglia gradualmente i tessuti e il nodulo, staccatosi, viene emesso all'esterno.



Fig. 6. Posizione del paziente e della cannula per la crioemorroidectomia. (Da Lewis, modificata).

La metodica non ha incontrato molto successo specie per il pericolo di emorragie che si possono verificare subito o poco dopo il trattamento.

La crio-chirurgia (v.) è stata applicata per la cura delle e. (Lewis, 1969-1972). Le indicazioni sono molto ampie. Può essere effettuata indistintamente in tutti gli stadi emorroidari anche complicati da continue emorragie e da trombosi, comprese le e. interne procidenti. L'efficacia di questa metodica è paragonabile a quella dell'escissione chirurgica e per tale motivo viene anche denominata crio-emorroidectomia. Presenta numerosi vantaggi: ad es. può essere eseguita ambulatoriamente, non necessita di anestesia spinale o generale, minimo dolore postoperatorio, minima assistenza postoperatoria. Lo svantaggio più evidente è rappresentato da un abbondante secrezione dopo l'intervento, secrezione che può durare fino a 3-4 settimane. La crioemorroidectomia viene effettuata di routine in ambulatorio senza preanestesia. Il paziente viene posto in decubito laterale sinistro con le cosce flesse sull'addome. Da alcuni AA. non è ritenuta necessaria l'anestesia locale. Le e., sia interne che esterne, vengono trattate in un'unica seduta. La punta della sonda per la crio-chirurgia viene posta al centro delle e. interne ed esterne e viene lasciata in sede finché l'intero plesso emorroidario non sia compreso nella « palla di ghiaccio » che si forma intorno alla punta dello strumento (fig. 6). A questo punto tutto il plesso emorroidario e i tessuti circostanti sono distrutti dall'azione del freddo.

Il paziente viene inviato a casa. Nelle prime 24 h si costituisce un considerevole edema nell'ano, che però non interferisce con la defecazione. Nei primi quattro giorni si ha un'abbondante secrezione, fastidiosa, che tende lentamente a diminuire nei giorni successivi, fino a cessare completamente entro 3-4 settimane.

Bibliografia

- Goligher J. C., *Surgery of the Anus, Rectum and Colon*, 1975, 3 ed., Baillière & Tindall, London.
 Hughes E. S. R., Cuthbertson A. M., *Anorectal Surgery*, 1972, Hicks Smith, Sidney.
 Lewis M. I. T., De La Cruz T. et al., *Dis. Colon Rectum*, 1969, 12, 371.
 Lewis M. T. T., *Dis. Colon Rectum*, 1972, 15, 129.
 Parks A. G., *Brit. J. Surg.*, 1956, 43, 337.
 Parks A. G., *The Surgical Treatment of Haemorrhoids*, in Rob C., Smith R., *Operative Surgery*, 1969, Butterworths, London.
 Thomson W. H. F., *Brit. J. Surg.*, 1975, 62, 542.
 Turell R., *Disorders of the Colon and Anorectum*, 1969, Saunders, Philadelphia.
 Virno F., Becelli S., *Ric. Morfol.*, 1962, 28, 369.

ALDO AUREGGI, RENATO GARINÉ E FELICE VIRNO

EMOSIDEROSI

F. *hemosidérose*. - I. *hemosiderosis*. - T. *Hämosiderose*. - S. *hemosiderosis*.

S'intende per *emosiderosi* l'accumulo di ferro prevalentemente emosiderinico, senza tendenza al danno dei tessuti, in sede reticoloendoteliale. Questa condizione va differenziata dalla emocromatosi (v.) nella quale, invece, il forte accumulo di ferro nelle cellule parenchimali porta a gravi danni che possono sfociare nella cirrosi epatica, nel diabete mellito e nello scompenso cardiaco.

L'e. può essere di tipo *sistemico* o *focale*; la prima va distinta in *relativa* e in *assoluta*.

Nella *e. sistemica relativa* il contenuto totale del ferro nell'organismo non è aumentato, mentre lo è la sua quota di deposito. Ciò può avvenire in seguito a crisi emolitiche per deposizione nelle cellule reticoloendoteliali del materiale ferruginoso che si origina dall'ipercatabolismo eritrocitario, ■ ancora nelle ipoplasie midollari e nelle

infezioni croniche per accumulo reticoloendoteliale del metallo non utilizzato nell'eritropoiesi. In questi casi, se non vi è associato un sensibile accumulo marziale esogeno da introduzione parenterale o da aumento dell'assorbimento intestinale del metallo, la quantità di ferro di deposito di regola non supera di oltre 2 ■ i valori normali di 1 g ca.

L'e. sistemica assoluta consiste nel reale incremento del contenuto di ferro nell'organismo.

L'entità dell'assorbimento intestinale del ferro è regolata da un meccanismo di controllo a livello della mucosa intestinale, che è stato variamente interpretato (v. FERRO).

Alla elastica regolazione dell'assorbimento del metallo non corrisponde però la possibilità di variare la sua eliminazione. Questa, assai rigida, corrisponde a ca. 1 mg al giorno. Pertanto l'eccessiva introduzione di ferro, qualunque ne sia la via d'ingresso, porta fatalmente al sovraccarico dell'organismo. Questa condizione può realizzarsi: 1) per introduzione parenterale del metallo con la terapia trasfusionale ■ medicamentosa; 2) per eccessivo assorbimento del ferro da parte della mucosa intestinale; 3) per il concorrere di entrambi i meccanismi.

Mentre l'introduzione parenterale del ferro comporta soprattutto un deposito reticoloendoteliale, con scarsa tendenza alla lesione degli organi (e. pura), l'eccessivo assorbimento del ferro da parte della mucosa intestinale tende a dare depositi non solo nelle cellule reticoloendoteliali, ma anche negli epiteli, con loro danno.

Caratteristici dell'e. sistemica ■ assoluta sono, accanto all'aumento dei depositi di ferro nel reticoloendotelio, gli elevati valori della sideremia ■ la diminuzione, fino anche a scomparsa, della transferrina insatura plasmatica (v. SIDEREMIA). La pigmentazione emosiderinica prevale negli organi ricchi di tessuto reticoloendoteliale quali il fegato, il midollo osseo, la milza ■ i linfonodi. Questi organi, a occhio nudo, al tavolo anatomico spiccano per il colore bruno-rossastro, rugginoso, dovuto ai tessuti infiltrati. Alla microscopia ottica il ferro contenuto nell'emosiderina si presenta in forma di granuli che si colorano in blu azzurro con i metodi istochimici al blu di Berlino. Sono inoltre presenti nei depositi quantità variabili di ferritina (v.), dimostrabili soltanto con la microscopia elettronica. Con questa il ferro ferritinico appare raccolto

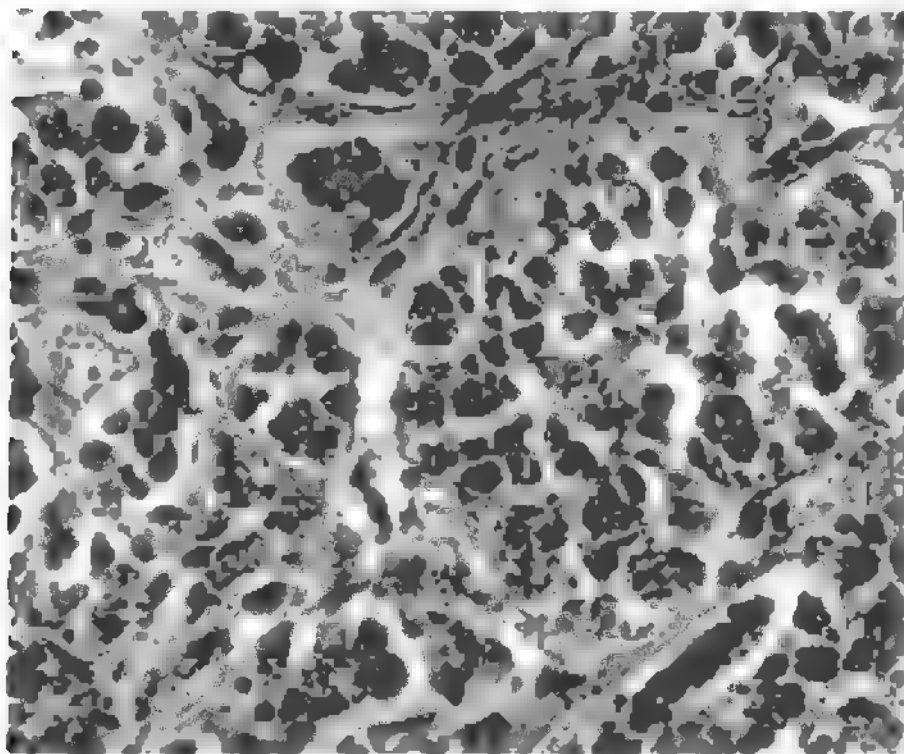


Fig. 1. Infiltrazioni di pigmento emosiderinico nel pancreas (metodo di Turnbull). (Ist. Anat. Pat., Univ. di Roma).

in micelle che, in numero di 6, sono disposte ai lati di un regolare ottaedro.

L'emosiderina, quando si accumula in grandi quantità, è causa della distruzione delle cellule che la contengono ■ conseguentemente della formazione di accumuli pigmentari negli spazi intercellulari.

Quando il ferro si ammassa, come tipicamente accade nella emocromatosi idiopatica, nelle cellule parenchimali, ne conseguono gravi danni a carico del fegato, del pancreas (fig. 1) ■ del miocardio.

Tra le e. di tipo sistemico va considerata in primo luogo quella che s'instaura nelle malattie emolitiche a decorso cronico (v. ANEMIE). In questa il ferro, che si origina dal catabolismo delle emazie, si accumula essenzialmente nel sistema reticoloendoteliale. Il pigmento quindi si rinviene nelle cellule di Kupffer del fegato, nelle cellule reticoloendoteliali della milza, del midollo osseo, dei linfonodi e nei macrofagi, ovunque essi siano situati. Accumuli di ferro particolarmente notevoli possono rilevarsi nelle cellule reticoloendoteliali del midollo osseo, dove numerosi sono anche i sideroblasti. Gli accumuli pigmentari possono inoltre formare ammassi particolarmente rilevanti negli endoteli dei seni della polpa splenica ■ dei linfonodi. Qualora l'iperemolisi si associ all'eritropoiesi inefficace (v.), l'estrema iperplasia rossa provoca, attraverso la mediazione del ferro « messaggero », presente nella mucosa gastrica in quantità ridotta, un notevole incremento dell'assorbimento del ferro alimentare, con ipersideremia particolarmente elevata ■ con possibilità di grandi accumuli del metallo anche nei parenchimi e conseguenti danni di tipo emocromatosico.

L'e. dei politrasfusi è la forma più caratteristica delle e. sistemiche, e si delinea quando soggetti con anemia « refrattaria » (v. ANEMIE, *anemie sideroacrestiche*, I, 1860) sono sottoposti per anni a terapia trasfusionale. In alcuni casi il sovraccarico parziale può essere aggravato da errata ■ prolungata somministrazione di farmaci a base di ferro. Inoltre, al contrario di quanto accade nei politrasfusi con ipoplasia midollare, in quelli con midollo iperplastico l'assorbimento del ferro attraverso l'intestino può essere molto aumentato e può concorrere al danno dei parenchimi. Comunque, in molti politrasfusi, anche quando si raggiungono valori di deposito pari a quelli propri dei soggetti con emocromatosi idiopatica, il carico di ferro resta limitato essenzialmente alle cellule reticoloendoteliali. In altri casi invece, per ragioni non completamente chiarite, i depositi di ferro invadono in tempo successivo anche gli epiteli, con danni parenchimali più o meno gravi, che possono giungere fino al quadro della emocromatosi esogena. Come si è già accennato, nelle anemie con eritropoiesi inefficace, quali il morbo di Cooley (v. TALASSEMIE), l'anemia refrattaria normoblastica, l'anemia sideroblastica di tipo acquisito o ereditario (v. ANEMIE, *anemie sideroacrestiche*), la malattia eritremica, etc., l'accumulo di ferro è favorito oltre che dalle trasfusioni, da cui questi ammalati dipendono spesso in modo assoluto, ■ dalla eventuale iperemolisi, anche, in gran parte, dall'incremento dell'assorbimento intestinale di ferro, con forte accumulo del metallo negli epiteli. Pertanto nei soggetti nei quali la protratta sopravvivenza lo permette, ciò può comportare un danno da *emocromatosi secondaria*.

Altra condizione responsabile del sovraccarico di ferro nell'organismo è l'eccessivo tenore in ferro della dieta. Questa evenienza ■ stata descritta nei Bantù, i quali si servono tradizionalmente di recipienti di ferro per la preparazione e la conservazione dei cibi e delle bevande. Ne deriva un notevole assorbimento intestinale del metallo con accumulo di questo non soltanto nel reticoloendotelio, ma anche negli epiteli. Di

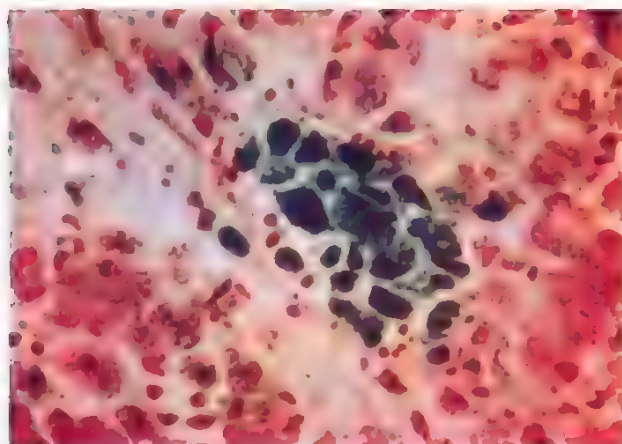


Fig. 2. Siderocromatosi postrasfusionale umana. Zolle sideriniche, in parte intracellulari, raggruppate e delimitate da cellule istiocitarie, esse pure contenenti siderina. (Da Bertolani).

conseguenza, non è raro il passaggio dal quadro di tipo emosiderotico a quello emocromatosico, soprattutto se si associano altre condizioni dannose quali l'etilismo, la carenza proteica e le infezioni.

Una seconda interessante forma di e. da eccessivo assorbimento alimentare di ferro è la cosiddetta *malattia di Kaschin-Beck*, la quale è caratterizzata anche da attacchi ricorrenti di poliartrite durante l'adolescenza e da deformità articolari e ossee. L'affezione è endemica in alcune zone della Manciuria e sembra legata, almeno per quanto riguarda l'accumulo di ferro nel sistema reticoloendoteliale, nel fegato, nei reni e nel tubo digerente, ad un eccessivo contenuto del metallo nell'acqua da bere.

Tra le e. di tipo focale vanno considerate in primo luogo le forme polmonari e l'e. renale.

La più comune forma di e. polmonare è quella dovuta alla cronica congestione venosa dell'organo caratteristica soprattutto delle valvulopatie mitraliche. In questa condizione, alla congestione si associano spesso emorragie intralveolari con comparsa di macrofagi carichi di emosiderina. Il progressivo accumulo di emosiderina in sede interstiziale, insieme all'effetto dell'edema cronico, porta alla fibrosi e all'indurimento bruno dell'organo.

L'e. polmonare idiopatica (v.) è una rara affezione, oggi considerata, almeno con alta frequenza, di natura autoimmune, caratterizzata da ricorrenti emorragie intrapolmonari, che s'originano dai capillari alveolari, con accumulo progressivo di ferro nell'organo, sua fibrosi e successivo sovraccarico e scompenso cardiaco destro. In questi casi, mentre l'accumulo di ferro polmonare non utilizzabile supera alla fine di gran lunga il normale quantitativo presente nell'organismo, i depositi reticoloendoteliali si svuotano e si delinea un'anemia ipocromica di tipo ferrocarenziale.

L'e. renale infine si manifesta in tutti i casi nei quali l'emolisi intravasale supera la possibilità delle aptoglobine circolanti di legare il pigmento. In questi casi l'emoglobina libera filtrata dai glomeruli e assorbita dai tubuli si deposita come ferritina ed emosiderina. Se la condizione di forte emoglobinuria è persistente, come avviene soprattutto nel caso dell'emoglobinuria parossistica notturna (v. EMOGLOBINURIA), le cellule dei tubuli si caricano abbondantemente di ferritina e di emosiderina e ne segue il quadro dell'e. renale. Di regola però l'e. renale non porta ad una grave compromissione funzionale dell'organo, data la rapidità di rinnovamento delle cellule tubulari cariche

di ferro che di continuo sono desquamate e rimpiazzate da nuove cellule integre.

Bibliografia

- Beutler E., Fairbanks V. F., Fahey J. L., *Clinical Disorders of Iron Metabolism*, 1963, Grune & Stratton, New York, London.
 Botwell I. H., Finch C. A., *Iron Metabolism*, 1962, Little, Brown, Boston.
 Crosby W. H., *Blood*, 1963, 22, 441.
 Dacie J. V., Smith M. D. et al., *Brit. J. Haemat.*, 1959, 5, 56.
 Duhin I. N., *Amer. J. Clin. Path.*, 1955, 25, 514.
 Green R., Charlton R. et al., *Amer. J. Med.*, 1968, 45, 336.
 Heilmeyer L., *Deutsch. Med. Wschr.*, 1959, 84, 1761.
 Hines J. D., Grasso J. A., *Le anemie sideroblastiche*, in *Aggiornamenti in ematologia*, 1970, VII, Pensiero Scientifico, Roma, p. 115.
 Hijeda K., *Jap. J. Med. Sci.*, 1939, 4, 91.
 Macdonald R. A., Mallory G. A., *Arch. Intern. Med.*, 1960, 105, 686.
 Sarre H., Sieberth H., Noltenius M., *Med. Tedesca*, 1965, 1, 97.
 Soergel K. H., Sommers S. C., *Amer. J. Med.*, 1962, 32, 499.
 Wachstein M., *Cyto and Histochemistry of the Liver*, in Rouiller Ch. ed., *The Liver Morphology, Biochemistry, Physiopathology*, 1963, Academic Press, New York, London.
 Weintraub L. R., *Le malattie da accumulo di ferro*, in *Aggiornamenti in ematologia*, III, 1966, Pensiero Scientifico, Roma, p. 507.

GLAUCO TORLONTANO

EMOSIDEROSI POLMONARE IDIOPATICA

Sin.: malattia di Ceelen-Gellerstedt. - f. *hémosidérose pulmonaire idiopathique*. - i. *idiopathic pulmonary hemosiderosis*. - T. *idiopathische Lungenhämosiderose*. - s. *hemosiderosis pulmonal idiopática*.

L'emosiderosi polmonare idiopatica o indurimento bruno essenziale del polmone è una rara condizione morbosa costituita dalla presenza nel polmone di emosiderina libera e di cellule emosiderofaghe in conseguenza di emorragie ripetute nel distretto polmonare; il processo si manifesta primitivamente ed isolatamente nel polmone.

La malattia è abbastanza rara: si verifica preferibilmente nell'infanzia, ma può osservarsi anche nell'età adulta. L'esordio è improvviso con tachicardia, dispnea grave e cianosi, con comparsa successiva di tosse stizzosa, emottisi modesta o assai grave e febbre per lo più elevata. Questa sintomatologia accessoriale di varia durata può ripetersi a breve distanza di tempo; tali episodi possono attenuarsi e scomparire temporaneamente, ma in seguito ad essi si stabilisce un notevole pallore o un subittero con grave anemia e intensa urobilinuria. Nella maggior parte dei casi si è osservato l'esito infausto con la ricomparsa di uno di questi gravi episodi. I segni obiettivi toracici sono modesti sia durante l'accesso, sia nei periodi intervallari, riscontrandosi per lo più solamente scarsi ronchi o fini rantoli basali e ipofonesi circoscritte e transitorie in varia sede. L'aria di ottusità cardiaca è spesso allargata e il fegato e la milza, che divengono nettamente palpabili durante l'accesso, possono permanere modicamente ingranditi anche in seguito. Nell'espettorato si rilevano cellule cariche di emosiderina, spesso anche a distanza dagli accessi. L'esame radiologico del torace mostra la presenza di ombre miliariche, soprattutto in sede parailare e basale, con opacità di varia estensione, dovute ad atelettasie distrettuali.

All'esame anatomopatologico il polmone si presenta rigido, indurito, ripieno di liquido rosso-bruno, con emorragie sottopleuriche. All'esame istologico si osserva la deposizione di emosiderina nel tessuto interstiziale e nelle linfoghiandole regionali, e cellule emosiderofaghe negli alveoli; le pareti alveolari sono ispessite con grave fibrosi e profonde alterazioni del tessuto elastico e dei capillari. Il reperto di un cuore polmonare nelle forme croniche è frequente; il fegato e la milza sono

Ingranditi e congesti, ma esenti da deposizione emosiderinica. Tali reperti interstiziali e vasali da un lato spiegherebbero il verificarsi delle emorragie e dall'altro, ostacolando lo smaltimento del sangue emorragico, favorirebbero la formazione locale dell'emosiderina e un'ulteriore progressione della fibrosi dell'organo. Talvolta sono state descritte lesioni glomerulari tipo angioiti necrotizzanti simili a quelle riscontrabili nella sindrome di Goodpasture, per cui alcuni AA. considerano le due condizioni morbose un'unica entità nosologica.

L'affezione, ritenuta in passato costantemente mortale, può oggi essere considerata a prognosi più favorevole.

In tema di etiopatogenesi viene oggi conferita una prevalente importanza a meccanismi immunoallergici che vengono a indurre e a sostenere le emorragie polmonari, benché esistano anche momenti patogenetici squisitamente dismetabolici. Oltre il reperto endoalveolare di cellule macrofagiche ripiene di pigmento emosiderinico, si ha un'impregnazione ferrica nell'interstizio dell'alveolo e nei linfonodi regionali, e tale accumulo e sequestrazione del ferro nel polmone si accompagna a un dismetabolismo ferrico con anemia ipocromica, iposideremia, aumento della transferrinemia totale e della transferrinemia insatura.

L'importanza della componente ferrolesaurica polmonare è stata confermata dal trattamento con composti chelanti (desferriossamina B) che hanno dimostrato di interferire favorevolmente mobilizzando i depositi di ferro. La terapia più efficace è però oggi costituita dal trattamento cortisonico che riesce a controllare, talora in maniera duratura, i fenomeni immunologici che sono alla base della malattia. Evidenti vantaggi o un arresto delle manifestazioni di malattia sono stati riportati anche dopo splenectomia.

Bibliografia

- Aresu G., *L'emosiderosi polmonare idiopatica e sindromi affini*, 1970, Haematologica, Pavia.
 De Castro Freire L., Cordeiro M., *Helv. Paediat. Acta (Helv. Med. Acta, ser. D)*, 1948, 3, 255.
 Mariani B., Mele V., *Boll. Ist. Emat.*, 1954, 2, 123.
 Montaldo G., *Haematologica*, 1938, 19, 355.
 Omodei Zorini A., Mariani B., *Riv. Tuberc. Mal. App. Resp.*, 1954, 2, 3.
 Perugini S., Ascari E., *Rec. Progr. Med.*, 1962, 33, 331.
 Poggio G. L., Lucioni F., *Minerva Med.*, 1972, 2985.
 Willie W. G., Sheldon W. et al., *Quart. J. Med.*, 1947, 17, 25.

BIANCO MARIANI

EMOSPERMIA

F. *hémospermie*. - I. *hemospermia*. - T. *Haemospermatis-mus*. - S. *hemospermia*.

Si intende con tale termine l'emissione di sperma contenente sangue. Per tale motivo lo sperma presenta macroscopicamente un colorito rossastro nettamente emorragico. Microscopicamente si osserva la presenza di emazie, più o meno abbondanti, generalmente disposte a piccoli ammassi. L'emospermia può presentarsi senza evidenti segni di sofferenza dell'apparato genitale, ma, di regola, è dovuta ad un interessamento della vescicola seminale per processi flogistici (per lo più tbc) o neoplastici (neoplasie primitive, rare, o prostatiche con invasione delle vie spermatiche).

V. anche: GENITALE MASCHILE APPARATO; SPERMA; SPERMATICHE VIE.

RED.

EMOSTASI

F. *hémostase*; *hémostasie*. - I. *hemostasis*; *hemostasia*. - T. *Blutstillung*; *Hämostasie*. - S. *hemostasis*; *hemostasia*.

È l'arresto della fuoriuscita del sangue da un vaso comunque aperto. Spontaneamente, ciò può verificarsi in

due condizioni: 1) quando la soluzione di continuo interessa vasi di piccolo calibro; 2) quando il tessuto sia stato sottoposto ad un particolare meccanismo di strappamento.

1) L'apertura di vasi capillari, precapillari, fino alle arteriole periferiche, porta immediatamente alla coagulazione del sangue (v.). È questo un meccanismo di difesa dell'organismo, di grandissima importanza, che rappresenta il risultato di complesse interazioni tra i diversi fattori plasmatici, piastrinici e tessutali della coagulazione (v. COAGULAZIONE DEL SANGUE). Tale processo è favorito da due condizioni in cui si trova fisiologicamente questa parte del torrente circolatorio, e cioè: il rallentamento della corrente sanguigna, per l'ampliarsi del letto vasale, e la diminuzione della pressione arteriosa. Al coagulo si sostituisce rapidamente un trombo che occlude completamente il vaso aperto, assicurando l'emostasi.

Nelle emorragie capillari e dei parenchimi, a questo meccanismo biologico dell'e. (manifesto in maggior misura in organi particolarmente ricchi di trombochinasi, quali, ad es., il polmone) se ne può sommare un altro, rappresentato da aderenze che organi prossimiori assumono con la soluzione di continuo del viscere esercitando un'azione quasi di tamponamento naturale, come accade, ad es., nelle ferite del fegato, occluse da una frangia di omento, e in quelle del rene, colmate dalla capsula adiposa. Naturalmente questi mezzi difensivi divengono insufficienti, qualora la lesione abbia interessato vasi viscerali di maggior calibro.

2) Nelle ferite da strappamento di segmenti di arti (specie quello superiore) talvolta si osserva l'e. spontanea anche in arterie di un certo calibro. La spiegazione di questo fenomeno è stata ricercata nel fatto che lo strappamento di un'arteria di tipo muscolare, dato il diverso coefficiente di elasticità delle sue tuniche, porta ad una retrazione maggiore dello strato interno del vaso (tunica elastica interna) e ad una minore dello strato medio (tunica muscolare), mentre l'esterno (tunica avventizia) si retrae poco. In tal modo l'estremo prossimale del vaso leso viene ad accartocciarsi, il che, se non determina l'occlusione spontanea, certamente restringe di molto il lume vasale, realizzando così, anche per vasi di un certo calibro, le condizioni in cui si trovano i vasi arteriolarari, donde la possibilità di formazione di un coagulo occludente (v. ARTERIE, *traumi*). Tale meccanismo sarebbe dunque simile a quello che si verifica nella torsione del vaso arterioso. Ma se questi sono i fattori anatomici, controllati anche sperimentalmente, molto verosimilmente, oltre a questi, altri fattori intervengono nel determinare l'e. in simili contingenze, e principalmente la caduta della pressione arteriosa, sempre cospicua in tali feriti, in ragione dello stato di shock in cui si trovano.

In ogni modo questa e. spontanea deve essere considerata come precaria, per cui si rende necessario provvedere chirurgicamente.

L'e. chirurgica si può distinguere in: a) preventiva; b) provvisoria; c) definitiva.

a) L'e. *preventiva* comprende diversi provvedimenti che si possono applicare nelle varie circostanze di tempo e di luogo. Il più semplice è rappresentato dalla posizione che si può dare ad un arto o al corpo per diminuire il contenuto di sangue, ma ciò vale soltanto per il circolo venoso, mentre quella che importa è l'e. arteriosa. Anche a questa si può provvedere in certi casi, e specialmente negli aneurismi (arteria poplitea, brachiale), con una posizione forzata dell'arto: in flessione per l'arto inferiore, in abduzione e rotazione interna per l'arto superiore. L'e. può essere eseguita direttamente sull'arteria afferente al



Fig. 1. Varie maniere per ottenere l'e. per mezzo della compressione digitale. *In alto, a sinistra:* sulla carotide; *in alto, a destra:* sull'arteria succlavia; *in basso, a sinistra:* sull'arteria omerale; *in basso, a destra:* sull'arteria femorale.

territorio da operare, con mezzi incruenti o cruenti. I primi consistono essenzialmente nella compressione digitale: le principali arterie hanno punti di elezione, in corrispondenza dei quali il vaso può essere compresso contro un piano resistente (tubercolo di Chassaignac per la carotide, l'costola per la succlavia, omero per l'omeroale, pube per la femorale, etc. [fig. 1]) secondo determinate regole e tecniche, già magistralmente illustrate da Farabeuf. Il dito che comprime l'arteria può essere sostituito da una pinza elastica (compressione strumentale) di cui esistono vari modelli (Petit, Dupuytren, Sehrt, Zwirn, etc.), che però non sono oggi nell'uso corrente.

I mezzi cruenti sono rappresentati dall'angolatura e dall'allacciamento. Per la prima si ricerca il vaso principale afferente al territorio sede dell'intervento e lo si isola a monte, passando al disotto di esso un grosso laccio o, meglio, un nastro: sollevando i capi di questo, si produce nel vaso un'angolatura con vertice sul nastro, la quale riduce, fino ad abolirlo, il lume vasale e conseguentemente la colonna di sangue in esso contenuta. Ciò è possibile soltanto in particolari territori vascolari, ad es.: angolatura dell'iliaca esterna nelle operazioni sull'arto inferiore, per cui il metodo, ottimo, ha applicazione limitata. Lo stesso dicasi per la legatura preventiva della principale arteria della regione da operare, quando si fa a distanza (legatura dell'arteria linguale nello spazio di Béclard per

le operazioni demolitive sulla lingua): viceversa la legatura nello stesso campo operativo rappresenta la prassi normale nella maggior parte degli interventi demolitivi sui visceri, prima della loro asportazione (legatura dell'arteria splenica nella splenectomia, della renale nella nefrectomia, delle tiroidee nella tiroidectomia, etc.). Del resto una particolare forma di e. preventiva, per legatura diretta dei vasi, può essere considerata anche la sutura a catena di Heidenhain usata per circoscrivere il campo operatorio in taluni interventi, come sul cranio.

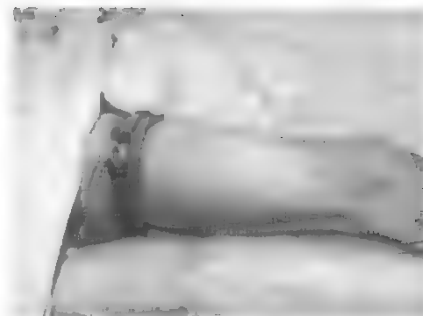
L'e. preventiva arteriosa può essere eseguita indirettamente mediante la compressione in massa dei tessuti circostanti al vaso: ciò si ottiene con la fascia elastica e il laccio (fig. 2).

Questo metodo di costrizione applicata alla radice degli arti in caso di ferite (e. provvisoria) era già noto in passato: pare che il primo a perfezionarne l'uso sia stato Morel, all'assedio di Besançon (1674). In seguito fu usata una fascia di tela gommata (Nicaise) o di gomma (Esmarch) e un tubo di gomma (Grandesso, Silvestri, Esmarch).

Il laccio rappresenta un ottimo mezzo di e., non solo preventiva, ma anche provvisoria, ed è universalmente noto: nel modello di Esmarch porta un uncino ad una estremità e una catenella all'altra, che servono a fissarlo, ma ciò si può ottenere anche con una grossa pinza (Klemmer) o altro.



Fig. 2. *A sinistra*: fascia emostatica di Esmarch (in alto) e laccio emostatico (in basso). *A destra*: maniera di applicare il laccio emostatico alla coscia.



Il laccio deve essere stretto in modo da interrompere il circolo arterioso; in mancanza di ciò, viene ad essere ostacolato soltanto il circolo venoso reffluo con la conseguenza di un aumento dell'emorragia (venosa). Il laccio si applica tenendolo ben teso e circondando con due giri di esso la radice dell'arto: in tale posizione può essere tenuto da un infermiere oppure fissato per le estremità o altro (fig. 2, *a destra*). Sono noti diversi accorgimenti di tecnica (Moore, Bier) che permettono la fissazione del

piele (fig. 3, *al centro*): in tal modo il letto vasale dell'arto (la cui e. è garantita dal giro di fascia alla sua radice: fig. 3, *a destra*) resta svuotato della maggior parte del suo contenuto.

Al posto del laccio sono stati usati apparecchi del genere degli sfigmomanometri, consistenti in un bracciale di gomma gonfiabile con una pompa (Pomponi, Perthes e altri), con o senza manometro interposto.

A questi mezzi locali o regionali di e. preventiva fanno



Fig. 3. *A sinistra*: maniera di applicare la fascia emostatica di Esmarch all'arto inferiore. *Al centro*: maniera di svolgere la fascia emostatica di Esmarch dall'estremità distale dell'arto. *A destra*: dopo lo svolgimento della benda emostatica dall'estremità distale a quella prossimale, l'e. viene garantita dal giro di fascia che permane alla radice dell'arto.

laccio anche quando si debba operare in vicinanza della radice degli arti: esso non deve essere applicato su regioni sede di processi infiammatori.

Se la costrizione del laccio risulta eccessiva, possono seguire paralisi da compressione dei nervi: ciò è più facile all'arto superiore, dove i grossi tronchi nervosi possono essere schiacciati contro l'omero, mentre nell'arto inferiore i nervi sono meglio protetti dalle grosse masse muscolari. Se l'applicazione, anche corretta, del laccio è troppo prolungata, possono insorgere paralisi ischemiche. Alla rimozione del laccio emostatico si possono verificare fenomeni di shock, che è stato spiegato col passaggio improvviso nel circolo sanguigno di prodotti tossici cellulari (metaboliti acidi) formati, in seguito alla costrizione, nella regione in cui è stato applicato il laccio. Ma sono soprattutto le conseguenze locali dovute all'applicazione del laccio che vanno tenute in considerazione: i muscoli e i nervi sono i tessuti più sensibili all'ischemia che si produce a valle del laccio emostatico. Questa sensibilità limita la durata dell'ostruzione eseguita sull'arteria principale di un arto.

La fascia elastica ha il compito di svuotare l'arto del suo contenuto sanguigno: essa si applica iniziando i giri all'estremo distale del piede e procedendo ad embrice verso la radice dell'arto (fig. 3, *a sinistra*), si fissa l'ultimo giro e si disfa la fasciatura embricata cominciando dal

riscontro mezzi generali. Con questi si può agire sui vasi, determinandone la contrazione con l'uso dell'adrenalina della cui soluzione al millesimo si aggiungono poche gocce all'anestetico locale: è da tener presente che a questa vasocontrazione segue una vasoparalisi, per cui, se l'e. definitiva non è accuratissima, si possono avere sanguinamenti a distanza di qualche ora e anche formazione di ematomi nella ferita chirurgica.

Più utile può dimostrarsi l'uso di tutte quelle sostanze capaci di favorire la coagulazione del sangue (v. COAGULANTI).

b) Nell'e. *provvisoria* noi consideriamo ancora la compressione diretta dei vasi che irrorano il territorio sanguinante, sia che essa venga fatta a distanza, sull'arteria, nei punti di elezione, sia che venga fatta nel punto in cui è stata lesa.

Certo, in casi di necessità, la compressione fatta sulla ferita con mezzi di fortuna porta inevitabilmente all'infezione, ed è consentita soltanto se l'apertura di un grosso vaso mette in grave pericolo la vita del ferito per l'abbondante emorragia non altrimenti dominabile.

Consideriamo ancora come e. *provvisoria* quella che si ottiene con l'applicazione del laccio emostatico alla radice in un arto traumatizzato: ciò trova largo impiego nella chirurgia di guerra e a questo proposito è necessario ricordare che l'ischemia da laccio emostatico non può

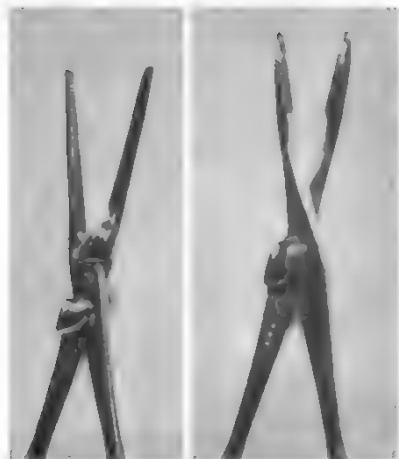


Fig. 4. A sinistra: pinza emostatica di Kocher. A destra: pinza emostatica di Péan.

essere prolungata al di là delle 8 h (Pomponi) senza pericolo di lesioni nervose e trofiche. È bene perciò che, per essere al sicuro da tale pericolo, il laccio sia rimosso entro questo termine, possibilmente anche prima (4-5 h), e a tale scopo bisogna che al laccio sia assicurato un cartellino portante l'ora esatta di applicazione del mezzo emostatico, affinché chi riceve il ferito si possa regolare in conseguenza. Se poi l'arto diviene freddo ed insensibile fin dalle primissime ore, si può allentare il laccio, anche a costo di una piccola perdita di sangue, per stringerlo quindi di nuovo.

Anche la trasfusione di sangue si può considerare come mezzo di e. provvisoria, ma il metodo di elezione per l'e. operatoria è il pinzettamento. Si può dire anzi che l'introduzione di questo metodo, dovuta a Koeberle (1864), sia stata uno dei principali fattori del progresso della chirurgia. Le pinze emostatiche (fig. 4), di cui sono in uso vari modelli, possono avere al loro estremo una semplice filettatura (pinza di Péan e derivate), oppure il morso può portare 2 denti di topo (pinza di Kocher): il loro uso è regolato da principi generali. Pinze emostatiche, usate particolarmente in chirurgia vascolare, sono quelle non traumatizzanti la parete vasale (pinze *bulldog*, pinze di Satinsky e di d'Allaines). V. anche: ARTERIE, *chirurgia*.

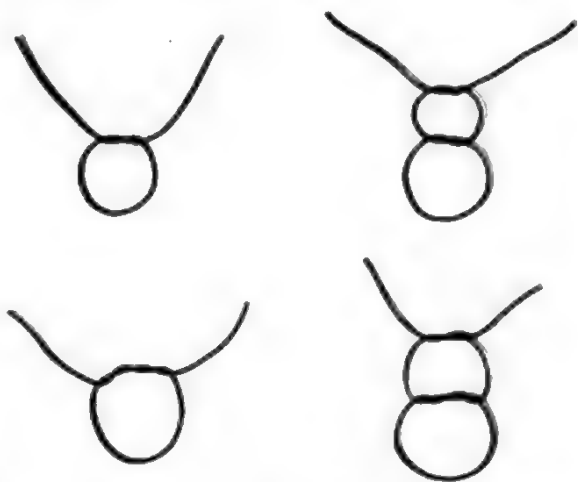


Fig. 5. Vari tipi di nodo usati allo scopo di ottenere l'e. In alto, a sinistra: nodo semplice: 1° tempo. In alto, a destra: nodo semplice: 2° tempo. In basso, a sinistra: nodo chirurgico: 1° tempo. In basso, a destra: nodo chirurgico: 2° tempo.

c) L'e. provvisoria è lo stadio precedente l'e. definitiva. Per i piccoli vasi afferrati dalla pinza emostatica, spesso l'una s'identifica con l'altra, in quanto lo schiacciamento di essi nel morso della pinza è sufficiente ad ottenere un'e. definitiva. Tale metodo fu largamente studiato nel secolo scorso (forcipressura); e furono costruite pinze speciali (Doyen) per ottenere, anche a pressione progressiva (angiotribi), l'e. per schiacciamento (angiotripsia) pure nei vasi di maggior calibro: in questi ultimi, però, specie in chirurgia addominale, Doyen consigliava l'aggiunta di una legatura di seta sottile. Oggi l'e. definitiva per forcipressura è limitata ai piccoli vasi del derma e solo in casi di assoluta necessità si è costretti ad applicarla anche per i vasi maggiori (pinze a dimora). Di questo mezzo meccanico della forcipressura è rimasta, si può dire, un'eco nell'uso dei *clips* in neurochirurgia: sono piccoli cavallierini d'argento, sottili asticciuole lunghe 9-10 mm e ripiegate a V, le quali, montate su apposita pinza, vanno portate sul vaso e chiuse su di esso, che resta così obliterato e può essere sezionato senza emorragia. Questi *clips* vengono abbandonati in seno ai tessuti: il loro uso è indicato solo per i piccoli vasi cerebrali, giacché per i vasi maggiori (ad es.: arterie meningeae) la pressione sanguigna potrebbe determinare l'apertura delle due branche e la caduta dei *clips*, e conseguentemente il rinnovarsi dell'emorragia.

In neurochirurgia si usano altri mezzi meccanici di e. definitiva, quali la cera vergine, che, rammollita col calore, viene spalmata sulla superficie di sezione delle ossa craniche, determinando l'e. per occlusione dei vasi diploici; e i chiodi d'avorio, che servono per l'e. di vasi contenuti in canali ossei o che attraversano fori ossei (ad es.: l'arteria meningea media al foro piccolo rotondo). Tali chiodi vengono infitti nel foro che ne risulta obliterato, con schiacciamento del vaso contro le sue pareti. Attualmente in chirurgia si ricorre sempre più frequentemente all'uso dell'elettrocoagulazione di piccoli vasi (v. sotto).

Anche la torsione del vaso, nota già ad Avicenna, e ripresa da Amussat, fu usata come mezzo di e. definitiva: ciò è reso possibile dalla diversa elasticità delle tuniche arteriose, per cui la diversa retrazione di esse determina nel capo ritorto la formazione di sepimenti che occludono, assieme al trombo, il lume vasale. Nei vasi di un certo calibro è però un metodo infido, per cui oggi è talora usata soltanto per i piccoli vasi del derma.

Il mezzo di elezione, quello che dà la certezza di una e. definitiva, è l'allacciatura dell'arteria sanguinante. Si usano a questo scopo fili di materiale riassorbibile, quali quelli di catgut, di Dexon® (ac. poliglicolico) o non riassorbibile, ad es.: seta, lino e materiali sintetici (mersilene, flexilene, etc.) o altro. La legatura va fatta intorno alla punta della pinza che deve rimanere libera per essere tolta: perciò, nel fare l'e. provvisoria, bisogna che la pinza afferri la minor quantità possibile di tessuto perivasale (idealmente solo il vaso) per non creare un peduncolo vascolare troppo grosso che ostacoli poi la legatura definitiva. Nei vasi di maggior calibro non basta una sola legatura nel moncone prossimale: essa potrebbe essere rimossa dalla pressione sanguigna endovasale e dalla riduzione di calibro per vasospasmo, per cui è prudente eseguire una seconda allacciatura, ca. 2 cm a monte della prima. Il filo va chiuso con un primo nodo semplice, seguito da un secondo nodo, pure semplice, ottenuto invertendo i due capi del filo, in modo da avere due nodi diritti sovrapposti (fig. 5). V. anche: LEGATURA.

Può accadere che il vaso reciso si retragga in mezzo ai tessuti circostanti in modo da non poter essere legato direttamente, ma solo in grosso peduncolo: in questi casi,

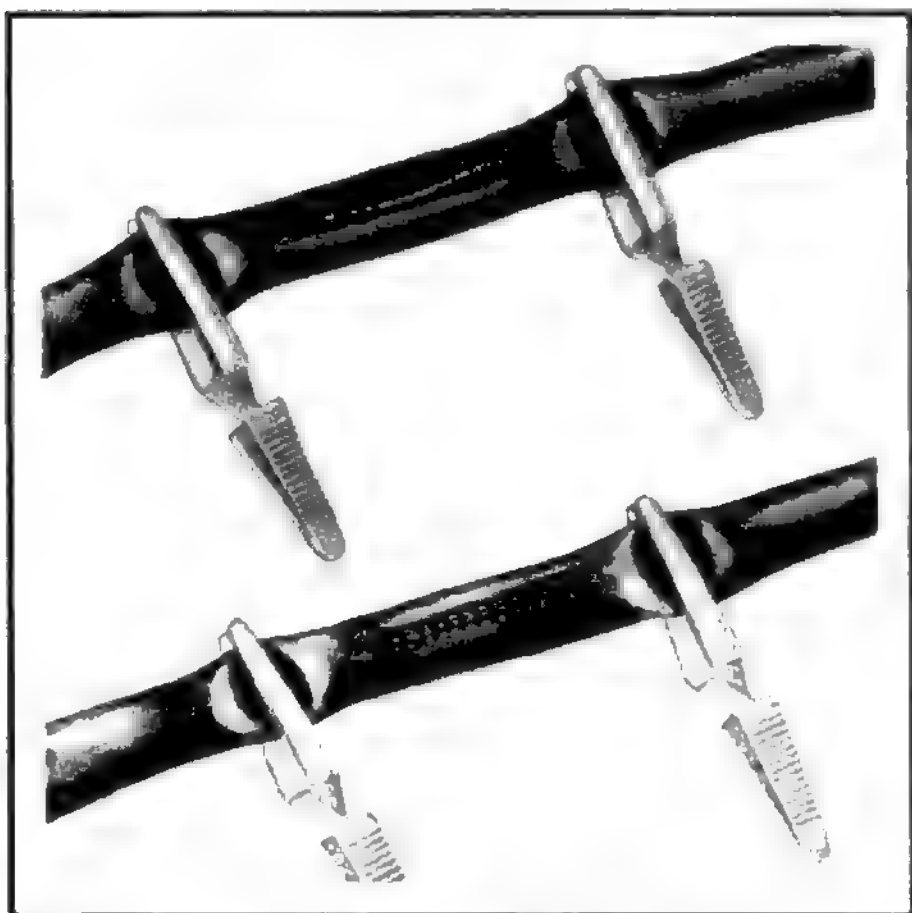


Fig. 6. Riparazione diretta di arteria lesionata.

per evitare che il filo scivoli nel cono formato dai tessuti perivasali, lasciando la presa, si procede alla legatura per trasfissione del peduncolo. Un ago curvo, armato di filo, trafigge il peduncolo vascolare al disotto della punta della pinza emostatica: il filo viene annodato con nodo chirurgico nel lato più sottile del peduncolo, indi i capi circondano la pinza, e il filo viene annodato con doppio nodo semplice sul lato più grosso del peduncolo. Questa manovra, se deve essere eseguita in profondità, può riuscire veramente difficile, per cui sono stati anche escogitati strumenti atti a facilitarla (passafilì) e consigliati accorgimenti tecnici particolari.

Per i vasi di medio e grosso calibro (aorta, mesenteriche, carotidi, omerale, femorale, renali, etc.) si può ricorrere alla ricostruzione del vaso applicando le pinze emostatiche (angiostatici) che pur arrestando l'emorragia non ledono la parete del vaso e permettono la riparazione con sutura diretta eseguita con ago atraumatico e materiale non riassorbibile (fig. 6).

Se la lesione non permette la riparazione diretta, è possibile resecare il tratto leso e, dopo opportuna mobilitazione dei capi, effettuare un'anastomosi termino-terminale (fig. 7) o interporre un segmento di vena autologa (safena o giugulare). Ciò vale per i vasi di medio calibro (carotide, femorale, poplitea). Per i vasi di grosso calibro si può interporre una protesi in dacron, teflon, etc.

Un ultimo mezzo meccanico di e. definitiva è il tappo, al quale si ricorre malvolentieri, ma che talvolta è il solo possibile, come, ad es., nelle emorragie delle fosse nasali, della cavità uterina, delle superfici di sezione delle ossa nella sequestrectomia per osteomielite, e in genere in tutti i processi infiammatori suppurativi. Esso consiste nello stipamento di strisce di garza contro la superficie sanguinante, usando, in certi casi, garze speciali che hanno un potere emostatico proprio: naturalmente ciò è possibile quando lo zaffo si appoggi ad un piano resistente.

Metodi più moderni di e. definitiva associano l'azione meccanica a quella biochimica di cui, in parte, si è detto sopra. Ciò si dica soprattutto per l'e. definitiva delle su-

perfici sanguinanti di organi parenchimali, per i quali, del resto, erano in uso da tempo mezzi simili: molti chirurghi, ad es., usavano appoggiare, alle superfici cruentate di fegato, lembi di omento di cui era noto il potere coagulante (Torraca). Oggi si dispone di preparati ricchi di fibrinogeno, quali la schiuma di fibrina e la spugna di gelatina (N. R.: Spongostan), che si appongono modellandoli sulla superficie sanguinante.

Fra i mezzi biochimici possiamo annoverare di nuovo la trasfusione, eseguita con le modalità di cui si è già detto, e che può dare una e., non solo provvisoria, ma anche definitiva; ad essa talvolta è necessario affidarsi per ottenere l'e. in caso di emorragie viscerali (da ipertensione portale, da trombosi della splenica, da enterocoliti emorragiche, etc.) non altrimenti dominabili.

Circa i mezzi chimici di e. definitiva, ai quali si può ricorrere nelle circostanze sopraindicate e in molte altre (emorragie polmonari, renali, etc.), ricordiamo i sali di calcio per via endovenosa e tutti i coagulanti già menzionati: molto nota è l'efficacia emostatica delle lavande di antipirina (al 30% e più) nelle emorragie vescicali.

Rimangono ora da considerare i mezzi fisici, tra i quali, primi, quelli termici. Il freddo (impacchi, vesciche di ghiaccio) non ha grande importanza: la sua azione emostatica, per la vasocostrizione che determina, è limitata ai tegumenti, là dove non esistono vasi di un certo calibro. L'azione emostatica del calore, per la coagulazione che provoca, era già nota agli antichi: *vel torquere, vel ligare, vel calidissimo ferro comburere*, per cui sui vasi sanguinanti dei monconi d'amputazione si passava il ferro rovente. Si determinava così un'escara della parete vasale il cui contenuto coagulava: il trombo che si formava a monte, rapidamente, occludeva il vaso, per cui anche la successiva caduta dell'escara non dava luogo quasi mai

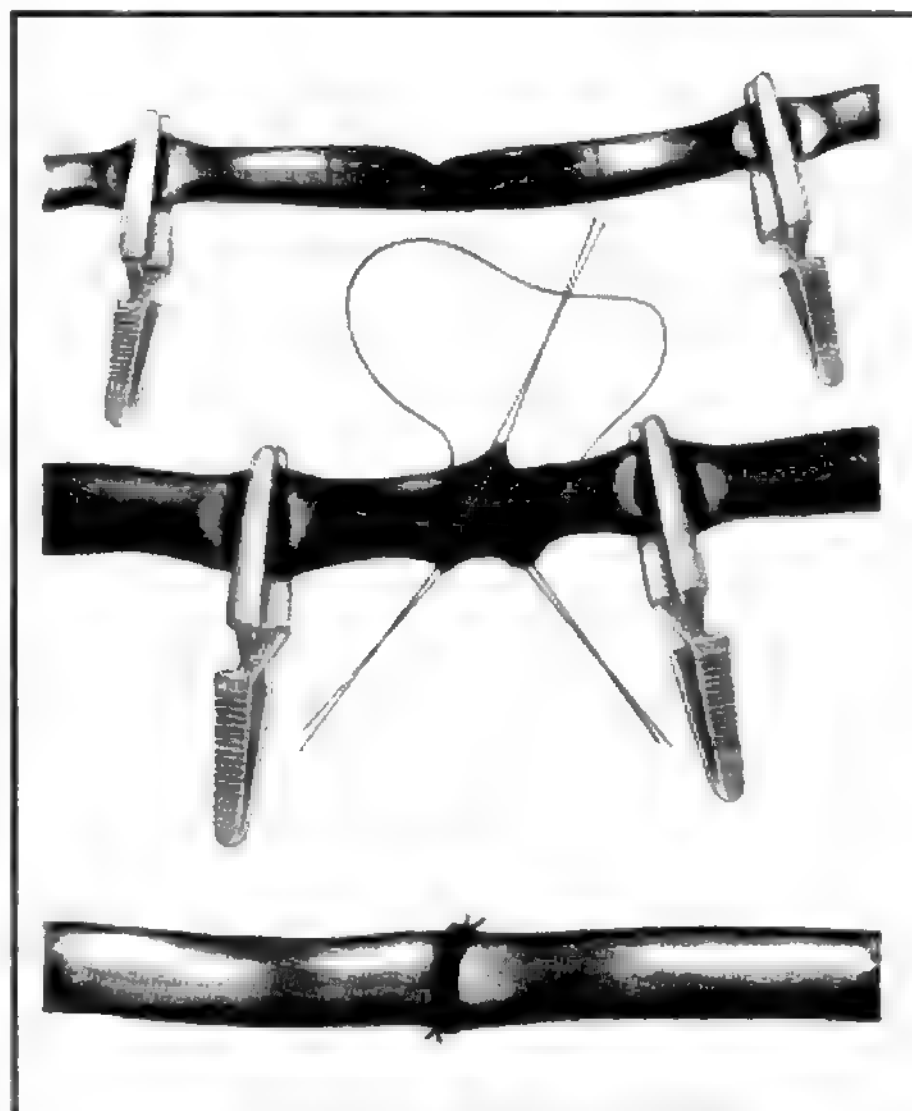


Fig. 7. Ricostruzione della continuità arteriosa dopo aver resecato il tratto di arteria lesionata.

EMOSTASI

a nuove emorragie. Pur essendo d'impiego eccezionale, ancor oggi questo metodo non è del tutto abbandonato: in casi particolari la punta del termocauterio, scaldata al calor rosso, può rendere ancora buoni servizi. Del resto il calore, sia pure sotto altra forma, è tuttora usato in diverse contingenze: a tutti è nota l'azione emostatica delle lavande calde vaginali (39-40 °C) nelle metrorragie, e delle lavande calde nelle emorragie vescicali.

Un'altra forma sotto la quale è largamente impiegato il calore a scopo emostatico è l'elettrocoagulazione (v. ELETTROCHIRURGIA); essa è utile per l'e. dei piccoli vasi, o applicata direttamente su di essi o, indirettamente, attraverso la pinza emostatica.

Va ricordata, inoltre, l'applicazione del laser (v.) in chirurgia, che permette contemporaneamente la diresi dei tessuti e l'e.

Ricordiamo infine soltanto l'agopressura (Simpson), l'agofilopressura (Rizzoli), la uncipressione, l'agoclausura e forme simili (Velpeau) che hanno un interesse esclusivamente storico.

V. ARTERIE (II, 791); COAGULAZIONE DEL SANGUE (IV, 248); LEGATURA.

Bibliografia

- Deterling R. A., Bhonslay S. B., *Surgery*, 1955, 38, 71.
Eastcott H. H. G., Owen K., *Brit. J. Surg.*, 1963, 43, 449.
Patel J., Leger L., *Nouveau traité de technique chirurgicale*, V, 1972, Masson, Paris.
Quaderni della coagulazione, 1949, e segg., Omnia Medica, Pisa.
Rob C., Smith R. eds., *Clinical Surgery*, XIV, 1970, Butterworths, London.
Watts S. H., *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1907, 16, 153.

GIORGIO PERAZZO*

EMOSTATICI

fr. hémostatiques, - t. hemostatics, - r. Hämostiptika; Hämostatika, - s. hemostáticos.

Si dà il nome di emostatici a tutti i mezzi fisici, chimici, chimico-fisici in grado di bloccare rapidamente un processo emorragico. Il normale meccanismo emostatico si basa sull'efficienza di tre fattori: uno vasale, uno piastrinico e uno plasmatico. I vasi entrano in giuoco sia con un meccanismo passivo, garantendo l'impermeabilità ai liquidi con l'integrità della loro parete, sia con un meccanismo attivo, legato alla loro capacità contrattile: questa assicura il riavvicinamento dei lembi vasali in caso di ferite e facilita l'espletarsi della coagulazione rallentando il circolo nell'area interessata. Le piastrine, grazie alle loro proprietà fisicochimiche, forniscono un mezzo meccanico di tamponamento a livello della breccia vasale (trombo piastrinico), liberano sostanze vasoattive e inducono il processo coagulativo grazie alle sostanze di tipo tromboplastinico messe in libertà. Infine il processo coagulativo, implicante la disponibilità dei fattori plasmatici necessari, garantisce la formazione di un solido coagulo di fibrina e conclude così il processo dell'emostasi provvisoria. L'emostasi definitiva si ha con l'organizzazione del coagulo seguita eventualmente dalla ricanalizzazione del vaso.

Gli e. possono essere distinti in e. agenti sui vasi, e. agenti sulle piastrine e e. agenti sui processi coagulativi. A loro volta gli e. vasali possono essere distinti in mezzi fisici, chirurgici, e in mezzi chimici, farmacologici.

1. *Emostatici vasali*. — I mezzi fisici, chirurgici, atti a frenare un'emorragia comprendono la semplice compressione manuale, quella esercitata mediante bendaggi compressivi, fasce elastiche o lacci, lo zaffamento con garze di cavità (vagina e utero), l'impiego di tamponi (specie per le fosse nasali), l'applicazione di compresse ghiacciate;

la sutura dei vasi o l'applicazione di pinze emostatiche o di graffe, la cauterizzazione, la diatermocoagulazione, l'elettrocoagulazione, la criocoagulazione. L'uso dei tamponi non è raccomandabile perché la loro rimozione può condurre ad un distacco del coagulo formatosi e perché è difficile mantenerne la sterilità. Per più ampi ragguagli sull'emostasi chirurgica, v. EMOSTASI; LEGATURA.

Gli e. vasali chimici, farmacologici, comprendono sostanze capaci di influenzare la *permeabilità vasale* o d'indurre o facilitare la *contrazione del vaso*. Questi ultimi vengono in genere applicati solo localmente.

Le sostanze agenti sulla *permeabilità vasale* sono indicate in tutti i casi di fragilità vasale associata o meno ad alterazione numerica o funzionale delle piastrine (scorbuto, angiopsatiroso, pseudoemofilia vascolare, morbo di Schoenlein-Henoch, morbo di Rendu-Osler, porpore disendocrine, senili, allergiche, piastrinopeniche, etc.). Si riportano qui di seguito le sostanze più comunemente impiegate in terapia. La Vit. C esercita effetto protettivo sulla sostanza cementante intercellulare dei vasi. Si usa *per os* o per via parenterale alla dose di 1-2 g al dì. I fattori vitaminici P sono glicosidi flavonici contenuti nella buccia di agrumi (il flavonoide in questo caso sarebbe costituito da almeno due molecole attive, l'esperidina e l'eriodictina) e in alcune piante (*rutina*): la loro azione sembra dovuta almeno in parte ad una sensibilizzazione della parete vasale alla stimolazione adrenergica. Si possono dare *per os* e per via parenterale (75-100 mg in tre somministrazioni al dì). Composti strutturalmente correlati ai flavonoidi sono l'epicatechina e l'estere disolforico del 4-metilesculetolo (N. R.: Idro P₂), idrosolubile, attivo specie per via parenterale (dosaggio: 25-50 mg al dì). Azione simile a quella della Vit. P esplicano alcuni derivati del benzofurano, come l'etil-2(idrossi-4'-benzoi)-3-benzofurano, impiegato *per os* alla dose di 300-400 mg al dì. Effetto vasoprotettore dimostra il monosemicarbazone dell'adrenocromo (N. R.: Cromosil) alla dose di 2-4 mg (*per os*, intramuscolo o endovena) come pure composti ad esso chimicamente vicini (ad es. il sodio 1-metil-5-semicarbazone-6-ossi-2,3,5,6-tetraidroindolo-3-sulfonato [N. R.: Emex], 40-100 mg al dì). Azione analoga esplica pure il benzoilcarbinolo morfolinacetato o trimetilacetato, usato rispettivamente per via parenterale e *per os* (100-200 mg al dì). Un aumento delle resistenze capillari si ottiene con il 2-fenil-5,7-diossiacetato di sodio benzo-γ-pirone (N. R.: Pericel), somministrabile *per os* e per via parenterale. Meritano ricordo anche alcuni derivati α-pironici (la 4-metil-6,7-diidrocumarina e la 4-metil-5,7-bis-[N-morfolino-etossi]-cumarina), dimostratisi capaci di aumentare la resistenza capillare. Una correzione dei disturbi da fragilità vasale e una buona attività preventiva esplica la ciclonamina (1,4-diidrossibenzeno-3-sulfonato di dietilammonio [etamsilato]) che sembra agire migliorando l'adesività piastrinica e attivando la formazione della tromboplastina (250 mg 4-6 volte al dì *per os* o 2 volte al dì per via parenterale). Per aumentare la resistenza capillare è stato anche proposto il pantotenato di calcio per via parenterale (100-500 mg più volte al dì). I sali di calcio ionizzati esercitano effetto protettivo sulla sostanza cementante della parete vasale: si usano per via endovenosa o intramuscolare profonda. Gli estrogeni influenzano positivamente la permeabilità capillare agendo a livello della sostanza cementante e producendo forse un aumento dell'adesività piastrinica. Particolarmente usato è l'estriolo emisuccinato a dosi singole di 20 mg endovena 1-2 volte al dì o *per os* alla dose di 20-40 mg al dì.

Le sostanze attive sulla *contrattilità vasale* possono agire sia con meccanismo simpaticomimetico sia direttamente sulle fibre muscolari. I farmaci *simpaticomimetici* non

vengono usati per via generale perché l'ipertensione generalizzata ch'essi producono agisce sfavorevolmente sull'emostasi: in soggetti ipertesi, arteriosclerotici, diabetici, possono provocare rottura di vasi; inoltre spesso alla vasocostrizione da essi provocata fa seguito una vasodilatazione reattiva che può peggiorare il quadro se l'emostasi non è ancora completa. Vanno ricordate, tra le principali sostanze simpaticomimetiche usate come e., l'adrenalina, l'adrenalone, la nafazolina (N. R.: Privina, Rinazina, Imizol). Il cloridrato di adrenalina (in soluzione all'1%) si usa per imbibire tamponi da applicare in corso di emorragie da piccoli vasi: oggi il suo impiego è meno frequente per le ragioni esposte a proposito dei simpaticomimetici in generale e perché il suo uso è legato agli inconvenienti propri dei tamponi. Svantaggi analoghi si hanno con l'adrenalone, 100 volte meno attivo dell'adrenalina ma ad effetto più prolungato; la nafazolina (in soluzione all'1%) si usa oggi esclusivamente come decongestionante delle mucose. Anche la serotonina può essere usata in casi di alterata permeabilità vasale e di piastrinopenie, soprattutto per applicazioni locali; va evitata nei cardiopatici e nei nefropatici. Altri e. agenti sulla muscolatura vasale sono rappresentati dalla segale cornuta e dalla pituitrina. La segale cornuta e i suoi alcaloidi si usano esclusivamente nelle emorragie uterine, perché l'effetto emostatico è garantito dalla contrazione contemporanea della parete vasale e della muscolatura uterina. Nelle altre situazioni è pericolosa perché produce ipertensione generalizzata. La pituitrina è pochissimo usata: si usano invece derivati sintetici (Octapressina®) specie per infiltrazioni locali (5 U. l. diluite in soluzione fisiologica). L'applicazione locale è scevra di effetti sul circolo e sulla diuresi, ma è comunque prudente escluderne l'uso negli anziani e nei cardiopatici.

2. *Emostatici piastrinici*. — Si tratta di sostanze atte a favorire l'aumento della quota trombocitaria o a migliorare l'attività delle piastrine; in questo gruppo rientrano pure le trasfusioni piastriniche. Le indicazioni sono rappresentate dalle piastrinopenie e piastrinopatie. Nel plasma è contenuto un fattore trombopoietico: le trasfusioni di plasma fresco costituiscono un mezzo emostatico talora efficace. Si ritiene che alcune sostanze possano far aumentare il tasso di questo fattore: a tale scopo si è impiegata in terapia la pantetina. Altre sostanze (ciclonamina, estrogeni coniugati) sembrano favorire l'adesività piastrinica. Le trasfusioni di concentrati piastrinici (da allestirsi entro 24 h dalla raccolta del sangue usando recipienti ed anticoagulanti adatti) sono utili specie nelle gravi emorragie da aplasia midollare da raggi o da antitumorali. Il limite del metodo è dato dal costo elevato, dalla brevità della vita delle piastrine e dal pericolo di evocare la formazione di anticorpi antiplastrinici (V. PIASTRINE).

3. *Emostatici coagulanti*. — Comprendono praticamente tutti i coagulanti perché l'emostasi non può essere completa se il meccanismo coagulativo è inefficiente. Nelle emorragie locali s'impiegano i coagulanti locali, specie la spugna di fibrina o di gelatina imbevuta di trombina. Queste sostanze hanno un effetto tamponante meccanico, aumentano la superficie disponibile per il sangue stravasato, danno sostegno al coagulo che si forma e intervengono direttamente nella coagulazione. Requisiti essenziali degli e. di questo tipo sono la plasticità, l'assenza di potere antigenico, l'assenza di azione ostacolante la coagulazione, i chemioterapici e la rigenerazione dei tessuti, la sterilizzabilità e la riassorbibilità. Tali proprietà sono possedute in maggiore o minore misura dalle spugne citate, dalla cellulosa ossidata e dai derivati dell'ac. alginico. (V. COAGULANTI; ANTIFIBRINOLITICI FARMACI).

Bibliografia

- Aiazzi-Mancini M., Donatelli L., *Trattato di farmacologia*, III, 1969 '70, 2 ed., Vallardi, Milano.
 Biggs R., *Human Blood Coagulation, Haemostasis and Thrombosis*, 1975, 2 ed., Blackwell, Oxford.
 Cronkite F. P., Jackson D. P., *Use of Platelet Transfusion in Hemorrhagic Disorders*, in *Progress in Hematology*, III, 1961, Grune & Stratton, New York.
 Kelemen F., *Physiopathology and Therapy of Human Blood Diseases*, 1969, Pergamon, Oxford.
 Ratnoff O. D., *Treatment of Hemorrhagic Disorders*, 1968, Hoeber, New York.
 Roskam J., *L'hémostase spontanée*, 1951, Masson, Paris.
 Soulier J. P., *Traitement des hémorragies*, 1953, Flammarion, Paris.

GIOVANNI DIEGO GRUSOVIN

EMOTERAPIA

f. *hémotherapie*. - i. *hemotherapy*. - T. *Hämotherapie*. - s. *hemoterapia*.

S'intende per emoterapia l'introduzione per via parenterale di sangue umano a scopo terapeutico.

L'e. comprende la trasfusione per via endovenosa di sangue intero o di suoi derivati (V. TRASFUSIONE) e la sieroterapia (V. SIERI IMMUNI; IMMUNOGLOBULINE) a scopo di immunizzazione passiva.

Sono ormai pressoché completamente abbandonate altre pratiche emoterapiche quali l'autoemoterapia (V.) e la eteroemoterapia. Tali procedimenti terapeutici, intesi come una forma di proteinoterapia aspecifica, sono stati impiegati in passato in una gamma di affezioni quanto mai varia ed eterogenea: ipertensione arteriosa, nefriti, nefrosi, ulcera peptica, emicrania, foruncolosi, malattie allergiche, epilessia, molte malattie cutanee, malattie infettive e in particolare febbre tifoide, brucellosi, sepsi, etc.

La metodica consiste nell'iniettare profondamente nei glutei da 5 a 20 ml di sangue prelevato dal paziente stesso (autoemoterapia) o da altri soggetti (eteroemoterapia) con o senza aggiunta di anticoagulante, ogni 24-72 h, per un totale di 10-15 iniezioni.

Oggigiorno tutte le forme di proteinoterapia aspecifica hanno perso gran parte del credito che godevano in passato; ma per quanto riguarda l'eteroemoterapia, il rischio della trasmissione di malattie fa sì che tale pratica risulti altamente sconsigliabile.

RED.

EMOTORACE

f. *hemothorax*. - i. *hemothorax*. - T. *Hämothorax*. - s. *hemotorax*.

L'emotorace è un versamento costituito interamente da sangue, che si raccoglie nel cavo pleurico o negli spazi extrapleurici. L'e. va distinto dalle *pleuriti emorragiche* le quali, invece, sono rappresentate da una flogosi della sierosa che dà luogo ad un essudato di vario tipo, cui si accompagna un'effusione di sangue (V. PLEURITI).

Nella maggior parte dei casi l'e. intrapleurico è la conseguenza di traumatismi toracici di varia natura (e. *traumatico*); meno frequentemente l'emorragia interviene, senza una causa prontamente identificabile, in un individuo apparentemente sano (e. *spontaneo primitivo*) oppure come complicazione di un'affezione già nota (e. *spontaneo secondario*).

La patogenesi dell'e. *spontaneo primitivo* è piuttosto oscura. Generalmente si tende ad attribuirlo agli stessi meccanismi che provocano il pneumotorace spontaneo. Si ammette, infatti, che la raccolta ematica provenga dalla rottura di un piccolo focolaio settico evolvente sulla superficie polmonare; di una bolla di enfisema subpleurico; di una cisti polmonare congenita. Deve anche essere consi-

derata la possibilità che essa possa essere consecutiva a perforazioni polmonari da enfisema interstiziale, da pertosse e da stato asmatico. Essendo queste le condizioni patogenetiche è chiaro che, anziché aversi il solo versamento ematico, si ha quasi sempre un emopneumotorace. L'emorragia deriva da vasi polmonari lacerati a livello della perforazione del viscere, o da vasi compresi in eventuali aderenze pleuriche brutalmente stirate o strappate dal concomitante pneumotorace.

L'*e. spontaneo secondario* può essere conseguente a malattie generali (ipertensione arteriosa, diatesi emorragiche, leucemie, etc.), nel corso di terapie anticoagulanti, o dopo emoperitoneo. In quest'ultima eccezionale evenienza il sangue passa attraverso una *zona debole* o un orificio anomalo pleuro-peritoneale.

L'entità dell'emorragia varia secondo il calibro e il numero dei vasi lacerati. Ma influiscono su di essa anche la pressione endopleurica e i movimenti respiratori. La pressione pleurica, finché è negativa, esercita sui vasi lesi una vera aspirazione che favorisce la fuoriuscita di sangue. In genere il sangue si raccoglie inizialmente nelle regioni dorsali e inferiori, secondo una linea a convessità superiore, e il collasso polmonare si stabilisce gradualmente. A mano a mano che la raccolta endopleurica cresce, venendo meno le sollecitazioni della parete toracica, aumenta il collasso polmonare, che diventa completo nell'*e. totale*.

Se, oltre al sangue, penetra aria, lo svincolo del polmone, non aderente, dalla parete è subitaneo; la raccolta ematica si disporrà nelle parti più declivi del cavo, secondo una linea orizzontale sormontata da una falda d'aria. È da ricordare che in tali casi, talvolta, si possono determinare condizioni d'ipertensione endopleurica ingravesciente che costituiscono un grave problema di fisiopatologia cardio-respiratoria.

Il sangue versato in pleura non coagula quasi mai, e per i movimenti respiratori, e per il potere fibrinolitico del tessuto pleuro-polmonare. Ciò accade particolarmente nelle piccole raccolte, nelle quali si può avere il riassorbimento spontaneo. Nelle grandi raccolte, invece, sulle superfici sierose si formano precocemente depositi di fibrina. Queste deposizioni fibrinose, aumentando rapidamente, finiscono con il costruire una fitta rete tesa fra parete e polmone, fra le cui maglie restano incarcerati i globuli rossi. Il sangue, allora, perde la sua fluidità, e si passa al cosiddetto *e. solido*. In una fase successiva esso va incontro all'organizzazione, e l'*e. solido* costituisce il punto di partenza di coltroni pleurici, i quali talora impediscono la riespansione del polmone, e talaltra sono la causa di fibrotoraci tardivi.

Accanto alle due principali evoluzioni dell'*e.* esiste la possibilità di un'altra complicanza: l'infezione della raccolta con flora batterica varia, ad andamento torpido nelle forme chiuse, o acuto negli *e.* con comunicazioni polmonari.

La *sintomatologia dell'e. spontaneo* è caratteristica. Essa è in stretta dipendenza della quantità del sangue versato, della rapidità con cui il processo si instaura, dell'eventuale coesistenza, infine, di un pneumotorace. Il primo segno è rappresentato da un improvviso e intenso dolore toracico, talora sincopale, accompagnato immediatamente da difficoltà respiratoria e cianosi. Qualche volta il dolore, anziché essere toracico, è localizzato totalmente all'addome: il che può dare luogo ad errate diagnosi di sindromi addominali acute.

Se il versamento emorragico è scarso, mancano i fenomeni generali, e l'esame obiettivo e l'indagine radiografica porteranno alla diagnosi clinica generica di idrotorace o

di idropneumotorace. Solo la successiva puntura esplorativa chiarirà la natura della raccolta pleurica. Se il versamento è notevole, e soprattutto se l'emorragia non si arresta, la diagnosi sarà suggerita dai segni dell'anemia acuta: pallore, ipotensione, polipnea, fame d'aria, sete, polso piccolo e frequente, astenia rapidamente progrediente.

La morte è un esito piuttosto frequente nei casi di emorragia di grande entità, specie se essa è associata a pneumotorace (20-25% dei casi, secondo Porter Mayo).

L'*e. traumatico* segue a traumi contusivi del torace o a ferite pleuropolmonari penetranti. Tanto nell'un caso quanto nell'altro, il sangue generalmente proviene da vasi polmonari lacerati (nel 90% dei casi di trauma chiuso, e nell'80% delle ferite penetranti) e, in linea subordinata, da rottura di vasi intercostali, mammari, diaframmatici o mediastinici. A stretto rigore, per ciò che riguarda le ferite, si può parlare di *e. soltanto nelle cosiddette ferite a torace chiuso*, ovvero in quelle a tragitto sottile, in cui si ha un rapido accollamento dei piani perforati dall'agente vulnerante. In questo tipo di ferite il sangue resta chiuso nel cavo pleurico. Nelle *ferite a torace aperto*, invece, nelle quali si ha una larga breccia parietale, e un'ampia comunicazione del cavo pleurico con l'esterno, l'emorragia non soggiorna in pleura e non si può parlare di *e.* Secondo che l'emorragia si riversi in un cavo pleurico completamente libero, o fra due foglietti in parte aderenti, si avranno *e. liberi* o *e. saccati*. Se l'emorragia è di origine polmonare, si avrà quasi sempre un contemporaneo pneumotorace. Però, aria e sangue si trovano in proporzione inversa in pleura: tanto maggiore la quantità di aria, tanto minore quella di sangue, e viceversa.

L'entità del versamento ematico è variabilissima ed è naturalmente in rapporto con la portata della fonte emorragica. L'emorragia da vasi del piccolo circolo, a basso regime pressorio, è limitata e lenta; essa può addirittura cessare poiché il polmone, collassandosi, riceve un flusso ematico sempre minore parallelamente alla diminuzione del flusso aereo. La retrazione viscerale porta, a sua volta, al collabimento dei vasi lacerati. Ma se il sangue proviene da vasi polmonari prossimi all'ilo, o se fluisce dai vasi mammari o intercostali, o da vasi mediastinici di grosso calibro, è ben difficile che si abbia un arresto spontaneo dell'emorragia; si ha piuttosto la formazione di un *e. massivo*, presente subito dopo l'evento traumatico, che manifesta la tendenza al continuo aumento. Nell'eventualità di lesioni di vasi diaframmatici o pericardici, l'*e.* si costituisce lentamente proprio per la piccola ma persistente emorragia.

Infine va considerato l'*e. tardivo*, che sopraggiunge a distanza di alcuni giorni dal trauma e che diventa rapidamente imponente. Esso, quasi sempre, dipende dalla rottura di una raccolta ematica mediastinica, o da una rottura secondaria del cuore o di un grosso vaso, lesi da traumi contusivi.

Qualora non si abbia la morte rapida per anemia acuta, il versamento ematico subisce la stessa evoluzione considerata per l'*e. spontaneo*. Però sono più facili nell'*e. traumatico* aperto l'infezione secondaria e la trasformazione in empiema. Il quadro sintomatico non differisce sostanzialmente da quello già descritto a proposito dell'*e. spontaneo*. Ad esso si possono associare i segni di una lesione parietale più o meno grave.

L'*e. tardivo* è caratterizzato, invece, da una sintomatologia a due tempi. Nei primi giorni dopo il trauma mancano assolutamente i segni di un versamento pleurico. Dopo 6-10 giorni si manifesta con improvvisa drammaticità l'invasione pleurica. Se il tutto dipende dalla rottura

di un emomediastino, acquistano naturalmente un grande valore i segni della compressione mediastinica, che certamente sono già presenti nel primo periodo.

La *diagnosi generica* di e. traumatico è semplice. Più importante e più impegnativa è la *diagnosi di provenienza* dell'emorragia, perché ad essa è legata la possibilità di una terapia logica e tempestiva, e in molti casi la vita stessa del traumatizzato.

Il *trattamento* di un e., sia spontaneo che traumatico, ha ormai una sistematizzazione ben precisa. I suoi obiettivi fondamentali sono: l'arresto dell'emorragia; il ripristino della massa circolante; la riespansione polmonare con evacuazione del sangue e dell'aria, eventualmente associata, dal cavo pleurico; la prevenzione dell'infezione secondaria.

Lo shock, allo stato potenziale o già conclamato, va combattuto adeguatamente, reintegrando il volume ematico con trasfusioni di sangue, di plasma o di succedanei.

La raccolta ematica pleurica deve essere svuotata con urgenza mediante toracentesi, o meglio ancora mediante un tubo di drenaggio, lasciando la pressione del cavo pleurico debolmente negativa onde facilitare la riespansione polmonare (v. DRENAGGIO). L'esperienza, ormai acquisita nelle diverse vicende belliche degli ultimi anni e nella traumatologia civile, ha dimostrato che, se l'emorragia proviene da una lacerazione polmonare, la riespansione del viscere non facilita la ripresa dell'emorragia come invece si supponeva in passato. Perciò non solo il sangue deve essere estratto senza indugio, ma non lo si deve sostituire con aria per mantenere un collasso che non ha ragione di essere, e che continuerebbe ad alterare la dinamica polmonare.

Però può accadere che, svuotato l'e., non si abbia l'arresto dell'emorragia. I segni ingravescenti dell'anemia, e la continua fuoriuscita di sangue attraverso il drenaggio pleurico, indicano che la fonte emorragica è importante, per cui s'impone la toracotomia. Se si tratta di una rottura dei vasi intercostali o mammari, la loro legatura può risolvere facilmente la situazione. Lacerazioni del polmone, poco estese e limitate perifericamente, possono essere riparate con una sutura in duplice piano, che porta in genere all'emostasi. Se, invece, l'emorragia proviene da lacerazioni vaste e complesse, o da grossi vasi dell'ilo, è opportuno considerare l'utilità di interventi di exeresi più o meno limitate: dalle segmentectomie alle lobectomie.

Nell'e. traumatico non va trascurato il problema dell'ingombro bronchiale e della traumatopnea da eventuali lembi mobili della parete toracica. Un'accurata pulizia bronchiale, eventualmente eseguita attraverso la tracheotomia, consente di mantenere una buona pervietà delle vie aeree, necessaria alla riespansione polmonare. Nei casi con lembi mobili parietali la tracheotomia e l'eventuale respirazione automatica, annullando ogni lavoro respiratorio del paziente, sono sufficienti a debellare la grave complicanza; altrimenti bisogna ricorrere all'immobilizzazione dei lembi, effettuabile con diversi metodi.

Anche l'e. *solido* richiede una terapia chirurgica, essendosi ormai dimostrata illusoria l'efficacia dei farmaci fibrinolitici introdotti nel cavo pleurico per ottenere la liquefazione del sangue coagulato. La toracotomia con asportazione dei coaguli, ed eventualmente della lamina di fibrina che ricopre la superficie polmonare, è giustificata dal fatto che i coaguli intrapleurici mantengono il collasso polmonare, rappresentano un buon *pabulum* per germi e, con la loro successiva organizzazione, si rendono responsabili di fibrotoraci tardivi con perdita consistente della funzionalità polmonare.

Si deve far cenno ad alcuni particolari e. traumatici: quelli *postoperatori*. Senza considerare le importanti emorragie da grossi vasi ilari, che possono essere causa di morte rapida, gli e. postoperatori debbono, in linea di massima, essere evacuati. La loro persistenza può favorire l'insorgenza di un'infezione, può ostacolare la libera riespansione del polmone, può causare compressione del cuore e dei grossi vasi mediastinici, può insidiare la tenuta di suture bronchiali o esofagee. Tuttavia, nel caso di una pneumonectomia, l'e. postoperatorio, purché contenuto in moderate proporzioni, non deve essere svuotato e va considerato come una condizione favorevole poiché, attraverso le sue successive trasformazioni, contribuirà al riempimento della grossa cavità residua (v. anche: POLMONE, *chirurgia*).

Si deve infine citare l'e. *extrapleurico*, che seguiva costantemente le vecchie operazioni di pneumotorace extrapleurico. Oggi questi interventi non si fanno più. Ma anche astraendo da essi, un e. extrapleurico è teoricamente possibile. In tal caso il sangue deve essere sempre e ripetutamente evacuato sino al prosciugamento definitivo del cavo che lo contiene.

Bibliografia

- Beall A. C., Crawford H. W., De Bakey M. E., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1966, 52, 351.
 Biancalana L., Varola F., *Traumatismi del torace*, in *Relaz. VIII Congr. Soc. Ital. Chir. Torac.*, Venezia 1962.
 Cordice J. W., Cabezon J., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1963, 50, 316.
 Morelli E., *La cura delle ferite toraco-polmonari*, 1918, Cappelli, Bologna.
 Porter Mayo F., *Dis. Chest*, 1961, 40, 539.
 Ruggieri E., *Indicazioni e limitazioni nella chirurgia pleuro-polmonare*, 1948, Vallecchi, Firenze.
 Ruggieri E., *Trattato di semeiotica e diagnostica chirurgica*, 1963, UTET, Torino.
 Ruggieri E., *Grandi traumi chiusi del torace*, in *Relaz. XX Congr. Soc. Int. Chir.*, Roma 1963.

ETTORE RUGGIERI

EMOTTISI

v. hémoptysie. - i. hemoptysis. - r. Hämoptoe; Hämoptysis. - s. hemoptisis.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 1554). - **Emottisi false** (col. 1554). - **Emottisi vere tubercolari** (col. 1555). - **Emottisi vere non tubercolari** (col. 1557). - **Terapia** (col. 1559).

Definizione e generalità

Emissione di sangue dal cavo orale per lesione delle vie aeree profonde bronchiali e alveolari. Tale definizione va riferita all'*emottisi* o *emoftoe vera*. *E. false* sono dovute a lesioni delle prime vie aeree o dell'apparato digerente, dipendenti sia da una malattia generale che da una malattia locale. Non è sempre facile la distinzione fra e. vere e false, specie quando ci si debba pronunciare, come spesso succede, ad episodio già superato.

Di grande importanza è l'indagine anamnestica, se i precedenti morbosi siano respiratori o gastrointestinali. Ma anche in quest'ultimo caso non si dimentichi la frequenza con cui sindromi gastralgiche si accompagnano alla tbc.

Emottisi false

Tra le cause delle e. false ricorderemo: la piorrea alveolare con gengivite e stomatite, in cui basta un semplice tocco o una lieve suzione per provocare la fuoriuscita di una certa quantità di sangue. A questo proposito

va ricordata la *emosialemesi* degli isterici o dei simulatori, cioè l'emissione di sangue misto a saliva proveniente dalla cavità orale stessa, capace di ingannare la buona fede dell'esaminatore. Oltre al predetto caso, le e. false possono essere determinate anche da riniti croniche, tonsilliti e faringotracheiti emorragiche, adenoiditi o difetti di circolo (varici della base della lingua, dell'ugola, della faringe, della trachea), o processi ulcerativi cronici di queste stesse parti. Tali lesioni sono spesso di competenza dello specialista laringologo, al quale va sempre indirizzato il malato subito dopo l'e., quando la causa di questa non sia stata scoperta. Ciò, naturalmente, come parere aggiuntivo, ma non sostitutivo, in quanto non è da escludere la possibilità di una contemporanea lesione delle prime vie aeree e del polmone.

Non si dimentichi che talora l'ingestione di sputi emoftoici, che poi si emettono con il vomito, simula l'ematemesi; non si dimentichi neppure il fatto contrario, cioè che, durante il vomito, il sangue derivato da epistassi o da ematemesi, giunto in discreta quantità nel cavo orale o nel retrobocca, provoca la tosse e può, quindi, venir emesso con numerose bollicine di aria risultando, così, schiumoso e rutilante come nelle vere e.

Emottisi vere tubercolari

Accertato che si tratti di e. vera, occorre stabilire anzitutto se essa sia di natura tubercolare o no. Le e. tubercolari un tempo erano di gran lunga più frequenti, tanto che erano considerate, nella comune accezione, come un segno di tisi; ma oggi, con il declinare dell'epidemiologia tubercolare e in seguito all'avvento dei chemioantibiotici, esse sono in minoranza rispetto a quelle dovute ad altre cause.

Tuttavia, l'e. è ancora oggi un sintomo frequente della tubercolosi polmonare, spesso utile ai fini diagnostici e terapeutici, in quanto la comparsa anche di scarso escreato ematico mette sull'avviso i pazienti che ricorrono allora al medico: così vengono instaurate precocemente le cure adatte.

Non si possono dare regole sui rapporti tra forme anatomopatologiche della tbc polmonare e frequenza di e. In genere si ritiene che le forme fibrose diano e. più frequentemente delle forme essudative; soprattutto le bronchiectasie fruste tubercolari e posttubercolari possono assumere un netto carattere emoftoico. Rispetto all'età del malato, l'e. è rara prima dei 15 anni e nella tbc primaria; in seguito non vi è assolutamente regola fissa. Così pure non vi è un rapporto particolare con il sesso. Relazione stretta esiste fra e. e periodo mestruale; specie nella fase premestruale vi è un aumento della frequenza dei fatti emoftoici. Egualmente, si può riscontrare un terzo rapporto fra e. e clima, tra e. e stagione. Il clima marino favorisce le e.; esse sono più frequenti in primavera e autunno. La protratta esposizione al sole, ai raggi U.V. e ai raggi röntgen, i bagni troppo caldi sono tutte cause che favoriscono le e.

Tra i fattori anatomici che possono determinare la rottura dei vasi e provocare e., dobbiamo ricordare le lesioni vascolari, sia che si tratti di proliferazione granulomatoso tubercolare della parete, sia per l'impianto diretto del bacillo di Koch, sia per propagazione di processi tubercolari contigui. In questi casi il granuloma tubercolare si può sviluppare su arterie e su vene (endoarterite ed endoflebite tubercolari); molto provvidamente a questi granulomi vascolari, che sono frequenti, succede la trombosi con l'occlusione del vaso, che rende meno frequente l'e. Talora, però, specie nelle arterie polmonari, si ha la formazione di aneurismi (di Rasmussen) che in parti-

colari condizioni possono rompersi e dare luogo ad emorragie, di solito assai abbondanti.

Un altro tipo di angioite è quella necrotica secondaria alle lesioni caseose; assai rapidamente si hanno fenomeni di degenerazione necrotica vasale che conduce spesso alla rottura dei vasi sanguigni. Anche il distacco improvviso di blocchi caseosi polmonari dalle pareti vascolari può produrre emorragie.

Accanto a questi *fattori anatomopatologici specifici* vanno tenuti presenti altri *fattori anatomofunzionali*: innanzitutto la congestione, l'iperemia, che sono caratteristiche di tutti i processi tubercolari nella loro fase acuta. Altre volte si tratta di iperemia passiva, in quanto i processi tubercolari, con le loro distruzioni e reazioni pleuriche, con le loro neoproduzioni connettivali, determinano delle stasi distrettuali; si aggiunga a ciò la frequente insufficienza funzionale del cuore che si verifica nei tubercolotici cronici anziani.

Sono inoltre da ricordare le influenze vasomotorie di indole nervosa. Nella genesi di alcune e. possono anche interferire le disendocrinie, specie le disfunzioni tiroidee, assai frequenti nei malati di tbc e i fattori di discrasia emogenica, talora presenti nella tubercolosi. L'e. può provenire sia da piccoli che da grossi vasi; naturalmente il maggior contributo spetta al circolo polmonare rispetto a quello bronchiale.

L'e. può manifestarsi improvvisamente o essere preannunciata da sintomi (cefalea, senso di costrizione toracica, ambascia) che possono precederla di pochi minuti, di poche ore, come anche di alcuni giorni. Al momento della e. vi è una sensazione di calore che sale dal torace a guisa di striscia, che può indicare in alcuni casi la provenienza del sangue dal polmone destro o dal sinistro. Contemporaneamente, o quasi, si ha il colpo di tosse, vellicamento alla faringe e alla laringe, sensazione di sapore dolciastro e di calore in bocca. Naturalmente questi sintomi accompagnano e. di una certa intensità; i piccoli sputi emorragici possono essere del tutto inavvertiti e notati soltanto per il colore dell'espettorato. Se invece l'espettorato è molto abbondante, si associano anche sintomi di agitazione per lo spavento e per il senso di soffocazione; in tali casi il viso diventa pallido e il polso piccolo e frequente. Come si è già detto, la quantità di sangue è molto variabile e talora può essere superiore ad un litro.

Quando l'e. è abbondante, il malato può cadere in deliquio, ma, mentre nel caso di e. dapprima vi è espettorazione di sangue e poi lipotimia, nelle ematemesi il paziente prima sviene, poi ha vomito sanguigno. Esso può essere espulso a fiotti con la tosse, oppure come vomitato; in parte viene anche ingerito, provocando sintomi dolorosi allo stomaco che possono ingannare, in seguito, nei riguardi della diagnosi. Il colore del sangue è rosso vivo, schiumoso, la coagulabilità non sempre totale, specialmente quando il sangue è abbondante: anche la tosse, che quasi sempre accompagna l'e., ha carattere assai variabile. Egualmente va ricordata la variazione della temperatura corporea che accompagna l'episodio emoftoico, se già la febbre, o la febbre, non preesisteva; l'elevazione termica si manifesta con frequenza dopo un'e. tubercolare ed è dovuta, o al processo di riassorbimento del sangue aspirato in altri distretti polmonari, o ad iniziali fenomeni infiammatori che si inseriscono nelle zone secondariamente colpite.

Alcune volte, specie se la perdita di sangue è stata considerevole, vi è diminuzione della temperatura, cui segue una ripresa.

L'esame obiettivo toracico va eseguito con molta cautela in un soggetto emoftoico, immediatamente, durante

o dopo l'evento; tuttavia esso è necessario, poiché può fornire segni preziosi quanto al lato di provenienza della emorragia e mettere in evidenza zone di ipofonesi e di disseminazioni broncogene. Bisogna dare maggiore importanza diagnostica ai fenomeni patologici (ipofonesi, rantoli umidi) rilevabili nelle zone alte che non a quelli basilari, poiché è facile che il sangue venga in parte aspirato dal polmone controlaterale. In alcuni casi è possibile anche rilevare i segni semeiologici dell'atelettasia di una grossa zona polmonare in seguito all'occlusione del bronco principale; in seguito all'espulsione del coagulo sotto tosse, si ha la scomparsa di questi fenomeni. Esistono anche, per la ricerca del lato da cui proviene l'e., dei punti dolorosi lungo il decorso dei nervi frenici, dato che assai spesso una pleurite diaframmatica consegue ai focolai di aspirazione dal lato affetto. Ad aumentare le difficoltà semeiologiche sta il fatto che, trattandosi sovente di soggetti che vengono per la prima volta all'osservazione del medico, i sintomi delle lesioni preesistenti si sovrappongono a quelli della e., e non è facile discernere gli uni dagli altri. Occorrerà eseguire al più presto un radiogramma, dal quale si trarranno gli elementi utili per la successiva terapia. Talora anche la radiografia può essere muta; ma non per questo bisognerà trascurare il malato, secondando l'ottimismo dei familiari. Si tratta spesso di tbc abortive, che solo in un tempo successivo mostreranno segni evidenti di localizzazione. Anche il decorso delle e. è assai vario: talora essa rappresenta l'unico episodio della malattia tubercolare, altre volte l'e. è quasi periodica. In queste ultime forme non è mai possibile sapere se le e. successive saranno più gravi o no: di solito, dopo il periodo culminante, persiste per circa una settimana l'emissione di sputi ematici più scuri, spesso di coaguli, e questo rientra nella norma; ma in altri casi, proprio alla fine, quando lo sputo è tornato normale, si verifica un nuovo episodio acuto.

Nell'attuale era antibiotica, le conseguenze delle e. tubercolari, nella maggioranza dei casi, non sono gravi e si risolvono senza complicanze. In qualche caso di particolare gravità si può verificare una broncopolmonite da aspirazione, la quale può tramutarsi in una broncopolmonite a focolai confluenti basilar per infezione sopravvenuta; in seguito, a seconda della quantità di materiale batterico, si può avere una broncopolmonite caseosa a prognosi riservata, oppure a distanza di tempo, variabile dai 20 ai 40 giorni, quando il numero dei germi è più modesto, la insorgenza di focolai nodulari che rappresentano una vera complicazione della malattia preesistente e che esigono un trattamento intensivo. Questi focolai sono ben visibili negli esami radiologici successivi; talora è possibile che accanto a questi insorgano, soprattutto nelle zone mediotoraciche, delle ombre miliari-formi (pseudomiliari postemottiche); si può notare anche la riattivazione, con aloni perifocali, delle lesioni preesistenti. In casi rarissimi l'espulsione di sangue è talmente abbondante da indurre una morte rapida o addirittura improvvisa. Si tratta delle cosiddette e. fulminanti, che si possono verificare anche in un momento di relativo benessere dei malati. Il meccanismo della morte, in questi casi, è dovuto ad anemia acuta postemorragica, o a fenomeni di asfissia.

V. anche: TUBERCOLOSI POLMONARE.

Emottisi vere non tubercolari

Come si è detto, numerose sono le e. dovute a malattie non tubercolari.

In primo luogo vengono le *bronchiectasie*. Le comuni bronchiectasie clinicamente primitive, per lo più localiz-

zate alle basi polmonari, raramente danno origine ad evidenti broncorragie, fino a quando non intervenga una vera erosione delle pareti bronchiali. Più frequentemente le e. si osservano nelle forme secche emottiche, nelle forme congenite, nelle bronchiectasie fruste posttubercolari, che prediligono le parti alte del polmone. Così pure le e. sono un sintomo costante delle *bronchioliti bronchiectasiche* di Omodei Zorini (V. BRONCHIETTASIE). Per la diagnosi, vale l'anamnesi che denuncia una bronchite cronica ricorrente, la costante negatività del bacillo di Koch nell'escreato, il reperto ascoltorio fisso e costante di rantolini a pioggia in determinate zone polmonari, e soprattutto la conferma broncografica.

Seguono gli *ascessi polmonari* primitivi o metastatici, sia quelli acuti stafilococcici o a flora mista, a rapida tendenza distruttiva, sia quelli cronicizzanti, o miti, ad evoluzione attenuata dagli antibiotici. I primi possono dare gravi broncorragie che eccezionalmente possono essere mortali per erosione di grossi vasi sanguigni. Negli altri casi le e. sono di scarsa entità, ma ricorrenti, fino a quando il processo infettivo non venga completamente estinto.

L'e. può essere un sintomo premonitore di *cancro polmonari primitivi o secondari*, o sotto forma di vere broncorragie abbondanti, o più spesso di piccole emottie ripetute, miste ad espettorato, talora con l'aspetto tipico di gelatina di lampone. Esse sono particolarmente frequenti nelle caverne cancerogene primitive, mentre in una fase tardiva di cancro-ascesso il sangue viene emesso misto a pus, talora sotto forma di vomiche più o meno fetide. Tra i tumori benigni sono soprattutto gli *adenomi bronchiali* che danno facilmente e., specie in una prima fase cosiddetta pseudotubercolare.

Anche gli *empiemi* interlobari o delle grandi cavità pleuriche, quando si aprono in un bronco, possono provocare e.; ma si tratta di forme relativamente rare.

Espettorati ematici si possono osservare anche in banali *broncopolmoniti di natura influenzale*, specie se in fase epidemica, nelle *polmoniti atipiche da virus*, negli *infiltri polmonari eosinofili* (sindrome di Loeffler), negli *infarti polmonari*.

L'e. è un sintomo relativamente frequente nelle *cisti polmonari da echinococco*; essa acquista un particolare valore diagnostico quando si tratta di bambini. In tali casi la broncorragia proviene o dalla capsula fibroangiomatosa, o in seguito all'apertura delle cisti verso i bronchi, e allora è possibile riscontrare nel liquido espulso i caratteristici uncini.

Anche le *cisti congenite*, le *cisti dermoidi*, gli *emangiomi cistici*, i *pneumotoraci spontanei* da rottura di vescicole o di formazioni bollose polmonari possono dare e.; così, soprattutto gli *aspergillomi* che si sviluppano talvolta in vecchie cavità detese di origine tubercolare o d'altra natura.

Per quanto riguarda i *traumi*, dobbiamo distinguere i *traumatismi acuti* toracopolmonari, le ferite da coltello o da armi da fuoco, che generalmente si accompagnano ad e. e ad emotorace, dalle *lesioni traumatiche tardive* dovute a corpi estranei endobronchiali o a proiettili. A distanza di tempo, attorno al tragitto dei proiettili o al corpo estraneo, si verificano fatti congestizi favoriti da sforzi fisici, che possono dar luogo ad espettorazione ematica. Nella maggioranza di questi casi il fattore traumatico si accompagna ad una reazione infettiva secondaria che dà origine a varici venose, a piccole bronchiectasie o ascessi, i quali favoriscono a loro volta la rottura di vasi sanguigni.

Importanti sono pure le e. da *vizio cardiaco*.

Per lo più sono i pazienti con stenosi mitralica conge-

nita o acquisita che, nel periodo del piccolo scompenso, vanno incontro ad incidenti emoftoici da ipertensione del piccolo circolo o da piccoli infarti polmonari. In questi casi non mancano difficoltà nella diagnosi differenziale con la tubercolosi. Il sangue emesso è di solito scarso, rosso-nerastro, spesso coagulato, mentre sono rare le e. imponenti. Gli ammalati appaiono cianotici, ma spesso migliorano dal lato funzionale dopo la perdita di sangue; inoltre mancano i segni fisici e radiologici di lesioni tubercolari, mentre l'esame del cuore rivelerà l'esistenza del vizio mitralico.

Altra e. di origine cardiaca è quella dovuta allo stato d'ipertensione del circolo polmonare in casi di *arteriosclerosi polmonare diffusa* (malattia di Ayerza e Aryllaga) in cui coesistono alterazioni delle pareti vascolari. Dello stesso tipo sono le e. da *emboli, infarti e trombosi* dell'arteria polmonare e dei suoi rami in conseguenza di lesioni vascolari periferiche, oppure in rapporto a traumi od interventi chirurgici. Particolari caratteristiche presenta l'e. in corso di edema polmonare (v. CUORE, *insufficienza o scompenso cardiaco*).

Anche l'*ipertensione essenziale del grande circolo da rene grinzoso* e la *iperglobulia ipertonica* possono determinare talora l'e. Così pure può essere causa di e. fulminante l'*aneurisma dell'aorta*, quando la sacca si rompa in un bronco di cui ha eroso la parete. E. frequenti si hanno nella *broncospirochetosi emorragica del Castellani*. In taluni casi, infine, la causa dell'e. potrà essere *discrasica*, o dovuta a *malattie emorragiche sistemiche*.

Terapia

Prescindendo dalla terapia causale, per la quale si rinvia alle singole affezioni, limiteremo l'esposizione ad alcune norme terapeutiche di ordine generale con particolare riferimento alle e. tubercolari.

Il riposo del malato ha un'importanza preminente; esso deve essere assoluto, a letto, in posizione semiseduta, per diminuire la tendenza all'ipostasi polmonare. L'applicazione di una vescica di ghiaccio sul torace ha una dubbia azione sul focolaio emorragico, ma può essere consigliata per la sua influenza psicologica e in quanto contribuisce a far rispettare l'immobilità. L'alimentazione deve essere fredda o appena tiepida e tale da ridurre la necessità di masticazione (latte, uova, gelatina di carne, flan di carne, creme di verdura, gelati, frullati di frutta, etc.). La tosse va calmata usando la morfina o la codeina e i loro derivati, senza però giungere ad abolire completamente lo stimolo all'espettorazione, allo scopo di evitare il ristagno di sangue nelle vie bronchiali e le conseguenti disseminazioni broncogene postemoftoiche.

La terapia medicamentosa delle e. di origine infettiva è quella stessa fondamentale antibiotica, la quale, portando a guarigione i focolai e le caverne polmonari o impedendone la formazione, esercita anche un'azione emostatica preventiva e curativa. La terapia sintomatica è basata sull'uso di sostanze favorevoli la cessazione del fenomeno emorragico e la coagulazione del sangue.

È assai diffusa la somministrazione di sostanze ad azione tromboplastica di origine cellulare e tessutale; sono molto usati il Coaguleno®, lo Zimema®, la Trombocitina® per via intramuscolare, le vitamine antiemorragiche C e K e il cloruro di calcio per via endovenosa. Così, sono anche indicati i preparati coagulanti a base di veleno dell'ofide *Bothrops* (Botropase®), gli estrogeni (Premarin®), etc.

Nelle e. gravi o recidivanti sono efficaci e talora risolutive le trasfusioni di sangue o di plasma, che agiscono favorendo la normalizzazione del processo di coagulazione e correggendo l'oligoemia.

Se, nonostante l'impiego dei suddetti provvedimenti, l'e. non si arresta, ed è riconoscibile la sorgente unilaterale dell'emorragia, può essere necessario ricorrere in rarissimi casi al pneumotorace artificiale emostatico.

Ma l'intervento risolutivo — quando sia indicato in casi di tbc, di tumori, di bronchiectasie, di corpi estranei, di cisti, etc. — è costituito dalla exeresi polmonare parziale o totale, che asporta definitivamente il focolaio emorragico. Eccezionalmente si può anche ricorrere alla legatura di vasi polmonari.

Nei soggetti tubercolosi, il trattamento chemioantibiotico va modificato in occasione di episodi emoftoici.

In linea di massima, si può affermare che la streptomina esercita un'attività tromboplastica, e quindi non va interrotta in queste contingenze; mentre invece il PAS, la cicloserina e la pirazinamide producono alterazioni di vari indici biochimici che interessano la coagulazione e inducono fenomeni di carenza di vitamine C e K e quindi vanno sospese. Anche l'isoniazide è stata accusata di favorire l'e., ma l'esperienza vastissima di tutto il mondo ha dimostrato come tale preoccupazione sia infondata, per cui il suo uso può essere mantenuto in corso di e. Lo stesso può dirsi per i farmaci antitubercolari proposti più di recente, come l'etambutolo e la rifampicina. Anche la terapia corticosteroidica, purché a dosi basse, non è rigorosamente controindicata in fase emoftoica, giacché non ha dimostrato alcuna influenza dannosa al riguardo.

Bibliografia

- Daddi G., Panà C., *Recettività e resistenza nella tbc polmonare*, 1947, Vallecchi, Firenze.
 Monaldi V. et al., *La tubercolosi*, IV, 1965, Pensiero Scientifico, Roma.
 Morelli E., Daddi G., *Trattato di fisiologia*, II, 1961, Vallardi, Milano.
 Omodei Zorini A., *Lezioni di fisiologia*, 1963, Idelson, Napoli.
 Omodei Zorini A., Mariani B. et al., *Terapia e profilassi della tubercolosi polmonare*, 1971, Minerva Medica, Torino.

ATTILIO OMODEI ZORINI

EMOZIONE

F. *émotion*. - I. *emotion*. - T. *Gemütsbewegung*; *Aufregung*; *Affekt*. - S. *emocion*.

SOMMARIO

Definizione (col. 1560). - Terminologia (col. 1560). - Delimitazione e suddivisioni (col. 1561). - Fenomenologia generale (col. 1562): *Fenomenologia soggettiva*. - *Fenomenologia obiettiva*. - *Fenomenologia speciale* (col. 1566): *Tristezza*. - *Giola*. - *Collera*. - *Paura*. - *Teorie generali* (col. 1570): *Teoria periferica*. - *Teoria intellettualistica*. - *Teorie miste o di transizione*. *Teorie biologiche*. - *Neuropsicologia* (col. 1572).

Definizione

S'intende per emozione un sentimento intenso, ma transitorio, cui si associano, in genere, evidenti manifestazioni somatiche.

Questa definizione puramente descrittiva, che corrisponde anche al significato di e. nel linguaggio corrente, è accettata dalla maggioranza degli psicologi e psicopatologi, che adoperano il termine in senso stretto, distinguendolo da quello più comprensivo di *sentimento* (Dumas, De Sanctis, Wundt, Jaspers, Bostroem, Gruhle, etc.). Da un punto di vista generale e anche secondo la definizione adottata in quest'opera, l'e. rientra nel più vasto concetto di « *affettività* » (v.).

Terminologia

In psicologia il termine è stato sempre usato con significati assai differenti: Ribot, ad es., chiama e. quello

che James descrive come istinto. Inoltre, come rilevano anche Gemelli e Zunini, «si parla in modo confuso ed equivoco di sentimenti e di e.».

Come sarà illustrato in seguito, le e. sono state variamente suddivise e denominate, per cui la definizione proposta è più o meno soddisfacente secondo il tipo di e. considerato: così, ad es., nelle «e. delicate» le manifestazioni somatiche (o «reazioni fisiologiche» connesse all'e.) sono assenti o poco appariscenti.

Di regola le e. sono provocate da stimoli esterni («e. con oggetto») in situazioni soggettivamente importanti, ma i fattori esterni possono mancare nelle e. «senza oggetto» (ad es. e. suscitata da un ricordo); stati emotivi che insorgono senza motivi coscienti hanno di regola significato abnorme, come, ad es., nella crisi di ansia acuta (v. ANSIA E ANGOSCIA).

In psicopatologia il termine assume spesso il significato più ristretto di reazione emotiva a stimoli (psichici) provenienti dall'esterno come, ad es., nello *stupore emotivo* (*Emotionsstupor*, *psychogene Emotionshemmungssyndrome* degli AA. tedeschi) e designa sindromi che rientrano nel concetto delle reazioni psicogene (v. PSICOGENE REAZIONI).

Delimitazione e suddivisioni

Le divergenze terminologiche rispecchiano le difficoltà che si incontrano nel tentativo di caratterizzare l'e. nell'ambito della sfera affettivo-istintiva. Gli indirizzi generali seguiti dai vari AA. (fenomenologia soggettiva, behaviorismo, etc.) hanno portato all'adozione di criteri differenti nella delimitazione.

Dumas distingue gli *chocs émotionnels* col carattere generico di *sorpresa*, che precedono l'e. propriamente detta, dalle *émotions qualifiées* considerate come un insieme di manifestazioni psicosomatiche con autonomia almeno relativa. Queste ultime vengono nettamente separate dagli *istinti* in quanto *statiche*: non comprendono, cioè, nessuna *direzione d'azione* (fuga, aggressione, etc.).

James, McDougall e altri tendono, invece, a far rientrare l'e. nell'*istinto*, di cui rappresenterebbe il lato affettivo. Alcuni rinunciano a distinzioni precise (von Wyss), altri fanno rientrare tipiche e., come gioia e tristezza motivate, in una particolare categoria di sentimenti (sentimenti psichici: *seelische Gefühle*, secondo M. Scheler). Inoltre, quegli studiosi che hanno tentato di caratterizzare le e. secondo un criterio teleologico, sono giunti a conclusioni diametralmente opposte: Canuon, ad es., si è sforzato di dimostrare l'*utilità* delle reazioni emotive, mentre, per Larguer des Bancels, Claparède, Gemelli e Zunini, etc., sono «*stati affettivi dei quali si può dire che l'esplosione nervosa, il modo delle reazioni, il grado di queste reazioni li rendono inadatti e perciò inutili o almeno meno utili ai fini della correzione e della regolazione dell'azione*» (Gemelli-Zunini). Da questo punto di vista l'e. corrisponde ad un *fenomeno di inadattamento* e il termine viene riservato soprattutto alle e. intense (paura, collera).

Si può affermare genericamente che «*ad ogni sentimento corrisponde un'e. che ne è l'esagerazione*» (Gemelli-Zunini) e la suddivisione tra le varie e. dovrebbe corrispondere a quella dei sentimenti. In realtà il termine *sentimento* viene usato da alcuni in senso così lato (sentimento del *déjà-vu*, sentimento di incompletezza, etc.) che la suddetta regola non è sempre applicabile. Infatti ai numerosissimi *sentimenti* distinti dagli psicologi corrisponde una gamma molto meno estesa di e.

Ribot distingue 5 e. *primitive* con colorito specifico (un *état complexe, fermé, impénétrable, indépendant*): paura, collera, e. egoista, e. sessuale, *émotion tendre*, mentre esclude la tristezza e la gioia perché avrebbero carattere troppo generico. Vari altri AA. (Hallion, Darwin, Lange, etc.) distinguono anzitutto le e. con eccita-

mento (e. steniche, secondo Kant), come la collera, da quelle con depressione (e. asteniche, secondo Kant) come la tristezza e la paura. Wundt, pur accettando sostanzialmente questa distinzione, rileva esplicitamente che assai di rado una e. (*Affekt*) mantiene uno dei due caratteri durante tutto il decorso: specie se molto intensa, è sempre di tipo *astenico* all'inizio, poi diventa *stenica* (ad es., collera); alcune e. mantengono un carattere *astenico* durante tutto il decorso (ad es., la paura). Queste distinzioni vengono stabilite soprattutto in base a caratteristiche dell'innervazione e del tono muscolare (cfr. Wundt). La classificazione di Sergi (1894), basata sullo stesso criterio di contrapporre e. *depressive* ad e. *esaltative*, è più differenziata e distingue, per ognuna delle due suddette forme, due *specie* (e. di inerzia, e. d'impotenza) e due *varietà* (transitoria e duratura), ma comprende stati affettivi come l'orgoglio e l'umiltà, che, in genere, non vengono considerati e. propriamente dette.

Dumas distingue 4 e. principali: tristezza, gioia, paura, collera, ognuna delle quali può presentarsi nella forma *attiva* o *passiva* (v. sotto).

Morgan e Stellar, seguendo criteri di tipo behavioristico, distinguono 3 categorie fondamentali di risposte emotive: rabbia (*rage or anger*); paura (*fear or withdrawal*); piacere (*pleasure or friendliness*).

Fenomenologia generale

Ogni e. presenta (indipendentemente dal suo colorito specifico e dalla sua qualità) caratteristiche comuni: si tratta di una manifestazione psicosomatica complessa che può essere studiata da vari punti di vista. Nell'ambito della psicologia descrittiva, o fenomenologica in senso lato, l'e. può essere considerata, sia dal punto di vista soggettivo (introspezione; indagine fenomenologica, secondo Jaspers), che da quello obiettivo (reazioni somatiche concomitanti, comportamento, etc.).

Fenomenologia soggettiva

Non si differenzia, ovviamente, in modo sostanziale dal *sentimento* (v. AFFETTIVITÀ; SENTIMENTI), ma uno specifico carattere di intensità fa sì che ogni e. si presenti come un sentimento intensamente vissuto: il soggetto si sente «preda», viene «sopraffatto» da uno stato di coscienza povero di contenuti percettivi e ideativi (restringimento emotivo della coscienza) e, a un grado massimo (che confina con la patologia), non avverte più le qualità intrinseche dell'e. (il soggetto riferisce che si sente «come paralizzato... svuotato; come se fosse morto» oppure «accecato» dall'e.; v. PSICOGENE REAZIONI). Spesso vengono riferite anche sensazioni, sempre ricche di colorito affettivo, localizzate nel corpo, come «stringimento», «oppressione», oppure «leggerezza», «forza», etc. (*Leibgefühle* degli AA. tedeschi).

I rapporti tra rappresentazioni ■ idee (o più genericamente: gnoseopsiche) e stato emotivo (o timopsiche in senso più lato) hanno dato lo spunto a polemiche che rientrano nell'ambito delle teorie generali dell'e. (v. sotto).

Ricordiamo solo brevemente che, mentre da un lato si sostiene che sono i *sentimenti forti* a modificare il corso delle rappresentazioni, dall'altro si ammette l'origine delle e. dal corso delle associazioni. Secondo Wundt ognuna di queste concezioni contiene una parte di verità, in quanto gli *Affekte* sono costituiti «in parte dall'influenza dei sentimenti sul corso delle rappresentazioni ■ in parte dalla ripercussione di questo corso sul sentimento».

Anche l'importanza delle sensazioni o sentimenti somatici nella genesi dello stato emotivo rientra nell'ambito delle teorie generali.

Fenomenologia obiettiva

Comprende tutte le manifestazioni somatiche considerate sia come semplici concomitanti (*somatopsicologia*, secondo Jaspers), sia nel loro significato di *espressione* (*Ausdruckspsychologie* degli AA. tedeschi), o in senso più lato di *comportamento* (*behavior* degli AA. americani).

La *somatopsicologia dell'e.* (o *psicofisiologia*, secondo alcuni) è caratterizzata tanto dalla ricchezza delle manifestazioni obiettivabili, quanto dall'*aspecificità* delle medesime: Hallion, ad es., rileva la *banalità* della maggioranza delle reazioni emotive, dal punto di vista delle loro ripercussioni somatiche.

Rileviamo, però, che di quest'ultimo problema sono state proposte soluzioni assai differenti: le divergenze dipendono da differenze terminologiche e concettuali nella definizione dell'e., e da difficoltà tecniche nel rilievo dei dati (l'applicazione dei vari apparecchi di misura per la pressione, polso, etc., è difficile o impossibile in un individuo che sia, ad es., preda della collera) e nella provocazione sperimentale di e. *genuine* (cfr. la polemica Lehmann-Dumas).

I fenomeni somatici più evidenti e più studiati interessano l'apparato cardiovascolare e la respirazione, ma ogni e., specie se intensa, si ripercuote, attraverso il sistema neurovegetativo, in tutto l'organismo provocando una serie di complesse manifestazioni (secretorie, muscolari, etc.).

È da premettere, in proposito, che, per una buona comprensione della psicofisiologia dell'e., sono indispensabili cognizioni generali tanto dell'anatomia e fisiologia del neurovegetativo (v. NEUROVEGETATIVO SISTEMA), quanto di fisiologia generale delle varie funzioni che subiscono modificazioni sotto l'influenza di e.

Riferiremo schematicamente il comportamento delle singole funzioni e descriveremo in seguito alcuni quadri vegetativo-emotivi caratteristici. È da tener presente che in questa sede sarà esposta solamente l'influenza di fenomeni psichici sul soma, ma che anche affezioni organiche (*angina pectoris*, dispnea, etc.) possono provocare, più di altre, stati emotivi, specie a colorito ansioso.

a) *Apparato cardiovascolare*. - Tanto l'esperienza quotidiana, quanto i dati dei vari sperimentatori, confermano le strette correlazioni di questo apparato con gli stati emotivi. Genericamente possiamo dire che l'episodio emotivo modifica il lavoro del cuore e vi introduce condizioni speciali a cui corrispondono modificazioni circolatorie (Woodworth, 1949).

Notevoli sono le divergenze tra gli sperimentatori che, in genere, hanno studiato il comportamento del polso (frequenza-ampiezza), della pressione arteriosa, della distribuzione o afflusso del sangue (in genere con la pletismografia che permette di misurare variazioni di volume di segmenti del corpo). Lehman e Kirschner hanno trovato nella paura un aumento iniziale della frequenza del polso seguito da una diminuzione; ma Shepard ha riscontrato, invece, una diminuzione iniziale; la pressione arteriosa aumenta, in genere, in tutti gli stati di eccitazione o di tensione emotiva conseguente a vari stimoli piacevoli o spiacevoli, ma se lo stimolo è molto intenso (ad es., nello spavento) si può avere un collasso vasomotorio (Knauer e Billigheimer) con diminuzione notevole della pressione arteriosa diastolica. Per un'esposizione più completa e per più ampi riferimenti bibliografici si rimanda ai lavori di Buscaino, Kupperts e Woodworth.

Il comportamento della *circolazione cerebrale* è stato oggetto di numerosi studi che hanno portato a conclusioni contrastanti, tanto nel rilievo dei dati che nella

loro interpretazione (esperienze di Mosso, Weber, Woodworth).

In seguito, una lunga serie di ricerche (Berger, Weber, Mosso, Bickel, Burckhardt, Brodmann, etc.), eseguite con tecniche varie (pletismografia cerebrale in soggetti con *finestra cranica*, esperimenti in animali curarizzati per evitare movimenti muscolari fonte di errori, etc.), pur senza portare ad un'unanimità di conclusioni, ha stabilito concordemente l'autonomia, almeno relativa, dell'irrorazione cerebrale, che deve essere considerata fenomeno *attivo* (sotto dipendenza di particolari centri vasomotori) e non *passivo* (cioè legato alle variazioni della circolazione generale) come sosteneva inizialmente Mosso.

Per quanto riguarda l'influenza delle e., la maggioranza degli esperimenti rivela un aumento del volume e del polso cerebrale nella gioia e nella collera, una diminuzione invece in alcuni stimoli spiacevoli, come nel dolore (Berger).

b) *Apparato respiratorio*. - Un'altra tipica correlazione è quella tra e. e respiro: si concorda genericamente nel rilevare che gli stati emotivi producono un aumento della profondità e della frequenza degli atti respiratori, mentre lo shock provoca un'inibizione transitoria.

Anche in questo campo vi sono varie divergenze tra gli sperimentatori, nella tecnica di provocazione dello stato emotivo, nella registrazione della risposta, nell'interpretazione, infine, dei dati e nella classificazione dell'e. provocata. Per dare un'idea di questa complessità rileveremo che, solamente nell'analisi del pneumogramma, sono stati valutati e interpretati diversamente i più svariati elementi (sinuosità delle linee di inspirazione ed espirazione, ordinata media della respirazione, rapporto tra inspirazione ed espirazione, etc.). Störing e Sikorsky hanno studiato in modo particolare il rapporto I/E (durata inspirazione: durata espirazione). Woodworth propone di valutare la *frazione di I* (durata inspirazione: durata totale). La frazione I/E è in genere aumentata negli stati di tensione emotiva e negli shock emotivi.

Benussi (1914), nelle sue note esperienze sulle modificazioni del respiro nella menzogna, trova un aumento della frazione di I subito dopo che il soggetto abbia detto una bugia, e ritiene che un'analisi accurata del pneumogramma rilevi la menzogna con certezza quasi assoluta. Esperienze di controllo (Burt, 1921) hanno dato però risultati contrastanti.

c) *Biochimismo*. - Le ricerche sulle modificazioni umorali, sul metabolismo generale, etc., negli stati emotivi sono relativamente poco numerose (cfr. Buscaino, Dumas, Morgan e Stellar).

Cannon e coll. hanno studiato sull'animale specialmente la funzionalità delle surrenali e del fegato nella collera, paura e dolore mettendo in evidenza l'iperadrenalinemia e l'iperglicemia emotiva. Buscaino è giunto ad analoghe constatazioni. Pieron e Derrien hanno messo in evidenza che l'iperglicemia è molto più spiccata nella paura. Anche in esperimenti su studenti che avevano sostenuto esami difficili è stata messa in evidenza frequentemente una glicosuria transitoria (cfr. Buscaino).

In questo campo correlazioni complesse, e non ancora chiarite, tra sistema endocrino, neurovegetativo e metabolismo generale sono particolarmente evidenti: così, ad es., l'iperadrenalinemia può provocare un aumento della funzionalità tiroidea che, a sua volta, si risolve in un aumento dei processi ossidativi cellulari (Morgan e Stellar).

La *sindrome di adattamento generale* di Selye (v. ADATTAMENTO, SINDROME GENERALE DI) rientra anche nel vasto quadro delle reazioni neuroendocrine dell'organismo

sottoposto a stimoli nocivi (*stress* degli AA. di lingua inglese) che possono essere anche emotivi.

d) *Apparati e funzioni varie.* - Una lunga serie di osservazioni si riferisce ad alterazioni (talora anche a quadri patologici) di varie funzioni o apparati provocate da emozioni.

È da rilevare che non pochi casi si riferiscono ad effetti statisticamente anormali in seguito ad e. intense (in genere di paura), ad es.: il cosiddetto *Basedow da spavento* o *Schreckbasedow* degli AA. tedeschi, e non rientrano in questa trattazione. Inoltre, i moderni AA. nordamericani usano in genere il termine e. con significato assai vasto nell'ambito della cosiddetta *medicina psicosomatica* e si riferiscono anche a sindromi morbose (ulcera gastrica, asma bronchiale, etc.) la cui origine *emotiva* non risulta concordemente dimostrata (Dunbar).

Tra gli apparati o funzioni che (oltre a quelli già riferiti) risentono con frequenza l'influenza delle e., riferiremo brevemente sul comportamento di secrezioni esocrine e sull'apparato gastrointestinale. (Per un'esposizione più completa e bibl., cfr. *Buscaino e Jahrreis*).

La *sudorazione* è spesso aumentata nell'ira e nella paura e variazioni minime dell'attività delle ghiandole sudoripare si ricollegano al riflesso psicogalvanico. La *salivazione* aumenta, talora, per stimoli piacevoli o nella rabbia, diminuisce invece nella paura e nella tristezza. La *lacrimazione*, aumentata notevolmente nel pianto, ha anche significato *espressivo* di tristezza, ma può anche avverarsi, in misura più ridotta, nella gioia e nell'ira. La *secrezione gastrica* aumenta in genere per e. piacevoli, diminuisce nella paura e nella collera. La *motricità gastrointestinale* è influenzata variamente: rilasciamento dello sfintere anale, specie nello spavento; diminuzione della peristalsi e stato spastico delle pareti, specie nello spavento e nella rabbia.

L'influenza delle e. su queste varie funzioni è stata anche studiata mediante l'ipnosi (v.) con la suggestione di stati o situazioni emotive.

e) *Riflesso psicogalvanico.* - Il riflesso psicogalvanico negli stati emotivi è stato oggetto di numerosi lavori sin dai primi esperimenti. Féré (1888) e Veraguth (1906-1909) avevano rilevato concordemente un aumento delle oscillazioni del galvanometro nelle e. steniche e nell'e.-shock, in seguito confermato da vari sperimentatori (Woodworth).

Studi più particolareggiati ed eseguiti con varie tecniche per la provocazione di stati emotivi (visioni di film, audizioni di musiche, test di associazione, etc.) nell'intento di stabilire correlazioni tra tipo di riflesso ed e. qualificata, hanno dato risultati divergenti: alcuni AA. hanno voluto vederci anche un *indice di complessi* (Peterson e Jung, 1907; James e Wechsler, 1928), mentre altri (Landis e Hunt, 1935) reputano che il comportamento del riflesso sia piuttosto in relazione alla *tensione emotiva* o alla sorpresa; altri ancora (Aveling, 1926) ritengono che sia piuttosto indice del grado di volizione e di attenzione conativa. Secondo Woodworth, infine, un'influenza sicura è esercitata anzitutto dall'e.-shock e dall'aspettativa ansiosa; in secondo luogo da e. steniche, come la gioia.

L'elettroencefalografia (v.) degli stati emotivi è stata oggetto di ricerche relativamente poco numerose, anche a causa delle difficoltà tecniche di registrazione, e i risultati sono discordanti (v. sotto: *neuropsicologia*).

f) *Sindromi vegetativo-emotive.* - Alcuni AA., anziché dedicarsi alla ricerca delle modificazioni delle singole funzioni nelle varie e., ricerca che, come abbiamo visto, fornisce dati tutt'altro che concordanti, hanno tentato di delimitare sindromi neurovegetative caratteristiche di

stati emotivi intensi ed elementari. Queste sindromi avrebbero un'autonomia almeno relativa ed hanno rappresentato anche lo spunto di teorie generali sul meccanismo dell'e. e sulla sua *localizzazione* anatomofunzionale (v. sotto). Cannon e coll. hanno descritto nelle e. intense una *reazione di emergenza* (*emergency reaction*) con un quadro di *simpaticotonia* prevalente: tachicardia, aumento della pressione arteriosa, aumento degli scambi respiratori, contrazione della milza. Anche la diminuzione della stancabilità dei muscoli striati e l'aumentata eccitabilità del sistema nervoso centrale sarebbero dovute alla simpaticotonia. Alla sindrome viene anche dato un significato teleologico: si tratterebbe, in sostanza, di un aumento di produzione di energia nell'intento di aumentare le prestazioni dell'organismo in situazioni di bisogno e di pericolo. Hess, che distingue funzionalmente il neurovegetativo in ergotropo-simpatico e trofotropo-parasimpatico, attribuisce al primo la prevalenza nelle e. intense con reazioni di difesa-offesa. Specie in base ai risultati sull'animale di stimolazioni ipotalamiche con microelettrodi (v. sotto: *neuropsicologia*) vengono descritti vari tipi di manifestazioni neurovegetative e di comportamento emotivo.

La *zona ergotropa* o *dinamogena* è messa in rapporto con effetti simpaticotonici sulla motricità delle pupille, la pressione arteriosa, la frequenza del cuore e del respiro, la salivazione, i riflessi pilomotori. L'animale assume un atteggiamento di attacco-difesa, spesso con aggressione bene orientata ed adeguata.

La *zona trofotropa* è in rapporto con particolari *automatismi* che vengono interpretati come funzioni di difesa e mantenimento vegetativo: starnuti, conati di vomito, movimenti di leccamento e masticazione, etc.

Fenomenologia speciale

In questa sede tratteremo solo delle e. intese in senso stretto, e cioè delle reazioni *normali* di un soggetto *normale* ad avvenimenti che presentano per lui un particolare significato affettivo (*Erlebnis*, secondo il termine tedesco, mal traducibile in italiano). Sotto questo aspetto la reazione emotiva è *motivata*; in altre parole appare *comprensibile* sotto ogni aspetto ad un osservatore, sia nella sua insorgenza e decorso che nel suo colorito specifico. Le e. motivate, ma quantitativamente differenti per intensità e durata, saranno trattate nelle reazioni psicogene (v. *PSICOGENE REAZIONI*).

Gli stati affettivi immotivati (o endogeni) saranno descritti nell'ambito della psicosi maniaco-depressiva (v. *MANIACODEPRESSIVA PSICOSI*), dell'ansia (v. *ANSIA E ANGOSCIA*), oppure di alcuni tipi di personalità psicopatiche (v.).

Nella distinzione e denominazione delle varie e., in cui l'accordo, come abbiamo visto, è tutt'altro che unanime, seguiremo Dumas che considera 4 e. fondamentali: tristezza, gioia, collera, paura.

Rileviamo subito che le forme *passiva* e *attiva* che Dumas distingue in ogni singola e. sono talora delimitate secondo un criterio discutibile: quello, cioè, di considerare quadri patologici e clinici come varianti solamente quantitative rispetto a stati emotivi normali, mentre l'indagine psicopatologica moderna vi ha individuato anche differenze qualitative (cfr. Schneider; v. anche: *AFFETTIVITÀ*). Questa critica si rivolge in particolare alla forma passiva della tristezza e alla forma attiva della gioia, secondo Dumas, le cui caratteristiche vengono delineate in base all'osservazione di quadri depressivi o di eccitamento endogeno che non verranno descritti in questa sede (v. *MANIACODEPRESSIVA PSICOSI*), solo superficialmente ravvicinabili alle e. normali di tristezza e di gioia.

Tristezza

La tristezza, nel suo significato tipico di *e.*, segue ad un avvenimento o ad una situazione penosa o dolorosa che si verifica a causa della perdita di qualcosa che si sia amato o stimato. Se l'avvenimento ha un particolare valore affettivo per il soggetto, ■ se questi lo subisce o ne viene informato bruscamente, l'*e.* qualificata viene preceduta da una *e.-shock* aspecifica (Dumas). L'intensità dello stato emotivo raggiunge presto il suo acme e di rado lo mantiene a lungo tendendo in seguito a scemare gradualmente. Le modalità di questo decorso sono in rapporto con le caratteristiche intrinseche dell'avvenimento causale (gravità, irrimediabilità o meno della situazione che si è venuta a creare, etc.).

Sono anzitutto le caratteristiche del decorso che permettono di differenziare (senza possibilità di stabilire limiti netti) la tristezza *normale* dalle reazioni depressive psicogene nelle quali tuttavia coesiste anche una differente sfumatura qualitativa dello stato emotivo.

Il particolare colorito affettivo che permette di raggruppare sotto il nome di *tristezza* stati emotivi le cui manifestazioni esterne possono essere alquanto diverse è, come ogni sentimento, difficilmente definibile se non con sinonimi o perifrasi: un soggetto in preda a tristezza ci dirà che si sente «depresso», «avvilito», «melanconico», «scoraggiato», etc., e ciò con varie sfumature o ricchezza di particolari che corrispondono, tanto all'intensità e alla forma della tristezza di cui soffre (v. sotto), quanto alla differenziazione della sua vita affettiva ■ alle sue possibilità di introspezione. In sostanza la tristezza è un sentimento spiacevole, penoso, che si accompagna spesso ad un senso di inibizione di tutta l'attività psicofisica, ad un sentimento di rassegnazione e di scoraggiamento.

Le manifestazioni somatiche, specie nel loro significato espressivo, variano, non solo e non tanto in rapporto all'intensità di questa *e.*, quanto in relazione a fattori individuali, sia biologici (età, razza, etc.) che psicologici (tipo di personalità). Possiamo dire genericamente che, quanto più la personalità del soggetto è *immatura* (bambino, primitivo, etc.), tanto più sono evidenti e clamorose le manifestazioni esterne della tristezza, senza che ciò possa rappresentare un criterio valido di misura della sua intensità.

La *tristezza attiva*, secondo la terminologia del Dumas, corrisponde a un quadro particolarmente ricco di manifestazioni espressive e si osserva soprattutto in soggetti *immaturi*: nella sua forma più intensa pianti e singhiozzi si alternano a crisi (in cui il soggetto si torce le mani, si abbandona sul letto, etc.), ad invocazioni o lamenti; talora (secondo le caratteristiche dell'avvenimento causale) si frammischiano esclamazioni di protesta, di autoaccusa, di propositi suicidi (di rado messi in atto). L'ideazione è povera: i suoi temi si riferiscono (e si ripetono talora in forma monotona ■ quasi stereotipata), tanto all'avvenimento, quanto al futuro immediato in cui la vita appare priva di significato («che farò adesso... nulla mi interessa più... è inutile vivere...», etc.).

La *tristezza passiva*, nella descrizione del Dumas, viene delineata in base all'osservazione di malati di mente affetti da stato depressivo endogeno.

Come abbiamo già rilevato, è discutibile se il quadro della tristezza passiva quale si può osservare dopo avvenimenti dolorosi sia identificabile con quello della depressione endogena. Alcuni psichiatri lo negano decisamente (K. Schneider, von Wyss), pur senza escludere che, in qualche caso, la tristezza (intesa come *e.* motivata che interessa uno *strato superiore dell'affettività*) possa mutarsi in un'alterazione dei *sentimenti vitali* come nella depressione endogena.

La forma passiva si distingue dalla prima per il netto prevalere dell'inibizione, del rallentamento psichico e motorio: il soggetto stesso si apparta, si «chiude nel dolore», abbandona ogni attività che non sia indispensabile; in alcuni casi vi è alterazione dei sentimenti somatici (senso di peso, di oppressione, di stanchezza). L'atteggiamento del corpo e la mimica riflettono uno stato di ipotonia muscolare generalizzato: la testa è spesso abbassata, le spalle rilasciate, la deambulazione rallentata e anche la maschera facciale è cadente.

Anche varie funzioni corporee possono essere inibite o disturbate (anoressia, stipsi, sonno irrequieto o invece pesantissimo), sebbene con minor frequenza e intensità che nella depressione endogena.

Mentre alcuni psicologi (ad es. Lange) hanno descritto soprattutto la forma passiva, altri (James, Darwin) separano le due forme, come il Dumas, rilevando esplicitamente il frequente passaggio dall'una all'altra: in genere, dopo la fase *attiva* si passa a quella *passiva*, più durevole, ma che può essere interrotta da brusche riacutizzazioni.

Gioia

Per alcuni psicologi (Ribot, Lange) la gioia, sia nel suo meccanismo che nelle sue manifestazioni psichiche e somatiche, rappresenta semplicemente l'antitesi della tristezza. Dumas oppone più specificatamente la gioia *attiva* alla tristezza *passiva*: in realtà queste due varietà sono quelle che vengono in genere descritte senza attributo alcuno dagli psicologi.

Anche in questa sede rileveremo che le caratteristiche di insorgenza e di decorso sono sostanzialmente analoghe a quelle della tristezza, tranne, ovviamente, il significato dell'avvenimento causale: quest'ultimo, che nella tristezza rappresentava genericamente una *perdita*, ha invece valore generale di *arricchimento* della personalità. Intensità e durata sono in genere minori che nella tristezza, né si osserva il passaggio graduale in una sindrome con il significato della reazione psicogena.

La gioia viene vissuta genericamente come un sentimento piacevole a cui si associa, in genere, un senso di maggiore attività ed efficienza psichica e somatica. Anche i sentimenti somatici (la cenestesi intesa in senso lato) sono esaltati piacevolmente: alla gioia che viene «sentita dappertutto» (Dumas) partecipa anche il corpo (sensazioni di leggerezza, di forza, di energia, etc.). L'ideazione è rapida, in genere ricca di temi improntati all'ottimismo.

Obiettivamente questo carattere *stenico* si rivela anche nelle manifestazioni somatiche, in particolare in quelle espressive: il tronco è eretto, la testa viene tenuta alta, i gesti sono in genere rapidi ed energici, la maschera facciale è mobile con l'occhio vivace ed espressivo. Anche le prestazioni psicofisiche obiettivamente misurabili (curve di lavoro, percentuale di errori) sono in genere migliorate quando lo stato emotivo non è troppo intenso.

Collera

Insorge in seguito ad un'offesa, o, più genericamente, ad una «ingiustizia» (reale o ritenuta tale) alla quale il soggetto si ribella in quanto ritiene, più o meno coscientemente, di poter reagire con il sopraffare, o per lo meno aggredire, l'offensore. Il suo decorso è più rapido e le sue manifestazioni esterne sono, in genere, più violente di quanto avviene per varie altre *e.* Un'altra caratteristica abbastanza specifica è data dal fatto che lo stato emotivo cessa talora bruscamente appena abbia avuto la possibilità di «scaricarsi» in un'azione ■ significato «aggressivo». Anche in questa *e.* si sono però volute distinguere una forma attiva e una passiva con comportamento diverso (v. sotto).

Si è tentato di caratterizzare la collera definendola sostanzialmente « un'impulsione cosciente che spinge ad infliggere una sofferenza e a trarne un godimento positivo » (Bain), definizione criticata da Ribot e, in parte, da Dumas.

La collera corrisponde sempre ad uno stato emotivo intenso con sfumature molto meno marcate di altre e, come, ad es., la tristezza.

In genere l'analisi introspettiva e l'interrogatorio sono difficili o impossibili. I vari studiosi hanno insistito sull'*atassia mentale* e la povertà dell'ideazione e si limitano per lo più a descrivere il comportamento (urla, bestemmie, distruzione di oggetti, aggressione contro le persone) e la mimica (viso congesto, occhi iniettati di sangue, etc.). Il Dumas soprattutto insiste (in base alla sua definizione generale dell'e.) nel tener separato il *comportamento aggressivo* dalla *collera* propriamente detta: il primo sarebbe una conseguenza frequente, ma non costante, della collera (come la fuga non è necessariamente legata alla paura, che può manifestarsi anche in forma passiva: soggetto con inibizione motoria quasi completa, in cui solo la mimica esprime la collera). Anche altri studiosi distinguono, analogamente al Dumas, due forme di collera: Fr. Franck descrive la collera rossa (colorazione intensa del viso, iniezione congiuntivale, calore della pelle, tachicardia e tachipnea) e quella bianca (pallore, raffreddamento della pelle, bradicardia con tendenza sincopale).

Le indagini somatopsicologiche sono ovviamente impossibili o difficili. Nei tracciati presi dal Dumas, durante crisi di collera rossa, in psicopatici, si rilevano tachicardia (120-150), tachipnea (35-50), ipertensione (240-260).

Se nell'uomo gli studi sulla collera sono relativamente assai meno frequenti che quelli di altre e., a causa della relativa rarità di questa e., e delle difficoltà di provocazione e di registrazione sperimentale, nell'animale sono, invece, assai frequenti. Per Ribot la collera, nell'animale, sarebbe identificabile con l'aggressione reale, legata esclusivamente ad istinti (nutrizione, lotta per la vita) incoscienti, ciechi e rivolti verso la distruzione. Negli animali superiori (ad es., il cane) si manifesterebbe sotto la *forma affettiva* o dell'*aggressione simulata* ravvicinabile a quella dell'uomo.

Vari studi sperimentali sull'animale hanno permesso di descrivere un comportamento assai caratteristico e simile alla collera (*sham rage*).

Paura

Per le sue caratteristiche di insorgenza e di decorso, per l'evidenza e variabilità dei fenomeni somatici, nonché per l'intensità dello stato soggettivo, rappresenta un esempio tipico di e. intesa in senso stretto.

L'importanza dell'argomento (frequenza di questa e.; importanza delle sindromi da spavento; numero ingente di lavori sperimentali e clinici) giustifica una trattazione a parte (v. PAURA).

In questa sede rileveremo solo alcuni aspetti generali che si inquadrano nello schema della nostra esposizione.

Tra e.-shock e paura esistono rapporti stretti: la paura è spesso preceduta da un attimo di sorpresa e, viceversa, l'e.-shock, specie se forte (anche se viene seguita da un'e. piacevole), ha un colorito *pauroso*. Come osserva in proposito il Dumas « vi sono necessariamente delle e. dietro tutti gli shock emotivi intensi e la più frequente è la paura ». Abbiamo inoltre già rilevato quanto sia difficile distinguere sulla base dei dati di laboratorio e clinici l'effetto dello shock da quello della paura propriamente detta.

Ricordiamo ancora che, in stati di paura intensi, si

possono osservare fenomeni di collasso (ipotensione, ipotermia, etc.) con il carattere dello shock biologico nonché particolari comportamenti (quadro acinetico-stuporoso o ipercinetico-crepuscolare; cfr. Bini e Bazzi) che corrispondono a reazioni arcaiche e automatiche (meccanismi ipnoici e ipobulici secondo E. Kretschmer).

Rileviamo, infine, che la paura appartiene, con la collera, a quelle e. che sono direttamente collegate con istinti (in questo caso con l'istinto di conservazione) e che, quindi, si manifesta con un particolare comportamento.

Teorie generali

Tra le numerose concezioni generali della vita affettiva, non è sempre facile distinguere le teorie che intendono riferirsi in modo specifico all'e. intesa in senso stretto. Ricordiamo in proposito le divergenze di opinione tra gli stessi Lange e James che elaborarono la cosiddetta *teoria periferica* dell'e.: il primo sostenne sempre che questa teoria si riferiva esclusivamente alle e. intense con manifestazioni somatiche evidenti, mentre il secondo ha finito con l'estendere alle e. « fini e delicate » l'interpretazione dapprima riservata a quelle « forti e grossolane ».

In tema di teoria generale rimane classico (cfr. Dumas, Baudin, etc.) contrapporre la *teoria periferica* a quella *intellettualistica*.

Teoria periferica

Teoria di Lange-James (detta anche psicofisiologica o somatica); le concezioni di Lange (1885) e James (1884), benché differenti nei particolari ed elaborate indipendentemente, vengono in genere accomunate nella *teoria periferica delle e.* Per alcuni questa teoria è tutt'altro che originale trovandosene vari spunti in lavori precedenti (cfr. Buscaino); è tuttavia indubbio che un'esposizione sistematica ne è stata fatta solo dai due psicologi di cui porta il nome.

Due tesi principali caratterizzano questa teoria: da un lato l'e. non è che un complesso di sensazioni somatiche, dall'altro la successione cronologica dei fenomeni psichici e somatici differisce da quanto viene generalmente ammesso.

Dal primo punto di vista si sostiene, in altri termini, che un'e. puramente psichica, *decorporeizzata*, non può esistere: la coscienza delle variazioni somatiche *periferiche* (specie vasomotorie, muscolari, viscerali) costituisce, da sola, tanto la genesi che la natura dell'e.

La seconda tesi, della successione cronologica, è forse quella che ha suscitato il più gran numero di critiche (v. sotto) generando anche equivoci; riferiamo quanto scrive lo stesso James: « La mia teoria sostiene che i cambiamenti somatici seguono immediatamente la percezione dello stimolo e che il sentimento che noi abbiamo di questi cambiamenti, man mano che si producono, costituisce l'e. Il senso comune dice: perdiamo la nostra fortuna, siamo afflitti e quindi piangiamo; incontriamo un orso, abbiamo paura e fuggiamo... quest'ordine di successione è inesatto... e la formula più razionale consiste nel dire: siamo afflitti perché piangiamo... spaventati perché tremiamo... Senza gli stati somatici che la seguono, la percezione sarebbe di forma puramente cognitiva, pallida, scolorita, senza calore emotivo, potremmo vedere l'orso e giudicare che la fuga è adeguata, ricevere l'insulto e giudicare che è giusto aggredire, ma non proveremmo realmente né paura né collera ».

Tra le differenze nelle opinioni di Lange e di James rileveremo che il primo ha sviluppato maggiormente il concetto che tutti i fenomeni somatici dell'e. sono di origine circolatoria (vasomotoria). James ha tentato di chia-

rire un argomento di *localizzazione*: il cervello sarebbe solo un organo di proiezione che registra le differenti variazioni periferiche (corteccia perirolandica) in sensazioni la cui somma è l'e.

La teoria ha suscitato numerosissime critiche e polemiche, sia dal punto di vista puramente psicologico che da quello psicofisiologico (v. anche, sotto: *neuropsicologia*).

Teoria intellettualistica

Sviluppata soprattutto da Herbart, rappresenta una concezione generale della vita affettiva nei rapporti con quella intellettuale che esula dall'emotivo in senso stretto. Di questa concezione esporremo solo brevemente quanto riguarda le e. propriamente dette.

Mentre per gli psicofisiologi l'e. è un complesso psicosomatico primario, relativamente autonomo e indipendente dalla sfera intellettuale (v. sotto: *neuropsicologia*), secondo questa concezione gli stati emotivi sono, invece, necessariamente secondari al gioco tra rappresentazione e idee. Secondo Nahlowsky, uno dei moderni sostenitori di questo indirizzo, le e. sarebbero « una rottura dell'equilibrio affettivo » dovuta « al disordine nel corso delle rappresentazioni e idee da percezioni inattese »; così, ad es., la paura ed il timore corrisponderebbero a rimozione di tutte le rappresentazioni.

Senza negare l'esistenza, né l'influenza, dei fenomeni somatici nelle e., si attribuisce loro un'importanza del tutto secondaria specie nell'adulto.

Teorie miste o di transizione. Teorie biologiche

La teoria periferica e quella intellettualistica rappresentano due poli opposti nella concezione della vita emotiva, ma sono lungi dall'esaurire le varie soluzioni proposte (per esposizione e bibl., cfr. in particolare, tra i lavori italiani, Buscaino; Roberti e Fiore).

Ricordiamo brevemente che tra queste varie teorie, alcune sono semplici varianti (specie dal punto di vista localizzatorio) della concezione di Lange-James (teoria bulbare di Sergi; teoria cortico-talamica di Bianchi; teoria « simpatica » di Sutherland), altre hanno, più che altro, un valore storico (teoria della cenestesi corticale di Sollier).

Tra le concezioni più note di studiosi italiani riferiamo brevemente le teorie di De Sanctis e di Buscaino.

De Sanctis propone una *teoria ciclica* distinguendo anzitutto due fasi emotive: la senso-percezione iniziale risveglia l'attività cosciente, cerebrale, che porta al riconoscimento del valore e significato dell'avvenimento percepito; insorgono a questo stadio fenomeni riflessi bulbari e talamici (vasali e motori) nonché umorali: questo complesso costituisce l'e. *primaria*; le manifestazioni somatiche, collegate ai suddetti riflessi, « ritornano alla coscienza come nuovi stimoli generando lo stato emozionale completo o e. vera ». Senza negare ogni valore alla teoria periferica, ma considerandola insufficiente, De Sanctis rileva esplicitamente: « è verissimo che abbiamo paura perché tremiamo, ma è vera pure la reciproca ».

Buscaino, dopo aver riassunto e confutato varie concezioni, espone in un'opera monografica (a cui rimandiamo per i particolari) la sua teoria *somatica e biologica*. Si riavvicina alla concezione di James in quanto attribuisce il massimo valore ai fenomeni *espressivi* somatici dell'e., ma ne diverge, sia nella localizzazione (importanza essenziale della *zona vegetativo-emotiva* diencefalo-mesencefalica) che nel meccanismo genetico e nei rapporti psicosomatici, che vengono concepiti meno semplicisticamente (v. sotto).

Bibliografia

- Bini L., Bazzi T., *Trattato di psichiatria*, I, 1971, 2 ed., Vallardi, Milano.
 Bumke O., Foerster O., *Handbuch der Neurologie*, II, 1937, Springer, Berlin.
 Buscaino V. M., *Biologia della vita emotiva*, 1921, Zanichelli, Bologna.
 De Sanctis S., *Psicologia sperimentale*, 1929, Stock, Roma.
 Dumas G., *Nouveau traité de psychologie*, 1936, Alcan, Paris.
 Gemelli A., Zunini G., *Introduzione alla psicologia*, 1949, 2 ed., Vita e Pensiero, Milano.
 Gruhle H. W., *Verstehende Psychologie*, 1948, Thieme, Stuttgart.
 Hess W. R., *Die funktionelle Organisation des vegetativen Nervensystem*, 1948, Schwabe, Basel.
 Jahreis W., *Die sogenannten Organneurosen*, in Bumke O., Foerster O., *Handbuch der Neurologie*, XVII, 1935, Springer, Berlin.
 James W., *Principi di psicologia*, 1909, Soc. Ed. Libreria, Milano.
 Kretschmer E., *Medizinische Psychologie*, 1971, Thieme, Stuttgart.
 Morgan C. T., Stellar E., *Physiological Psychology*, 1950, 2 ed., McGraw Hill, New York.
 Ranschburg P., *Arch. Psychol.*, 1932, **86**, 307.
 Roberti C. E., Fiore G., *Riv. Pat. Nerv.*, 1936, **47**, 334.
 Schneider K., *Z. Neurol.*, 1920, **59**, 181.
 Woodworth R. S., *Psychologie expérimentale*, 1949, PUF, Paris.
 Wundt A., *Grundzüge der physiologischen Psychologie*, 1880, Engelmann, Leipzig.

TULLIO BAZZI

Neuropsicologia

L'evoluzione delle conoscenze sulla neuropsicologia dell'e. può essere ricondotta ad alcune tappe principali.

1) Risale al 1884 la ben nota teoria di James, secondo cui l'esperienza subiettiva dell'e. non è altro che la percezione delle risposte somatiche e neurovegetative allo stimolo emotigeno, teoria seguita (1885) da quella di Lange, che poneva l'accento sulle modificazioni vascolari periferiche indotte dallo stimolo emotigeno (v. sopra).

La teoria di James-Lange ci appare oggi unilaterale, poiché non ci spiega come mai esistano, in effetti, risposte motorie totalmente diverse dai contenuti emotivi; né spiega perché certi stimoli provochino risposte emotive e altri no.

In particolare, è stato Cannon ad attaccare nel 1927 la teoria di James-Lange sulla base di osservazioni critiche (talune avanzate prima di lui da Sherrington), quali: la separazione totale dei visceri dal S.N.C. non impedisce il comportamento emotivo; le stesse risposte viscerali intervengono in situazioni emotive ben diverse fra loro come anche in situazioni non emotive; i visceri sono strutture relativamente insensibili; mutamenti ivi indotti sono troppo lenti per essere sorgente di e.; modificazioni viscerali indotte sperimentalmente e simili a quelle che accompagnano certe e., non danno necessariamente luogo a queste.

2) Un notevole progresso, fonte di nuove acquisizioni in tale settore, è stato compiuto dal momento in cui è stato possibile provocare artificialmente e., o, nell'animale, la configurazione comportamentale di esse, attraverso la *stimolazione del S.N.C.* Questa ricerca delle *basi psicobiologiche dell'e.* ha avuto inizio nel 1909 con l'osservazione di Karpus e Kreidel che la stimolazione elettrica dell'ipotalamo provoca quelle modificazioni del sistema neurovegetativo che accompagnano gli stati emotivi.

Numerosi contributi sono seguiti a tale osservazione. Come sempre nella storia delle scienze biologiche, teorie e dati non sono sempre d'accordo. Ma alcuni punti fondamentali della ricerca si lasciano facilmente sintetizzare.

3) Anzitutto, c'è stato il riconoscimento sempre maggiore, che il *diencefalo* (porzione del cervello anteriore che comprende il talamo, l'ipotalamo, la ghiandola pitui-

taria, i corpi mammillari, e altre strutture neurali) svolge un ruolo di primo piano nella genesi delle e. Insigni ricercatori, come Cannon, Hess, Ranson, hanno stabilito nel corso di decenni, con la classica tecnica della stimolazione e ablazione, le aree la cui integrità è di importanza centrale per l'espressione delle e. più diverse.

Ma quali i circuiti neurologici di questi movimenti emotivi?

Nel 1927, W. B. Cannon proponeva una teoria delle e. secondo cui queste verrebbero regolate da meccanismi talamici, a loro volta normalmente inibiti da controlli corticali. Secondo tale teoria stimoli improvvisi e intensi superano l'inibizione esercitata dalla corteccia a livello talamico, inducendo così impulsi che dal talamo si scaricano sia sulle unità motorie periferiche (attraverso il *relais* ipotalamico) sia sulle regioni corticali responsabili dell'esperienza subiettiva dell'e.

La teoria di Cannon ha avuto vita lunga in psicologia, nonostante l'accumularsi di dati sperimentali secondo cui il talamo di per sé non svolge affatto un ruolo essenziale nelle e., e nonostante il fatto che il controllo corticale di meccanismi subcorticali non è solo inibitorio ma anche eccitatorio.

Non vi è dubbio che il ruolo maggiore nella genesi delle e. viene svolto invece dall'*ipotalamo*. Certo, anche qui l'accento viene posto diversamente dagli studiosi della materia: mentre per la maggioranza di essi la gran parte della fisiologia delle e. si intesse intorno all'*ipotalamo*, coi suoi sistemi ergo- e trofotropi, ed entro la polarità funzionale di porzione anteriore e porzione posteriore, altri ricercatori, come Grossmann, fanno notare che noi possediamo pochi fatti sperimentali riguardo a un controllo ipotalamico che non sia anzitutto rivolto ad e. originate da stimoli nocivi (attacco, difesa, fuga).

Lo studio dell'*ipotalamo* ci porta a quello della *periferia*, cioè delle reazioni suscitate in essa dalle stimolazioni centrali, come ad es. l'aumentata secrezione di ormoni adrenocorticosteroidi e gonadotropi (Gellhorn e coll.). Poiché alcuni di questi ormoni (gli adrenocorticosteroidi) modificano l'eccitabilità neuronale in genere, mentre altri (gli ormoni sessuali, l'adrenalina) hanno affinità per particolari porzioni dell'*ipotalamo*, s'intravede qui la formazione di circuiti neuroendocrinali autorientanti, che modulano l'intensità neurovegetativa e psichica del fatto emotivo.

4) In realtà, imponente ci appare oggi la *periferia emotiva*, già preconizzata nei lontani vent'anni di questo secolo da V. M. Buscaino. Molte e complesse sono le manifestazioni somatiche e neurovegetative dell'e. Ricordiamo le modificazioni della resistenza cutanea alla corrente galvanica; le modificazioni di pressione e di volume ematico; le modificazioni di circolo, come vasocostrizione e vasodilatazione; la modificazione dell'elettrocardiogramma e della pressione cardiaca; della respirazione, della temperatura cutanea, della reazione pupillare, della secrezione salivare, della risposta pilomotoria, della dermografia, della motilità gastrointestinale, della tensione muscolare (quest'ultima dimostrabile anche con l'elettromiografia, ma visibile già macroscopicamente nel tremore). E ancora moltissimi i dati biochimici (le modificazioni nel sangue, nella saliva, nell'urina) dei quali si è già ampiamente riferito (v. sopra).

Per lungo tempo si è stati incerti se assegnare a questi processi il ruolo di scariche efferenti o piuttosto di stimoli afferenti la cui registrazione centrale renderebbe possibile il vissuto psichico dell'e. Oggidì i due punti di vista si integrano (e integrazione è infatti il motto che sembra stare alla base di tutta la neuropsicologia moderna).

Così, da un canto l'origine puramente centrale di molte e. è stata dimostrata sperimentalmente, ad es. attraverso la scoperta di «centri del piacere» (Olds), la cui attività è bensì normalmente integrata alle appetenze più varie, la cui stimolazione elettrica provoca però immediatamente e. psichiche pure. D'altro canto, la percezione di processi endocrini (come l'immissione di noradrenalina in circolo) rappresenta una base per certi tipi di e.

Vi è, fra centro e periferia, un «traffico doppio», in cui si lasciano riconoscere, isolandoli, alcuni processi puramente efferenti e altri afferenti, ma il cui convergere non è scindibile dal fatto psichico dell'e., che rappresenta appunto il più alto livello di integrazione.

5) Un altro grande passo nello studio dell'e. è stato compiuto con l'analisi delle componenti *corticali* del fenomeno, nella loro connessione con quelle diencefaliche. Già osservazioni di Hess, Kopa e altri (che uno stimolo intracerebrale sfocia in un comportamento di fuga, di sonno, oppure di rabbia e attacco a seconda della *configurazione dell'ambiente e delle esperienze precedentemente fattene dall'animale*) sembrano deporre non solo per l'importanza di informazioni *corticali* nella strutturazione dell'e., ma anche per una partecipazione dell'*ippocampo*, depositario di processi mnemonici (Gellhorn). Le componenti corticali risultano evidenti sia sul piano fenomenico della *direzionalità* del comportamento emotivo (verso il mondo esterno e la sua elaborazione psichica), sia su quello neuropsicologico ove è da ricordare ad es. l'intensa scarica postuma che segue l'*arousal* nell'animale intatto, a differenza di quello *decorticato*.

Anche qui, il traffico è in doppio senso. Noi sappiamo oggi che la *stimolazione dell'ipotalamo provoca una diffusa attivazione del neocortex e della corteccia limbica*. Il significato ultimo dei sistemi specifici e aspecifici nella genesi dell'e. non è ancora stabilito (come riconosce Hunsperger), ma la loro interazione è ben assodata. Il movimento dall'*ipotalamo* verso il cervello anteriore risulta ad es. dalla dimostrazione, fattaci da Tokizane, di potenziali limbici dopo stimolazione ipotalamica. Il movimento opposto, dal sistema limbico verso l'*ipotalamo*, ci appare negli studi di McLean, che provano la comparsa di e. sessuali in seguito a stimolazioni del cervello limbico.

I processi integrativi che stanno alla base del fatto psichico non si limitano però a interazioni ipotalamico-limbiche, ma si estendono ad effetti neocorticali sull'*ipotalamo* e sul sistema limbico. Citiamo come esempio il rapporto fra corteccia visiva e giro posteriore dell'*ippocampo*, di cui McLean sottolinea il significato per le e. che interessano la sfera visiva.

L'impeto delle ricerche riguardanti la corteccia s'inizia con la teoria sviluppata da Papez nel 1937, secondo cui l'espressione delle e. deriverebbe esclusivamente dall'attività integrativa dell'*ipotalamo*, mentre l'esperienza delle e. richiederebbe *meccanismi corticali*. Essa sarebbe cioè funzione del giro del *cingolo*, avente connessioni reciproche con l'*ipotalamo*. Secondo la teoria di Papez i centri ipotalamici verrebbero attivati dall'*input* afferente dai centri sensoriali primitivi nel *subtalamo*. I centri ipotalamici scaricherebbero poi simultaneamente verso le unità periferiche motrici e verso il giro del *cingolo*; così, gli aspetti espressivi, e quelli esperienziali (subiettivi) dell'e. starebbero in stretta contiguità temporale.

Questa teoria è stata accettata sostanzialmente da McLean nel 1949, con la modifica che la formazione *ippocampale*, e non già il giro del *cingolo*, costituirebbe la struttura corticale essenzialmente responsabile per l'esperienza dell'e.

Come precisa Grossmann, al momento della loro enunciazione mancava a queste teorie una base sperimentale sufficiente. La ricerca dei venti anni successivi sembra indicare che il controllo corticale delle e. sia più complesso di quanto proposto da queste semplici ipotesi. Sembra cioè che l'intero sistema limbico faccia parte della regolazione delle variabili emotive e motivazionali. Non è ancora chiaro se il controllo di e. specifiche sia affidato a strutture particolari. Una gran quantità di risposte emotive sono state ottenute o abolite mediante ablazione o stimolazione del complesso amigdaloidale, dell'ippocampo, del cingolo, del setto, delle regioni orbitofrontali, senza che noi siamo tuttavia in grado di discernere una chiara relazione funzionale fra i vari meccanismi individuali e proporre un circuito comune a tutte le reazioni emotive.

6) Sicura appare la *compartecipazione delle più diverse strutture neurali* al fatto emotivo. Riassumiamo questo concetto nelle sue basi sperimentali.

Già un preparato *spinale* dà risposte simpatiche a stimoli nocicettivi, simili in principio a quelle che si osservano nell'animale normale durante l'*arousal*.

La complessità di queste risposte spinali va aumentando se anche il *bulbo* è intatto; con l'aggiungersi delle connessioni *pontine* e *mesencefaliche* la risposta dell'organismo allo stimolo nocivo diviene coordinata. Ma il comportamento è ancora subtotale, poiché manca la coordinazione fra risposte motorie e risposte neurovegetative.

Questa coordinazione comincia ad apparire nell'animale decerebrato, ove cioè tutte le connessioni al di sopra del mesencefalo sono state interrotte. In questi casi lo stimolo nocivo provoca, oltre la reazione motoria, anche una reazione di rabbia. Si parla perciò di una *ipersensibilità dell'animale decerebrato*.

La situazione cambia se anche le porzioni anteriori e posteriori del *diencefalo* sono intatte. La iperreattività è ancora presente; ma adesso ciò che colpisce è la buona coordinazione ed esecuzione delle risposte di rabbia allo stimolo nocivo. Le reazioni dell'animale, detto qui decorticato (per contrapposizione a quello decerebrato) sono infatti complete, non si distinguono da quelle dell'animale normale se non per due soli aspetti: esse sono, temporalmente, legate immediatamente allo stimolo, e non hanno inoltre una direzione verso di esso. Mancano evidentemente le componenti cognitive, che sole permettono l'integrazione dell'e. nel tempo e nello spazio.

La scarsità di differenti tipi di scariche ergotrope e trofotrope, dovute all'attività delle parti più antiche del cervello, sta in contrasto con l'enorme varietà di profili emotivi che appaiono nell'uomo in condizioni sia patologiche che fisiologiche. Ciò fa supporre che lo *sviluppo neocorticale* e le esperienze cognitive e sociali dell'individuo differenziano le e. Schachter arriva ad affermare che i processi cognitivi svolgono il ruolo maggiore nello sviluppo degli stati emotivi. Egli ci fa osservare che soggetti umani, cui sia stata iniettata adrenalina senza che venisse loro comunicato il tipo di sostanza somministrata, interpretano e sentono il loro susseguente stato emotivo in modo individualmente diverso a seconda della loro concettualizzazione della situazione immediata in cui si trovano. Così, lo stesso farmaco può indurre gioia o ira in altro stato affettivo, pur rimanendo gli stessi i segni vegetativi (palpitazione, tremore, aumentata frequenza del respiro, etc.).

7) Negli ultimi tempi la teoria di Lindsey, o dell'*attivazione*, è fra le più note. Sperimentalmente essa si basa sul fatto che l'EEG nello stato emotivo è caratterizzato da una *attivazione* (riduzione dei ritmi di sincronia α , comparsa di una rapida attività di bassa ampiezza) ripro-

ducibile con la stimolazione elettrica della *formazione reticolare del tronco dell'encefalo*. Ora, la distruzione del limite anteriore di tale meccanismo attivante provoca nel talamo e nella corteccia la ricomparsa della sincronia, e contemporaneamente un comportamento di apatia, sonnolenza, letargia, ipocinesia. Dunque l'e., che è il contrario di questo comportamento, è associata alla curva di attivazione. Secondo la teoria di Lindsey una scarica dei nuclei ipotalamici verso il basso provocherebbe l'espressione comportamentale dell'e., mentre una scarica verso l'alto sarebbe responsabile dell'eccitazione soggettiva tipica dell'attivazione. Sicura è la vastità della rete integrativa. Come esistono *connessioni reciproche fra sistema limbico e ipotalamo*, così è assodato il fatto che neodecorticazione e lesioni ristrette dei lobi frontali influenzano, via sistema limbico, il comportamento emotivo. La ricerca è qui in pieno sviluppo, e molto lavoro è ancora da fare, prima di poter discernere i contributi specifici dei vari aspetti del *controllo corticale*.

V. anche: LIMBICO SISTEMA.

Bibliografia

- Benedetti G., *Neuropsicologia*, 1969, Feltrinelli, Milano.
 Buscaino V. M., *Biologia della vita emotiva*, 1921, Zanichelli, Bologna.
 Cannon W. B., *Amer. J. Psychol.*, 1927, 39, 106.
 Gellhorn E., *Biological Foundation of Emotions*, 1968, Scott, Foresman, Ill.
 Hess W. R., *Beiträge zur Physiologie des Hirnstammes. I. Die Methodik der lokalisierten Reizung und Ausschaltung subkortikaler Hirnabschnitte*, 1932, Thieme, Leipzig.
 Hunsperger R. W., *Organization of the Subcortical System*, in Gellhorn E., *Biological Foundation of Emotions*, 1968, Scott, Foresman, Ill.
 James W., *Mind*, 1884, 9, 188.
 Karpus J. P., Kreidl A., *Pfueger. Arch.*, 1909, 129, 138; 1910, 135, 401; 1928, 219, 163.
 Grossmann S. P., *A Textbook of Physiological Psychology*, 1967, Wiley, New York, London.
 Lindsey D. B., *Emotion*, in Stevens, *Handbook of Experimental Psychology*, 1951, Wiley, New York.
 McLean P. D., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1952, 4, 407.
 Olds J., *Fed. Proc.*, 1962, 21, 649.
 Papez J. W. A., *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1937, 38, 725.
 Ranson S. W., *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 1939, 41, 1.
 Schachter S., in *Psychobiological Approaches to Social Behavior*, 1964, Stanford Univ. Press, Palo Alto, p. 138.
 Sherrington C. S., *Integrative Action of the Nervous System*, 1906, Yale Univ. Press, London.
 Tokizane T., Kawamura H., Imamura G., *Neurologia*, 1960, 2, 63.

GAETANO BENEDETTI

EMPIASTRI: V. CEROTTI (III, 1544).

EMPIEMA

[assunto, già in epoca prerinascim., dal lat. medico *empyēma*, che rende il gr. dei medici gr. *empyēma* 'suppurazione interna']. - F. *empyēme*. - I. *empyema*. - T. *Empyem*; *Empyema*. - S. *empiema*.

SOMMARIO

Generalità (col. 1576). - *Empiema acuto o pleurite purulenta acuta* (col. 1577): *Etiologia*. - *Patogenesi*. - *Anatomia patologica*. - *Sintomatologia*. - *Decorso e complicazioni*. - *Diagnosi*. - *Terapia*. - *Empiemi cronici aspecifici* (col. 1587): *Etiopatogenesi*. - *Anatomia patologica*. - *Sintomatologia*. - *Decorso e complicazioni*. - *Diagnosi*. - *Terapia*. - *Empiema nell'età infantile* (col. 1594).

Generalità

S'intende per empiema una raccolta di pus libero in seno ad una cavità preformata. L'e. può verificarsi a

carico della pleura, della colecisti (v. COLECISTITE), dell'appendice (v. APPENDICE CECALE), del cervello, in seno ai ventricoli cerebrali (v. PIOCEFALO), a carico del pericardio (v. PERICARDITI), delle cavità delle articolazioni (v. ARTRITI), del rene (v. PIONEFROSI), dell'utero (v. PIOMETRA), della tuba di Falloppio (v. SACTOSALPINGE), del seno mascellare (v. SINUSITI).

È da tener presente che il termine *e.* viene adoperato quasi esclusivamente per l'*e.* pleurico, l'*e.* della cistifellea, l'*e.* dell'appendice, mentre per gli *e.* di altri organi o cavità viene usato più di frequente il termine specifico; per l'utero: piometra; per il rene: pionefrosi; per la tuba di Falloppio: sactosalpinge.

Con la denominazione di *e.* senza l'aggiunta di altre specificazioni s'intende, nell'uso corrente, l'*e.* pleurico, al quale verrà pertanto fatto riferimento in questa sede.

Verranno trattati gli *e.* pleurici acuti non tubercolari, che costituiscono senza dubbio le forme più frequenti di *e.*, e gli *e.* pleurici cronici aspecifici (per gli *e.* acuti e cronici di origine tubercolare v. TUBERCOLOSI POLMONARE).

Un capitolo verrà riservato infine agli *e.* nell'età infantile, date le peculiari caratteristiche etiopatogenetiche ed anatomocliniche di tali quadri morbosi (v. sotto).

Empiema acuto o pleurite purulenta acuta

Etiologia

La frequenza dell'*e.* acuto è diminuita, grazie agli antibiotici, in proporzioni considerevoli negli ultimi anni, tanto da renderla una malattia relativamente rara. Linds-kog aveva osservato che il numero degli *e.* era diminuito dal 16,7% nel 1944 al 2,4% nel 1956; Coury e Choffel in una statistica dal 1960 al 1964 avevano riscontrato un'incidenza della malattia del 3,2%; e Snider e Saleh, nel 1967, fissavano la percentuale degli *e.*, rispetto alle altre affezioni toraciche, nello 0,89%.

La quasi totalità delle pleuriti purulente è dovuta ad agenti microbici, ma con una frequenza e una evoluzione anatomoclinica molto variabile dall'una all'altra.

In passato gli agenti etiologici più comuni erano il pneumococco nel bambino e lo streptococco nell'adulto (53% dei casi, Netter), cui seguivano, con una frequenza nettamente minore, gli altri batteri, quali lo stafilococco, i germi gramnegativi (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella typhi*, etc.), e i germi anaerobi (*Clostridium perfringens*, *Fusobacterium nucleatum* [*Bacillus fusiformis*], etc.).

L'avvento della chemioantibioticoterapia ha completamente sovvertito l'etiologia della malattia, in quanto sono notevolmente aumentate le infezioni da stafilococco aureo (34,3%) e da germi gramnegativi (23,4%). Tuttavia, dal 1960, grazie alle penicilline semisintetiche penicillina-resistenti, si è avuta una diminuzione dell'incidenza patogenetica dello stafilococco (25%), bilanciata da un aumento della incidenza dei germi gramnegativi (32,1%).

Gli *e.* acuti possono insorgere in tutte le età della vita, ma sono molto più frequenti nei bambini (v. sotto: *empiema nell'età infantile*) soprattutto in quelli al di sotto dei 3 anni, e negli adulti in età compresa tra i 40 e i 50 anni. Naturalmente, perché la sierosa soggiaccia all'infiammazione non basta la presenza di germi nel cavo pleurico. Occorre che la carica microbica sia notevole e particolarmente virulenta e che i poteri di resistenza organica, locali e generali, siano compromessi. La compromissione delle resistenze organiche può essere in rapporto con la coesistenza di malattie particolarmente debilitanti, fra le quali è da ricordare in special modo il diabete.

Patogenesi

Un primo meccanismo d'insorgenza dell'*e.* è rappresentato dalla propagazione alla pleura di un processo infiammatorio che interessi organi e tessuti immediatamente vicini. Nella maggior parte dei casi il focolaio si trova nel polmone. Le affezioni che più di frequente si diffondono alla pleura sono: broncopolmonite, polmonite, infarto polmonare, bronchiectasie, cisti suppurate e neoplasie. A tal proposito è da notare che, negli *e.* degli individui tra i 40 e i 50 anni, bisogna sistematicamente supporre e ricercare un cancro bronchiale sconosciuto (fig. 1). La propagazione del processo infettivo dal polmone alla pleura avviene in genere per rottura di piccoli focolai settici localizzati alla periferia del polmone, o per contiguità. Ancora, per propagazione diretta, un *e.* può insorgere come complicazione di una flogosi mediastinica e degli organi contenuti nel mediastino (fistole tracheali o esofagee, tumori ascessuati del mediastino, linfadeniti), o come conseguenza di un'infiammazione della parete costale e del rachide (osteiti costali o vertebrali). Sempre con lo stesso meccanismo, sebbene molto raramente, la malattia può essere la conseguenza di un processo suppurativo addominale (ascesso epatico, ascesso subfrenico, ascesso pararenale con o senza comunicazione transdiaframmatica).

Una seconda modalità d'infezione è costituita dalla contaminazione diretta della pleura con germi provenienti dall'esterno. Ciò è quanto si verifica nelle trasformazioni purulente di pleuriti sierose dopo toracentesi evacuative non correttamente eseguite, negli *e.* implicanti interventi chirurgici intratoracici, nei traumi penetranti del torace. Le suppurazioni pleuriche che complicano questi ultimi, però, non riconoscono sempre simile meccanismo patogenetico, perché la sepsi può intervenire ad opera di una concomitante lacerazione polmonare, o per infezione secondaria di un emotorace.

Un terzo meccanismo d'infezione, oggi diventato eccezionale, è rappresentato dall'arrivo dei germi per via ematica o per via linfatica. Ciò accade specialmente in alcune malattie infettive acute (scarlattina, rosolia, febbre tifoide), nelle setticemie e setticopiemie (stafilococciche o streptococciche), o nel caso che la malattia primitiva consista in un focolaio infiammatorio circoscritto extra-toracico (suppurazioni addominali, pelviche, cutanee).

Quando i germi sono trasportati per via ematica, a stretto rigore di termini l'inquinamento pleurico è da attribuire ad un'infezione per propagazione diretta, poiché esso è la conseguenza di una migrazione di emboli settici che raggiungono le zone sottopleuriche del polmone, la cui vascolarizzazione è particolarmente sviluppata (Daddi). Quando, invece, essi seguono la via linfatica, si può più giustamente parlare di infezione metastatica. La via linfatica, inoltre, è da chiamare in causa anche quando la malattia primitiva è rappresentata da un processo polmonare centroparenchimale (suppurazioni, broncopolmoniti). In tali circostanze si deve però ammettere che, per arrivare alla pleura, i germi compiano un cammino in senso retrogrado.

Anatomia patologica

Il processo infiammatorio può colpire tutto il cavo pleurico o solo una parte di esso. Nel primo caso si parla di *e.* diffuso o totale. Dopo la prima fase, però, il versamento tende molto spesso a raccogliersi nelle regioni lateroposteriori, costituendo raccolte estese nel senso dell'altezza, ma limitate in quello della larghezza, perché il polmone contrae presto aderenze con la parete anteriore del torace. Tale condizione si verifica particolarmente negli *e.* da pneumococco e in quelli da piogeni, mentre è molto più rara negli *e.* da anaerobi.

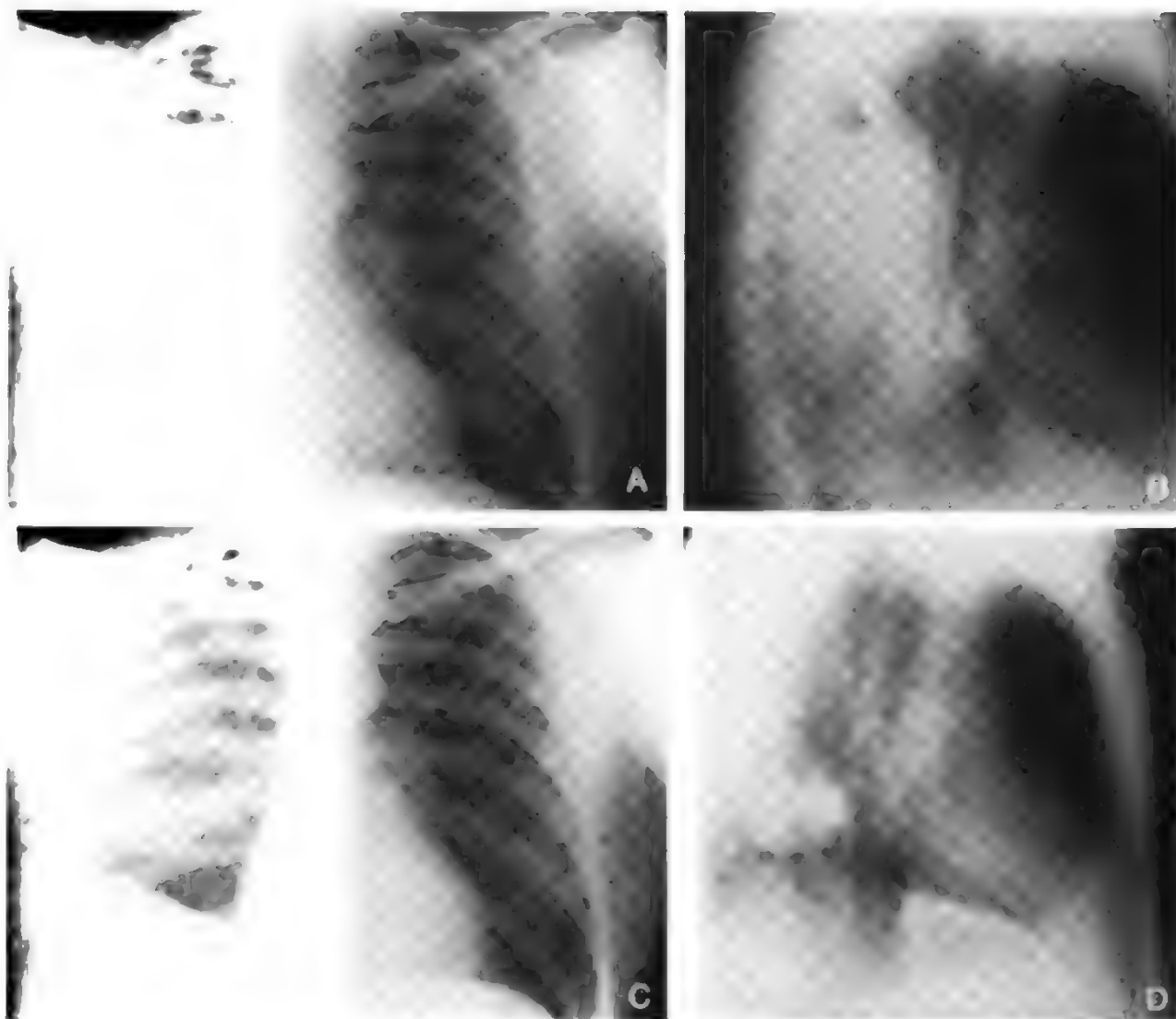


Fig. 1. Uomo di 45 anni. E. saccato sostenuto da cancro del polmone nel lobo inferiore destro. A) Radiografia del torace in proiezione dorsoventrale; livello da piopneumotorace saccato posteriore. B) Stratigrafia laterale destra (strato N. 14); e. saccato posteriore. C) Dopo drenaggio dell'e., ombra rotonda nel lobo inferiore meglio evidenziabile nella stratigrafia laterale (D).

Quando il processo colpisce soltanto una parte del cavo pleurico, si parla di *e. circoscritto* o *saccato*. Generalmente ciò accade quando la flogosi s'insedia in una pleura che sia sede di preesistenti sinfisi fra i due foglietti. Ma non è da escludere che accada anche in un cavo del tutto libero e che la delimitazione avvenga per aderenze costituite dopo l'inizio della flogosi. Anzi ciò costituisce la naturale evoluzione delle pleuriti purulente da pneumococco, in cui esiste un'esaltata fibrogenesi locale.

Gli *e. saccati*, unici o multipli, sono spesso localizzati fra polmone e parete toracica. In tal caso possono insorgere in qualunque zona. Ma per lo più sono *sottoascellari*, *apicali*, *sottomammari*. Più di rado le raccolte si costituiscono negli spazi interposti fra polmone e mediastino, fra polmone e diaframma, fra un lobo e l'altro. Si parla allora di *e. mediastinici*, *diaframmatici*, *interlobari* (fig. 2).

Le lesioni pleuriche sono variabili secondo la natura del germe che provoca l'infiammazione. Se si tratta di pneumococchi, nonché di piogeni comuni o facoltativi, la sierosa è congesta, edematosa, opaca, coperta da un reticolo fibrinoso più o meno spesso che, se l'agente è il pneumococco, assume grandi proporzioni e l'aspetto di pseudomembrane.

Al microscopio, durante la fase acuta, si mettono in evidenza

i tipici fenomeni dell'infiammazione, che colpiscono tutto lo spessore dei foglietti sierosi e si diffondono agli strati sottosierosi: congestione vasale intensa, linfangite, essudazione, infiltrazione parvicellulare, dissociazione delle fibre elastiche e collagene. Inoltre è evidente la desquamazione estesa dell'endotelio di rivestimento.

Se invece gli agenti etiologici sono germi anaerobi e putrefattivi, i foglietti pleurici appaiono grigio-verdastri, imbibiti di liquido torbido e con multiple trombosi vasali. Anche l'essudato varia nei suoi caratteri, secondo la natura dell'agente microbico. Quello da pneumococco è inizialmente sierocorpuscoletto fluido, e subisce la trasformazione purulenta in qualche giorno. Il pus è allora denso, giallo-verde, e contiene grossi tralci di fibrina. Quello da piogeni comuni o facoltativi è più fluido, senza tralci di fibrina, di colore giallastro, talora tendente al rosso (streptococco emolitico). Quando gli agenti etiologici sono anaerobi, il versamento è costituito da un liquame fluido, di colore grigio-sporco, di odore ripugnante. Se trattasi di germi della putrefazione, si ha sviluppo di gas, anch'esso fetido, che sovrasta l'essudato, costituendosi così un *piopneumotorace*.

Il polmone, frattanto, viene compresso dalla raccolta endopleurica: ne risulta un collasso, che sarà di grado più o meno

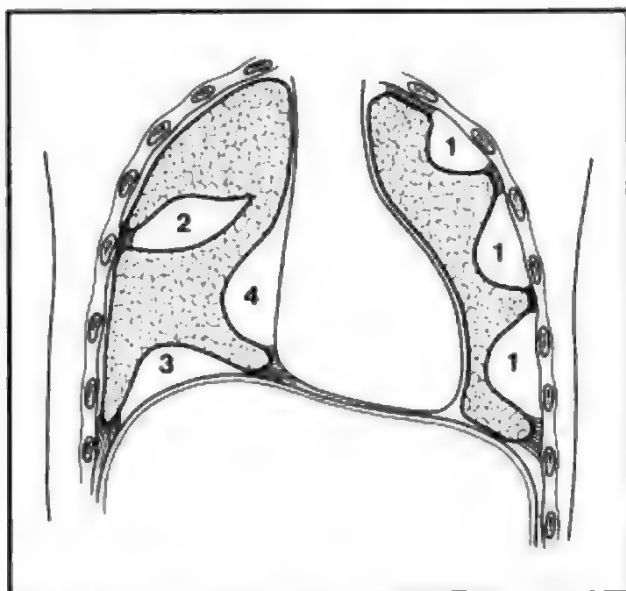


Fig. 2. E. circoscritti: 1) e. saccati pleuro-parietali; 2) e. interlobare; 3) e. diaframmatica; 4) e. mediastinico. (Da Riggieri, modificata).

intenso secondo l'entità e l'estensione del versamento. Se l'esudato è di proporzioni notevoli, si può avere lo spostamento del mediastino verso il lato opposto.

Una parola a parte dev'essere detta per gli e. consecutivi a rottura del polmone. Essi sono quasi sempre putridi, per il carattere della flora batterica, che passa liberamente dalle vie aeree nel cavo pleurico. Inoltre, per il riversarsi dell'aria atmosferica in pleura, si avrà costantemente un piopneumotorace. In questi casi, i danni della sierosa e le qualità del versamento non differiscono da quelli già detti se si eccettua, come lesione anatomica concomitante, la presenza della perforazione polmonare. Si ricorderà, a questo proposito, che se tale perforazione assume un dispositivo valvolare, si avrà un piopneumotorace soffocante a valvola.

Per ciò che riguarda gli e. saccati, si tratta generalmente di raccolte non putride, con caratteristiche anatomiche non dissimili da quelle degli e. estesi. Se la delimitazione delle sacche avviene dopo l'inizio della flogosi, a livello dell'adesione si rinvengono le modificazioni anatomicoistologiche che distinguono i processi dell'organizzazione connettivale.

Un cenno, infine, dev'essere fatto per l'e. interlobare, il quale non soltanto comporta lesioni della sierosa scissurale,

ma determina anche reazioni infiammatorie nel parenchima immediatamente sottostante. Se la suppurazione oltrepassa la sottile sierosa, si costituisce fatalmente un ascesso del polmone.

Sintomatologia

La sintomatologia è diversa, a seconda che si tratti di una forma estesa o circoscritta, a seconda che l'e. sia chiuso o complicato da una perforazione polmonare, a seconda infine della natura dell'agente etilogico.

1. *Empiemi totali o subtotali, chiusi.* — La sintomatologia locale è uguale per tutti, qualunque sia il germe responsabile dell'infiammazione e non è dissimile da quella di una comune pleurite sierosa. All'ispezione si noterà un'ipomobilità o un'immobilità respiratoria, e talora una sporgenza dell'emitorace colpito. La palpazione a volte risveglia dolore, e in casi rari può mettere in evidenza una succulenza della parete. Il fremito vocale tattile è diminuito o del tutto abolito. Alla percussione si ha ottusità, il cui limite superiore può assumere l'andamento della linea di Ellis Damoiseau. L'ottusità, se il versamento è libero, è variabile. All'ascoltazione: silenzio respiratorio, o soffio bronchiale dolce, prevalentemente espiratorio, ed egofonia manifesta. Se il versamento è molto cospicuo, si può avere spostamento controlaterale del mediastino con relativi segni. Se l'e. è sostenuto da germi che determinano sviluppo di gas, si ha il quadro semeiologico del piopneumotorace (v. sotto). Il decubito preferito è quello laterale sull'emitorace colpito. La dispnea può essere presente, ed è in rapporto con l'entità del versamento e con l'eventuale spostamento mediastinico.

I sintomi di carattere generale sono variabili e sulla diversità delle manifestazioni influisce soprattutto la natura dell'agente etilogico. Quadri precisi non si possono tracciare, ma in linea di massima ci si può attenere ai seguenti schemi. *E. pneumococcico*: febbre di tipo suppurativo, che sopraggiunge dopo alcuni giorni dalla risoluzione di una polmonite crupale (e. *metapneumonic*), o quando la polmonite è ancora in atto (e. *parapneumonic*); le condizioni generali per lo più sono gravi; mancano i segni dell'intossicazione e la guarigione è abituale. *E. streptococcico*: febbre alta di tipo suppurativo; dispnea intensa; pallore; condizioni generali gravi; turbe digestive con vomito; polso piccolo e frequente; oliguria e albuminuria. *E. stafilococcico*: nell'adulto il quadro clinico non differisce sostanzialmente da quello descritto per l'e. pneumococcico, tranne che per il suo inizio insidioso. Nel bambino esso è caratterizzato, nel periodo

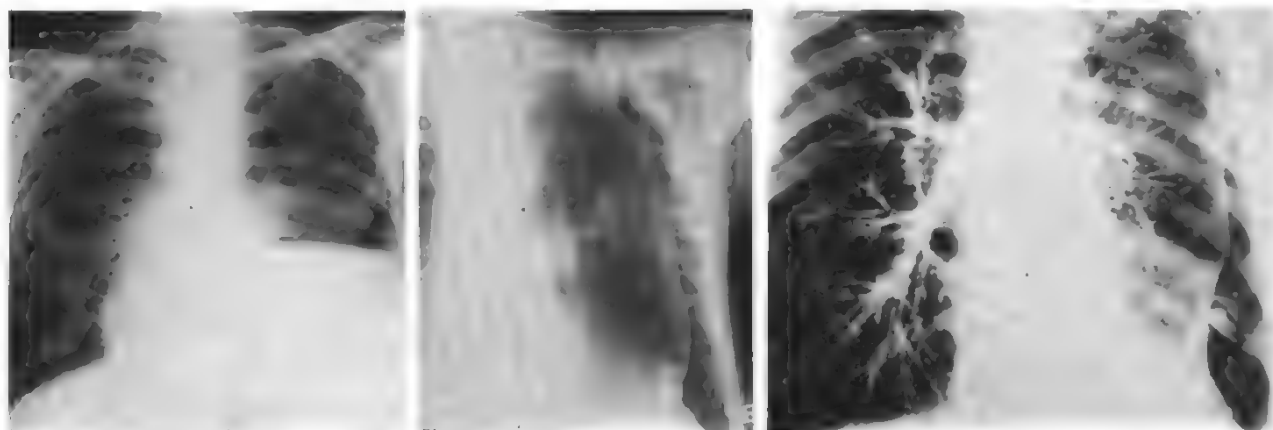


Fig. 3. A sinistra: e. polmonare da ascesso polmonare. Al centro: stratigrafia strato N. 7, dopo toracentesi: e. evidente il cavo empiematico e l'ascesso polmonare. A destra: broncografia dopo drenaggio in aspirazione continua; il cavo empiematico è rigido.

iniziale, da febbre alta (contemporanea o non ad un'infezione concomitante) che rapidamente recede. Successivamente la temperatura diventa irregolare, moderata e continua, con dispnea intensissima, tosse secca, pallore e cianosi. Rapidamente compaiono i sintomi locali del versamento pleurico, cui si associano costantemente i rilievi di importanti dislocazioni del mediastino. L'affezione può esordire anche con i sintomi di un grave piopneumotorace (v. sotto). Nel neonato e nel lattante la sintomatologia è particolarmente subdola; accanto a quella toracica e alla febbre, si manifesta spesso una sintomatologia digestiva con timpanismo addominale, la quale può fuorviare una diagnosi precisa. *E. da germi anaerobi*: febbre scarsa, o mancante del tutto, con i segni di una grave tossiemia; colorito terreo, con cianosi o subittero; prostrazione; sudorazione; ipotensione; tachicardia; oliguria ■ albuminuria.

2. *Empiemi totali o subtotali, con perforazione polmonare.* - La perforazione può passare inosservata; ma in molti casi si ha un dolore improvviso intenso, a carico dell'emittores colpito, seguito subito da un'immobilità parietale antalgica. Talora il dolore, anziché essere avvertito al torace, è proiettato totalmente verso l'addome, il che può dar luogo a false sindromi addominali acute.

Al dolore si accompagna dispnea più o meno accentuata che, se la perforazione polmonare acquista una disposizione a valvola, è ingravescente e porta rapidamente alla soffocazione. Poiché in questi casi il versamento è quasi sempre putrido, si hanno gravi segni di intossicazione, mentre la febbre è variabile e spesso manca del tutto.

La sintomatologia locale è quella del piopneumotorace, ossia quella di un versamento sormontato da una grande bolla gassosa. Il fremito vocale tattile è abolito su tutto l'ambito toracico. Alla percussione: risonanza timpanica in alto, ottusità in basso a limite superiore orizzontale. All'ascoltazione: silenzio respiratorio a livello del gas; silenzio o soffio bronchiale in corrispondenza del liquido; succussione ippocratica evidente; possibilità del fenomeno della *gutta cadens*. Se la comunicazione broncopleurica è ampia, allorché si è costituito il versamento pleurico, si possono avere vomiche.

3. *Empiemi circoscritti.* - Gli *e. saccati pleuro-parietali* hanno espressioni semeiologiche simili a quelle degli *e. totali* chiusi, naturalmente ridotte nell'estensione e variabili nella sede. Si tratta, in definitiva, di zone circoscritte, ottuse alla percussione e silenti all'ascoltazione. Molto più raro è il soffio bronchiale.

Gli *e. interlobari*, se situati in profondità, non offrono segni semeiologici. Se sono superficiali, si presentano come zone ottuse sospese, topograficamente corrispondenti alle scissure, limitate superiormente e inferiormente da un polmone che offre reperti stetoacustici normali o quasi.

Negli *e. diaframmatici* la sintomatologia è indeterminata. Importanti sono, se presenti, i segni dell'irritazione diaframmatica: dolori all'ipocondrio, dolori nei punti frenici, singhiozzo, vomito, disfagia, etc.

Gli *e. mediastinici* hanno anch'essi una sintomatologia spesso oscura. I segni stetoacustici di un versamento circoscritto, in sede parasternale o paravertebrale, non sono sempre presenti e sono di difficile rilievo. Hanno valore: i dolori in dette sedi, i segni di compressione mediastinica, l'angoscia precordiale.

Infine si deve dire che se l'*e.*, come spesso accade, è la complicazione di un'affezione evolvente in vicinanza o a distanza dalla pleura, alla sua sintomatologia si accompagna o si sovrappone quella della malattia primitiva.

Decorso e complicazioni

È assolutamente eccezionale o addirittura impossibile che un *e.* lasciato a sé stesso possa guarire per il riassorbimento spontaneo dell'essudato. Abituamente un *e.* che non sia curato o sia stato trattato in maniera insufficiente, cronicizza. In altri casi esso può progressivamente aggravarsi e portare alla morte con un quadro di tossinfezione gravissima; oppure può fistolizzarsi. In quest'ultima evenienza si parla di *e. necessitatis*. Generalmente con questo termine s'intende l'apertura spontanea della raccolta purulenta attraverso la parete toracica. Sede di elezione di tale estrinsecazione è la regione mammaria. La complicità, del tutto eccezionale attualmente, si preannunzia con iperestesia locale, edema superficiale, sviluppo di un circolo venoso sottocutaneo, linfadenite satellite. Si stabilisce così una fistola pleurocutanea permanente o intermittente, a tragitto complesso, che non guarisce spontaneamente.

Ma va ricordato che, molto più spesso, l'*e. necessitatis* può prendere un'altra direzione: quella del polmone e dei bronchi. Si ha, cioè, un disseccamento progressivo del viscere, fino a che non si costituisce una perforazione polmonare. Questa, preannunziata da dolore toracico, emottisi e dispnea, si appalesa con una vomica di pus, abbondante o frazionata a seconda del calibro della fistola broncopleurica. Anche qui la guarigione spontanea è eccezionale poiché l'orifizio è generalmente troppo piccolo, tanto da non poter assicurare il drenaggio della sacca pleurica, la quale continua a suppurare o può addirittura diventare sede di una superinfezione. Pertanto, sebbene subito dopo la perforazione si abbia un miglioramento transitorio della sintomatologia generale, ben presto intervengono i segni della suppurazione cronica, con sfavorevoli e gravi ripercussioni sulle condizioni generali del paziente.

Altre complicazioni possono essere le pericarditi, le mediastiniti e le setticopiemie con formazione di focolai metastatici a distanza, specialmente nel cervello.

Diagnosi

Non è difficile negli *e. totali* e *subtotali*, chiusi o fistolizzati, e si fonda sui sintomi elencati. Un certo valore ha, tra i sussidi diagnostici, la leucocitosi che, specialmente negli *e. da germi piogeni*, può raggiungere alti valori. Ma è evidente che importanza di gran lunga maggiore hanno la puntura esplorativa e le indagini radiologiche. L'estrazione di liquido purulento dal cavo pleurico, mediante toracentesi, è decisiva per la diagnosi e consente d'identificare il germe o i germi responsabili dell'affezione, e ciò sarà di grande utilità nell'orientare la condotta terapeutica.

Le indagini radiologiche sono anch'esse fondamentali consentendo di precisare la sede e l'estensione della raccolta e permettendo di stabilire se si tratti di un *e.* chiuso o di un *e.* con perforazione polmonare. Negli stadi iniziali l'opacità è tenue e mal delimitata; spesso è a contorni irregolari e a densità non omogenea, tanto da far pensare ad una pneumopatia piuttosto che ad un *e.* Successivamente l'opacità diventa sempre più omogenea, interessando completamente tutto o quasi tutto l'emittores. Il rilievo di un livello idroaereo confermerà il sospetto di una fistola broncopleurica.

Meno agevole, ma non difficile, è la diagnosi di *e. saccato pleuroparietale*. Radiologicamente esso appare come un'opacità di forma fusata od ovoidale, a contatto con la parete. Anche in esso la puntura esplorativa, specialmente se eseguita sotto schermo, è decisiva.

Molte difficoltà presenta, invece, la diagnosi delle

altre forme di e. circoscritto. Nell'e. interlobare, che potrebbe essere confuso con un ascesso polmonare, con una cisti da echinococco, con un tumore, hanno importanza: la curva termica, la leucocitosi, e le immagini radiologiche a banda sospesa in sede di scissura. A tale riguardo sono indispensabili radiografie in diverse proiezioni integrate da un'indagine stratigrafica, al fine di poter formulare un esatto giudizio diagnostico nei confronti di opacità parenchimali.

Negli e. mediastinici la diagnosi è ancora più oscura; essa si pone per esclusione, dopo aver scartato diversi altri processi (pericarditi, ascessi ossifluenti, adenopatie ilari, etc.), e dopo attente e ripetute indagini radiologiche e stratigrafiche. In situazioni analoghe ci si trova anche dinanzi agli e. diaframmatici, che si diagnosticano soprattutto con l'aiuto della radiologia, e dopo avere escluso la possibilità di ascessi subfrenici.

Terapia

La condotta terapeutica degli e. acuti deve mirare a disinfettare il cavo pleurico, a svuotarlo del suo contenuto purulento e a riportare il polmone a parete.

Il primo atto, però, deve essere il prelievo del pus pleurico per identificare il germe in causa e la sua sensibilità agli antibiotici. Ciò è indispensabile perché l'antibiotico-terapia non mirata è spesso responsabile della cronicizzazione della malattia o della formazione di e. sterili, che non saranno più suscettibili alla sola terapia medica. Inizialmente si possono tuttavia usare antibiotici a larghissimo spettro, quali le penicilline semisintetiche, le cefalosporine, la gentamicina, le quali andranno eventualmente sostituite appena saranno noti i risultati dell'antibiogramma. I farmaci vanno somministrati per via parenterale e per via diretta mediante introduzione nel cavo pleurico nel corso di toracentesi evacuative eseguite dapprima quotidianamente, poi a giorni alterni o anche ad intervalli più lunghi.

Il trattamento locale, poi, non va disgiunto da tutte le misure terapeutiche necessarie per migliorare le condizioni generali, quali la somministrazione di sangue e plasma, la correzione di eventuali squilibri elettrolitici e metabolici.

La sorveglianza dell'ammalato deve essere stretta e rigorosa e l'efficacia della terapia sarà valutata attraverso il comportamento della curva termica e della leucocitosi, con indagini radiografiche ripetute e con l'andamento

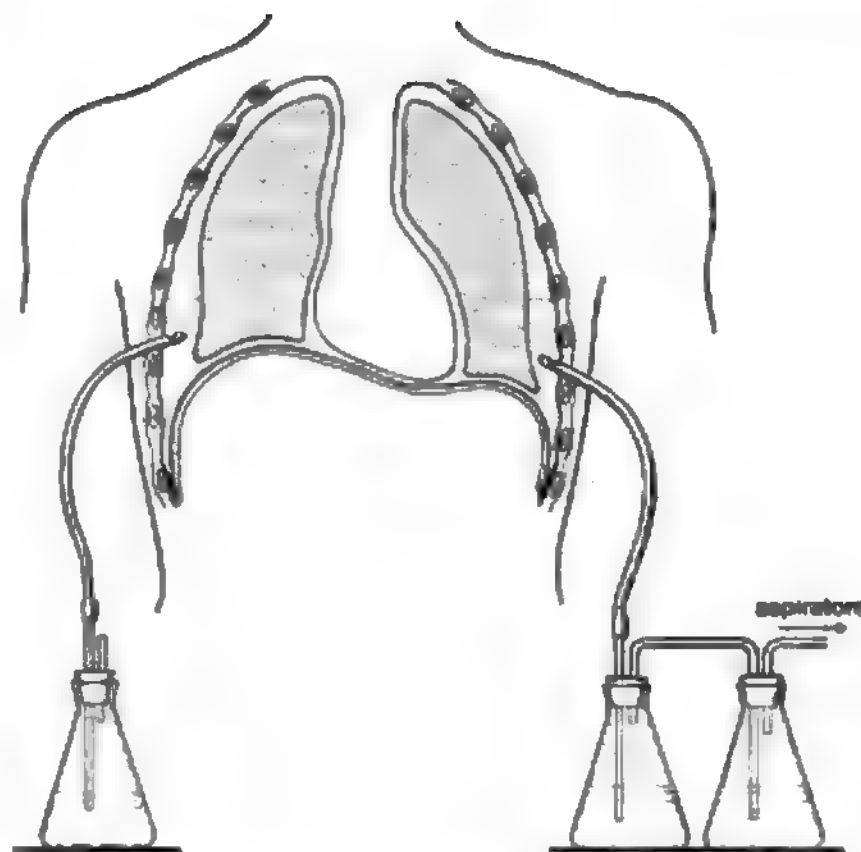


Fig. 5. A sinistra: drenaggio chiuso secondo Bülau; a destra: drenaggio chiuso in aspirazione.

delle condizioni generali. Se non si riesce a dominare il processo in breve tempo, si passerà all'intervento chirurgico, il quale consiste nel drenaggio del cavo pleurico mediante una toracopleurotomia, con o senza resezione costale.

Il drenaggio pleurico può essere realizzato in due maniere diverse: aperto (raramente usato) o chiuso.

Il *drenaggio aperto* consiste nell'applicazione di uno o più tubi nel cavo, che comunicano liberamente con l'esterno (fig. 4). In tal modo, mentre i tubi consentono il deflusso del pus, non riescono ad impedire che l'aria atmosferica entri in pleura.

Il *drenaggio chiuso*, al quale attualmente vanno tutte le preferenze, consiste invece in un sistema a valvola d'acqua unidirezionale che permette il deflusso del pus, ma in pari tempo impedisce l'ingresso dell'aria dall'esterno. Molti sono i metodi che realizzano questo drenaggio chiuso (Bülau, Grégoire, Morelli, etc. [fig. 5]). La condizione essenziale è che il tubo sia a tenuta perfetta, ossia che tra esso e la parete toracica non ci siano spazi che lascino entrare aria in pleura. Il sistema può essere sottoposto all'aspirazione continua, la quale, determinando una pressione negativa intrapleurica, facilita l'elisione del cavo e la riespansione polmonare. Per la sua applicazione debbono essere usati tubi di un certo calibro, i quali, oltre a drenare meglio, non si ostruiscono facilmente con pseudomembrane o blocchi di detriti necrotici. Se, nonostante tali accorgimenti, il sistema drenante si occlude, si può aggiungere il lavaggio pleurico con liquidi disinfettanti, sempre che non vi sia una concomitante fistola broncopleurica. Ma se non si riesce a dominare la situazione, si dovrà passare all'allargamento della breccia toracica, all'estrazione delle pseudomembrane, e quindi, al drenaggio aperto.

Negli e. con fistola broncopleurica, utile è il drenaggio chiuso con aspirazione continua. Esso, se il diametro del tubo drenante è superiore al diametro della fistola, può essere in grado di detergere il cavo e riportare il polmone a parete, condizione indispensabile per la chiusura della fistola e la successiva guarigione.

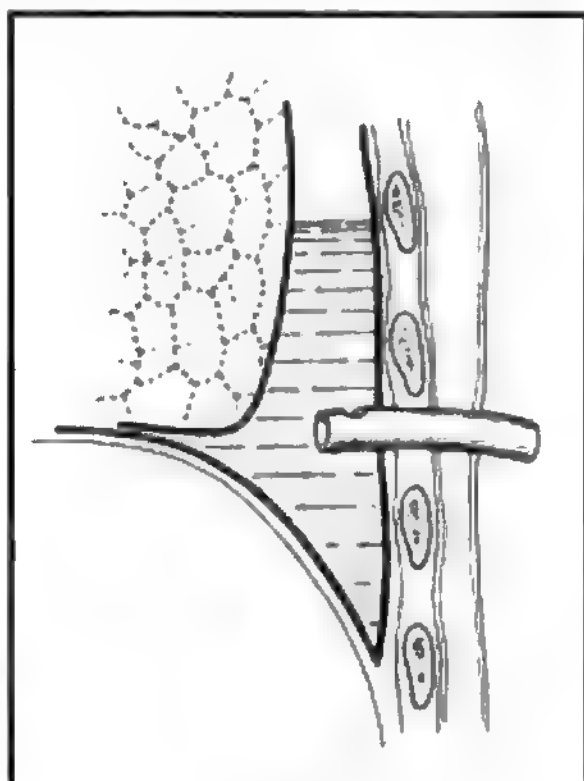


Fig. 4. Drenaggio aperto. (Da Ruggieri, ridisegnata).

Il trattamento degli *e. postoperatori* negli stadi iniziali non differisce sostanzialmente da quello ora descritto. Dopo exeresi polmonare il drenaggio del cavo pleurico, sia mediante toracentesi che pleurotomia, deve essere rapidamente istituito onde evitare la fistolizzazione del moncone bronchiale e l'inondazione del polmone controlaterale. Spesso però l'*e.* si cronicizza, per cui la guarigione definitiva si potrà ottenere con interventi chirurgici che riducano il volume del cavo suppurante (v. sotto).

Dopo exeresi parziali il trattamento dev'essere preventivo poiché in tali evenienze l'*e.* è legato alla riespansione insufficiente del polmone, o ad una cattiva posizione del drenaggio. Pertanto il perfetto accollamento del polmone alla parete e un corretto drenaggio possono ridurre di molto, se non proprio evitare del tutto, la comparsa dell'*e.*

Problemi talora delicati vengono proposti dagli *e. bilaterali*. Il principio da rispettare in tali casi è quello di conservare una sufficiente superficie respirante ai due polmoni. Quindi, qualora il trattamento locale e generale con antibiotici e toracentesi sia fallito bilateralmente, si praticherà in un primo tempo la pleurotomia da un lato, mentre dall'altro si continuerà nelle toracentesi. In un secondo tempo, dopo 8-10 giorni, si procederà alla pleurotomia controlaterale. In linea di massima la prima pleurotomia sarà fatta nel lato dove l'essudato è più abbondante, o a sinistra se i versamenti sono di pari entità.

Empiemi cronici aspecifici

Si distinguono tre forme di *e. cronico aspecifico*.

a) *Empiema latente chiuso*: corrisponde a una suppurazione pleurica che decorre cronicamente fin dall'inizio, o che ha avuto un inizio acuto, che è apparentemente guarito, e che invece continua ad evolvere lentissimamente.

b) *Empiema ricorrente*: è la recidiva di un *e. acuto* già trattato chirurgicamente, e apparentemente guarito, con chiusura della breccia parietale. Tale recidiva può presentarsi anche più di una volta.

c) *Empiema cronico fistolizzato all'esterno*: è di gran lunga il più frequente, e rappresenta l'esito di una delle due forme precedenti, o di un *e. acuto* banale trattato chirurgicamente, la cui breccia toracotomica non si chiude.

Per gli *e. tubercolari* si rimanda alla voce TUBERCOLOSI POLMONARE.

Etiopatogenesi

Un *e. latente chiuso*, che decorra come tale fin dall'inizio, è da considerare un'assoluta rarità. Si ammette che questa forma morbosa sia sostenuta da un germe assai poco virulento. Più di frequente l'*e. latente chiuso* è la conseguenza di un *e. acuto* trattato con toracentesi e immissione in pleura di antibiotici. È possibile, in queste circostanze, che restino nel cavo pleurico piccole raccolte a setticità attenuata o germi dotati di virulenza ridottissima. Entrambi questi fattori sono qualificati a determinare quelle lesioni anatomiche che caratterizzano l'*e. cronico*. Anche un emotorace traumatico, non opportunamente trattato, può essere il punto di partenza di un *e. latente chiuso*.

Gli *e. ricorrenti* sono per lo più dovuti alla intempestiva chiusura di una breccia toracica praticata per un *e. acuto*, mentre al disotto permane un cavo pleurico non ancora colmato. In certi casi il ritorno della suppurazione si ha anche quando il cavo pleurico sembra totalmente eliso; ma in tali condizioni bisogna pensare che la recidiva sia dovuta alla persistenza di uno spazio pleurico vuoto.

Per comprendere la genesi degli *e. cronici fistolizzati all'esterno* bisogna rifarsi a quello che è il meccanismo di guarigione di un *e. acuto*. Tale meccanismo poggia su due fattori fondamentali: estinzione della suppurazione ed elisione del cavo pleurico. Queste due condizioni sono quasi sempre interdipendenti, nel senso che la persistenza della suppurazione impedisce al cavo pleurico di colmarsi e, viceversa, l'impossibilità di elisione del cavo pleurico mantiene la suppurazione. Bisogna inoltre ricordare che l'elisione del cavo è dovuta alla progressiva riespansione del polmone fino a raggiungere la parete. Quando il viscere è arrivato alla parete, e i due foglietti pleurici sono venuti a contatto, avviene un processo di organizzazione che porta alla sinfisi. Tenuto conto di ciò, è facile capire quali possano essere le cause di un *e. cronico fistolizzato all'esterno*. Esse sono riconducibili a due condizioni: persistenza indefinita del processo suppurativo, mancata riespansione del polmone.

Quando la forma morbosa segue ad un *e. latente chiuso* o ad un *e. ricorrente*, la fistolizzazione è generalmente dovuta all'impossibilità che ha il polmone di riespandersi per lesioni anatomiche di cui si parlerà tra breve.

Quando la malattia rappresenta la cronicizzazione di un *e. acuto* trattato chirurgicamente, le condizioni patogenetiche possono essere elencate come segue.

1) *La pleurotomia non è stata fatta nel punto più declive della raccolta*. In tal caso, se il seno costo-diaframmatico non si oblitera, si costituisce un ristagno capace di mantenere la suppurazione indefinitamente.

2) *La pleurotomia è stata eseguita tardivamente*. Al momento dell'apertura del cavo pleurico esistono già lesioni anatomiche capaci di ostacolare la progressiva riespansione del polmone. Questa condizione, in sostanza, è analoga a quella dell'*e. latente chiuso*.

3) *L'operazione è stata eseguita troppo precocemente, ed è stato applicato un drenaggio aperto*. Se s'interviene quando l'*e. acuto* è ancora diffuso a tutto il cavo pleurico, e se si adopera un drenaggio aperto, la libera comunicazione della pleura con l'aria atmosferica può ostacolare la riespansione polmonare, e favorire la costituzione di quelle lesioni anatomiche che sono capaci di fissare definitivamente il polmone in posizione di collasso.

4) *Il drenaggio è insufficiente*. Se l'essudato contiene grossi blocchi di fibrina, il drenaggio, specie se chiuso, può essere incapace di portarli all'esterno e la loro persistenza in pleura è un fattore di cronicizzazione. Questa condizione si verifica specialmente nell'*e. pneumococcico*.

5) *Nel grande cavo pleurico esistono tasche purulente mal drenate*. Anche in questo caso è il ristagno che mantiene la suppurazione.

6) *Esistono fistole broncopleuriche*. Esse possono agire in duplice maniera: da una parte mantengono viva la suppurazione riversando in pleura la flora microbica proveniente dalle vie aeree superiori; dall'altra, rifornendo continuamente di aria il cavo pleurico, mantengono in collasso il polmone impedendone la riespansione.

7) *Corpi estranei perduti nel cavo pleurico* (tubi di drenaggio, garze, etc.) sono talora responsabili della cronicizzazione di un *e.*

8) *L'età avanzata*, comportando una diminuita elasticità polmonare e una ipomobilità diaframmatica e mediastinica, predispone talvolta alla cronicizzazione.

9) *L'osteomielite della costola reseca nella toracotomia* può essere fattore di cronicizzazione.

10) *La tubercolizzazione del cavo*, per quanto sia oggi divenuta eccezionale, può determinare lesioni anatomiche che impediscano il ritorno del polmone alla parete.

Anatomia patologica

La lesione fondamentale di un *e. cronico*, di qualunque natura esso sia, è la *pachipleurite*. I due foglietti della pleura sono fortemente ispessiti (talvolta raggiungono lo spessore di 20-30 mm e più), duri, sclerotici, cotennosi. La loro superficie interna è tappezzata di granulazioni irregolari, fungoidi, che in alcuni casi danno luogo a continuo gemizio di sangue e costantemente sono coperte di fibrina e di pus. Nella compagine di questi gusci sclerotici si possono riscontrare centri di calcificazione o di ossificazione, focolai emorragici, spazi pieni di liquame purulento. La pleura viscerale, trasformata in questo modo, imprigiona il polmone che è talora invaso da tralci di connettivo fibroso denso che portano al suo indurimento. In altri casi, pur mancando questa invasione connettivale, il prolungato accollamento degli alveoli può determinare la loro obliterazione definitiva e la carnificazione del viscere. Tutte queste lesioni pleuriche delimitano camere empiematiche di estremo polimorfismo, che si possono distinguere in: 1) tragitti fistolosi superficiali (fistolizzazione della toracopleurotomia); 2) tragitti fistolosi profondi, ristretti, che dal diaframma raggiungono l'apice del torace; 3) camere saccate uniche; 4) camere saccate multiple, da sepimentazione di un grosso cavo; 5) camere totali che occupano l'intero cavo pleurico.

Il contenuto del cavo o delle tasche è costituito da un liquame denso, poltaceo, fangoso, talora emorragico, la cui quantità varia secondo il tipo dell'*e.*: scarsa negli *e. fistolizzati*, più abbondante in quelli chiusi. È superfluo aggiungere che, qualora vi sia una fistola broncopleurica, questa sarà riscontrabile sulla pleura viscerale, per lo più sotto forma di un cratere irregolare di dimensioni variabili.

Frattanto, quale espressione di un tentativo esercitato dalla natura al fine di limitare l'ampiezza della cavità empiematica, si costituisce una serie di deformazioni a carico dei costituenti parietali dell'emitorace colpito. Le costole perdono la loro convessità, sono spinte verso l'interno, assumono forma triangolare, si ispessiscono, si avvicinano fino ad embricarsi. Il diaframma si solleva. La colonna vertebrale e il mediastino sono incurvati verso il lato malato. Lo stesso sterno può subire deviazioni.

Sintomatologia

I sintomi generali e funzionali di un *e. latente chiuso* sono generalmente modesti: febbre persistente, deperimento progressivo, malessere, tosse secca, talora dispnea d'intensità variabile, dolori, senso di peso, oppressione. I sintomi locali sono, in linea di massima, quelli di un versamento pleurico. Talvolta, però, anziché vedere una espansione dell'emitorace colpito, si osserva una retrazione con un'immobilità o un'ipomobilità respiratoria. Nell'*e. ricorrente* la sintomatologia può essere del tutto simile alla precedente, ma in alcuni casi, durante la sua evoluzione, può assumere un andamento analogo a quello degli *e. acuti*.

La sintomatologia dell'*e. fistolizzato all'esterno* si compendia nella fistola parietale, che può essere più o meno grande, con margini cutanei introflessi o circondata da granulazioni esuberanti, dalla quale scola liquido purulento, talvolta emorragico. La febbre può essere presente o mancare. Le condizioni generali sono più o meno compromesse. Se il processo dura da molto tempo, si rilevano le deformazioni toraciche di cui si è parlato. Qualunque sia la forma dell'*e. cronico*, spesso sono presenti le dita a bacchetta di tamburo, o la sindrome di P. Marie (osteoartrite pneumica).

Decorso e complicazioni

Tutti gli *e. cronici*, chiusi o fistolizzati all'esterno, possono avere una durata lunghissima, di molti anni, senza neppure impedire una moderata attività in chi ne è portatore. Ma tutti finiscono col provocare, presto o tardi, un'amiloidosi (del fegato, della milza, dei reni) che ad un certo punto può divenire incompatibile con la vita.

È raro, tuttavia, che gli *e. chiusi* restino silenti per troppo tempo. Nel maggior numero dei casi si aprono una strada all'esterno attraverso la parete toracica (*e. necessitatis*) o attraverso i bronchi. Da ricordare la possibilità di fistolizzazioni interne: per lo più nell'esofago, ma anche nello stomaco attraverso il diaframma. Altre possibili complicazioni sono le mediastiniti, gli ascessi pararenali, gli ascessi cerebrali, le setticpiemie.

Diagnosi

Per gli *e. latenti chiusi* e per gli *e. ricorrenti* hanno valore: l'anamnesi, i sintomi respiratori funzionali (tosse, dispnea), i dati semeiologici locali, la puntura esplorativa, i reperti radiologici. In verità la diagnosi viene posta senza eccessiva difficoltà. L'affezione è identificata tardivamente solo quando il malato arriva tardi all'osservazione del medico.

La presenza di eventuali fistole bronchiali è rivelata da vomiche massive o frazionate: la broncografia ne dà la documentazione visiva. Tuttavia, se le fistole sono molto piccole, le vomiche possono mancare e i reperti broncografici possono essere dubbi. Allora un mezzo utile è quello di iniettare in pleura liquido colorato. Se la fistola esiste, si avrà, subito dopo l'iniezione, un espettorato tinto dello stesso colore.

Le fistole broncoesofagiche, oltre che dalla broncografia, sono rivelate da esami contrastografici del canale alimentare. Se la comunicazione abnorme esiste, il mezzo di contrasto passa nell'albero bronchiale.

La diagnosi di *e. fistolizzato all'esterno* è diretta. Ma, ai fini terapeutici, è indispensabile conoscere la morfologia e la topografia del cavo suppurante, l'entità della pachipleurite, nonché le residue possibilità dilatatorie del polmone. La ricognizione diretta per mezzo di strumenti esplorativi (sonde, specilli) non offre che notizie molto approssimative. Solo indagini radiologiche appropriate (fistolografia) sono in grado di fornire elementi più precisi.

I radiogrammi «a vuoto», eseguiti nelle proiezioni ortogonali, consentono spesso reperti importanti sull'estensione del cavo e sullo stato delle pleure. Il cavo si presenta come un'area trasparente, più o meno irregolare, limitata da due bande opache: una laterale, addossata alla parete toracica; l'altra mediale, addossata al polmone in collasso. Queste due bande opache corrispondono ai due foglietti pleurici, e il loro spessore indica il grado del processo pachipleuritico.

Notizie più sicure sull'estensione e sulla topografia del cavo pleurico sono però fornite dalle radiografie eseguite a cavità riempita con mezzi di contrasto (Lipiodol®), i quali rendono evidenti anche i più piccoli recessi. I radiogrammi debbono essere fatti, anche in tal caso, nelle due proiezioni ortogonali, ma a paziente in stazione eretta e in posizione orizzontale: supino, prono, sui fianchi. In questo modo si ottiene una visualizzazione completa dello spazio vuoto. L'indagine richiede che non vi sia una fistola broncopleurica, ché, se questa condizione fosse presente, l'iniezione del liquido opaco, penetrando nei bronchi ed eccitando la tosse, impedirebbe il completo riempimento del cavo.

Un altro mezzo d'indagine che può fornire interessanti rilievi è la pleuroscopia, eseguita con un comune toracoscopio introdotto attraverso il tramite parietale. Lo strumento consente infatti di rilevare direttamente le condizioni anatomiche della pleura, di precisare l'esistenza e la sede di eventuali fistole bronchiali, di constatare la presenza di determinati corpi estranei non visualizzabili radiologicamente. Va tuttavia rilevato che questa indagine

non sempre è possibile, perché l'irregolarità o la tortuosità del tramite parietale può impedire l'introduzione dello strumento.

Ai fini di una precisa indicazione terapeutica, la diagnosi non deve trascurare un'accurata valutazione anatomofunzionale del polmone poiché le possibilità di guarigione sono legate essenzialmente alle condizioni del parenchima sottostante. Lo studio radiologico, integrato con la stratiografia, la broncografia e l'angiopneumografia, consentirà di valutare l'entità di eventuali lesioni concomitanti (suppurazioni, cancro, enfisemi, bronchiectasie), e le possibilità di riespansione del parenchima. La broncoscopia, con la visualizzazione dell'albero bronchiale, oltre ad integrare le nozioni già acquisite, deve dimostrare una perfetta integrità dei bronchi poiché, ad es., le stenosi concentriche costituiscono una controindicazione all'intervento di decorticazione (v. sotto).

Le indagini spirometriche e l'emogasanalisi faranno conoscere, infine, le capacità funzionali del parenchima polmonare.

Ciò è della massima utilità, dal momento che spesso al trattamento dell'e. bisogna associare exeresi parenchimali più o meno estese, in presenza di lesioni chiaramente irreversibili.

Terapia

I principali obiettivi del trattamento chirurgico sono: 1) il controllo della suppurazione; 2) l'obliterazione della cavità pleurica; 3) la ripresa funzionale del polmone sottostante. Il problema terapeutico è sempre, o quasi sempre, di difficile soluzione, in quanto la rigidità pleurica è un ostacolo grave ad un efficiente ritorno del polmone alla parete o ad un modellamento di questa sul polmone retratto.

Per gli *e. latenti chiusi* sembra naturalmente indicata la pleurotomia. Se si tratta di una piccola sacca, conviene resecare 1 o 2 costole, asportare il guscio solido della pleura parietale e mettere a piatto il fondo della cavità. La guarigione si raggiunge spesso mediante un processo di granulazione che procede dal fondo verso la superficie. Se invece si tratta di un cavo pleurico di grandi dimensioni, il problema essenziale è quello di sollecitare il polmone alla progressiva riespansione. È perciò obbligatorio ricorrere ad un drenaggio chiuso e all'aspirazione continua. Ciò è in rapporto con le condizioni anatomiche della pleura viscerale. Se questo foglietto è troppo ispessito e troppo sclerotico, è vano sperare in una riespansione efficiente del polmone, e l'e. latente chiuso diventa allora frequentemente un e. cronico fistolizzato all'esterno. In vista di ciò, sarà utile, prima di ricorrere alla pleurotomia, perseguire l'estinzione della sepsi locale mediante punture evacuative, lavaggi, instillazioni di antibiotici. Se con questo metodo si riesce a vincere l'infezione, si avrà come risultato la conservazione di un cavo pleurico asciutto, sterile e a torace chiuso, cosa che, in sostanza, rappresenta una modalità di guarigione. Se, poi, questo trattamento conservativo non riesce ad ottenere la sterilizzazione del cavo, si deve praticare la pleurotomia.

Per gli *e. ricorrenti* i concetti terapeutici sono gli stessi.

Per gli *e. fistolizzati all'esterno* la terapia non è uniforme. Possiamo distinguere:

a) *cavità residue di piccole dimensioni*. In tali condizioni la situazione può essere dominata con modeste resezioni delle costole che limitano esternamente la sacca. Tali resezioni equivalgono ad una toracoplastica che dovrebbe permettere l'accollamento della parete sul polmone, e quindi l'elisione della cavità. Se la tasca residua è del tutto basale, ammesso che il diaframma sia ben mobile,

una frenicoexeresi può dare ottimi risultati. Se la sacca, invece, è limitata da una pleura parietale molto spessa e dura, conviene scoprirla ampiamente, asportando costola e pleura, al fine di ottenere una guarigione per granulazione. Se la fistolizzazione è mantenuta da un ristagno declive, è indicato procedere ad una o più controaperture nel livello più basso della sacca. Se è sostenuta da una osteomielite costale, l'asportazione dell'osso malato può essere sufficiente a determinare l'estinzione del processo. Se, infine, è un corpo estraneo a mantenere la suppurazione, la sua estrazione può essere risolutiva;

b) *grandi cavi senza fistole bronchiali*. Prima di adottare provvedimenti chirurgici, che sono sempre di grave entità, è opportuno sottoporre la cavità pleurica ad un regime di aspirazione continua. In alcuni casi fortunati la detensione può riuscire a riportare il polmone alla parete, e quindi ad annullare lo spazio vuoto. Ma anche se non raggiunge questo risultato favorevole, quasi sempre l'aspirazione è vantaggiosa in quanto porta spesso ad una riduzione più o meno notevole del cavo residuo, evenienza, questa, di comprensibile utilità poiché consentirà un'economia nell'atto chirurgico che sarà successivamente eseguito. Accanto all'aspirazione continua trova importante posto la ginnastica respiratoria, che sollecita il polmone ad una espansione attiva.

Dopo 2-3 mesi di tale trattamento, allorché la cavità avrà raggiunto una configurazione imm modificabile, si passerà al trattamento cruento. Le operazioni cui si può ricorrere per vincere un e. cronico sono molte. Ma fondamentalmente sono sintetizzabili in quattro tipi: 1) *quelle che si propongono di riportare il polmone alla parete*; 2) *quelle che cercano di modellare la parete sul sottostante polmone*; 3) *quelle associate visceroparietali che mirano ad ottenere entrambi gli scopi*; 4) *quelle che tendono a colmare la cavità con innesti*.

Le prime trovano la loro più nota espressione nella decorticazione del polmone proposta da Delorme. L'intervento consiste in una toracotomia ampia e nell'asportazione della pleura viscerale con liberazione completa del polmone. È necessario, naturalmente, che esista un piano di scollamento fra pleura e polmone. Presente questa condizione, il viscere, una volta liberato dal guscio che lo serra, se ha conservato una sufficiente elasticità, può riespandersi agevolmente. V. anche: DECORTICAZIONE PLEUROPOLMONARE.

Una questione molto importante in questo intervento è il destino della pleura parietale. Alcuni la trascurano di proposito, altri la asportano sistematicamente. In effetti la sua exeresi consente una migliore riespansione, un più efficiente movimento della gabbia toracica ed espone meno agli insuccessi e alle recidive. D'altra parte, però, si tratta di un tempo operatorio grave che può complicare notevolmente il trauma chirurgico: in particolare risulta difficile la liberazione del cul di sacco inferiore, dove le cotenne sono sempre spesse e aderentissime al diaframma. In genere non si deve adottare una linea sistematica di condotta: le difficoltà del clivaggio, le condizioni del malato, l'importanza della suppurazione debbono, di volta in volta, orientare le decisioni.

In un certo numero di casi la decorticazione risulta inefficace allorché esiste tessuto parenchimale sottostante patologico. Esso, atelettasico o in preda a lesioni flogistiche irreversibili, ostacola la riespansione del parenchima circostante e può consentire la ripresa del processo suppurativo provocando frequenti insuccessi che richiedono interventi iterativi i quali saranno gravi, perché realizzati in cattive condizioni locali e generali. È necessario, pertanto, associare alla decorticazione l'exeresi pol-

monare (pleuroexeresi). Quest'ultima può essere più o meno economica (segmentectomie e lobectomie) o estesa (pleuro-pneumonectomia).

Delle operazioni che si propongono di avvicinare la parete al polmone ricorderemo soltanto le toracoplastiche extrapleuriche e le toracopleurectomie preconizzate da Schede. Le prime consistono nella resezione di tutte le costole corrispondenti alla tasca pleurica, per una lunghezza pari o maggiore all'ampiezza della tasca stessa. I tessuti molli vengono poi spinti verso il polmone mediante tamponi compressi. Affinché simili interventi siano efficaci, è necessario che la pleura parietale non sia troppo dura e abbia la possibilità di cedere alla compressione. Ma ciò accade raramente. Allora è necessario ricorrere alla toracopleurectomia di Schede. L'operazione consiste nell'asportare non soltanto le costole, ma anche la pleura parietale sclerotica. Della parete toracica resta così un vasto lembo, costituito dalla cute e dai muscoli, che può essere agevolmente portato a contatto col polmone, e su di esso modellato. L'intervento è veramente dei più radicali, ed è anche molto traumatizzante.

Gli interventi associati visceroparietali tendono ad una mobilitazione contemporanea del polmone e della parete. Il tipo principale di essi consta di una decorticazione alla Delorme e, contemporaneamente, di una toracectomia alla Schede.

Le operazioni che si propongono di colmare la cavità con innesti sono anch'esse di vario tipo. Ricorderemo soltanto quelle proposte da Kirschner e da Nissen, secondo le quali il cavo è riempito con grossi lembi peduncolati scolpiti dai muscoli pettorali o dai muscoli lunghi del dorso;

c) *grandi cavi con fistole bronchiali*. Anche in queste condizioni un trattamento di attesa con aspirazione è giustificato poiché, in alcuni casi, il tramite fistoloso, se piccolo e circondato da parenchima soffice, può chiudersi in seguito alla detensione. Tuttavia è difficile che ciò si verifichi.

Il trattamento chirurgico dipende dall'entità delle lesioni parenchimali che si risconteranno nel corso della toracotomia. Ci si può limitare, pertanto, all'escissione del tramite ed al suo affondamento con suture introflettenti o si renderà necessaria una pleuroexeresi, parziale o totale. Spesso l'intervento dovrà essere completato da una toracopleurectomia alla Schede, onde ridurre il volume del cavo pleurico.

Se esistono controindicazioni funzionali a tali interventi, si può realizzare in un primo tempo la toracoplastica e successivamente, con il miglioramento delle condizioni generali e funzionali, si eseguirà la pleuroexeresi.

In virtù di tali limitazioni Andrews, nel 1961, ha proposto la cosiddetta toracopleuroplastica, che consiste nell'associare alla toracoplastica l'apertura della cavità empiematica, la sua *toilette*, la sutura delle fistole broncopleuriche e la fissazione del piano muscolare alla pleura viscerale. Secondo l'A., l'intervento è utile in tutte le controindicazioni della decorticazione semplice o associata ad exeresi, e cioè: presenza di focolai tubercolari attivi omolaterali o controlaterali, età avanzata, cattive condizioni generali, e limitazioni eccessive della funzionalità respiratoria;

d) *empiemi cronici postoperatori*. Il reintervento s'impone allorché il drenaggio si è dimostrato incapace di dominare l'affezione. Esso consiste nel sopprimere il cavo residuo mediante toracoplastica. Secondo Mathey, dopo pneumonectomia l'intervento è inefficace, per cui più utile sarebbe l'emitoracectomia la quale, nonostante che costituisca un atto chirurgico grave, può determinare la guarigione.

Nell'eventualità che l'e. sia sostenuto da una fistola broncopleurica del grosso bronco, alla toracoplastica si deve associare la plastica del bronco con un lembo muscolare peduncolato prelevato dalla parete toracica, oppure l'intervento preconizzato da Chamberlain e Abruzzini. Esso consiste nel sezionare, per via sternotomica intramediastinica, il bronco all'origine, e nel suturare i due monconi separatamente sulla linea di sezione.

V. anche: DECORTICAZIONE PLEUROPOLMONARE (IV, 2014); DRENAGGIO; PLEURA; TORACE.

Bibliografia

- Andrews N. C., *Dis. Chest*, 1965, 47, 533.
 Biancalana L., *Chir. Torac.*, 1959, 12, 409.
 Coury Ch., Choffel Cl., *Les pleurésies purulentes*, in *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 1965, Ed. Techniques, Paris.
 Daddi G., *Le pleuriti*, 1944, Vallecchi, Firenze.
 Yeh T. J., Hall D. P., Ellison R. G., *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1963, 88, 785.
 Mathey J., *Rev. Tuberc.*, 1966, 30, 995.
 Ruggieri E., *Indicazioni e limitazioni nella chirurgia pleuro-polmonare*, 1948, Vallecchi, Firenze.
 Ruggieri E., *Trattato di semeiotica e diagnostica chirurgica*, 1963, UTET, Torino.
 Ruggieri E., *Chir. Torac.*, 1970, 23, 129.
 Snider G. L., Saleh S. S., *Dis. Chest*, 1968, 54, 410.

ETTORE RUGGIERI

Empiema nell'età infantile

Nell'età infantile l'e. pleurico ha caratteristiche etiopatogenetiche e cliniche assai spesso diverse da quelle che presenta nell'età adulta.

Esso fa seguito di solito a una flogosi acuta polmonare di origine infettiva (polmonite, broncopolmonite, ascesso polmonare) o, più raramente, a una sepsi senza interessamento del polmone; ne consegue che la sua etiologia si è modificata nel tempo, con l'avvento dell'era chemioantibiotica, seguendo la patomorfosi delle infezioni polmonari acute dell'infanzia.

In luogo del pneumococco, infatti, che era l'agente causale di gran lunga più frequente, sono venuti assumendo maggiore importanza lo stafilococco aureo e, in minor misura, gli anaerobi e i bacilli enterici gramnegativi.

In uno studio fatto al Royal Children's Hospital di Melbourne dal 1927 al 1965 si è notata, tra il 1937 e il 1942, una diminuzione dell'incidenza degli e. infantili dopo l'introduzione in terapia dei sulfamidici e tra il 1945 e il 1947 un'ulteriore diminuzione dopo l'ampio impiego della penicillina. Nel 1957, però, si osservò un incremento, causato da ceppi di stafilococco aureo penicillino-resistente, seguito da una nuova diminuzione, tra il 1962 e il 1965, in coincidenza con l'impiego di antibiotici a largo spettro di azione.

Sebbene non sia stato sicuramente dimostrato che l'incremento della polmonite e dell'e. stafilococcico sia stato l'effetto dell'introduzione della terapia antibiotica, prevale in generale l'opinione che l'uso indiscriminato degli antibiotici possa avere incrementato la moltiplicazione degli stafilococchi in una larga parte della popolazione infantile.

Nell'infanzia la mortalità generale per e. si è ridotta nettamente dal 1959 ad oggi, laddove nel periodo neonatale, come riportato da Smith, rappresenta tuttora una condizione ad esito spesso letale, con una mortalità dell'80-90%.

Secondo le ricerche di Oliver il 72% degli e. interessa i bambini di età compresa tra 0 e 2 anni; il 28% quelli tra 2 e 6 anni e solo il 10% quelli oltre i 6 anni.

Il lato più colpito è il destro. Per quanto riguarda il sesso, l'affezione è più frequente in quello femminile. Si può dire che il 60% delle broncopolmoniti infantili è

seguito da una reazione pleurica, che nel 15-20% dei casi evolve in e.

Un cenno particolare meritano, per le peculiarità del quadro clinico, l'e. stafilococcico e l'e. da germi anaerobi. Si può affermare che essi sono i tipi più gravi e più frequenti di e. dell'infanzia. L'e. da *H. influenzae* si verifica più spesso in bambini al di sotto di 1 anno di età e l'e. streptococcico si riscontra più spesso negli adolescenti.

È opportuno sottolineare che, se l'e. infantile, qualunque sia la sua etiologia, viene trascurato, si possono manifestare una deformità toracica grave, una crescita ritardata delle strutture toraciche dal lato colpito e una scoliosi convessa verso il lato sano, che non solo altereranno l'armonico sviluppo fisico del bambino, ma potranno determinare anche notevoli danni al suo equilibrio psichico.

1. *Empiema stafilococcico.* La polmonite stafilococcica e l'e., che quasi sempre è la sua conseguenza, colpiscono prevalentemente i neonati; ca. 1/4 dei casi si osserva nel 1° anno di vita e vi è una diretta relazione tra età e mortalità (da 1 a 3 mesi si registra il più alto indice di mortalità).

Il *quadro clinico* è caratterizzato da un inizio improvviso, a tipo tossiemico, con sviluppo rapido della sintomatologia respiratoria; dopo pochi giorni dalle localizzazioni broncopolmonari, a volte già entro le prime ore, il bambino può manifestare febbre, tachicardia, dispnea, tosse, cianosi, sudorazione abbondante. La violenta attività respiratoria che si determina in questa fase può portare a distensione addominale con innalzamento del diaframma e aumento della dispnea.

Precoce è la comparsa di segni di versamento, che tende rapidamente ad aumentare sino a raggiungere il suo massimo dopo 10-12 giorni. Press'a poco in tale periodo, la febbre tende ad assumere un andamento suppurativo, con forti remissioni quotidiane accompagnate da sudorazione ed elevazioni precedute da brivido. La leucocitosi con neutrofilia può essere abbastanza elevata (15.000-20.000 leucociti per mm³).

All'esame obiettivo i sintomi saranno quelli di una qualsiasi infezione polmonare, e solo quando i segni della tossiemia acuta diventeranno meno gravi il quadro clinico dell'e. si renderà manifesto, con diminuzione dei movimenti del torace, ottusità alla percussione e diminuita penetrazione di aria.

Di solito è possibile isolare lo stafilococco prima di iniziare la terapia antibiotica, da colture del secreto nasofaringeo o dal liquido pleurico ottenuto mediante toracentesi, persino quando è modesta la quantità di essudato.

In questo tipo di e. l'apertura della raccolta nei bronchi o all'esterno è eccezionale e se l'affezione non viene trattata con tempestività il quadro tende verso la rapida cachessia suppurativa e la morte.

Molto raro nel bambino l'esito in raccolta saccata cronicizzata.

Nel neonato l'aumento della temperatura può essere modico anche quando la suppurazione toracica è molto estesa.

In bambini in condizioni generali particolarmente scadute a causa di un e. stafilococcico, è diventata sempre più frequente la comparsa associata di un pneumatocele, che si forma e s'ingrandisce con sorprendente rapidità. Il suo quadro radiologico è assai spesso caratteristico, non tanto nel singolo radiogramma, quanto nella serie di esami distanziati nel tempo. Nella fase iniziale, che spesso sfugge all'indagine radiologica, si osserva un addensamento variabile per sede, intensità e distribuzione, con i caratteri del processo broncopolmonare acuto. Sono frequenti i segni di interessamento pleurico, a cui general-

mente si associa un modesto versamento con disposizione a camicia. A breve distanza di tempo segue la comparsa di immagini iperdiafane, di piccole dimensioni, a contorni poco netti che, confluenndo insieme, formano una cavità unica rotondeggiante con margini tagliati a stampino: il pneumatocele.

Anche se sperimentalmente si è dimostrata l'importanza dello stafilococco nella genesi del pneumatocele, va rilevato che la sua formazione nell'età infantile è favorita dalle modeste dimensioni del diametro medio dei bronchi principali (4-5 mm) e secondari (1 mm), nonché dall'edema e dal processo degenerativo prodotto dai germi con formazione di una membrana fibrinosa ad opera della coagulasi stafilococcica.

Il *trattamento* dell'e. stafilococcico prevede l'impiego di dosi massive di antibiotici. Di solito si usa la penicillina G associata ad una delle penicilline penicillinasi-resistenti e ad un antibiotico battericida. Da 2 a 10 milioni di U. di penicillina si sono dimostrate efficaci nella maggior parte dei piccoli pazienti.

La raccolta massiva intratoracica, con disturbi respiratori che si verificano con sorprendente rapidità, e il piopneumotorace sono le principali indicazioni per il trattamento chirurgico: introduzione attraverso uno spazio intercostale di un drenaggio collegato ad un sistema di sifone ad acqua con l'aggiunta o meno di una pressione negativa.

Si dovrebbe usare un catetere di calibro uguale alla massima apertura dello spazio intercostale; se s'impiega infatti un catetere troppo grande la compressione da parte delle coste può schiacciarlo fino ad ocluderlo.

Negli adolescenti si potrà usare un trequarti per toracentesi. Il catetere dovrà essere inserito postero-lateralmente nello spazio intercostale più basso, di preferenza non troppo posteriormente, in modo da non causare sofferenza al bambino quando giaccia nella posizione supina.

Dopo l'introduzione del catetere, il miglioramento del paziente comincerà a rendersi manifesto sia attraverso la diminuzione della febbre, della tachicardia e della dispnea, sia attraverso la diminuzione di ampiezza della cavità, confermata dai rilievi radiologici.

Sebbene oggi la maggior parte dei pazienti vada incontro ad una risoluzione completa della malattia, vi è ancora una consistente mortalità per quei bambini nei quali l'e. da stafilococco aureo si sovrapponga ad una grave malattia di base (ad es.: atresia delle vie biliari, agammaglobulinemia e fibrosi cistica del pancreas). Va rilevato che in essi l'e. stafilococcico è divenuto in questi ultimi tempi un reperto relativamente comune, con una incidenza che varia dal 3 al 7%, a seconda dei vari A.A.: forse in relazione con la maggior cura con cui oggi vengono seguiti questi bambini.

2. *Empiema da anaerobi.* - L'incidenza dell'e. da anaerobi è abbastanza elevata (3-5%), poiché il liquido pleurico rappresenta un terreno adatto per lo sviluppo di questi germi. Nella maggior parte dei casi riferiti dalla letteratura il meccanismo patogenetico è rappresentato dalla propagazione diretta da una zona adiacente di parenchima polmonare infetto. Meno comunemente l'e. può far seguito a toracotomia, ferite toraciche penetranti, batteriemia da anaerobi, perforazione esofagea, infezioni orofaringee, flemmoni tonsillari, appendiciti gangrenose, oppure estendersi da un ascesso subfrenico.

Il *quadro clinico* è molto grave sin dall'inizio: febbre elevata (39-40 °C) accompagnata da brivido, astenia notevole, tachicardia intensa, anoressia completa, cefalea, compromissione costante del sensorio, dolore toracico molto intenso, che si attenua solo modicamente con

Fig. 6. Bambino di 5 mesi e 12 affetto in precedenza da otite e broncopolmonite; dopo 7 giorni insorgenza di piopneumotorace sinistro con spostamento del mediastino (a sinistra, in alto e in basso). A destra, in alto e in basso: drenaggio pleurico a sifone. Il bambino ha presentato riespansione completa del polmone 4 giorni dopo il drenaggio ed è stato dimesso guarito 15 giorni dopo il ricovero.

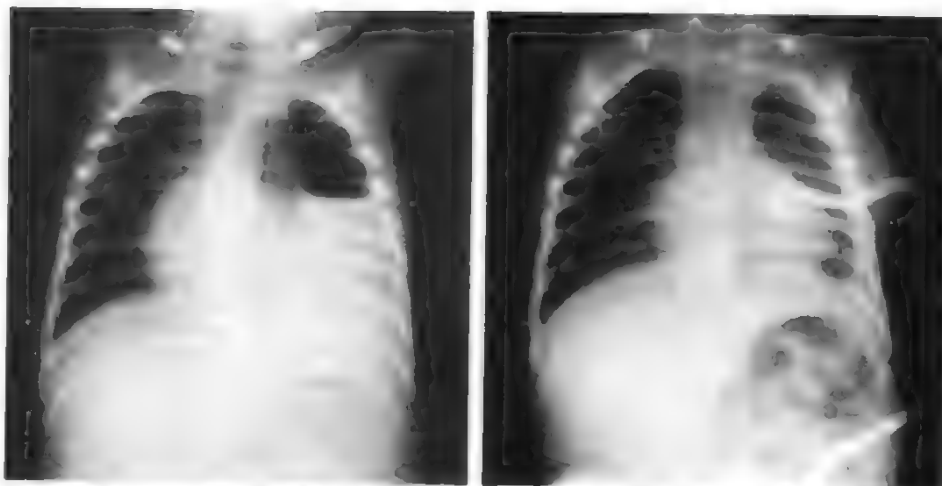
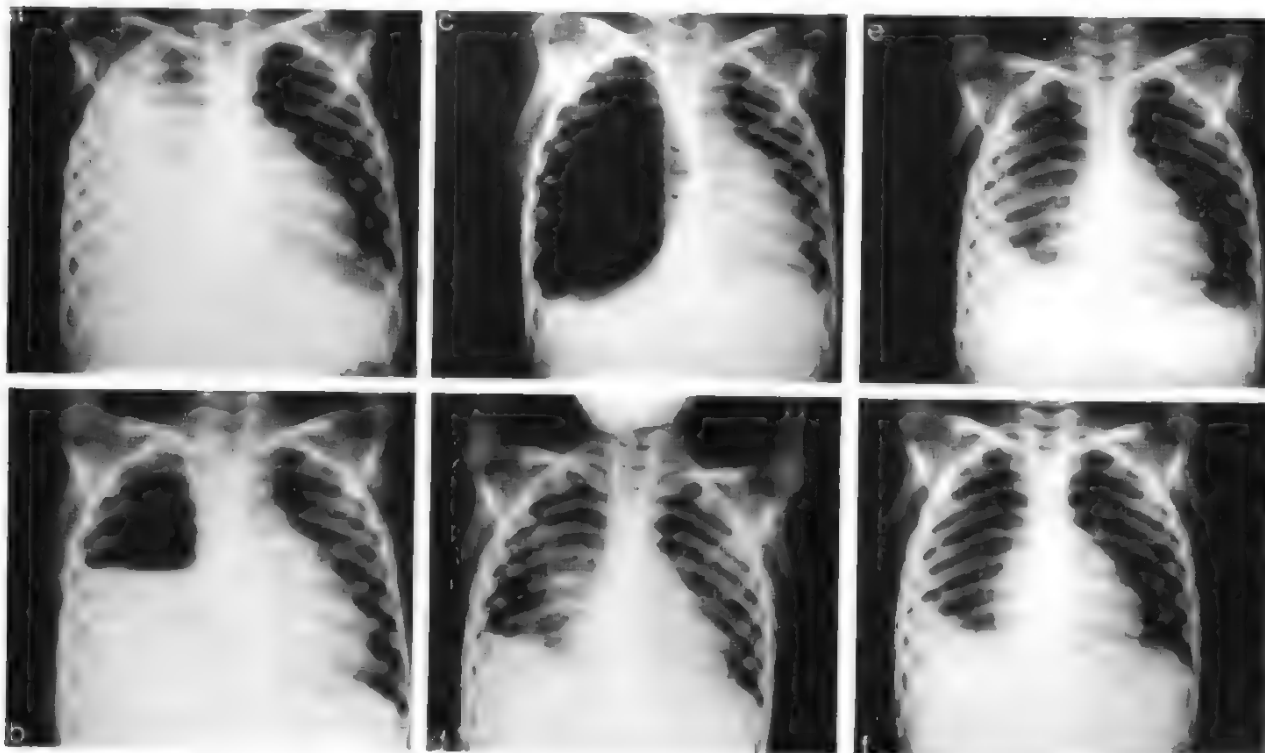
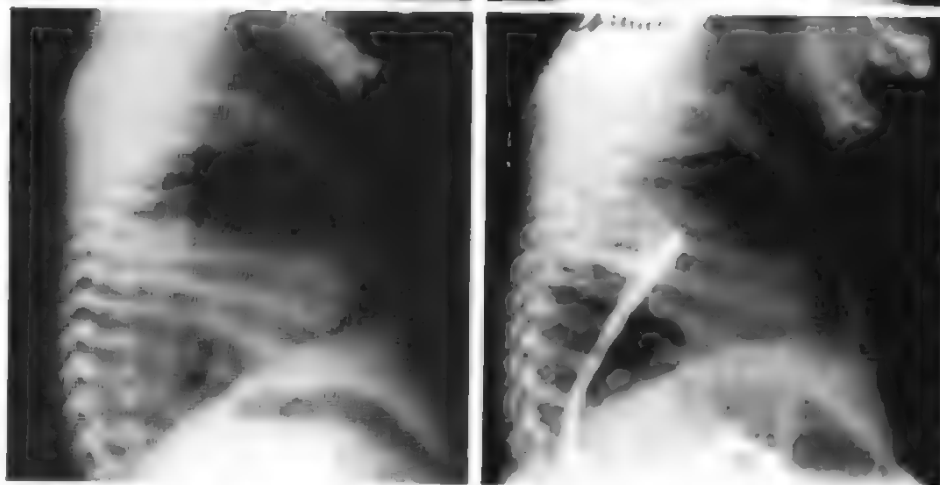


Fig. 7. Bambino di 5 anni affetto da broncopolmonite destra (a). Dopo 8 giorni insorgenza di piopneumotorace destro (b). Pneumotorace destro sotto tensione con spostamento del mediastino dopo 45 giorni di terapia medica (c). Drenaggio pleurico a sifone (d). Espansione parziale del polmone dopo 3 giorni dal drenaggio (e). Espansione completa 8 giorni dopo che è stato tolto il drenaggio (f).



l'aumentare del versamento. Nonostante che le più recenti statistiche abbiano confermato un progressivo aumento nell'ultimo quinquennio delle forme ad etiologia anaerobica negli e. della prima infanzia, la percentuale dei casi in cui si è riusciti ad isolare il germe responsabile è ancor oggi modesta, probabilmente per l'inadeguatezza delle tecniche di coltura per anaerobi, adottate dai laboratori.

Per quanto concerne il trattamento, la maggior parte degli anaerobi in causa sono sensibili alla penicillina G, fatta eccezione per il *B. fragilis* che è comunemente resistente alla penicillina, ma sensibile al cloramfenicolo.

Non sarà inutile ricordare che, data la gravità di queste forme, è assolutamente necessario associare alla terapia antibiotica di base l'ossigenoterapia, l'azione di umidificatori, meglio se ad ultrasuoni, una terapia cardiotonica adeguata, il controllo costante, infine, della funzione del fegato e del rene impegnati dal grave stato tossico e sostenuti scarsamente dalle difese immunologiche del piccolo paziente.

Bibliografia

- Bartlett J. G., *Lancet*, 1974, **1**, 338.
 Benward J. H., *Lancet*, 1947, **67**, 434.
 Forbes G. B., *Pediat. Clin. N. Amer.*, 1957, **4**, 215.
 Ravitch M. M., *J.A.M.A.*, 1961, **175**, 1039.
 Taussig L. M., Belmonte M. M., *J. Pediat.*, 1974, **84**, 724.
 Wise M. B., *Pediatrics*, 1966, **38**, 398.
 Yeh T. J., *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1963, **88**, 785.

DEBORA SZOLDER E GABRIELLA SZOLDER

EMULSIONANTI NON IONICI

v. émulsifiants non ioniques. - 1. non-ionic emulsifiers. - T. nicht ionische Emulgiermittel. - s. emulsivos no iónicos.

Per emulsionanti s'intendono quelle sostanze che, abbassando la tensione superficiale (v.), facilitano la formazione di un'emulsione (v. EMULSIONI), cioè la dispersione di un liquido in un altro col quale non è miscibile, e la rendono stabile.

Le emulsioni possono essere acqua in olio (A/O) oppure olio in acqua (O/A): nel primo caso l'emulsione presenta le caratteristiche dell'olio, nel secondo caso quelle dell'acqua.

Gli e. vengono classificati in tre grandi gruppi: *a*) e. anionici, nei quali l'azione tensioattiva è legata alla porzione anionica della molecola; tra questi si distinguono: saponi (v.), derivati di amine con grassi, esteri solforici (oli solfati e alcoli solfati), i composti solfonati (solfonati alifatici e aromatici); *b*) e. cationici, nei quali le proprietà tensioattive sono dovute alla parte cationica della molecola; *c*) e. non ionici, nei quali è l'intera molecola, indissociabile, che agisce da e.

A queste tre grandi classi se ne può aggiungere una quarta, comprendente vari agenti, per lo più naturali, che è difficile inserire nei primi tre gruppi (ad es. gomma arabica, gomma dragante, lecitina, bentonite, acqua di calce, etc.).

Tra gli e., quelli non ionici presentano particolare interesse in medicina, per le loro vaste applicazioni nei campi alimentare, cosmetico, farmaceutico e clinico. Essi sono in gran parte esteri (v.), dalla formula generale RCOO-R' , in cui R è il radicale alchilico di un acido grasso con 12-18 atomi di carbonio (ac. laurico, ac. palmitico, ac. stearico, ac. oleico) ed R' un alcol polivalente (glicerolo [v.], sorbitolo, o mannitolo, glicole etilenico o propilenico).

I più importanti e. non ionici sono comunemente divisi in tre gruppi; *a*) *Span* e *Arlacel*: monoesteri di acidi grassi (ac. laurico, ac. palmitico, ac. stearico, ac. oleico)

con mono- e di-anidridi di esitoli (sorbitolo, mannitolo); sono ottimi emulsionanti A/O; *b*) *Tween*: derivati poliossietilenici degli *Span*: danno emulsioni del tipo O/A; *c*) *Myri*: prodotti di condensazione di un acido grasso con ossido di etilene.

I sorbesteri o *sucrodets*, derivati dall'esterificazione del saccaroso con acidi grassi, hanno rispetto agli altri tensioattivi il vantaggio di non possedere un cattivo sapore. In Italia gli esteri di saccaroso con acidi grassi alimentari sono consentiti come additivi nella preparazione e conservazione delle sostanze alimentari.

Importanti anche i polietilenglicoli; i *Carbowax* sono agenti emulsionanti largamente adoperati. Altri e. non ionici sono: il *Triton X 100*, il *Nonic 218*, l'*Aerosol C*, il *Detergent 1011*, etc.

La più usata in campo farmaceutico è la serie dei polisorbati o *Tweens* (derivati poliossietilenici del monoleato di sorbitano), iscritti nella F. U. VIII ed.

Gli e. non ionici si presentano generalmente come liquidi oleosi, alcuni come cere solide (*Span 40* e *60*, *Tween 61*) o semisolidi (*Myri 45*). La loro tossicità è praticamente trascurabile. Per quanto riguarda il *Tween 80*, ad es., ciò è stato accertato anche per somministrazioni prolungate e per dosi da 6 a 15 g *pro die*. Il destino degli e. non ionici introdotti per via orale nell'organismo è il seguente: dopo l'idrolisi operata nell'intestino dal succo pancreatico, l'acido grasso in essi contenuto viene assorbito e utilizzato al pari degli altri acidi grassi di origine alimentare; la frazione poliossietilenica (nel caso degli e. del gruppo polisorbati) viene invece eliminata in massima parte con le feci, mentre solo in piccola parte (ca. il 6%) viene assorbita e poi eliminata con le urine. L'alcol polivalente viene lentamente assorbito.

Gli e. non ionici, particolarmente alcuni membri della serie *Tween* e *Myri*, hanno trovato largo impiego nella tecnica farmaceutica. Sono stati principalmente adoperati per la solubilizzazione in acqua di ormoni steroidi (ad es. acetato di cortisone, progesterone, testosterone propionato), di vitamine liposolubili (A, D, E, K), di antibiotici (ad es., esteri del cloramfenicolo), di oli essenziali (nella preparazione di acque aromatiche o idroliti), per la stabilizzazione di emulsioni di grassi per somministrazione orale (olio di ricino, olio di paraffina); per una perfetta dispersione di correttivi del sapore e di aromatizzanti insolubili o poco solubili; sono stati inoltre impiegati come eccipienti per supposte, specie quelli a carattere ceroso (come *Tween 61*, *Carbowax*, etc.) e come eccipienti per unguenti e pomate, essendo stato dimostrato che agevolano la penetrazione dei medicamenti attraverso la cute. Numerosi di essi sono perfettamente tollerati dalla mucosa congiuntivale, e perciò adoperati nella preparazione di colliri e unguenti oftalmici. Largo impiego hanno infine trovato nella cosmetologia e profumeria.

I polietilenglicoli sono utilizzati nella preparazione di lozioni, unguenti e creme, quali solventi di alcaloidi, vitamine e ormoni, e più recentemente nelle preparazioni di aerosol.

Gli e. non ionici hanno trovato anche applicazioni cliniche, basate sul presupposto (confermato da ricerche sperimentali) che essi, aggiunti al cibo, possano determinare un più fine emulsione dei grassi alimentari e pertanto migliorarne l'utilizzazione digestiva.

Risultati soddisfacenti sono stati segnalati col *Tween 80* nel trattamento di alcune malattie caratterizzate da steatorrea per deficiente digestione dei grassi: nella sprue, negli stati di infiammazione cronica dell'intestino (come nell'enterite regionale) e nei gastrectomizzati; in campo pediatrico, nel morbo celiaco e nella malattia fibrocistica del pancreas.

La dose giornaliera di *Tween 80* deve essere di almeno 6 g per os, suddivisi nei tre pasti; nei bambini si può calcolare una dose di 50 mg per g di grasso ingerito.

Bibliografia

- Casadio S., *Boll. Chim. Farmacol.*, 1952, **91**, 276.
Culver P. I., Wilcox C. S. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1951, **103**, 377.
du Ban G., *Boll. Chim. Farmacol.*, 1963, **102**, 486.
Li Moli S., *Recenti Progr. Med.*, 1956, **20**, 67.

SALVATORE LI MOLI

EMULSIONI

F. *émulsions*. - I. *emulsions*. - T. *Emulsionen*. - S. *emulsiones*.

Particolare tipo di dispersioni in cui la fase dispersa e il mezzo disperdente sono entrambi liquidi.

Due liquidi non miscibili, cioè reciprocamente insolubili, possono essere emulsionati per via meccanica (ad es., mediante energico sbattimento). In questo modo, goccioline più o meno minute di uno dei due componenti vengono disperse in seno all'altro.

L'emulsione così formata non risulta, tuttavia, stabile: lasciandola a riposo, i due componenti tornano a separarsi. Può essere resa effettivamente stabile con l'aggiunta di piccole quantità di opportune sostanze (emulsionanti), generalmente colloidali (V. COLLOIDALE STATO). Le goccioline disperse risultano, allora, assai più piccole: se il diametro di queste è inferiore a 100 mμ si hanno le *e. colloidali*, che, per molte proprietà, non differiscono dalle soluzioni colloidali. L'azione stabilizzatrice esplicata da queste sostanze, simile a quella svolta dai *colloidi protettori* (V. COLLOIDALE STATO), è dovuta a fenomeni di adsorbimento (V.) e si ammette che consista nella formazione da parte di esse, all'interfacie tra fase disperdente e fase dispersa, di uno strato di molecole che abbassa la tensione interfacciale (V. TENSIONE SUPERFICIALE) e, nello stesso tempo, esercita forze di natura elettrostatica che si oppongono alla coalescenza delle singole goccioline disperse.

Gli agenti emulsionanti possono anche agire modificando la viscosità (V.) del sistema: i *saponi* (V.), i *solfoacidi organici*, e talune *proteine*, come la gelatina, l'albumina, la caseina, sono efficaci agenti emulsionanti.

Tra le *e.* ricordiamo: il *latte* (V.), nel quale il grasso costituisce la fase dispersa, l'acqua la fase disperdente, e la caseina l'agente emulsionante; il *burro*, in cui, invece, è l'acqua che è dispersa nel grasso; il *latice del caucciù* (V. GOMMA NATURALE). Le *e.* di grassi in acqua sono le più interessanti per la biologia.

Tra le *e.* d'interesse farmacologico vanno segnalate: l'*e. di olio di fegato di merluzzo* (V. OLI DI FEGATO), l'*e. di olio di ricino* (V. OLI DI RICINO), l'*e. di mandorle dolci*.

La separazione dei componenti delle *e.* può verificarsi per azioni analoghe a quelle responsabili dei fenomeni di *flocculazione* dei colloidali. Può, infatti, essere ottenuta per azione chimica, per centrifugazione, per azione di un campo elettrico, nonché ad opera di elettroliti i quali, in molti casi, agiscono come neutralizzatori della carica elettrica portata dalle goccioline disperse.

La trattazione degli emulsionanti non ionici è svolta sotto l'esponente EMULSIONANTI NON IONICI.

Bibliografia

- Alexander I., *Colloid Chemistry*, 1928-1932, Chem. Catalog. Co., New York.
Bancroft W. D., *J. Phys. Chem.*, 1913, **19**, 275.
Barger G., *Some Applications of Organic Chemistry to Biology and Medicine*, 1939, McGraw-Hill, New York.
Casadio S., *Tecnologia farmaceutica*, I, II, 1971, Goliardica, Milano.
Holmes H. N., *Laboratory Manual of Colloidal Chemistry*, 1939, Wiley, New York.

Rideal E. K., *Surface Chemistry*, 1930, Cambridge Univ. Press, London.

Ruissen R., Molle L., *Chimie physique*, 1965, Masson, Paris.

ANGELO DRIGO

EMUNTORI

F. *émonctoires*. - I. *excretory organs*; *emuntories*. - T. *Ausscheidungsorgane*. - S. *emuntorios*.

Si chiamano *emuntori* le superfici del soma degli organismi viventi a livello delle quali si effettua l'eliminazione di prodotti di rifiuto del metabolismo cellulare, o di sostanze alimentari introdotte in eccesso rispetto al fabbisogno, o che sfuggono al processo di assorbimento.

Tali superfici nei protozoi e nei metazoi inferiori si identificano con le superfici esterne stesse degli organismi, del tutto adeguate ad assicurare scambi sufficienti sia di sostanze gassose che di soluti, perché molto grandi rispetto alla massa dell'animale. Invece nei metazoi superiori la funzione di *escrezione* (V.) è riservata a particolari organi, specificamente differenziati, mentre la superficie corporea, in ispecie negli animali terrestri, conserva solo un'importanza secondaria a questo riguardo. Nelle anguille e negli anfibi è attiva anche la primitiva respirazione attraverso la superficie cutanea: perciò in questi animali la superficie polmonare o branchiale è meno sviluppata che in altri vertebrati.

Alcune superfici escretorie sono adibite solo, o in prevalenza, all'eliminazione di prodotti gassosi o di prodotti a bassa tensione di vapore (anidride carbonica, alcol, acetone, etc.). Esempio tipico è, a tale riguardo, l'*e. polmonare*. Attraverso queste superfici si compie un passaggio di gas, o di vapori, per *diffusione* (V.), cioè solo per effetto della tendenza degli aeriformi a raggiungere l'eguaglianza di pressione parziale nei due ambienti che la superficie dell'*e.* separa; non si compie invece alcun lavoro osmotico o di concentrazione. Gli *e.* di questo tipo presentano caratteristiche tali da permettere un rapido e completo equilibrio delle tensioni tra ambiente interno ed esterno; hanno una superficie molto estesa (nei mammiferi la superficie respiratoria polmonare è in media 50 volte la superficie cutanea), abbondantemente irrorata dai liquidi circolanti, rivestita di epitelio di struttura tale da offrire il minimo ostacolo alla diffusione, e sono provvisti di dispositivi meccanici per rinnovare continuamente l'atmosfera gassosa che trovasi in immediato contatto con essi.

Esistono poi *e.* di altro tipo; in essi la superficie di *escrezione*, oltre ad avere i requisiti anzidetti atti a permettere un rapido equilibrarsi delle concentrazioni delle sostanze diffusibili (gas, cristalloidi) tra ambiente interno ed esterno, ha pure la capacità, almeno nei riguardi di determinate sostanze, di compiere un lavoro di *concentrazione*; in altre parole, ha la capacità di eliminare tali sostanze a concentrazione diversa da quella in cui trovansi nell'ambiente interno. Così, a livello delle branchie nei teleostei marini, i gas diffondono come nell'*e. polmonare*, ma sodio e potassio ioni vengono eliminati ad una concentrazione maggiore di quella che posseggono nel sangue.

Nella maggior parte degli *e.* capaci di compiere lavoro osmotico, però, la superficie escretoria che ha semplice funzione di filtro passivo è distinta dalla superficie dove si compie il lavoro di concentrazione. Lo schema morfologico di questi *e.* è il seguente. Esiste anzitutto una superficie filtrante attraverso cui, per diffusione, e con l'aiuto di una differenza di pressione idrostatica, passa un liquido isosmotico; questa superficie è molto vasta, ben vascularizzata e offre una resistenza minima alla filtrazione. A questi requisiti risponde la superficie della cavità

celomatica in molti invertebrati e quella rappresentata dall'insieme dei cosiddetti foglietti viscerali delle capsule di Bowman del rene dei vertebrati.

Il liquido così filtrato non viene eliminato come tale, ma scorre, prima, su un'altra superficie e attraverso tale passaggio viene modificato: alcune sostanze vengono attivamente sottratte, mediante riassorbimento, dal filtrato (sostanze utili) e altre vengono concentrate (sostanze di rifiuto) fino a raggiungere la composizione dell'escreto definitivo (urina). Posseggono questa funzione l'organo di *Bojanus* dei molluschi, la *ghiandola verde* dei crostacei, e i *tubuli renali* dei vertebrati. Questa seconda superficie ha, spesso, anche la funzione di espellere alcune sostanze che ad essa direttamente pervengono dall'ambiente interno: possiede, cioè, una vera e propria funzione escretoria.

Nel caso dell'uomo i principali e sono, come è noto, i polmoni e i reni. Funzioni emuntorie sono da ascrivere anche alla cute, al fegato e all'intestino.

Il fegato è da considerare e. per l'eliminazione di pigmenti biliari, la cute essenzialmente per l'emissione di sudore attraverso le ghiandole sudoripare.

Nella specie umana e nei mammiferi, in genere, l'intestino ha minore importanza come e. regolatore della composizione dei liquidi interni. Attraverso l'e. intestinale si eliminano col materiale fecale residui di sostanze alimentari sfuggite ai processi digestivi e di riassorbimento, una frazione (come stercobilina) dei pigmenti biliari epatici, che non è stata riutilizzata nel circolo enteroepatico e infine una parte (molto piccola, solitamente) dell'acqua giunta nell'intestino con gli alimenti e con i succhi digestivi delle diverse ghiandole. L'e. intestinale concorre alla omeostasi ionica del mezzo interno: ioni K^+ sono presenti nel liquido fecale umano in concentrazione molto maggiore che nel liquido interstiziale; esistono dati dimostranti che l'escrezione di K^+ nel colon di ratto è un processo attivo.

Negli insetti l'intestino rappresenta l'unico organo emuntorio. In questi animali il rivestimento chitinoso ostacola gli scambi di acqua e sali fra i liquidi organici e l'ambiente. Essendo perciò molto resistenti a condizioni ambientali diversissime, gli insetti non necessitano di e. regolatori specializzati. Alcune parti del rivestimento esterno (papille anali) sono sede di scambi osmotici di acqua con l'esterno. Esse sono connesse coi tubi malpighiani e il tratto di intestino dove questi terminano; qui si svolgono i processi di escrezione di sostanze di rifiuto, di eliminazione o di assorbimento di acque e soluti fra l'interno dell'organismo e l'ambiente.

V. anche: ESCREZIONE; INTESTINO TENUE E CRASSO; RENE E BACINETTO; RESPIRATORIO APPARATO; RESPIRAZIONE; TEGUMENTARIO SISTEMA.

Bibliografia

Florkin M., *L'évolution biochimique*, 1947, 2 ed., Masson, Paris.
Margarita R., De Caro L., *Principi di fisiologia umana*, 1967, 4 ed., Vallardi, Milano.

ELOISA MILLA

ENCEFALICI ASCESSI

F. *abcès encéphaliques*. - I. *brain abscesses*. - T. *Hirnabszessen*. - S. *abscesos encefálicos*.

SOMMARIO

Definizione (col. 1604). - **Etiologia** (col. 1604). - **Patogenesi** (col. 1604). - **Anatomia patologica** (col. 1606): *Evoluzione anatomopatologica*. - **Sintomatologia** (col. 1608): *Sintomi a focolaio*. - **Localizzazioni**. - **Mezzi di diagnosi e di esplorazione** (col. 1611). - **Diagnosi differenziale** (col. 1615). - **Decorso** (col. 1615). - **Prognosi** (col. 1616). - **Terapia** (col. 1616).

Definizione

Per ascesso encefalico s'intende la raccolta circoscritta di pus nel tessuto encefalico prodotta da un'infezione locale con necrosi e successivo colliquamento del tessuto per l'azione di microrganismi piogeni. L'a. e. rappresenta, quindi, lo stadio terminale dell'encefalite purulenta circoscritta.

Ancor oggi, dopo l'introduzione delle terapie chemioterapiche e antibiotiche, l'a. e., seppur divenuto piuttosto raro (solo 4 casi di a. e. su 9737 autopsie sono stati trovati da Courville dopo l'avvento degli antibiotici), rappresenta tuttavia una grave affezione che deve essere diagnosticata precocemente per potere essere trattata in modo adeguato.

Etiologia

La causa necessaria dell'a. e., come di tutte le suppurazioni, è la localizzazione dei germi piogeni. Fra essi quelli che si riscontrano più frequentemente sono: gli *stafilococchi* (si trovano soprattutto nei bambini; nella serie di Bonnal ca. il 50% degli e. a. erano dovuti a stafilococchi); gli *streptococchi* (vi è stato un aumento di *Streptococcus viridans* nell'era antibiotica); raramente gli *anaerobi* (*Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*); rarissimi, ora, i *pneumococchi*.

Vi sono poi spesso cause concomitanti: soluzioni di continuità del cuoio capelluto, fratture del cranio, contusioni cerebrali, versamenti di sangue, processi di flogosi vicine (otiti, otomastoiditi, sinusiti) o lontane dall'encefalo (suppurazioni polmonari, pieliti, salpingometriti, osteomieliti, foruncoli, erisipela, cardiopatie cianotizzanti, etc.).

Una certa considerazione meritano pure le cause coadiuvanti, e soprattutto l'età e lo stato generale del soggetto (ad es., si ha una maggiore frequenza nei diabetici).

L'a. e. non risparmia nessuna età, ma ha la sua maggiore frequenza fra i 15 e i 40 anni. Nei bambini prevalgono le complicazioni meningei; nei vecchi l'a. e. è raro. Nei bambini la maggior parte degli a. e. è di origine tromboembolica da vizi congeniti del cuore (v. sotto: *patogenesi*). Negli altri a. e., non dovuti a cardiopatie congenite, vi è una marcata preponderanza dei maschi rispetto alle femmine (4,4:1) e ciò presumibilmente riflette la più alta frequenza nel maschio di infezioni polmonari e di endocarditi.

Patogenesi

Il processo settico può giungere all'encefalo:

a) per *estensione diretta* di un'infezione preesistente delle cavità paracraniche: otiti, otomastoiditi, sinusiti, affezioni flogistiche dell'orbita (fig. 1).

L'a. e. otogeno per lo più consegue a processi osteomielitici del tetto della cassa e dell'antro, che pongono in relazione di continuità patologica il processo auricolare con l'encefalo.

Altre volte, invece, l'infezione si propaga all'encefalo per via vascolare, seguendo sia direttamente la via arteriosa, sia la via venosa per tromboflebite retrograda delle venule del tetto della cassa e dell'antro, sia la linfatica per tramite delle guaine perivascolari.

Un'altra possibilità è che il processo flogistico segua vie anatomiche particolari, come è il caso delle labirintiti intermedie, in cui la diffusione dell'infezione avverrebbe quasi esclusivamente per la via del canale semicircolare superiore.

Anche nella maggior parte dei casi di a. e. rinogeni la complicazione endocranica si origina da processi di osteite (ossa nasali, sfenoidali, etmoidali); però non mancano osservazioni nelle quali l'infezione si propaga dalla mucosa.

Infine, e questa è un'evenienza rara, l'a. e. ha origine da un processo flogistico dell'orbita o dei tessuti in essa contenuti.

È da rilevare che le complicazioni mortali postotitiche sono

diminuite del 90% rispetto alle precedenti statistiche, dopo l'avvento degli antibiotici;

b) in seguito a *trauma cranico* con frattura aperta o comunicante con le cavità pneumatiche paracraniche. I germi provenienti dall'esterno trovano facile terreno di attecchimento poiché nei traumatizzati del cranio si verificano spesso stravasi di sangue ed alterazioni a carico dei tessuti endocranici. Come complicazioni settiche di un trauma cranico si possono avere meningiti o encefaliti; più spesso trattasi di meningoencefaliti che possono evolvere verso l'a. e. Questo si sviluppa per lo più tardivamente e l'incidente traumatico talvolta risale ad alcuni mesi o a qualche anno prima. In un caso, osservato da Visalli, la sintomatologia che portò alla diagnosi dell'ascesso cerebrale si manifestò 1 anno dopo il trauma.

Inoltre, gli agenti piogeni possono giungere all'encefalo con un proiettile che attraversi la scatola endocranica, o che, più spesso, sia ritenuto in essa.

In questi casi vi può essere un lungo periodo di latenza, di 15 anni e anche più. È probabile che in questi pazienti la formazione dell'ascesso avvenga qualche settimana dopo il trauma, ma la presenza dei germi attenuati e l'intensa sclerosi reattiva toglierebbero al processo suppurativo i caratteri del processo biologicamente attivo (*ascesso di tipo fibroso*). Più tardi la sostanza cerebrale circostante al tessuto fibroso, sede di numerosi focolai di necrosi e di vasi trombizzati con abnorme reattività, diverrebbe un buon *pabulum* per germi presenti nel sangue circolante. Si verrebbe a costituire un nuovo processo encefalitico periascessuale con particolari caratteri evolutivi poiché esso viene a svolgersi su un terreno speciale dal punto di vista biologico;

c) per *via metastatica*. Oltre gli a. e. di origine metastatica da focolai suppurativi primitivi del cranio, come, ad es., quei casi di a. e. che hanno sede nel lato opposto all'osteomielite del cranio, vi è poi un certo numero di casi, certamente i più frequenti, nei quali il focolaio suppurativo primitivo è lontano dall'encefalo.

Fra gli ascessi metastatici prevalgono per frequenza quelli che si originano da processi flogistici endotoracici: da bronchietasie e bronchiti, ascessi polmonari, neoplasie ascessuate del polmone, empiemi, tbc polmonare, polmoniti, broncopolmoniti, actinomicosi del polmone. Secondo Evans soltanto le bronchietasie umide provocano l'ascesso cerebrale, e cioè quelle che hanno sede quasi sempre nelle porzioni inferiori del polmone.

Il meccanismo patogenetico è il seguente: i processi polmonari purulenti possono trombizzare le vene polmonari; a ciò può seguire il distacco di emboli che, attraverso i vasi polmonari, giungono al cuore e di là, trasportati dalla corrente sanguigna, attraverso l'aorta e la carotide, arrivano al cervello. Quanto alla constatazione che gli ascessi metastatici si localizzano più frequentemente nell'emisfero cerebrale sinistro, la spiegazione va ricercata nella particolare condizione anatomica del lato sinistro rispetto al destro, e cioè: la carotide sinistra costituisce il prolungamento diretto dell'aorta ascendente per cui l'embolo settico più facilmente imbocca la suddetta via. Così anche particolari condizioni di circolo spiegano la preferenza che ha l'embolo di penetrare nell'arteria silviana, perché questa è la via più facile. Un'analoga spiegazione può essere data al fatto che gli ascessi metastatici si localizzano di preferenza in corrispondenza della corteccia cerebrale. Infatti, i rami terminali dell'arteria silviana, che irrorano la corteccia cerebrale, partono da essa ad angolo acuto e non ad angolo retto come i rami terminali che vanno al tronco cerebrale. Si è voluta dare anche una spiegazione del perché l'embolo proveniente da una suppurazione polmonare vada più frequentemente al cervello. Secondo Goth, l'embolo proveniente dal polmone è piccolo e verrebbe trasportato dalla corrente sanguigna periferica, cioè lungo la parete convessa dell'aorta per cui facilmente imbocca la carotide, a differenza di quanto avverrebbe per gli emboli endocarditici che avrebbero soprattutto una posizione assiale rispetto alla corrente sanguigna, e perciò andrebbero più spesso ai reni e alla milza. Infatti, gli emboli endocarditici, che per lo più si osservano nell'endocardite ulcerosa, molto raramente vanno al cervello.

Gli a. e. sono invece particolarmente frequenti in caso di malattie congenite del cuore, nelle quali vi sia uno *shunt* destro-



Fig. 1. Origine e vie di diffusione delle infezioni cranio-cerebrali. (Originale dell'A.).

sinistro (ad es. ca. l'1-2% di a. e. è associato alla tetralogia di Fallot).

Si tenga infine presente che dovunque sia il focolaio settico primario (affezioni del fegato, specialmente l'ascesso amebico; malattie infettive, specialmente la febbre tifoide; affezioni renali, ginecologiche; osteomieliti), da esso possono partire emboli che provocano a. e.

Infine si osservano casi di a. e. di origine oscura.

Anatomia patologica

La sede della raccolta purulenta encefalica è, per lo più, in rapporto con la lesione causale e con il meccanismo di propagazione del processo suppurativo. Cosicché l'ascesso otogeno è, in molti casi, localizzato in corrispondenza del lobo temporale (II circonvoluzione temporale); l'ascesso che ha origine dall'antro mastoideo si localizza di preferenza al cervelletto; l'ascesso rinogeno ha sede per lo più nel lobo frontale; quelli di origine traumatica in vicinanza del punto dove si è svolta l'azione del trauma, e i metastatici si localizzano di preferenza, come abbiamo detto precedentemente, nella corteccia cerebrale dell'emisfero sinistro.

La raccolta purulenta può essere situata tra il cranio e la dura madre (empiema extradurale), immediatamente sotto la dura (empiema sottodurale), nell'encefalo, dando luogo agli a. e. propriamente detti, ed è soprattutto di questi ultimi che si occupa la presente trattazione.

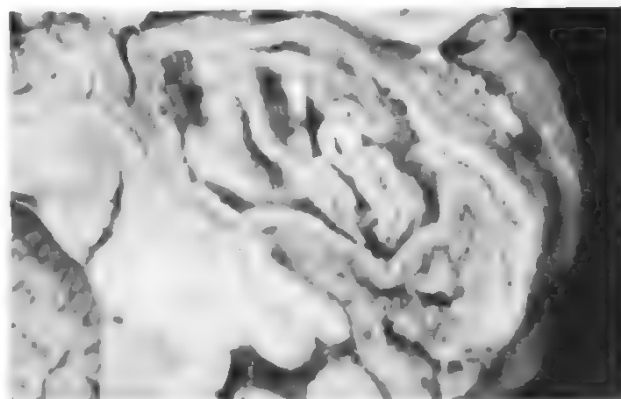


Fig. 2. Capsula ascessuale in un bambino di 4 anni. La parete interna appare irregolare e frastagliata. (Da Fortunato).

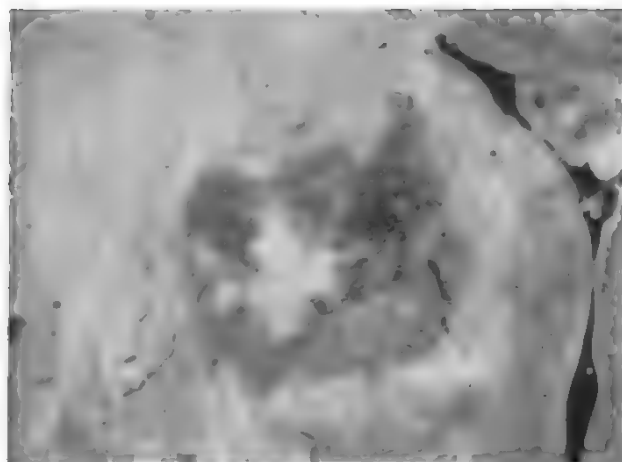


Fig. 3. Encefalite purulenta da suppurazione polmonare. In questo caso, 32 giorni dopo l'inizio della sintomatologia cerebrale, il processo settico non era ancora ben circoscritto dalle reazioni di difesa, (Osservazione dell'A.).

Il volume degli a. e. è vario: da una nocciola a un mandarino e anche di dimensioni maggiori. In un caso osservato dal Visalli furono estratti 140 ml di pus.

Il contenuto dell'ascesso è per lo più denso, cremoso, talvolta piuttosto fluido, specialmente negli ascessi di vecchia data. Il pus può essere di colore giallastro, verdastro, oppure marrone (quest'ultima particolarità di colore si osserva frequentemente negli ascessi recenti). Il contenuto dell'ascesso può essere inodoro oppure fetidissimo (per presenza di anaerobi). Nel pus si riscontrano polinucleati, linfociti, emazie, frustoli di tessuto cerebrale necrotico, cristalli vari e microrganismi.

Gli a. e. possono essere a cavità unica o multiloculari, cioè costituiti da più cavità contigue (Le Beau, su 20 a. e., ne trovò 12 multiloculari); unici oppure multipli. Gli ascessi metastatici sono più frequentemente multipli che quelli di altra origine. Anche l'ascesso unico può presentare propaggini, diverticoli, frastagliature della parete interna della capsula (fig. 2), sì da formare molti piccoli recessi mal comunicanti con la cavità ascessuale centrale; nella capsula ascessuale possono essere presenti numerosi microascessi.

Evoluzione anatomopatologica

Il 1° stadio del processo infiammatorio è rappresentato dall'encefalite prepurulenta, di durata variabile, ma che, secondo

Dandy, non sarebbe inferiore a 2-3 giorni. Durante questa fase non vi è ancora una raccolta di pus e il fenomeno dominante è l'edema cerebrale. Analogamente a quanto avviene in un foruncolo, tutto attorno alla zona invasa dai batteri, dove affluiscono i leucociti, si sviluppa un edema flogistico reattivo.

Se il malato passa al 2° stadio si giunge alla fase dell'encefalite purulenta. Si forma una raccolta di pus e, alla periferia del focolaio, si costituiscono reazioni di difesa che tendono a circoscrivere il processo, mentre l'edema cerebrale generalmente tende a regredire. In questo stadio, però, il processo flogistico non è ancora anatomopatologicamente ben circoscritto ed ha per limite una zona di rammollimento e di necrosi infiammatoria del tessuto encefalico (fig. 3). Questa fase, a decorso ancora acuto, dura almeno 1-2 settimane.

Più tardi, nel 3° stadio, tutto attorno al focolaio suppurativo si forma una capsula e si giunge così all'a. e. propriamente detto. La capsula è costituita essenzialmente da connettivo neofornato e prende origine, per la maggior parte, da vasi sanguigni di nuova costituzione. Essa dapprima è poco consistente, in seguito si consolida; all'inizio ha uno spessore esiguo, più tardi lo spessore aumenta e può diventare anche notevole. Il tempo occorrente perché la capsula raggiunga un certo spessore è molto variabile: in media occorrono da 30 a 60 giorni (figg. 4, 5 e 6). La capsula può subire, in una zona o in un'altra, processi di distruzione e di ricostruzione che ne aumentano l'estensione. Vi sono ascessi che hanno scarsa tendenza alla formazione della capsula e ve ne sono di quelli che mostrano un maggiore potere neofornativo di tessuto connettivale: ciò è in rapporto con la localizzazione dell'ascesso, col suo meccanismo patogenetico e col tipo biologico dell'agente microbico. Ad es., gli a. e. che hanno sede nel cervelletto, quelli di origine metastatica e, infine, gli ascessi da anaerobi hanno scarsa tendenza alla formazione della capsula.

Per più ampie informazioni sull'istopatologia dell'a. e. si rinvia al lavoro di Cervos-Navarro e Gullotta.

Sintomatologia

È soprattutto in rapporto allo stadio di evoluzione anatomopatologica dell'ascesso e alla localizzazione. Si tenga presente che non sono rarissimi i casi di a. e. che decorrono per molto tempo senza alcun sintomo obiettivo o con una sintomatologia molto sfumata.

Nel 1° stadio (encefalite prepurulenta) il malato presenta generalmente febbre elevata, talvolta vomito, uno stato generale particolarmente grave, leucocitosi neutrofila, disturbi psichici e segni neurologici che indirizzano verso l'esistenza di alterazioni encefaliche. Ad es.: nelle encefaliti metastatiche da suppurazioni polmonari, che si localizzano per lo più nel territorio dei rami terminali dell'arteria silviana, è frequente la presenza di attacchi epilettici.



Fig. 4. Capsula ascessuale: asportata in blocco dalla regione temporale destra di un soggetto di 49 anni. La sintomatologia neurologica data da 32 giorni. (Osservazione dell'A.).

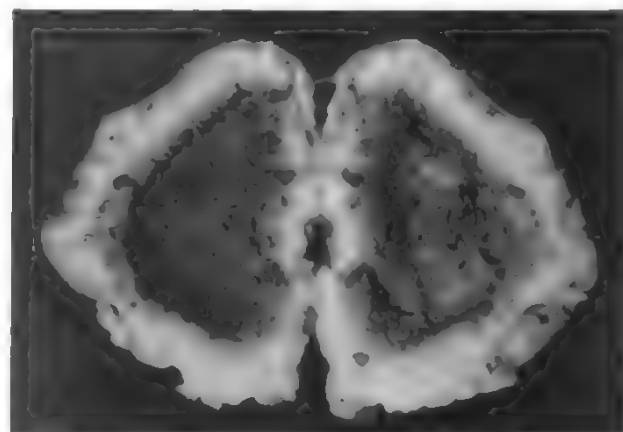


Fig. 5. Capsula ascessuale asportata in blocco dalla regione temporale sinistra in un soggetto di 17 anni. La sintomatologia neurologica data da 47 giorni. (Osservazione dell'A.).

Nel 2° stadio (*encefalite purulenta*) i segni generali di solito si attenuano (la temperatura febbrile diminuisce, lo stato generale migliora lievemente, la leucocitosi tende a diminuire), il malato è sonnolento, i sintomi neurologici sono stazionari o lentamente ingravescenti; in quest'ultima evenienza bisogna presumere che il focolaio suppurativo tenda ad estendersi.

Nel 3° stadio (*ascesso incapsulato*) la sintomatologia è simile a quella dei tumori cerebrali (v. ENDOCRANICI TUMORI).

La febbre manca oppure si osservano scarse elevazioni febbrili di breve durata; talvolta si ha addirittura uno stato di ipotermia. Il malato, in alcuni casi, specialmente negli ascessi cerebellari, presenta un notevole dimagrimento. Il polso è per lo più bradicardico, specialmente negli ascessi cerebellari. La cefalea è uno dei segni più frequenti; in rarissimi casi manca. Secondo Ferreri negli ascessi cerebellari, a sede bassa, la cefalea per lo più è assente. Quando questo sintomo esiste, i medicamenti generalmente non hanno nessuna influenza su di esso. Alla craniopercussione si può provocare un dolore localizzato o una dolorabilità diffusa. Il vomito è frequente specialmente negli ascessi cerebellari; talvolta insorge in determinate posizioni del capo. La cefalea ed il vomito possono costituire per molto tempo i soli fenomeni clinici dell'a. e. Dal punto di vista oculare si possono osservare: la nevrite dei nervi ottici e la papilla da stasi. La nevrite, che può accompagnarsi ad alterazioni campimetriche, secondo Spiegel e Sommer si riscontrerebbe più frequentemente negli ascessi temporali, mentre la papilla da stasi si osserverebbe con maggiore frequenza negli ascessi cerebellari. La stasi papillare è per lo più bilaterale; non rare volte, però, prevale in un lato. Quando l'ascesso è in via di evoluzione l'intensità della papilla da stasi varia nel tempo; una volta che l'ascesso si è bene incapsulato essa diventa quasi stazionaria. All'esame ematologico si riscontra spesso una certa leucocitosi.

Sintomi a focolaio

Come qualsiasi affezione circoscritta dell'encefalo, anche l'ascesso può provocare sintomi locali che sono riferibili a lesioni di determinati centri cerebrali. Non si creda, però, che questi debbano essere sempre presenti: vi sono casi di a. e., anche voluminosi, in cui i sintomi a focolaio mancano. Sono stati osservati casi nei quali un intero emisfero cerebrale era stato distrutto da un ascesso con sintomi locali minimi (Bergmann; Borri; Schuster; Ciro; Lewis). I sintomi locali hanno importanza quando sono presenti, ma la loro assenza non esclude che possa esistere una lesione a focolaio.

Localizzazioni

1. *Localizzazione frontale.* - I disturbi psichici sono frequenti: apatia, mancanza di iniziativa, disorientamento nel tempo e nello spazio, stato euforico (questo sintomo non è però così frequente come nei tumori), etc. Non sono rarissimi i malati che vengono erroneamente inviati in reparti psichiatrici. In alcuni casi si osserva una atassia del tronco; così anche si può riscontrare un deficit del nervo facciale di tipo centrale controlaterale alla sede dell'ascesso. Quando questo esercita una compressione sull'olfattorio si ha un'iposmia o un'anosmia unilaterale. L'afasia motoria può essere il primo sintomo di un ascesso situato in corrispondenza del centro di Broca (piele della III circonvoluzione frontale sinistra nei destrimani). Se l'ascesso interessa la circonvoluzione frontale ascendente si hanno sintomi irritativi (attacchi epilettici di tipo jacksoniano) e deficitari (paresi, paralisi).

2. *Localizzazione temporale.* - Negli ascessi che hanno sede nel lobo temporale destro (nei destrimani) i sintomi di focolaio spessissimo mancano. Un segno importante di localizzazione è l'emianopsia laterale omonima dovuta ad interessamento delle vie ottiche posteriormente al chiasma (radiazioni ottiche di Gratiolet). Se l'ascesso, viceversa, è localizzato nel lobo temporale sinistro (nei destrimani), oltre l'emianopsia si può osservare l'afasia sensoriale (tipo Wernicke): il malato percepisce il suono delle parole rivoltegli come un sussurrare incomprensibile o come parole di una lingua sconosciuta. Altra volta si tratta di semplice *amnesia nominum*, per cui il malato non trova la parola adatta per definire un oggetto o per esprimere il pensiero e vi supplisce, o con perifrasi, o con parole che non hanno nesso con quelle proprie dell'oggetto, o col pensiero che vuole esprimere, ma riconosce subito le parole qualora queste vengano suggerite con la voce o con lo scritto. Se l'ascesso è situato nelle parti posteriori del lobo temporale e nella regione temporoccipitale si può avere un'agnosia ottica. L'afasia sensoriale può associarsi ad alessia e agafia.

3. *Localizzazione parietale.* - In questa sede in primo piano stanno i disturbi della sensibilità, specialmente della sensibilità profonda, della stereognosi, della prassia.

4. *Localizzazione occipitale.* - Questo lobo rappresenta il punto di arrivo delle vie ottiche. Sebbene la sfera visiva occupi soltanto la scissura calcarina che si trova nella faccia interna del lobo occipitale, è tuttavia raro che il centro ottico sfugga all'azione di un ascesso che abbia sede nell'ambito del lobo stesso. Da ciò deriva che gli ascessi occipitali provocano quasi sempre un'emianopsia laterale omonima. Altri fenomeni osservati nelle localizzazioni occipitali sono rappresentati da allucinazioni visive nell'emisfero visivo opposto.

5. *Localizzazione cerebellare.* - La sintomatologia degli ascessi cerebellari si riassume principalmente nei sintomi seguenti: ipotonia, dismetria, adiadococinesia, vertigini, nistagmo, disturbi dell'equilibrio.

Le suindicate localizzazioni sono di gran lunga le più frequenti; però gli ascessi endocranici possono svilupparsi in altre sedi: regione otticochiasmatica, spazio interemisferico (fra la falce del cervello e la faccia interna dell'emisfero). In quest'ultima localizzazione la suppurazione è sottodurale e il quadro clinico è, per lo più, particolarmente grave e si accompagna spesso a crisi jacksoniane.

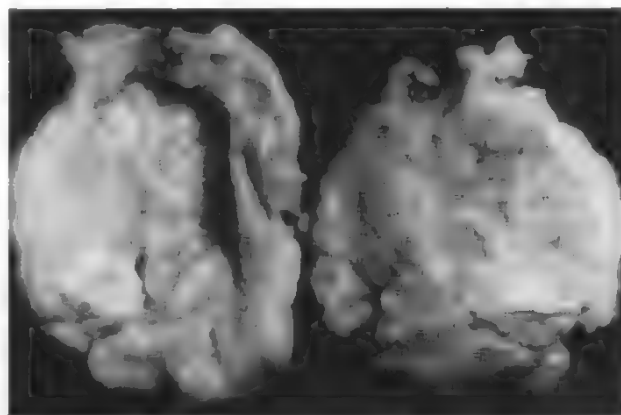


Fig. 6. Capsula ascessuale asportata in blocco dalla regione frontale destra in un soggetto di 19 anni. L'intervento chirurgico è stato praticato 57 giorni dopo l'inizio della sindrome cerebrale. (Osservazione dell'A.).

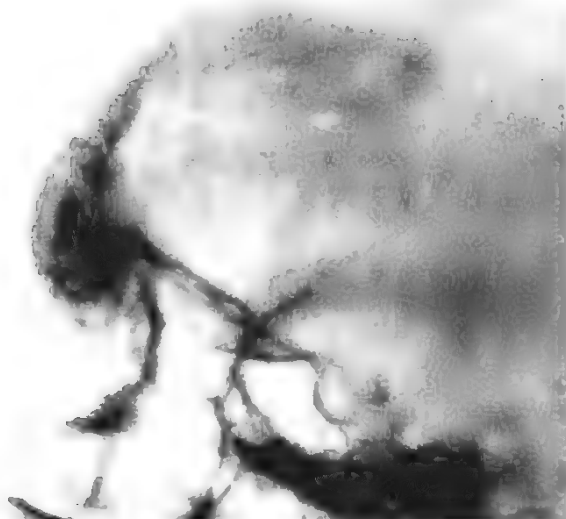


Fig. 7. Osteoma dei seni frontali che si è complicato ad ascesso frontale sinistro. (Osservazione dell'A.).

Mezzi di diagnosi e di esplorazione

1. *Puntura lombare.* - È da sconsigliare tale intervento per un duplice motivo:

a) l'a. c., in qualsiasi fase di evoluzione anatomopatologica, aumenta la pressione endocranica e rende pericolosa una sottrazione, seppur molto limitata, di liquor. Si tenga presente che può esistere un aumento della pressione endocranica senza che una tale condizione si palesi con segni clinici. In passato, quando ancora non si teneva in dovuto conto questo pericolo, sono stati segnalati numerosi casi di rapido peggioramento e talvolta anche di morte verificatasi in seguito alla puntura lombare, specialmente in casi di ascessi cerebellari. La causa della morte, per lo più, è data dal fatto che nell'ipertensione endocranica la parte postero-interna del lobo temporale può essere spinta verso la fessura tentoriale, costituendo il cosiddetto *cono di pressione temporale*, che esercita, in questo modo, una compressione sul tronco cerebrale;

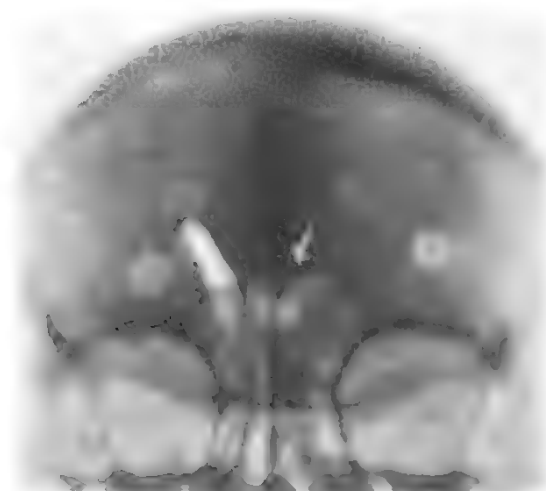


Fig. 8. Corno frontale del ventricolo laterale sinistro deformato da un ascesso frontale sinistro. (Osservazione dell'A.).

oppure sono le amigdale cerebellari che, discendendo nel forame occipitale, tendono a strangolare il bulbo e costituiscono il *cono di pressione cerebellare*.

b) Il valore diagnostico della misurazione della pressione liquorale è scarso; così anche non ha valore patognomonico l'esame del liquor: nella fase di encefalite si ha molto spesso una reazione citologica infiammatoria del liquor che, per lo più, è espressione di una meningite concomitante. Nella fase, invece, di ascesso incapsulato il liquor estratto con la puntura lombare è per lo più limpido e non vi è alcuna reazione citologica.

Un'altra considerazione che milita contro l'uso della puntura lombare è che, talvolta, in presenza di un'encefalite purulenta che tende a circoscriversi, la sottrazione di liquor dal basso potrebbe mobilitare dei germi e provocare una diffusione del processo infettivo.

2. *Esame radiologico diretto.* - I reperti positivi sono rari alla radiografia diretta. A causa di batteri anaerobi si

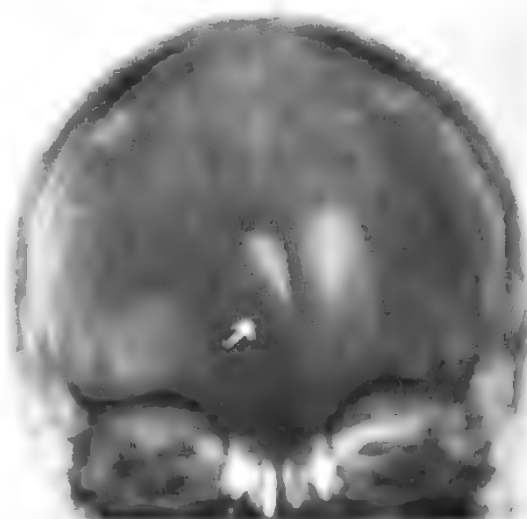


Fig. 9. Corno frontale del ventricolo laterale destro deformato per la presenza di un ascesso della regione infero-interna del lobo frontale destro. (Osservazione dell'A.).

può giungere alla formazione di gas nell'interno dell'ascesso (Eagleton). In qualche altro caso si possono avere depositi di calcio; talvolta vi è un osteoma dei seni (fig. 7).

3. *Pneumoencefalografia.* - Per le ragioni esposte a proposito della puntura lombare, Visalli sconsiglia anche la pneumoencefalografia, che consiste nel praticare una puntura lombare in posizione seduta o inclinata (testa più alta del bacino), sottrarre lentamente 50-60 ml di liquor ed iniettare, con estrema lentezza, un'eguale, o meglio una minore, quantità di aria, previamente filtrata attraverso garza sterile o alla fiamma di una lampada ad alcol. A pratica finita, si ritira l'ago ed il soggetto viene immediatamente portato sul tavolo radiografico.

La puntura lombare con successiva iniezione di aria presenta un altro pericolo (Visalli): l'aria iniettata, penetrando nelle cavità ventricolari e negli spazi sottoaracnoidei, finisce con l'imprigionare fra due masse gassose, dall'esterno e dall'interno, la sostanza cerebrale, aumentando l'edema che è già in corso.

Meno pericolosa è l'iniezione di aria nella grande cisterna mediante puntura sottoccipitale.

V. ENCEFALOGRAFIA.

4. *Pneumoventricolografia.* - Questa indagine consiste nel far giungere aria direttamente nei ventricoli laterali, attraverso fori di trapanazione cranica, in 3 diverse regioni: frontale, temporale, occipitale; quest'ultima è quella ordinariamente seguita. Non appena iniettata una quantità di aria sufficiente (20-30-40 cm³, secondo i casi), si eseguono le radiografie e, se si diagnostica un ascesso, il malato deve essere operato al più presto possibile (v. VENTRICOLOGRAFIA).

Il valore diagnostico di localizzazione della pneumoventricolografia è molto importante. Tenendo conto della capacità, degli spostamenti, e soprattutto della forma dei ventricoli e dei loro contorni, è possibile, in un gran numero di casi, porre una diagnosi esatta di sede (figg. 8, 9, 10 e 11).

Se è vero che la pneumoventricolografia riveste un grande interesse diagnostico, è anche vero, però, che l'iniezione di aria nei ventricoli di un soggetto portatore di



Fig. 10. Corno occipitale del ventricolo laterale destro amputato per la presenza di un ascesso occipitale destro. (Osservazione dell'A.).

a. e. aumenta l'edema cerebrale e, per lo più, aggrava la situazione del malato. In definitiva, la pneumoventricolografia va riservata soltanto a quei casi nei quali non è possibile fare la diagnosi altrimenti.

5. *Angiografia cerebrale.* - Per via transcutanea si inietta nella carotide comune un mezzo di contrasto (Umbradil®, Conray®) e si rendono così visibili ai raggi röntgen i vasi cerebrali. Dopo l'iniezione nella carotide del liquido opaco viene presa rapidamente una serie di immagini radiografiche (v. ARTERIOGRAFIA). Dall'esame soprattutto della forma e posizione dei vari gruppi arteriosi (cerebrale anteriore e cerebrale media) si può giungere ad una diagnosi esatta di sede, e talvolta anche di natura, dell'ascesso cerebrale (Fabritius, Frovig e Kristiansen). Questo procedimento è generalmente innocuo, e quindi raccomandabile (figg. 12 e 13); soltanto che esso non consente di diagnosticare gli ascessi sottotensoriali, per i quali è indicata l'iniezione di liquido opaco nell'arteria vertebrale.

6. *Ecoencefalografia.* - L'indagine si avvale delle proprietà riflettenti del fascio degli ultrasuoni quando esso attraversa superfici interposte che hanno differenti pro-

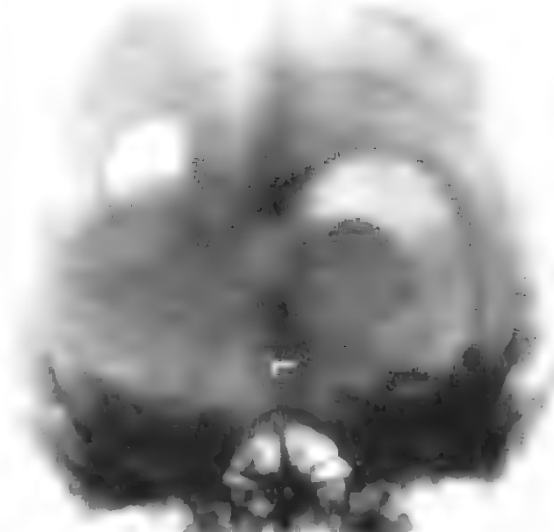


Fig. 11. In proiezione sottoccipitobregmatica: spostamento e deformazione del IV ventricolo per ascesso cerebellare sinistro. (Osservazione dell'A.).



Fig. 12. Angiografia cerebrale: in proiezione anteroposteriore si osserva che l'arteria cerebrale anteriore di sinistra è spostata verso destra; l'arteria silviana è sollevata dal basso verso l'alto. (Osservazione dell'A.).

prietà fisiche. L'a. e., comportandosi come un processo espansivo, provoca nella maggior parte dei casi, se la sua localizzazione è sopratentoriale, uno spostamento delle strutture della linea mediana. V. ECOGRAFIA, *ecoencefalografia*.

7. *Elettroencefalografia.* - L'elettroencefalografia (v.) merita particolare considerazione negli ascessi cerebrali. Nel tracciato elettroencefalografico le variazioni di potenziale causate dall'ascesso per effetto della compressione, dell'iperemia e dell'edema nel tessuto cerebrale circostante, provocano alterazioni abbastanza caratteristiche nel ritmo e nel voltaggio delle onde (Curion).

8. *Scintigrafia.* - L'esame scintigrafico può fornire

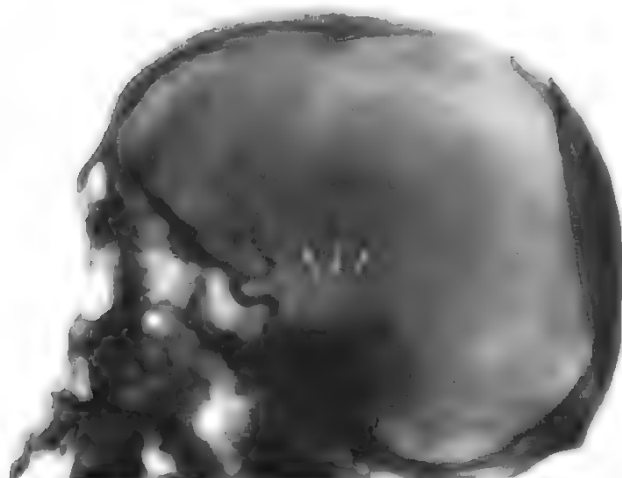


Fig. 13. Angiografia cerebrale: in proiezione laterale sinistra si osserva che l'arteria silviana è spostata in alto. (Osservazione dell'A.).

nel caso di a. e. importanti elementi diagnostici (v. SCINTIGRAFIA).

9. *Tomografia assiale computerizzata.* - Si tratta di un esame del cranio, secondo un piano assiale, realizzato da un apparecchio radiografico collegato a un computer, misuratore del grado di densità dei tessuti (roentgen-tomodensitometria). Questo nuovo metodo d'indagine è capace di mostrare con sufficiente chiarezza tutte le strutture encefaliche sopratentoriali e buona parte di quelle sottotentoriali, risultando, quindi, di notevole utilità per la diagnosi di a. e. (Gaswiler e coll.). V. anche: TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA.

Diagnosi differenziale

Nei casi di a. e. nei quali si sia potuta individuare la lesione iniziale (otite, sinusiti, bronchiettasie, etc.), la diagnosi generalmente non presenta particolari difficoltà. Vi sono però complicazioni intracraniche purulente (*meningiti, tromboflebiti*), o non purulente (*meningiti sierose*), nelle quali la diagnosi clinica differenziale può essere estremamente difficile, anche perché le suddette complicazioni si possono associare all'a. e. L'angiografia cerebrale e la tomografia assiale computerizzata sono di grande aiuto diagnostico.

Se l'a. e. è apparentemente primitivo, all'inizio può essere scambiato con una *meningite aspecifica*, una *meningite tubercolare*, una *encefalite*; più tardi, quando l'ascesso è incapsulato, l'errore più frequente consiste nel porre la diagnosi con il *tumore cerebrale*.

Decorso

È vario a seconda dell'evoluzione anatomoclinica della suppurazione encefalica. Vi sono casi nei quali si ha la successione dei 3 stadi di evoluzione anatomopatologica con i relativi sintomi clinici. Tale decorso, senza dubbio, è più frequente oggi che un tempo, in virtù della terapia chemioantibiotica. L'evoluzione, però, non è sempre così favorevole e vi sono casi nei quali l'encefalite purulenta non ha tendenza ad incapsularsi, ma si estende sempre più.

Inoltre, si tenga presente che, anche quando l'ascesso è bene incapsulato e quindi ha un andamento clinico cro-

nico, può a un dato momento riacutizzarsi provocando una nuova fase di encefalite, un'invasione purulenta degli spazi subaracnoidei, oppure un'invasione nel ventricolo laterale corrispondente. Nella prima evenienza il decorso, pur essendo acuto, non ha tuttavia quella drammaticità e repentinità che assume nelle altre due evenienze: intensa cefalea, ipertermia, vomito, scomparsa dei riflessi, midriasi e rigidità pupillare, polso piccolo e frequente, respiro di Cheyne-Stokes, rapida evoluzione verso l'*obitus*.

Altra complicazione fatale dell'a. e. è l'edema cerebrale: l'edema diffuso sembra essere una delle cause più frequenti di morte nel caso di a. e., mentre l'ernia temporale negli ascessi sopratentoriali e l'ernia cerebellare nelle localizzazioni sottotentoriali costituiscono complicazioni gravissime.

Prognosi

In questi ultimi anni la prognosi dell'a. e., grazie alle terapie sulfamidiche e antibiotiche, ad una diagnostica più affinata e ai migliori criteri di trattamento chirurgico, è meno severa di un tempo. Dalla statistica riportata nel 1932 da Grant, secondo la quale la mortalità era del 100% per gli ascessi non incapsulati e del 33,3% per quelli incapsulati, si giunge agli attuali risultati che sono di gran lunga migliori. Nella sua statistica Visalli riporta una mortalità postoperatoria del 9,5% negli ascessi incapsulati.

Terapia

Le indicazioni e controindicazioni terapeutiche necessitano di una stretta collaborazione fra il medico internista, il chirurgo, l'otorinolologo, il neurologo e il neurochirurgo.

La terapia deve essere anzitutto diretta a prevenire l'a. e.; ma, quando questo si è costituito, la condotta terapeutica varia secondo lo stadio di evoluzione anatomopatologica e la localizzazione dell'ascesso.

Nella fase di encefalite prepurulenta la terapia dovrà essere rivolta a ridurre l'edema cerebrale e a combattere l'infezione: si somministreranno per via endovenosa soluzioni ipertoniche di mannitolo al 15% (1-2 g/kg, da somministrare in 30 min) da ripetere dopo 8 o 12 h se necessario; inoltre si praticheranno per vie diverse (intramuscolare, endovenosa, intrarachidea) somministrazioni dei chemioantibiotici in dosi adeguate sin dal primo momento e prolungate per un tempo sufficiente. Se non si dispone di un antibiogramma, l'antibiotico di prima scelta è l'ampicillina. È ovvio che la via di somministrazione deve essere compatibile con il tipo di chemioantibiotico impiegato. Per quanto riguarda la via intrarachidea è raccomandabile che essa venga praticata soltanto quando l'infezione encefalica si accompagna a meningite purulenta diffusa e quando l'introduzione per altre vie si è rivelata di scarsa efficacia. Con la somministrazione intrarachidea esistono due rischi: uno immediato dovuto ad una eventuale azione epilettogena dell'antibiotico, e uno a distanza che si manifesta con l'insorgenza di un idrocefalo ventricolare.

Se il processo settico è giunto alla fase di encefalite purulenta molto spesso è possibile identificare i germi responsabili ed eseguire il relativo antibiogramma in base al quale si farà la scelta dei chemioantibiotici da somministrare.

La chemioantibiototerapia deve essere continuata fino a quando non soltanto la febbre ma tutti i segni clinici e di laboratorio depongano per una completa regressione del processo suppurativo; per una conferma potrà essere eseguita un'indagine angiografica.

Se il malato invece peggiora di ora in ora, Le Beau e Pennybacker consigliano di praticare un lembo osseo centrato sulla zona dell'encefalite purulenta, aprire la

dura madre e trattare la suppurazione encefalica come un glioma, asportando, cioè, mediante aspirazione, il più generosamente possibile, tutto il tessuto cerebrale infetto; la galea e la cute dovranno essere accuratamente suturate. Visalli ha seguito con successo una tale condotta in numerosi casi.

Se trattasi, invece, di ascessi incapsulati, la terapia con chemioantibiotici non ha possibilità di guarire il processo suppurativo divenuto cronico e allora bisognerà ricorrere al più presto all'operazione. L'intervento di scelta consiste nell'enucleazione in massa dell'ascesso, cioè nella rimozione della raccolta purulenta con tutta la capsula connettivale, asportando anche il tessuto cerebrale disorganizzato che si trova attorno alla capsula stessa. Tale procedimento dà abitualmente guarigioni rapide e complete.

Quanto al trattamento chirurgico dell'empima sottodurale, due sono le condotte operatorie comunemente seguite: quella proposta da Cairns, che consiste nell'aspirare il pus attraverso numerosi fori di trapanazione e nell'iniettare una soluzione di antibiotici nello spazio subdurale fino alla guarigione; e la tecnica seguita da Le Beau che consiste in una craniectomia tale da scoprire almeno la metà di un emisfero, nell'aspirazione del pus, e nella chiusura della ferita operatoria senza drenaggio, previa introduzione di una soluzione di antibiotici negli spazi subdurali. Visalli ha trattato con successo casi di empiemi sottodurali con la tecnica proposta da Cairns, cioè praticando fori multipli di trapanazione cranica.

Sono state esposte brevemente quelle che sono le direttive terapeutiche, lasciando all'esperienza del neurochirurgo la scelta del trattamento per ogni singolo caso.

Bibliografia

- Bonnal I., Descrins P., Duplay I., *Les abcès encéphaliques à l'ère des antibiotiques*, 1960, Masson, Paris.
 Cairns H., Donald C., *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1934, 27, 1643.
 Cairns H., Schiller F., *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1948, 41, 805.
 Cantore G., Silipo P., *Riv. Neurol.*, 1961, 31, 561.
 Cervos-Navarro I., Gullotta F., *Arch. Ital. Anat. Istol. Pat.*, 1960, 34, 175.
 Courville C. B., *Laryngoscope*, 1955, 65, 31.
 Dandy W. A., *J.A.M.A.*, 1926, 87, 1477.
 Eagleton W. P., *Brain Abscesses, Its Surgical Pathology and Operative Technique*, 1922, Macmillan, New York.
 Ectors L., Achslogh J., *Rev. Neurol.*, 1949, 81, 805.
 Evans W., *Lancet*, 1931, I, 1231.
 Fabritius H. E., Frovig A. G., Kristiansen K., *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1949, 61, 352.
 Ferreri G., *Arch. Int. Laryng.*, 1926, 5, 897.
 Gawler J., Bull J. W. et al., *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*, 1975, II.
 Gowers W. R., *Diseases of the Nervous System*, II, 1893, Churchill, London.
 Grant F. C., *J.A.M.A.*, 1932, 99, 550.
 Groth W., *Beitrag zu den metastatischen Hirnabszessen pulmonaren Ursprungs*, 1910, Diss, Berlin.
 Irsigler F. J., *The Neurosurgical Approach to Intracranial Infection*, 1961, Springer, Berlin.
 Kahne E., *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1939, 41, 158.
 Kerr F. W., King A. B., Neagher I. N., 1958, *J.A.M.A.*, 168, 868.
 Le Beau J., Tavernier J., *Ann. Otolaryng.*, 1947, 64, 139.
 Le Beau J., *Rev. Neurol.*, 1949, 81, 828.
 Minckler J. ed., *Pathology of the Nervous System*, III, 1972, McGraw-Hill, New York.
 Pitt G., *Brit. Med. J.*, 1890, I, 643.
 Spiegel E. A., Sommer I., *Ophthalmo- und Otoneurologie*, 1931, Springer, Berlin.
 Vidan G., *Progr. Ter.*, 1949, 2, 56.
 Vincent C., David M., Askenasy H., *J. Chir.*, 1937, 49, I.
 Visalli F., Schupfer F., *Atti Mem. Soc. Romana Chir.*, febbraio-marzo, 1947, 1.
 Visalli F., *Congr. Int. Chir.*, maggio 1948, Roma.
 Visalli F., *Chirurgia*, 1951, 6, 150.
 Visalli F., *Minerva Neurochir.*, 1958, 2.
 Visalli F., *La neurotraumatologia d'oggi*, 1972, Verduci, Roma.

FELICE VISALLI

ENCEFALICI NERVI

Sin. nervi cranici. - F. *nerfs craniens*. - I. *cranial nerves*. - T. *enzephalische Nerven*. - S. *nervios encefálicos*.

SOMMARIO

Anatomia (col. 1618). - Generalità di patologia e clinica (col. 1623): Introduzione. - Localizzazione ed etiologia delle lesioni. - Rassegna di elementi di patologia clinica. - Polinevriti dei nervi cranici.

Anatomia

I nervi encefalici sono quelli che emergono simmetricamente dall'encefalo e sono principalmente destinati alla testa e a buona parte dei visceri. Per consuetudine se ne elencano 12 paia: I paio: fili olfattivi (V. OLFATTIVO NERVO); II paio: nervo ottico (V. OTTICO NERVO); III paio: nervo oculomotore comune (V. OCULOMOZIONE); IV paio: nervo trocleare (V. OCULOMOZIONE); V paio: nervo trigemino (V. TRIGEMINO NERVO); VI paio: nervo abducente (V. OCULOMOZIONE); VII paio: nervo facciale (V. FACCIALE NERVO); VIII paio: nervo acustico (V. ACUSTICO NERVO); IX paio: nervo glossofaringeo (V. GLOSSOFARINGEO NERVO); X paio: nervo vago (V. VAGO NERVO); XI paio: nervo accessorio (V. ACCESSORIO NERVO); XII paio: nervo ipoglosso (V. IPOGLOSSO NERVO). In realtà sono in numero alquanto maggiore, poiché alcuni di essi constano di due nervi distinti, come si verifica per il VII paio, che è costituito dal nervo facciale propriamente detto e dal nervo intermediario; per l'VIII paio, formato dal nervo vestibolare e dal nervo cocleare; per l'XI paio, formato dall'accessorio del vago e dall'accessorio spinale; inoltre, innanzi al I paio, nell'uomo, si trova il nervo terminale e, nei mammiferi macrosmatici, anche il nervo vomeronasale. D'altra parte alcuni non sono veri nervi: così quello ottico, che, per origine e struttura, è riconducibile a un fascio di fibre nervose centrali, e anche i fili olfattivi, che sono paragonabili alle radici posteriori dei nervi spinali. Riguardo alle loro connessioni col nevrasse, il I paio e il nervo terminale sono nervi telencefalici; il II paio è un nervo diencefalico; il III e IV paio sono nervi mesencefalici; il V, VI, VII, VIII, IX, X, XII paio e l'accessorio del vago sono nervi rombencefalici; l'accessorio spinale è un nervo spinale (fig. 1).

I n. e. differiscono dai nervi spinali perché manca in alcuni di essi la tipica unione di una radice ventrale con una dorsale a formare il tronco di un nervo misto; alcuni sono puramente motori, altri puramente sensitivi. Anche quelli misti hanno un significato morfologico e funzionale diverso. Infatti, è bensì vero che in embrioni della VI e VII settimana l'abbozzo del rombencefalo, da cui essi emergono, presenta una traccia evidente di segmentazione in 7 neuromeri, ma questa non è correlativa ad una segmentazione del mesoderma assiale ma piuttosto a quella del mesoderma laterale del capo, che si manifesta con la comparsa degli archi branchiali, cui appunto provvedono i n. e. misti.

Per ciascun n. e. si considerano un'origine reale e un'origine apparente. L'origine reale dei nervi motori o della componente motoria dei nervi misti si trova in quella parte del tronco dell'encefalo che è derivata dalla lamina fondamentale della parete laterale delle primitive vescicole encefaliche. L'origine reale dei nervi sensitivi è fuori del nevrasse, nei gangli encefalici, le cui cellule, pseudo-unipolari o bipolari, mandano una fibra alla periferia ed una nell'encefalo, ai nuclei di terminazione, che sono situati in parti derivate dalla lamina alare delle vescicole

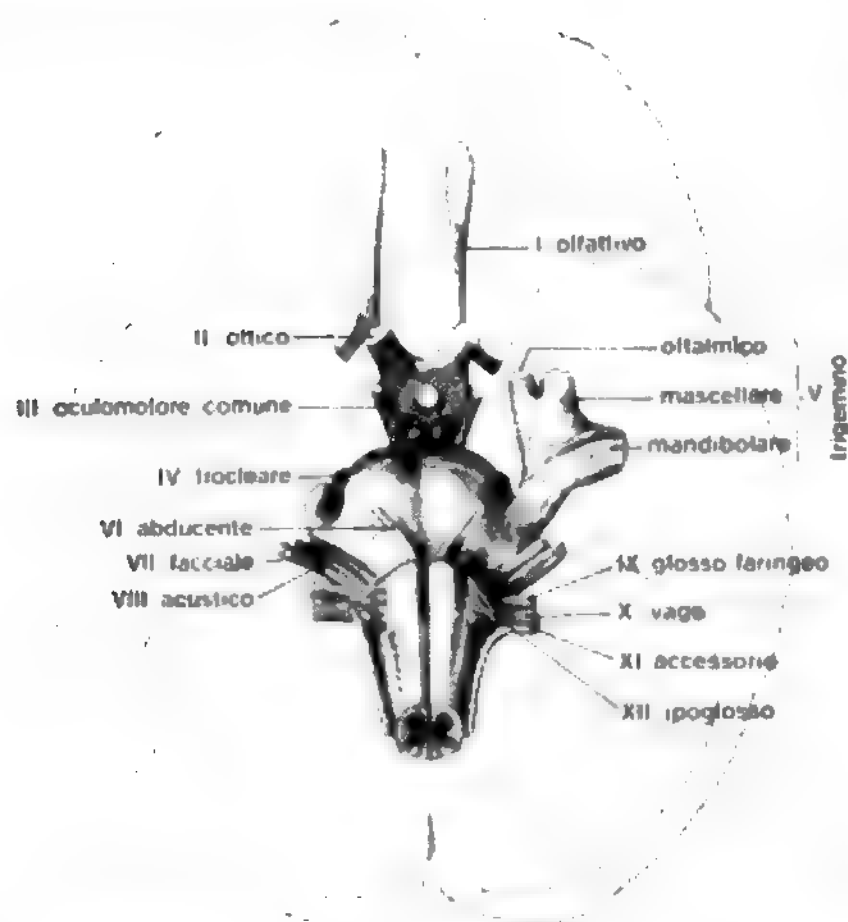


Fig. 1. I punti di uscita dal tronco encefalico dei nervi cranici. (Da Sobotta, modificata).

primitive. Però, nonostante il parallelismo, anche a questo riguardo vi è una differenza tra n. e. e nervi spinali. Infatti, nel midollo spinale, possiamo considerare 2 colonne di sostanza grigia nella lamina fondamentale per i nuclei di origine (la somatica, ventralmente, e l'effettrice vegetativa, dorsalmente), e 2 nella lamina alare per i nuclei di terminazione (la somatosensitiva, dorsalmente, e la splanchnosensitiva ventralmente). Nel tronco encefalico le colonne diventano 6, poiché nella lamina fondamentale motrice tra le due del midollo spinale ne appare una nuova per i nervi della muscolatura branchiale, e nella lamina alare dalla colonna somatosensitiva se ne separa un'altra in rapporto con organi di senso particolarmente differenziati: gli organi statoacustici.

Per origine apparente s'intende il luogo di emergenza del nervo o delle sue radichette dalla superficie dell'encefalo (fig. 1).

Abbandonando il nevrasse, i n. e. si rivestono di una guaina piaie, percorrono lo spazio leptomeningeo per un tratto più o meno lungo ed entrano, con un nuovo involucro, fornito dall'aracnoide, in un diverticolo tubolare della dura madre, che li accompagna nei fori o nei canali della base del cranio. Se si tratta di nervi sensitivi o misti, i relativi gangli possono trovarsi presso l'ingresso dei fori o dei canali della base cranica, o lungo i canali, o più o meno vicino allo sbocco di essi.

Volendo ora brevemente considerare il significato morfologico dei n. e. è opportuno raggrupparli in: motori puri, misti, sensitivi puri e telencefalici, trascurando il nervo ottico, a cagione del suo significato di tratto nervoso centrale.

I *nervi puramente motori* sono quelli che agiscono sul bulbo oculare e sulla lingua.

L'*oculomotore* (III paio) e l'*abducente* (VI paio) si comportano come una radice ventrale spinale, con fibre somatomotrici destinate: al solo muscolo retto laterale, quelle del VI paio; a tutti i muscoli oculari (esclusi obli-

quo superiore e retto laterale), e al muscolo elevatore della palpebra superiore, quelle del III paio. Il III paio comprende anche fibre vegetative parasimpatiche per il ganglio ciliare. Il *trocleare* (IV paio), destinato al muscolo obliquo superiore dell'occhio, presenta la particolarità di incrociare totalmente le sue fibre prima dell'emergenza e di emergere dalla faccia dorsale del tronco encefalico. Si è creduto di trovare una spiegazione di quest'ultima peculiarità nel fatto che il muscolo obliquo superiore sarebbe di origine branchiale, a differenza degli altri muscoli dell'occhio, che, filogeneticamente, avrebbero origine dalle pareti delle cavità cefaliche dei vertebrati inferiori, considerate come somiti cefalici. L'*ipoglosso* (XII paio) destinato a innervare la muscolatura motrice somatica della lingua appartiene ai nervi puramente motori.

Il gruppo dei *nervi misti* comprende il V, il VII, il IX, il X paio (fig. 2). Essendo destinati alla regione branchiale, questi vengono anche indicati come *nervi branchiali*. Tuttavia, una parte delle loro fibre si comporta in modo corrispondente a quello delle radici dorsali dei nervi spinali. Basta pensare al vasto territorio di distribuzione cutanea del V paio, alla presenza costante, nei mammiferi e nell'uomo, di un ramo cutaneo del X paio (nervo auricolare) e al fatto che un ramo cutaneo dorsale presentano anche il VII paio, in pesci e anfibi, e il IX, in selaci. D'altra parte, si può ritenere provato che, nella filogenesi, la regione occipitale del capo si formi col concorso di almeno 7 somiti occipitali. Le radici dorsali dei corrispondenti nervi segmentali si sarebbero dissociate dalle ventrali e si sarebbero unite a componenti branchiali. Nei vertebrati più bassi l'origine reale della componente effettrice dei n. e. misti si trova nel prolungamento mesencefalico della colonna effettrice vegetativa del midollo spinale, ma, nel corso della filogenesi, la parte destinata ai muscoli branchiali si separa da quella veramente vegetativa e si sposta ventralmente.

Il *trigemino* (V paio) è il nervo dell'arco mandibolare e del processo mascellare, motore per i muscoli della masticazione e sensitivo-somatico per la cute e le mucose del capo. Nella sua derivazione filogenetica risulta dalla fusione di almeno due nervi, originariamente distinti: l'*oftalmico* e il *maxillomandibolare*. Alla sua componente motrice, che manca quasi totalmente di fibre vegetative, sono mescolate fibre che hanno la loro origine in un nucleo mesencefalico. Se queste sono propriocettive, come oggi si tende ad ammettere, siamo di fronte al caso singolare di fibre di senso aventi il pirenoforo in un nucleo centrale, anziché in un ganglio periferico.

La parte motoria del *facciale* (VII paio) o *facciale propriamente detto*, nervo del 2° arco branchiale, presenta grandi differenze da specie a specie nei riguardi della origine reale e apparente. Si può tuttavia affermare con sicurezza che la sua origine reale si trova nella colonna grigia branchiomotoria. La parte sensitiva, che, nei mammiferi, si è separata dalla motrice come *nervo intermediario*, negli anamni ha un grande sviluppo per la presenza di gemme gustative, non soltanto nel cavo orale, ma anche nella cute, e per essere ad essa unito il nervo anteriore della linea laterale. Negli amnioti si riduce, per la scomparsa della linea laterale e delle gemme gustative cutanee.

Il *nervo glossofaringeo* (IX paio), per l'identità di origine e di distribuzione, si può considerare come una parte del X paio. Negli amnioti ha minore importanza che negli anamni per la scomparsa delle branchie e per la riduzione dell'apparecchio gustativo, ai cui organi cutanei provvedono anche il IX e il X, oltre al VII paio.

Il *nervo vago* (X paio) è, col IX paio, il nervo degli archi branchiali susseguenti al II paio. Deriva dalla riu-

nione di uno o due nervi branchiali con diverse radici dorsali di nervi segmentali occipitali (nervi spino-occipitali dei pesci). Negli anamni è rinforzato dal nervo posteriore della linea laterale, che, però, per la sua terminazione centrale, fa parte, insieme al nervo anteriore della linea laterale e all'VIII paio, del gruppo dei nervi statoacustici. Questa componente scompare negli amnioti, mentre aumenta l'importanza della parte destinata ai visceri.

Dell'XI paio, il *nervo accessorio del vago* può essere considerato come una parte caudale dello stesso nervo vago. L'*accessorio spinale* è rappresentato con evidenza, oltre che nei mammiferi, soltanto in uccelli e rettili.

Dei *nervi rombencefalici puramente sensitivi* è solo rappresentante il *nervo acustico* (VIII paio). Esso manca nell'anfiosso. Nei vertebrati inferiori consta della sola parte vestibolare, che comprende due tronchi: uno anteriore per le ampolle anteriore e laterale e per l'otricolo, e uno posteriore per l'ampolla posteriore e il sacculo. Negli anfibi comincia a differenziarsi dalla lagena la papilla basilare col relativo nervo. Nei rettili, negli uccelli e anche nei monotremi esistono il ramo della lagena e quello della papilla basilare; negli altri mammiferi, differenziandosi dalla papilla basilare l'organo spirale e scomparendo la lagena viene al loro posto il nervo cocleare, che finisce per sostituire il primitivo ramo vestibolare posteriore, pur comprendendo, per quanto ridotti, i rami ampollare posteriore e sacculare. Poiché, nei vertebrati inferiori, tanto l'VIII paio, quanto i nervi degli organi della linea laterale, analoghi per struttura e funzione agli organi vestibolari, prendono origine da placodi della regione branchiale, l'acustico viene considerato come un nervo branchiale.

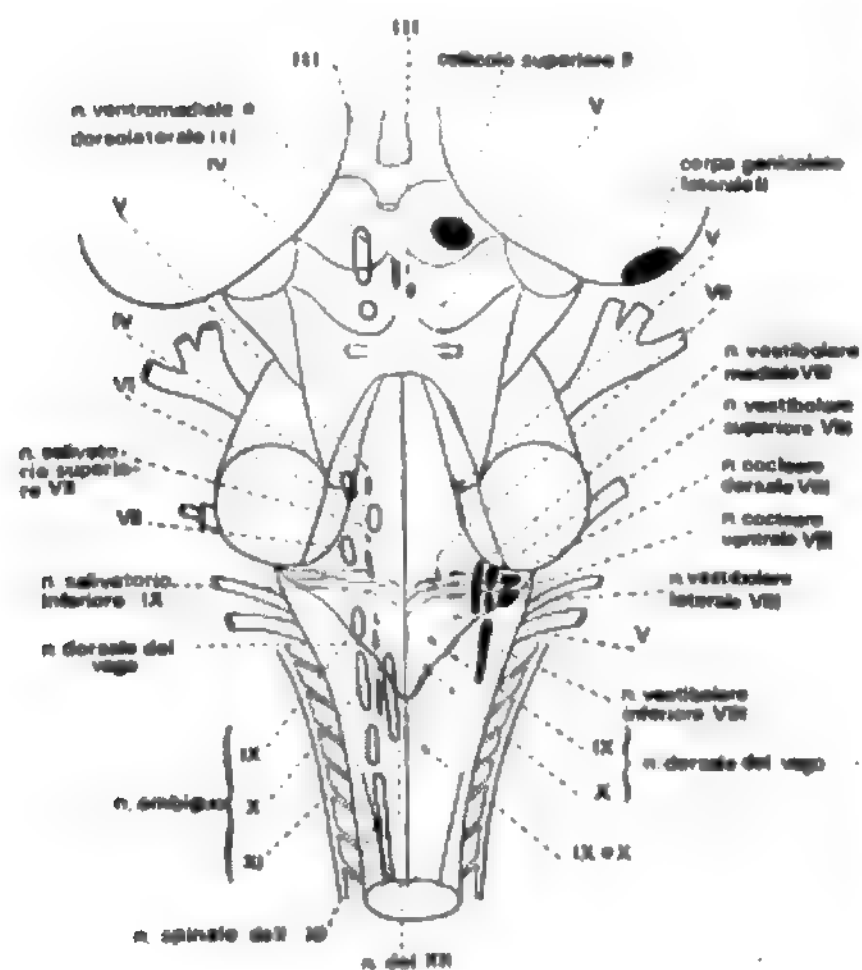


Fig. 2. Nuclei dei nervi cranici e dei centri ottici primari. Nuclei sensitivi terminali, in grigio chiaro; nuclei motori di origine, in cerchi vuoti; nuclei di origine parasimpatica, in grigio scuro; nuclei terminali sensoriali per la vista, l'udito e l'equilibrio, in nero. I nuclei di origine, motori e parasimpatici, si osservano nella metà sinistra; i nuclei terminali sensitivi e sensoriali nella metà destra. (Da Sobotta, modificata).

Quanto ai *nervi telencefalici*, è noto che, in alcuni pesci e in alcuni rettili, i *fili olfattivi* (I paio) si raccolgono in un fascio compatto, vero *nervo olfattivo*. Il *nervo vomeronasale*, proprio soltanto degli animali macrosomatici e destinato all'organo vomeronasale, è in tutto paragonabile ai fili olfattivi. Del *nervo terminale*, che, secondo i dati più attendibili, sarebbe sensitivo, destinato alla regione del setto nasale, è ignota la terminazione. Ad esso, probabilmente, si uniscono fibre e ganglietti vegetativi.

I n. e. sono chiaramente riconoscibili in embrioni umani della V-VI settimana. Quelli motori, come anche le radici motorie dei nervi misti, risultano da fascetti di neuriti nudi che, originati nella lamina fondamentale delle vescicole encefaliche posteriore e media, cominciano a emergere in embrioni di 5-7 mm. I nervi e le radici sensitive prendono origine dagli abbozzi dei relativi gangli, formati da materiale della cresta gangliare, che, dapprima, giunge soltanto alla vescicola rombencefalica, ma poi sembra prolungarsi rostralmente. Nei vertebrati inferiori, a livello della regione branchiale, si stabiliscono precocemente intimi rapporti fra vescicola rombencefalica e parti ispessite dell'ectoderma, che prendono nome di *placodi*. Precisamente si formano: un placode dorsolaterale, che, espandendosi, dà origine alle aree sensitive vestibolare e della linea laterale, e dei placodi epibranchiali alla estremità dorsale delle fessure branchiali. Proliferazioni cellulari dei placodi si aggiungono evidentemente agli abbozzi dei gangli derivati dalla cresta gangliare. Nei vertebrati superiori la partecipazione dei placodi alla formazione dei gangli è molto dubbia.

Già in embrioni di meno di 5 mm cominciano a differenziarsi nei gangli le cellule nervose bipolari e, di conseguenza, le radici sensitive.

La mielinizzazione ha inizio dalle fibre motrici in feti del V-VI mese.

Come dati particolari ricorderemo: 1) è stata segnalata la presenza, in embrioni, di ganglietti annessi ai nervi motori dell'occhio, e particolarmente al III paio, e così pure di uno (ganglio di Fricke) annesso al XII paio, che scompare già verso la metà del II mese di vita endouterina; 2) per il VII e l'VIII paio compare, in embrioni di 4 somiti, addossato alla vescicola ottica, un ganglio unico, che, secondo alcuni, deriverebbe dal placode acustico. La separazione del ganglio genicolato avviene in embrioni di 7 mm; la separazione dei gangli vestibolare e spirale in embrioni di 30 mm; anche per il IX e il X paio si ha, in origine, un abbozzo di ganglio unico, che si suddivide in embrioni di 10 mm; 3) i fili olfattivi appaiono in embrioni della fine del I mese e, dapprima, si ammassano in un tronco unico (*nervo olfattivo*). Assai più precocemente, tra vescicola telencefalica e area olfattiva ectodermica era comparso un accumulo di cellule simili a neuroblasti, il cosiddetto *ganglio olfattivo*. In passato si ammise la derivazione di questo ganglio, o dal nevrasso, o da un ipotetico prolungamento della cresta gangliare. Oggi gli AA. sono concordi sulla origine delle cellule olfattive (delle quali le fibre olfattive sono il neurite) dall'epitelio della fossetta olfattiva. Alcune di esse migrano lungo il nervo olfattivo e prendono l'aspetto di cellule bipolari. Le cellule del ganglio olfattivo sarebbero destinate a fornire la guaina delle fibre olfattive ed alcune a diventare le cellule gangliari del nervo terminale.

Bibliografia

- Arey L. B., *Developmental Anatomy*, 1947, Saunders, Philadelphia.
 Ariens Kappers C. U., *Die Vergleichende Anatomie des Nervensystems der Wirbeltiere und des Menschen*, 1920-1921, Bohn, Haarlem.

ENCEFALICI NERVI

Chiarugi G., Levi G., *Anatomia dell'uomo*, 1949, Soc. Ed. Libreria, Milano.

Clara M., *Das Nervensystem des Menschen*, 1942, Barth, Leipzig.

Fischel A., *Entwicklung des Menschen*, 1929, Springer, Berlin.

ANGELO BRUNI

Generalità di patologia e clinica

Introduzione

La patologia dei nervi cranici, o n. e., malgrado la sua elevata incidenza, riconosce spesso cause solo ipotizzabili, per cui faremo riferimento solo alle più comuni, ovvero a quelle che assumono particolare importanza nella pratica clinica.

Il decorso dei n. e. e i loro rapporti anatomici ci danno ragione di alcuni tipi e sedi di lesioni (per le nozioni particolari si rinvia al capitolo di anatomia dei n. e. e alle singole voci di ciascun nervo).

Localizzazione ed etiologia delle lesioni

I deficit dei n. e. possono essere causati da lesioni sopranucleari, nucleari o lungo il loro decorso, sia endocranico che extracranico.

1. *Lesioni sopranucleari.* - Un esempio tipico è la paralisi pseudobulbare, ad etiologia vascolare, con deficit del III, IV, VI, VII, IX, XII. Alterazioni dismetaboliche in senso lato e malattie degenerative possono causare analoghi deficit più limitati.

2. *Lesioni nucleari.* - Si rimanda alla voce **ALTERNE SINDROMI** per quei processi morbosi (infettivi, neoplastici e vascolari) in cui n. e. sono lesi assieme a vie motorie, sensitive e cerebellari, formando quadri sintomatologici più o meno tipici.

Assieme alle paralisi di origine strettamente nucleare vengono trattate quelle radicolari (radice di un nervo è quel tratto che va dai nuclei di origine al punto di emergenza dal tronco dell'encefalo), le quali ultime, infatti, possono venire separate solo in base a rilievi anatomicoistologici e ben raramente per criteri clinici. I processi morbosi, che determinano lesioni nucleari dei n. e., possono venire riassunti nelle seguenti categorie: malattie infettive in senso lato, neoplasie, malattie vascolari, malattie degenerative (sistemiche e di incerta classificazione) e infine, aplasie.

Tra le infezioni troviamo: l'encefalite epidemica letargica (III, IV, VI, X), la poliomielite anteriore acuta (VI, VII, X, XI, XII), altre infezioni virali (III, IV, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII), la rabbia (X). Tra i neoplasmi i gliomi diffusi del tronco dell'encefalo (III, IV, V, VI, VII, X, XI, XII). Tra le malattie vascolari: le emorragie, i rammollimenti delle arterie cerebellari inferiori (X) e del ramo mediano delle arterie vertebrali (XII); in questo settore si sono dimostrate cause frequenti le malformazioni vascolari, sia nel senso di variazioni di decorso e di calibro, che di formazioni aneurismatiche o angiomatose. Nel gruppo delle malattie degenerative, sistemiche e di incerta classificazione troviamo: la siringobulbia (III, IV, VI, V, VII, X, XI, XII), la sclerosi a placche disseminate (III, IV, VI, VII, VIII, XII), le forme alte della sclerosi laterale amiotrofica (oftalmoplegia nucleare progressiva: III, IV, VI, VII, X, XI, XII), le atrofie muscolari progressive (tipo Landouzy-Déjerine: VII, XI, XII), l'emiatrofia facciale progressiva (malattia di Romberg: VII, XII); infine le paralisi congenite (III, IV, VI, VII).

3. *Lesioni troncolari.* - Sono molto più frequenti delle precedenti e più numerose sono anche le cause morbose di tali lesioni. Si tratta di riassumere gran parte della patologia endocranica e, in parte, di quella esocranica. Esamineremo qui solo le principali categorie: malattie infettive in senso lato, neoplasie, malattie vascolari, traumi, avitaminosi, meccanismi autoimmunologici, malattie di

incerta classificazione e le paralisi di origine oscura. Tra le malattie infettive troviamo: le meningiti (epidemica, luetica, tubercolare, virale, parassitaria) dal I al XII, l'encefalite epidemica (II, III, IV, VI), la difterite (VI, X), lo zoster (V, VII), la lebbra (V, VII), il tetano (VII), i focolai infettivi di vicinanza, quali le infezioni nasali (I), le infezioni orbitarie (II), la tromboflebite del seno cavernoso (III, IV, VI), la periostite dell'apice della rocca (V, VI), le infezioni otitiche (VII, VIII, X, XI) e gli ascessi temporali (III) e cerebellari (IX, X) a origine otitica, le sarcoidosi (VII).

Tra i tumori: i meningiomi della fossa olfattoria (I), quelli del *tuberculum sellae* (II) e della piccola ala dello sfenoide (II, III, IV, VI), gli adenomi ipofisari (II), i craniofaringiomi (II), i meningiomi del cavo di Meckel (V), i neurinomi del ganglio di Gasser (V) e dell'acustico (V, VII, VIII, IX, X, XI), i meningiomi della fossa cranica posteriore (IX, X, XI, XII); infine i sarcomi della base e le metastasi di carcinomi meningei o di tumori a origine nasofaringea. Ricorderemo inoltre i colesteatomi (VII, VIII), il cordoma (V, VI, VII). Tra le malattie vascolari vanno citati: gli aneurismi dell'arteria carotidea interna (II, III, IV, VI), del seno cavernoso (II, IV, V, VI) e della vertebrale (XI, XII), e l'emorragia subaracnoidea.

I traumi possono agire con molteplici meccanismi; qui prenderemo in considerazione solo le fratture ossee, che sono la causa più frequente di lesioni dei n. e. susseguenti a traumi. Ricorderemo le fratture della fossa cranica anteriore (I, II), quelle della fossa cranica media (V), quelle del temporale (VII), della rocca (VII, VIII), e della fossa cranica posteriore (XII).

L'avitaminosi è stata spesso invocata come causa principale o accessoria in affezioni del II, III, IV e VI, VII, VIII, X. Meccanismi autoimmunologici vengono ora sospettati come agenti nocivi di vari n. e., specie del VII.

Di maggiore importanza sono il gruppo delle paralisi di origine oscura o di incerta classificazione, dove incontriamo: l'ipertensione endocranica (II, III, VI), l'anestesia spinale (III, IV, VI), la miastenia (III, IV, VI, VII), le miopatie oculari (oftalmoplegia progressiva esterna: III, IV, VI), la distrofia miotonica (VII, XI), le disfunzioni tiroidee e ipofisarie (III, IV, VI) e le anomalie craniovertebrali (IX, X, XI, XII). Tra le cause troncolari esocraniche i tumori e i traumi (ma inoltre anche le adeniti) sono le più importanti per il IX, X, XI.

Rassegna di elementi di patologia clinica

Riteniamo utile fare qualche accenno alle principali cause morbose che colpiscono i n. e., sotto un profilo prevalentemente clinico.

L'olfattivo viene prevalentemente leso da traumi e da meningiomi.

L'interessamento dell'ottico, a parte le amaurosi e le ambliopie da vizi di refrazione, opacità della media e malattie della retina, può condurre ad amaurosi transitorie (stenosi dell'arteria carotide omolaterale, papilla da stasi ed emicrania), a perdita acuta unilaterale della visione (nevrile ottica, distacco retinico, arteriti craniche, embolia e trombosi dell'arteria centrale della retina) o bilaterale (encefalopatia tossica dei bambini ed encefalopatia ipertensiva degli adulti), a perdita progressiva (tumori del chiasma o cerebrali), a disturbi funzionali (nevrosi).

L'oculomotore comune, se è colpito isolatamente, acutamente e senza dolori, è quasi sempre leso per un aneurisma intracranico, in cui non sia avvenuta rottura. Nel caso di deficit progressivo, negli adulti ci si orienterà verso lesioni demielinizzanti e vascolari mesencefaliche, neoplasmi (sellari, sfenoidali e della base), negli anziani

a lesioni vascolari. Da ricordare ancora l'emigrania oftalmoplegica.

Il deficit del trocleare isolato si presenta per lo più nelle persone anziane, in modo transitorio, e va attribuito a vasculopatie, e negli adulti a traumi pregressi.

L'abducente a livello nucleare è lesa per infezioni virali, traumi e lesioni vascolari del ponte, e spesso è associato al facciale (come nelle aplasie); più frequente è la lesione tronculare, nella maggior parte dei casi da causa sconosciuta, per quanto negli anziani si sospetti una vasculopatia; un inizio progressivo è a favore di un tumore o dell'ipertensione endocranica, uno oscillante in una persona giovane è a favore della sclerosi multipla e della miastenia.

Un deficit associato degli oculomotori ■ a volte con sola ptosi rientra nella miopia oculare se costante, nella miastenia se fluttuante.

Il trigemino è soprattutto affetto da nevralgie, di cui la più nota, ma non molto frequente, è la forma essenziale (attribuibile a sospetta arteriosclerosi la quale però più spesso è causa di parestesie o fastidi nel territorio omologo), mentre estremamente più comune è la nevralgia emicranica periodica; vanno ancora ricordate le forme secondarie, traumatiche, posterpetiche e tumorali. Un'alterazione dissociata della sensibilità riconosce le sue cause nella siringobulbia e nell'occlusione dell'arteria cerebrale posteroinferiore; una sensazione di parestesie transitorie unilaterali fa sospettare la sclerosi multipla.

Il facciale unilaterale è per lo più lesa a livello periferico, in una forma benigna ad etiologia sconosciuta, la cosiddetta paralisi di Bell e più raramente per tumori dell'angolo pontocerebellare, per tumori della parotide, per sarcoidosi, polinevriti, contemporaneamente ad un'eruzione zosteriana. Una lesione pontina è indicativa di sclerosi multipla, di tumori e di lesioni vascolari. In caso di lesione sopranucleare le cause più frequenti restano i tumori e le vasculopatie. La paralisi bilaterale periferica del facciale,

se acquisita, è imputabile a polinevrite o a miastenia, se centrale a vasculopatia (paralisi pseudobulbare).

Il nervo cocleare con i suoi deficit uditivi ha la sua causa lesiva più frequente, dopo l'otosclerosi, negli eventi traumatici, a cui segue la malattia di Ménière e il neurinoma, molto più raramente le nevriti tossiche o infettive (morbillo, varicella, herpes) e il morbo di Paget.

La lesione del nervo vestibolare in sede periferica può essere dovuta sia alla malattia di Ménière che a neuroniti da cause ignote, ma la diagnosi s'impone con le forme centrali, da lesioni del tronco, del cervelletto e dei lobi temporali, in cui le vasculopatie svolgono un ruolo importante. Da sottolineare inoltre che la sintomatologia soggettiva vestibolare può nascondersi tra i disturbi ansiosi e neurastenici di natura psicogena.

Il glossofaringeo, oltre alla rara nevralgia da causa ignota, ha i suoi agenti lesivi più frequenti, ma sempre abbastanza rari, nei traumi e nei tumori ■ in questi casi praticamente gli sono associati il X e l'XI.

Il vago è quasi sempre lesa o in sede nucleare (tumori, lesioni vascolari, siringomielia, malattie del neurone motorio, polinevriti) o in sede periferica da tumori, e in tal caso è quasi sempre « associato ». Le diagnosi differenziali che si impongono sono: la miastenia ■ l'artrite cricoaritenoidica. La lesione dell'accessorio annovera tra le sue cause più frequenti, se unilaterale, la siringomielia e le anomalie craniovertebrali, oltre ai tumori e ai traumi; se bilaterale è riscontrabile nelle polinevriti, nelle malattie del neurone motorio, e in varie forme di distrofia muscolare progressiva. Va anche ricordata la distrofia miotonica.

La paralisi dell'ipoglosso bilaterale va ricondotta ad arteriosclerosi cerebrale, sclerosi multipla, malattie del neurone motorio (quali la sclerosi laterale amiotrofica e la paralisi bulbare progressiva) ■ tumori del tronco; la paralisi unilaterale alle ultime due precedenti e alla siringomielia.

TAB. I. PRINCIPALI SINDROMI ASSOCIATE

Sindrome	Nome	Nervi	Osservazioni
Fessura sfenoidale		II, III, IV, V, VI	Oftalmoplegia motoria sensitiva di Rochon-Duvigneaud
Parete laterale del seno cavernoso	Foix	III, IV, V (branca superiore), VI	L'oftalmoplegia comincia con il VI
Spazio retrosfenoidale	Jacod	II, III, IV, V, VI	
Apice della rocca	Gradenigo	V, VI	Dovuta generalmente all'estensione di un'otite cronica
Meato auditivo interno		VII, VIII	Stato iniziale della sindrome successiva
Angolo pontocerebellare		V (VI), VII, VIII	Spesso il V precede il VII
Foro laceroposteriore o foro giugulare	Vernet	IX, X, XI	
Spazio lacercondiloideo posteriore	Collet-Sicard	IX, X, XI, XII	Emiplegia glosso-laringo-scapolo-faringea
Spazio retroparotideo posteriore	Villaret	IX, X, XI, XII e simpatico cervicale	
Forme dissociate delle sindromi posteriori	Longhi-Avellis	Branca motoria del X	Emiplegia palato-faringo-laringea
	Schmidt	Branca motoria del X e XI	
	Jackson	Branca motoria del X, XI, XII	
	Tapia	Branca motoria del X e XII	

ENCEFALICI NERVI

Nella tab. I viene riportata la denominazione eponimica in relazione alla sede della lesione delle principali *sindromi associate* con i relativi n. e. interessati e alcune note di ordine clinico più significative.

Polinevriti dei nervi cranici

In questo termine, puramente semeiologico e clinico, vengono comprese differenti affezioni riferibili a due categorie: *a)* lesioni dei n. e. contemporanee ad una polinevrite degli arti e *b)* lesioni multiple dei n. e. per presumibili cause infiammatorie.

a) I n. e. sono comunemente lesi nelle polinevriti infettive acute, ma non esiste, si può dire, forma di polinevrite in cui i n. e. siano risparmiati. In generale la lesione è bilaterale e, in ordine di frequenza, troviamo lesi: il facciale, i nervi bulbari e il trigemino, più raramente gli oculomotori e gli ottici. È del tutto eccezionale che i n. e. siano lesi isolatamente, senza partecipazione dei nervi degli arti o con una partecipazione di questi ultimi molto sfumata (parestesie e diminuzione lieve dei riflessi).

b) In questa categoria venivano anticamente comprese affezioni che colpivano i n. e. specialmente dal V al XII, con insorgenza acuta o graduale, quasi sempre da un lato solo, dovute o a cause locali (sia infettive, tossiche che degenerative), o a tumori (primitivi o metastatici). Eliminate queste forme, che evidentemente non hanno diritto di appartenere alle polinevriti, restano sicuramente alcuni casi con insorgenza acuta o graduale e tendenza alla guarigione, con liquor normale o patologico (iperalbuminosi nei casi di Holmes e Thomas), che colpiscono i n. e. in diverse combinazioni, spesso bilateralmente. Tali forme morbose, pur sfuggendo ad ogni comprensione, possono essere provvisoriamente ammesse in questo capitolo (si rimanda anche alla voce: GARCIN, SINDROME DI).

Bibliografia

Grinker R. R., Sahs A. L., *Neurology*, 1966, 6 ed., Thomas, Springfield.
Spillane J., *An Atlas of Clinical Neurology*, 1968, Oxford Univ. Press, London.
Wilson K., *Neurology*, 1947, Arnold, London.

LUISANDRO CANESTRINI

ENCEFALITI

F. *encéphalites*. - *L.* *encephalitides*. - *T.* *Encephalitiden*; *Enzephalitiden*. - *S.* *encephalitis*.

SOMMARIO

SUL CONCETTO DI ENCEFALITE col. 1629

EVOLUZIONE DELLE CONOSCENZE SULLE ENCEFALITI col. 1630

Le più antiche notizie sulle encefaliti (col. 1630). - Prime conoscenze sulle sofferenze dell'encefalo da batteri, miceti, plasmodi, spirochete, tripanosomi, rickettsie, leptospire (col. 1631). - Prime conoscenze sulle encefaliti primitive da virus (col. 1634). - Encefaliti da vaccinazione e da malattie esantematiche (col. 1634). - L'epidemia di encefalite letargica (col. 1635). - Prime descrizioni di encefaliti emorragiche (col. 1637). - La teoria del virus neurotrofico e delle polioencefaliti di Levaditi (col. 1637). - Origine e definizione del concetto di encefalite perivenosa (col. 1638): *Encefaliti e malattie demielinizzanti*. - Contributo delle ricerche di laboratorio allo studio delle encefaliti. L'encefalite sperimentale allergica (col. 1642). - La scoperta delle encefaliti da virus arbo (col. 1644).

ANATOMIA PATOLOGICA col. 1648

CARATTERISTICHE CLINICHE GENERALI DELLE ENCEFALITI col. 1650

INSORGENZA, DECORSO, COMPLICANZE, ESITI DELLE ENCEFALITI col. 1652

ENCEFALITE E MALATTIA DI SFONDO col. 1654

DIAGNOSI CLINICA E DI LABORATORIO DELLE ENCEFALITI col. 1655

Esame del liquor (col. 1655). - Esame radiologico (col. 1656). - Esame elettroencefalografico (col. 1656). - Biopsia cerebrale (col. 1657).

TERAPIA E PROFILASSI col. 1658

CLASSIFICAZIONE DELLE ENCEFALITI col. 1659

TIPI PIÙ IMPORTANTI DI ENCEFALITI col. 1660

Polioencefaliti di Levaditi (col. 1660). - Encefaliti da virus arbo e panencefalite nodulare (col. 1660). - Encefalite perivenosa (col. 1660). - Encefalite emorragica (col. 1662). - Encefalite sclerosante subacuta di van Bogaert, encefalite da inclusioni, leucoencefaliti subacute, panencefaliti subacute (col. 1663). - Encefalite necrotica temporobasale (col. 1669).

TIPI E RAGGRUPPAMENTI DI ENCEFALITI SECONDO CRITERI CLINICI E LIQUORALI, ANATOMOPATOLOGICI E SECONDO LA MALATTIA DI SFONDO col. 1670

Raggruppamento secondo criteri clinici e liquorali (col. 1670): *Encefalite psicotica iperazotemica*. - *Encefalite pseudotumorale*. - *Meningoencefalite linfocitaria benigna*. - *Meningoencefalite linfocitaria maligna*. - *Encefalite mialgica*. - *Encefaliti perinatali da infezione endouterina e dei primi giorni di vita extrauterina*. - Raggruppamento secondo criteri anatomopatologici (col. 1673): *Encefalite sierosa*. - *Encefalomielite disseminata acuta*. - *Encefaliti iperplastiche, encefaliti granulomatose*. - *Encefaliti metastatiche*. - *Encefaliti spurie*. - Raggruppamento secondo criteri etiologici (col. 1675): *Encefaliti da malattie esantematiche*. - *Encefaliti da vaccinazione antivaricella*. - *Encefaliti da vaccinazione antipoliomielitica e antipertossica*. - *Encefaliti da malattie infettive dell'apparato respiratorio e da malattie stagionali*. - *Encefaliti da malattie infettive dell'apparato digerente*. - *Encefaliti da otiti e da sinusite paranasale*. - *Encefaliti da processi infiammatori a carico delle ossa della faccia*. - *Encefaliti da reumatismo*. - *Encefaliti a decorso subacuto e cronico da virus a lenta azione*. - *Encefaliti da malattie da virus linfotropo*. - Raggruppamento secondo la malattia di sfondo (col. 1680): *Encefaliti da sarcoidosi*. - *Uveoencefaliti*. - *Sindrome di Heerford (uveoparotite)*. - *Encefalite da malattia di Behçet (neurobehçet)*. - *Encefalite da malattia uveo-auricolo-cutanea (malattia di Vogt e Koyanagi)*. - *Encefalite da malattia di Harada*. - *Uveoencefaliti semplici*. - *Encefaliti da lupus eritematoso e da artrite reumatoide*.

PSEUDOENCEFALITI col. 1684

Vasculopatie dell'encefalo e encefaliti (col. 1684). - Cosiddette polioencefalite emorragica superiore e polioencefalite emorragica inferiore (col. 1684). - Tromboflebiti dei seni venosi e delle vene dell'encefalo nelle malattie infettive (col. 1684). - Iperemia attiva e passiva del cervello (col. 1685). - Sindrome di Ladet e neurotossicosi (col. 1685). - Encefalite e sclerosi a placche (col. 1685). - Encefalopatia di Schilder (col. 1685). - Amenza ed encefalite (col. 1685). - Atassia acuta (col. 1686). - Meningoencefalismo ed encefalite (col. 1686). - Encefalite e convulsioni epilettiche febbrili (col. 1686).

ENCEFALITI DISTINTE PER AGENTE ETIOLOGICO col. 1686

Encefaliti di origine virale (col. 1686): *Encefalite letargica*. - *Encefalite da influenza*. - *Meningoencefaliti da virus parotitico*. - *Encefalite da morbillo*. - *Encefalite da rosolia*. - *Encefalite da virus della poliomielite*. - *Encefalomieliti da virus coxsackie*. - *Encefaliti da virus ECHO*. - *Encefaliti da virus miocardioencefalitico*. - *Encefaliti da reovirus*. - *Encefaliti da arbovirus*. - *Encefalite da rabbia*. - *Encefalomielite da virus coriomeningitico (virus di Armstrong)*. - *Encefaliti da adenovirus*. - *Encefaliti da virus erpetici*. - *Encefalite da vaiolo*. - *Papovavirus ed encefaliti*. - *Encefaliti da virus non ben definito*. - *Meningoencefaliti da schizomiceti* (col. 1711): *Considerazioni generali sulle encefaliti da schizomiceti*. - *Encefaliti da streptococchi, stafilococchi, pneumococchi, mimee, meningococchi*. - *Appendice: encefalite da scar-*

lattina. - *Encefaliti da salmonelle*. - *Encefaliti da bordetelle* (encefalite e pertosse). - *Encefaliti da brucelle*. - *Encefaliti da difterite*. - *Encefaliti da listerie*. - *Encefaliti da spirochete*. - *Encefaliti da micobatteri*. - *Encefaliti da actinomiceti*. - *Encefaliti da rickettsie*. - *Encefaliti da Chlamydia o Bedsonia*. - *Lesioni dell'encefalo e encefaliti da miceti* (col. 1719). - *Encefaliti da protozoi* (col. 1719): *Encefaliti da tripanosomi* (malattia del del sonno). - *Encefaliti da amebe*. - *Il problema dell'encefalite nella malaria*. - *Encefaliti da toxoplasmosi*. - *Malattie da elminti e encefalite* (col. 1723).

SUL CONCETTO DI ENCEFALITE

Il termine encefalite serve a indicare un vasto gruppo di malattie dell'encefalo riunite tra loro secondo criteri anatomopatologici e etiopatogenetici: il concetto di e. inteso in questo modo andò delineandosi in medicina molto lentamente e ancora oggi non si può dire definitivamente precisato. Prima della comparsa della grande epidemia di e. letargica, che fu un forte stimolo a studiare questa malattia, la parola e. era usata in casi di sofferenza dell'encefalo dovuti a cause differenti, senza alcuna precisa delimitazione anatomopatologica; altrettanto avveniva per i termini cerebriti, frenite, flemmone del cervello; dietro l'uso di queste parole vi era una profonda confusione nosografica, che doveva lasciare qualche traccia anche nella medicina odierna.

Il concetto di e. si delineò in modo più preciso al principio del secolo scorso quando l'anatomia patologica cominciò a fissare principi di distinzione dei vari tipi di lesione basandosi su reperti macroscopici (Bouillaud, 1823). Il capitolo delle e. fece allora un passo importante con la distinzione dell'e. non purulenta (poi di solito chiamata puramente e.) dall'ascesso cerebrale, dal rammollimento, dalla sclerosi dell'encefalo. Bouillaud, proponendo il criterio di chiamare e. tutte le lesioni dell'encefalo provocate da cause esterne e che non hanno il carattere né dell'ascesso né della sclerosi né del rammollimento circolatorio, si avvicinava molto all'idea attuale di e.

Ma ai tempi di Bouillaud l'idea precisa dell'infiammazione non esisteva ancora, e quindi non esisteva neanche un preciso criterio per distinguere l'e. non suppurativa da altre lesioni dell'encefalo che oggi escludiamo dal concetto di e.

Nella seconda metà del 1800 il capitolo delle e. realizzò un nuovo progresso con l'inizio delle ricerche istologiche. Nel 1869 Virchow stabilì una precisa distinzione tra rammollimento cerebrale di origine circolatoria ed e. non purulenta, che Bouillaud aveva solamente intuito. Nel 1878 Hayem descrisse un particolare modo di reagire dei tessuti dell'encefalo a sostanze estranee introdotte artificialmente nella scatola cranica e parlò di una e. produttiva che in realtà, di fronte al successivo concetto di infiammazione, finì col rimanere in posizione ambigua ma che pur segnava un nuovo progresso.

Ancora al principio del nostro secolo, la definizione di e. non suppurativa era difettosa: in quel tempo il concetto di e. era usato per lesioni che potevano derivare da infezioni, da intossicazioni, da traumi (Friedmann).

Dopo la I guerra mondiale, durante l'epidemia di e. letargica, il concetto di e. subì una radicale revisione (Spielmeyer; Wohlwill; Spatz; De Toni), di cui si è tenuto gran conto in questo articolo. L'uso del termine e. venne allora ristretto alle forme infettive. Debbono considerarsi casi di e. soltanto quelli in cui risulta evidente microscopicamente un processo di infiammazione non suppurativa: questo principio non risolse però ancora il problema del riconoscimento delle e. La limitazione del termine e.

va riservata cioè alle sole forme di risentimento del tessuto nervoso in cui agenti infettivi agiscono localmente, oppure può estendersi anche a processi in cui l'infezione agisce attraverso fattori patogeni intermedi? Esistono delle e. di origine tossica e tossinica? La risposta a queste domande riesce ancor oggi difficile: non vi è dubbio che le forme più tipiche di infiammazione del tessuto nervoso sono di origine virale (virus encefalitogeni) ma è altrettanto vero che malattie date da tossici e da tossine possono avvicinarsi anatomopatologicamente al quadro dell'infiammazione, pur non realizzando mai in modo tipico tale quadro.

Una difficoltà gravissima per dare al concetto di e. una definizione precisa sta nel fatto che ogni lesione del tessuto nervoso, anche se originariamente non infiammatoria, tende a provocare secondariamente fatti reattivi per l'azione di sostanze di disintegrazione (infiammazione sintomatica di Spielmeyer) che poi si confonde facilmente con l'infiammazione primitiva. Il principio di chiamare e. tutti i processi in cui si osservano segni di infiammazione, se preso alla lettera, porterebbe all'assurda conseguenza che tutte le lesioni dell'encefalo di una certa gravità, e che comportano una reazione infiammatoria, dovrebbero chiamarsi e. Questa erronea conseguenza venne corretta con un secondo principio: quel che vale per la diagnosi di e. non è la semplice presenza di fatti infiammatori ma la presenza di fatti infiammatori primitivi; soltanto quando esiste una e. primitiva si può parlare di «e. malattia» (Nissl); nei casi invece in cui le lesioni sono primitivamente degenerative o circolatorie la e. è puramente sintomatica e reattiva. Ma in istopatologia la primitività dell'infiammazione non è un rilievo tanto facile a farsi, tanto è vero che, anche dopo lunghe discussioni riguardanti l'interpretazione di fatti anatomopatologici, i limiti dell'e. rimangono incerti.

Sulla base di queste considerazioni, le e. suppurative sono trattate a parte, sotto l'esponente ENCEFALICI ASCCESSI.

EVOLUZIONE DELLE CONOSCENZE SULLE ENCEFALITI

Le più antiche notizie sulle encefaliti

Alcune vecchie notizie sulle e. si deducono da descrizioni di epidemie risalenti ad epoche anteriori all'era volgare, ritrovabili in cronache e in libri di storia. Nielly, alla fine del secolo scorso, sostenne la tesi che la maggior parte delle più gravi antiche epidemie che creavano sintomi psichici in intere masse (peste di Atene del 429 a. C., descritta da Tucidide; peste africana del 252 d. c., descritta da S. Cipriano) fossero dovute a tifo petecchiale, malattia che determina l'e. con grande frequenza. Difficilmente possiamo escludere nelle epidemie del lontano passato, in cui si parla di disturbi psichici gravissimi, l'intervento di malattie batteriche che un tempo erano comuni come il tifo addominale. Una interpretazione curiosa di una epidemia con gravi disturbi psichici avvenuta nel medioevo è quella riguardante l'esercito di Leutari, generale degli Alemanni, che invase nel 553 d. C. l'Italia: secondo von Hagen essa era data dalla rabbia.

Nel 1600, in Inghilterra, Sydenham e il suo rivale Morton avevano rilevato in termini abbastanza chiari che il vaiolo e il morbillo possono dare disturbi psichici, che oggi abbiamo ragione di attribuire, almeno in parte, ad e. Nel 1700 e nel 1800, come meglio vedremo parlando delle singole infezioni, le notizie riguardanti l'e. come complicazione di malattie già definite in base ad altri sintomi aumentarono notevolmente e si preparò così il materiale che all'epoca della epidemia di e. letargica condusse a contrapporre a questa forma le figure dell'e. secondaria e dell'e. parainfettiva.

Per molto tempo, nella medicina, la descrizione della sintomatologia delle e. era ricondotta alla contrapposizione tra freni-

tide e meningite. Alla fine del '700 De Savage pose questa distinzione: la meningite è una malattia che eccita il soggetto, l'e. lo deprime, lo rende sonnolento e comatoso. Soltanto nel secolo scorso le notizie sulla sintomatologia delle e. ebbero maggiore precisazione clinica.

Bellingeri (1824) intuì il principio che la sintomatologia delle e. è in funzione della localizzazione delle lesioni. Alla fine del 1800 erano ormai ben delineati i quadri della e. degli emisferi cerebrali, del tronco dell'encefalo, del cervelletto, e a ciascuno era attribuita una sindrome diversa da quella delle altre.

Nella seconda metà dell'800 e nei primi decenni del nostro secolo troviamo una serie di scoperte in cui l'e. assume un preciso volto istopatologico. La tipica e pura infiammazione del tessuto nervoso venne descritta nella rabbia (Babes, 1880), nel tifo petecchiale (Popoff, 1881), nella paralisi progressiva (Alzheimer, 1896-1905; Nissl, 1896-1903), nella tripanosomiasi (Mott, 1899; Spielmeyer, 1900); inoltre vennero bene descritte alcune forme in cui al processo infiammatorio tipico si aggiungevano elementi spuri come l'e. iperplastica di Hayem (1886), studiata anche sperimentalmente, la sclerosi diffusa degli emisferi cerebrali individuata da Strümpell nel 1879 come causa di disturbi mentali e motori inguaribili insorgenti nelle prime fasi della vita, e soprattutto l'e. emorragica di Gayet (1875) e di Wernicke (1881), interessanti il tronco dell'encefalo, quindi l'e. emorragica degli emisferi cerebrali di Strümpell e di Leichtestern (1890). Altra osservazione importante fu quella di Westphal, che nel 1878 rilevò la possibilità che forme di e. da causa non ben nota si distribuissero nell'asse cerebrospinale in modo disseminato (e. disseminata).

Fino a che punto il processo emorragico può inserirsi nel processo infiammatorio? Fa parte esso stesso dell'infiammazione o si aggiunge ad essa? L'importanza di questo problema fu sentita fin dall'inizio del nostro secolo e non hanno per nulla perduto il loro primitivo interesse gli scritti di Vanzetti (1904), di Schmidt (1905), di Bignami e Nazzari (1916), di Dietrich (1921), dove si discusse con singolare profondità il problema dei rapporti tra lesioni circolatorie (porpore cerebrali) e lesioni infiammatorie.

Che rapporti esistono tra e. e sclerosi a placche? Fino a che punto la sclerosi può essere considerata come un esito di comune infiammazione? Dove si può porre il limite tra encefalo-mielite disseminata di Westphal e sclerosi a placche? Queste domande già si delinearono nel secolo scorso e ancora sussistono in neurologia senza precisa risposta.

Sull'esistenza di una e. sclerosante diffusa dovevano tornare, al principio del secolo, Schilder che nel 1921 descrisse come sclerosante una e. che poi prese il suo nome, quindi van Roogaert (1946), che chiamò *sclerosante subacuta* un'e. che poi è venuta ad occupare un posto importante e singolare nelle malattie infiammatorie dell'encefalo (v. sotto, col. 1663 e segg.).

Dei due grandi gruppi in cui dividiamo oggi le e., quelle che derivano da germi microscopicamente visibili e quelle che s'originano da virus filtrabili, furono ovviamente le prime che suggerirono le più antiche interpretazioni scientificamente valide. Friedmann dedicò allo studio della patogenesi dell'infiammazione del tessuto dell'encefalo una serie di lavori (1888-1904) in cui era espressa da una parte l'idea che nelle e. da germe visibile la sofferenza del tessuto fosse legata alle tossine e dall'altra quella che l'e. comparisse solo quando vi fosse penetrazione del germe nei tessuti. Più tardi Friedmann stesso rilevò come in realtà nelle infiammazioni non purulente del tessuto nervoso i germi visibili si trovassero microscopicamente con estrema rarità: la loro assenza all'esame microscopico fu spiegata con l'ipotesi che i germi appena penetrati nel tessuto rapidamente scompaiono (Reymond; Guizzetti). Oggi spieghiamo lo stesso fatto rilevando che l'e. non purulenta raramente è determinata da batteri, la sua origine più comune essendo quella virale. I batteri, penetrando nei tessuti dell'asse cerebrospinale, determinano molto più frequentemente meningiti (v.) purulente e ascessi (v. ENCEFALITI ASCESSI).

Prime conoscenze sulle sofferenze dell'encefalo da batteri, miceti, plasmodi, spirochete, tripanosomi, rickettsie, leptospire

Per ciò che riguarda i batteri, ricordiamo le conseguenze a carico dell'encefalo date dall'otite. L'idea di un facile passaggio di infezioni batteriche dall'orecchio all'encefalo si trovava già

affermata alla fine del 1700 negli scritti di Morgagni sotto il titolo di « ascesso cerebrale da malattia dell'orecchio ». Abercombrie sin dal 1835 descrisse, come conseguenza dell'otite, la trombosi dei seni venosi e Wunderlich riconobbe, come alterazione altrettanto frequente della stessa malattia, la meningite. In seguito l'attenzione dei neurologi si rivolse al notevole numero di otiti a cui consegue un quadro neurologico che fa pensare all'ascesso ma che poi si risolve completamente, come non dovrebbe succedere se si trattasse di vero ascesso. In conclusione è tutt'altro che facile isolare, dall'enorme numero di complicazioni a carico dell'encefalo che si presentano nell'otite, i casi di e. non purulenta.

Alla fine del secolo scorso si trovava già descritta nella letteratura neurologica anche la e. embolica o metastatica da endocardite ulcerosa (Henoch; Slavich; Oppenheim) e la e. da sepsi (Lindmeyr, Oppenheim) e già da allora risultava la possibilità di ricondurre a questi termini alcune lesioni dell'encefalo che in realtà si presentano molto differenti l'una dall'altra.

Anche per le e. da tifo addominale e da paratifo, malattie un tempo molto più frequenti di oggi, furono fatte nel secolo scorso numerose ricerche che ancor oggi sono da ritenere importanti (Foley, 1840; Forget, 1841; Hoffmann, 1869; Popoff, 1875; Bouchat, 1875; Carlo di Baviera, 1877; Rattone, 1877, etc.). Data la gravità dei disturbi psichici che compaiono in questa malattia si comprende come dall'esame istopatologico ci si attendesse la presenza di fatti infiammatori: invece le lesioni dell'encefalo da tifo si rivelarono spesso lievi anche nei casi di grave obnubilamento, di torpore psichico o addirittura di coma, e con caratteristiche più degenerative che infiammatorie (Nissl, 1899). Le ricerche istopatologiche nel tifo conducono ad affermare che i disturbi psichici, tanto frequenti nella malattia, di solito non dipendono da e. ma da processi degenerativi e circolatori a loro volta provocati da tossine specifiche. Nel decorso del tifo possono anche stabilirsi ascessi e meningiti e in questo caso il reperto locale del germe del tifo è abbastanza frequentemente positivo (Neumann e Schaffer; Cintocki).

Anche nella pertosse la comparsa dell'e. non suppurativa è da considerarsi come un fatto non bene accertato. La conclusione delle molte ricerche anatomopatologiche fatte sull'encefalo di individui morti di pertosse, ancora nel secolo scorso (Balche; Barrier; Stichel; Henoch; De Castiel; Vidal; Kohle) è che le lesioni più frequenti non hanno carattere di tipica infiammazione. Molto frequentemente si tratta di emorragie, di trombosi, cioè di lesione circolatoria o di carattere degenerativo.

Anche i micobatteri debbono essere presi in considerazione come una possibile causa di e. non suppurativa. La meningite tuberculare, individuata macroscopicamente da Papavoine nel 1830 come una malattia delle meningi, fu dopo breve tempo definita da Diet (1836) come una meningoencefalite e tutte le ricerche successive riguardanti il quadro anatomico della malattia confermarono questa concezione (Ascraz; Vanzetti; Nonne; Ranke, etc.).

Le lesioni del tessuto nervoso, in questa condizione morbosa, sono favorite da disordini circolatori secondari alle stesse lesioni meningee. A questo meccanismo di lesione complessa dei tessuti sono da ricondurre i casi in cui la meningoencefalite si circoscrive ad una sola parte dell'encefalo con una tipica sintomatologia a focolaio (meningoencefalite circoscritta di Oppenheim).

Anche nelle meningiti da batteri comuni spesso si ha una diffusione dei processi infiammatori dalle meningi al tessuto nervoso sottostante (Strümpell; Klebs). La meningoencefalite dovuta a diffusione dei processi infiammatori dalle meningi al tessuto nervoso è possibile e frequente in tutte le meningiti batteriche. Compartecipazione del tessuto nervoso ai processi infiammatori della meninge si incontra anche nella meningoencefalite linfocitaria benigna.

Anche nell'infezione da miceti e actinomiceti (per tanto tempo confusi con i miceti) non è rara la localizzazione nell'encefalo come era stato notato nel secolo scorso e nei primi anni del nostro secolo: tra le molte forme di micosi e di actinomycosi era stata ben descritta la localizzazione cerebrale (actinomycosi: Ponfick, 1879), (nocardiosi: Eppinger, 1890), (blastomicosi: Ansmann, 1905). La malattia dell'encefalo da miceti può sus-

seguire a localizzazione di altre parti del corpo o apparire invece come malattia primitiva. Spesso lesioni dell'encefalo da micosi susseguono a lesioni di parti vicine, ad es. nelle ossa della faccia. Il carattere delle lesioni che derivano da micosi è estremamente vario: e. purulente, ascessi, meningiti, trombosi dei vasi, e anche e. non suppurative.

Alla fine del secolo scorso, pressappoco contemporaneamente ai primi studi istopatologici delle e. virali, vennero descritte e. più o meno tipiche determinate da penetrazione nei tessuti cerebrali di plasmodi, treponemi, tripanosomi, rickettsie.

Nella malaria cronica, ma soprattutto nella malaria acuta, le lesioni più frequenti ad osservarsi nell'encefalo sono lesioni circolatorie dovute a presenza locale del plasmodio nei capillari, come risultava già da vecchie ricerche di Winogradow (1862), di Bignami (1890), di Cerletti (1909). In seguito fu sostenuta l'ipotesi di una vera e. da malaria caratterizzata, secondo Durok (1921), da noduli gliali. Lafora (1912) ammise che nella malaria vi sono lesioni diffuse degenerative dell'encefalo, dovute alle tossine. L'idea dell'e. da malaria fu poi variamente accolta. Alcuni autori (Van der Laere) la ritennero molto importante per spiegare i disturbi psichici che spesso si osservano nei malarici cronicamente da insorgenza di nuovi accessi febbrili.

La *paralisi progressiva*, malattia che verrà trattata in altra parte di quest'opera (v. PARALISI PROGRESSIVA), non può essere qui del tutto omessa essendo una delle e. non suppurative più tipiche che ancor oggi si conoscano. Ad essa si riferivano gli studi di Nissl e di Alzheimer, che rappresentano la fonte più importante delle vecchie conoscenze sul processo infiammatorio non suppurativo del tessuto nervoso (1905). La *paralisi progressiva* è una tipica infiammazione del tessuto nervoso che già all'epoca dello scoppio della epidemia di e. letargica si sapeva essere dovuta a penetrazione del treponema nel tessuto nervoso (Noguchi, 1913). Le caratteristiche istologiche più importanti della *paralisi progressiva* sono pressappoco quelle stesse che ritroveremo nella e. letargica. Gli studi di Nissl e di Alzheimer segnarono una data decisiva nella definizione della *paralisi progressiva* come malattia dell'encefalo ben distinta da altre malattie, pure derivanti dall'infezione luetica ma aventi diverso carattere istopatologico (la meningoencefalite gommosa, la meningoencefalite semplice, l'endoarterite luetica di Heubner, l'endoarterite dei piccoli vasi di Nissl), ma ebbe anche un'importanza decisiva per la definizione del concetto di infiammazione primitiva e pura del tessuto nervoso.

Quadri molto simili a quelli della *paralisi progressiva* s'incontrano nella *malattia del sonno* (v. TRIpanosomiasi). Per i suoi strani caratteri clinici la malattia del sonno aveva richiamato l'attenzione di esploratori dell'Africa sin dal 1700 (Atkins, 1734); Livingstone alla metà del secolo scorso aveva dedicato ad essa alcune pagine delle memorie di viaggio. In un secondo tempo la conoscenza della malattia del sonno andò progredendo con lo studio di tripanosomiasi animali osservate in India e in Africa (Surrah, Nagana, Dourine, malattia di Caderas), nelle quali si era scoperto il tripanosoma prima ancora che esso venisse definito con precisione nella malattia del sonno (Castellani, 1915). Nel 1889 Mott aveva già descritto in essa, con molti particolari, come substrato anatomico, un quadro di tipica e. rassomigliante per molti caratteri alla *paralisi progressiva* (Spielmeyer, 1909). Pressappoco nello stesso periodo di tempo Stevenson (1910) vide nella compagine dei tessuti dell'encefalo di soggetti morti per malattia del sonno il tripanosoma. Lesioni encefalitiche simili a quelle della malattia del sonno vennero osservate (Vianna) anche nella malattia di Chagas o tripanosomiasi americana.

Anche nel tifo esantematico (v. RICKETTSIOSI) troviamo delle lesioni infiammatorie dei tessuti dell'encefalo che non hanno nessuna tendenza alla suppurazione e che possono quindi essere ravvicinate per questo carattere alla *paralisi progressiva*. Esse però non sono del tutto pure. Accanto alle alterazioni del parenchima nervoso si presentano, nel tifo petecchiale, alterazioni delle meningi esse pure a carattere infiammatorio non suppurativo; ma tali lesioni non si continuano con quelle del parenchima e quindi appaiono come un processo localmente primitivo. Anche nella distribuzione delle lesioni infiammatorie nel parenchima nervoso il tifo petecchiale si differenzia dalla *paralisi progressiva*. In molti casi il processo infiammatorio

ha tendenza a presentarsi in piccoli noduli, visti già da Popoff nel 1882: in essi si osservano, al centro di un accumulo di elementi gliali, lesioni gravi della parete vasale a carattere misto degenerativo e produttivo. Fränkel notò una evidente somiglianza di queste lesioni vasali dell'encefalo con lesioni vasali della cute (lenticole).

Anche le leptospirosi (v.) sono considerate importanti nel campo dei processi infiammatori non suppurativi dell'encefalo dopo che Coista e Trosier (1915) descrissero casi di meningite da leptospire con e senza itterizia e dimostrarono nel liquido cefalorachidiano dei malati, mediante l'inoculazione in animali, la presenza del germe. Più tardi furono anche descritti nelle leptospirosi casi di e. (Girard e Dewis, 1949; André, Harchesne, Navarranne, 1947) avente carattere di e. non suppurativa. Dobbiamo però riconoscere che l'e. nelle leptospirosi è rara: di solito esse provocano meningiti.

Prime conoscenze sulle encefaliti primitive da virus

Per il modo con cui l'infezione *rabbica* più spesso avviene (morso di un animale) e per la singolare sintomatologia con cui essa si esplica, la rabbia (v.) richiamò l'attenzione dell'uomo da tempo immemorabile: Ippocrate e Aristotele ne parlarono in forma abbastanza precisa e, secondo Rochaise, gli Assiri e i Babilonesi ne avevano già una vaga concezione. Mercuriale (1580) e Fracastoro (1584), dallo studio della rabbia, compresero tutta l'importanza che nel campo delle malattie ha il fatto che un essere vivente trasmetta ad un altro essere vivente una «sostanza contaminata». All'inizio del secolo scorso Zincke (1804), applicando la saliva di un cane rabbioso su ferite di vari animali da laboratorio, ottenne la riproduzione della malattia cioè provocò la prima e. sperimentale che la medicina ricordi. Nel 1881 Pasteur, non riuscendo a trovare nel tessuto nervoso di individui morti di rabbia nessun germe microscopicamente visibile, introdusse in neurologia l'idea delle malattie da virus. Nel 1872 Rossi (citato da Fermi) riuscì a provocare la malattia innestando sotto la pelle di animali pezzi di nervo di animale infetto e finalmente, nel 1875, di Vestca e Zagari dimostrarono uno speciale modo di diffondersi del virus rabbico (neuroprobasia), cioè il suo passaggio dall'esterno all'interno del nervo per via nervosa. Particolare che pone la rabbia al centro dello studio delle e. è il fatto che in essa vennero scoperti i corpi di Negri, il cui studio nelle e. aprì la via ai problemi dei corpi d'inclusione.

La poliomielite da virus polio produce abitualmente nell'asse cerebrospinale lesioni molto diffuse: i sintomi clinici con cui essa si manifesta si riducono invece a quelli dati dalle lesioni più gravi: le lesioni più lievi rimangono clinicamente silenti. Nel quadro clinico abituale della poliomielite si manifestano soprattutto segni midollari; invece nelle localizzazioni encefalitiche compaiono sintomi a carico dei nervi cranici, a carico del sistema cerebellare, a carico della via piramidale. Medin aveva nel 1890 chiaramente affermato l'esistenza di queste forme rilevando che durante le epidemie di poliomielite compaiono, con una certa frequenza, casi in cui i sintomi midollari o mancano del tutto o sono lievi, mentre vi sono sintomi cerebrali che costituiscono tutto il quadro clinico.

Encefaliti da vaccinazione e da malattie esantematiche

Le e. da vaccinazione e da malattie esantematiche, pur dipendendo per la maggioranza dei casi da malattie virali, vengono oggi distaccate, per il carattere delle loro lesioni e per l'origine etiopatogenetica, da tutte le altre e.

La primissima osservazione in questo campo risale all'epoca della *variolizzazione* (inoculazione di sostanza tolta da pustole del vaiolo umano: Dindsdale, 1667; Reichberger, 1768). Dopo che venne introdotta la vaccinazione secondo il metodo di Jenner, comparvero alcuni casi di sofferenza dell'encefalo di cui oggi possediamo qualche notizia (De Caro, 1801; Sarno, 1809). Ma durante tutto il 1800 la letteratura medica fu singolarmente povera di notizie su questa forma di e. e quando dopo il 1920 comparvero a decine e decine casi in piccoli paesi come l'Olanda e il Belgio, si pensò ad un'epidemia di malattia nuova o per lo meno in precedenza molto rara.

Anche le notizie sulle e. da malattie esantematiche sono di antica data. Tra le più antiche può ricordarsi quella di un medico italiano del XIV secolo (Gentile da Foligno) che de-

scrisse in un soggetto colpito da vaiolo un quadro di emiplegia. Molto frequenti nella vecchia letteratura sono anche gli accenni a casi di sofferenza dell'encefalo nel morbillo. All'esistenza di complicazioni nervose di questa malattia già aveva alluso Sydenham nel 1600; l'argomento fu ripreso nel 1700 da Nebel (1725) e da Lucas (1775), e nel secolo scorso comparvero anche delle osservazioni anatomopatologiche importanti dell'e. da morbillo (Bergeron, 1868; Barlow e Penrose, 1886). Ma dai dati che si raccolgono da questi casi non è facile rispondere se si trattasse di e. perivenosa (v. sotto, coll. 1640; 1675).

L'epidemia di encefalite letargica

La comparsa dell'e. letargica sul finire della I guerra mondiale fu un avvenimento dolorosissimo per l'umanità ma che ebbe, per alcuni studi da essa ispirati, un effetto propulsivo utilissimo per la scienza medica. L'inizio dell'epidemia fu subdolo. Qualche caso venne descritto nel '15 in Francia e in Romania. In Francia l'e. letargica è intitolata, oltre che a von Economo, a Crouchet perché Crouchet fu tra i primi medici che descrissero casi della malattia. Ma l'opera di von Economo, neurologo vissuto a Vienna, ma di origine triestina, s'impone di gran lunga come quella del primo A. che comprese di essere davanti ad una forma di malattia dell'encefalo del tutto differente da quelle allora note e ne fissò le caratteristiche cliniche e anatomopatologiche con grande precisione.

Nel 1918 l'epidemia cominciò ad assumere un carattere preoccupante in vari paesi d'Europa, e nello stesso periodo di tempo comparvero casi in tutte le parti del mondo. Tutti i continenti ne furono colpiti, soltanto in Australia essa rimase non ben delimitata da un'altra forma chiamata e. X, probabilmente attribuibile alle e. da *virus arbo*.

L'e. letargica si diffuse pressoché ugualmente in paesi di diversa latitudine: non risparmiò neppure quelli più prossimi ai poli, come la Lapponia, poco o punto colpiti i paesi posti in prossimità dell'equatore.

Per dare un'idea della gravità delle epidemie di e. letargica, riferiamo qui alcune cifre riguardanti il numero dei casi registrati in Italia: durante il 1920, acme dell'epidemia, vi furono 5000 casi con ca. un terzo di decessi; nel 1923, 255 casi; nel 1925 risalita dei casi annui a 681; negli anni successivi caduta a poche decine di casi. In base alla grande diffusione l'e. di Economo fu chiamata anche epidemica.

A suggerire ad Economo l'idea dell'unità dei casi che a lui cominciavano a presentarsi nel '16 e '18 contribuì, oltre al dato epidemiologico e all'addensarsi di numerosi casi di e. negli stessi luoghi e in breve tempo, anche la constatazione di sintomi specifici che erano rari in altre malattie quali l'ipersonno, le ipercinesie, il quadro acinetico ipertonico spesso in associazione con diplopia (v. col. 1686).

L'epidemia di e. letargica, così come era cominciata subdolamente prima del '20, andò spegnendosi gradualmente e non è neppure possibile precisare quando cessò. L'e. letargica è rimasta dal punto di vista etiologico un enigma. L'epidemia terminò prima che si riuscisse a stabilire da quale germe fosse provocata. Ma gli studi su di essa suggerirono direttive importantissime che poi influirono sullo studio di altre e.

L'epidemia di e. letargica del nostro secolo ebbe precedenti in altre epidemie? Le ricerche fatte quando l'epidemia era ancora in atto furono innumerevoli ma, per le epidemie anteriori al secolo scorso, diedero risultati poco convincenti, perché basate su dati incerti e non del tutto corrispondenti con quelli della forma letargica («mal di mazzucco» o «mal de la madona» del 1500, febbre comatosa osservata da Sydenham nel 1672-76 in Inghil-

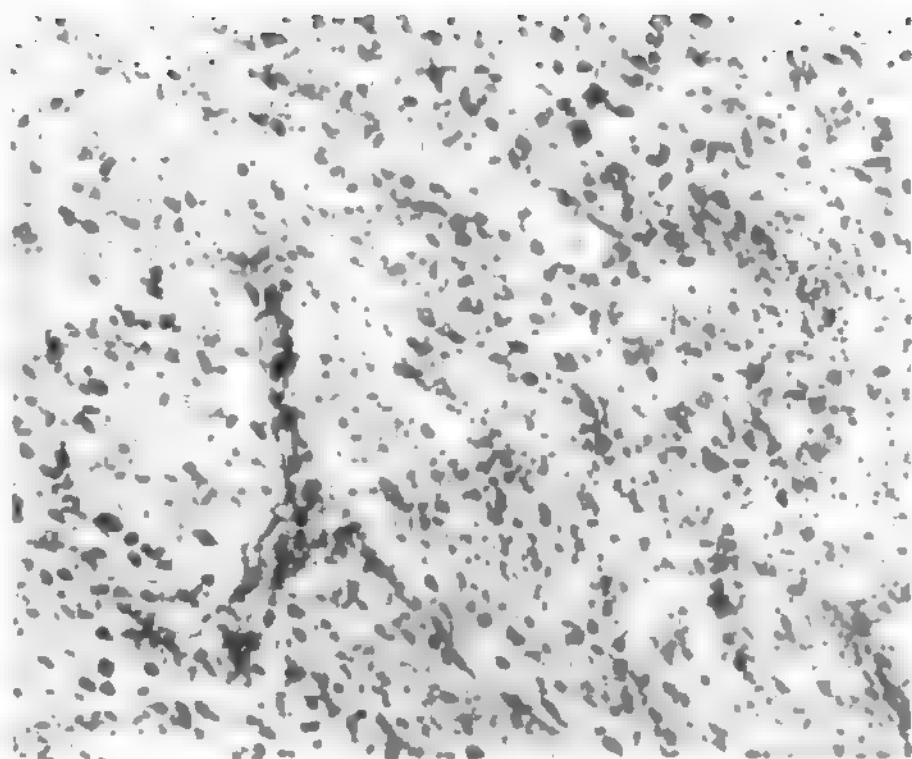


Fig. 1. E. epidemica a decorso acutissimo. Infiltrazione linfoplasmocitaria perivasale e vivace proliferazione gliale (colorazione con il metodo di Nissl). (Osservazione Bini e Marchiafava).

terra, malattia del sonno del 1700 descritta in Germania da Camenon, etc.).

Molto più importanti sono i confronti con epidemie del secolo scorso: piccole epidemie descritte nel 1824 da Bellingieri in Piemonte e nel 1826 da Mugna nel Veneto; l'epidemia di e. osservata da Dubini nell'alta Italia nel 1846 (38 casi caratterizzati da ipercinesie e da esito mortale) e infine l'epidemia di «nona» estesi nel 1890-91 in vari paesi d'Europa e d'America. Anche l'epidemia del '90-'91, come quella del '18-'28, intervenne contemporaneamente ad una epidemia d'influenza.

Un primo tentativo per definire l'origine dell'e. letargica si appoggiava su dati epidemiologici, cioè sulla coincidenza dell'epidemia di e. dal 1918 al 1928 con l'epidemia d'influenza. Sorse allora la teoria dell'origine influenzale della nuova malattia (Re; Silvestrini; Monti) che portava a negare la comparsa di un'infezione epidemica nuova come invece Economo sostenne. A tutta prima questa teoria trovò gran credito nei medici pratici, ma ben presto furono portate contro di essa obiezioni molto gravi (O. Rossi; Stern; Lafora; Jordan). Se in alcuni periodi l'epidemia di e. e l'epidemia d'influenza parevano andare di pari passo, una più precisa analisi del loro inizio e della loro evoluzione rivelò che vi erano state epidemie circoscritte di e. senza casi d'influenza ed epidemie circoscritte d'influenza senza e. Fu anche obiettato, contro la teoria unicista, il fatto che alcuni casi di e. erano comparsi nel '16 e '17 prima che iniziasse l'epidemia d'influenza.

Le ricerche sull'origine dell'e. epidemica dopo il 1920 si svolsero in due direzioni principali: la prima quella di ricondurre la malattia a infezioni batteriche (Tarozzi; Rosenow); queste ricerche condussero ad attribuire agli streptococchi la possibilità di acquisire delle proprietà patogene specifiche e nuove con l'adattarsi a singoli tessuti (Rosenow); quindi la maggioranza degli AA. si rivolse all'idea dell'origine virale della malattia (Ottolenghi, D'Antona e Tognetti; Bastai e Busacca; Levaditi e Hardier; King, etc.). Le ricerche del presunto virus causa della malattia, condotte mediante inoculazione di sostanza cerebrale di malato in animali, portarono alla provocazione di un'e. abbastanza tipica. Ma l'interpretazione dei reperti fu diversissima. Qualche A. (Levaditi) pensò che il virus dell'e. non fosse altro che il virus dell'erpete

comune; qualche altro (Bastai) distinse nettamente i due virus. Alla fine prevalse la tesi che nega che il virus erpetico avesse importanza nell'etiopatogenesi dell'e. letargica.

All'epoca dell'epidemia dell'e. letargica fu anche prospettata la teoria della derivazione della malattia dal virus dell'erpate zoster (Netter), che però cadde subito.

Prime descrizioni di encefaliti emorragiche

Alla fine del secolo scorso, quando ancora non erano intervenute approfondite ricerche istopatologiche sulla paralisi progressiva ■ sulla malattia del sonno e ancora non era comparsa l'epidemia di e. letargica, l'esempio più comune di e. era rappresentato dalla *forma emorragica* ■ già riconoscibile macroscopicamente per una diffusione di tante piccole emorragie perivasali nel tessuto nervoso. Wernicke, nel 1881, aveva descritto come *polioencefalite acuta emorragica superiore* una forma che da lui prese il nome e che veniva contrapposta per questa localizzazione alla *polioencefalite inferiore* che colpisce il rombencefalo. Ma ben presto Spielmeyer rilevò che l'elemento essenziale della polioencefalite emorragica superiore, malattia di solito data dall'alcolismo, è un'alterazione della parete vasale che va ben distinta dalla vera e.: essa conduce di solito ad emorragie, ma in alcuni casi può presentarsi come semplice vasculopatia. Da allora la polioencefalite emorragica superiore è passata dal novero delle e. a quello delle encefalopatie. Invece l'e. emorragica acuta anche attualmente ■ rimasta a far parte del capitolo delle e. ma in una posizione molto particolare, di cui si farà cenno anche a col. 1684.

La teoria dei virus neurotropi e delle polioencefaliti di Levaditi

Essa fu elaborata in collegamento col problema dell'origine dell'e. letargica, ma subito assunse un significato più vasto in base al quale ora la esponiamo.

Secondo Levaditi le e. tipiche, cioè le e. virali quali erano allora note (rabbia, e. letargica, e. da poliomielite, alcune e. di animali), sono determinate da un agente infettivo che penetra nell'organismo, migra lungo i nervi, raggiunge il S. N. C. e qui colpisce gli elementi nervosi, cioè gli elementi di origine ectodermica, provocando anche alterazioni secondarie degli elementi mesodermici (lesioni delle pareti dei vasi, meningiti, etc.). La parte del tessuto nervoso che risente maggiormente dell'azione del virus è la cellula nervosa e quindi le e. date dai virus neurotropi sono polioencefaliti. La proprietà di alcuni virus di colpire le cellule nervose va messa in relazione con la proprietà che essi hanno di colpire anche in altre parti dell'organismo elementi ectodermici (erpate labiale).

La teoria di Levaditi delle polioencefaliti e dei virus ectodermotropi venne accettata in Germania da Spatz ■ Seyfried che riunirono, sotto lo stesso nome di polioencefalite, la rabbia, l'e. letargica, la poliomielite ■ un'e. animale fino allora poco studiata, la malattia di Borna.

Ma in seguito cominciarono a rivelarsi fatti che erano in contraddizione con le premesse di questo raggruppamento, e ormai esso deve considerarsi nel suo insieme caduto per i motivi seguenti: 1) non è vero che i virus patogeni per l'encefalo si dividono nettamente in virus neurotropi e virus viscerotropi: ogni virus ha in sé un potere neurotrope e un potere viscerotropo; il potere neurotrope è diverso da germe a germe ma piuttosto raramente è del tutto assente; 2) non è vero che i virus considerati da Levaditi come neurotropi raggiungano sempre il S. N. C. per via nervosa: per quasi tutti è dimostrata la possibilità di una viremia con passaggio del virus attraverso la barriera liquorale; 3) non è vero che le meningiti che si osservano nelle polioencefaliti da virus detti da Levaditi neurotropi siano sempre secondarie ad alterazioni del tessuto nervoso: il virus della poliomielite ha sicuramente un'azione diretta sulle meningi. Più che parlare di tropismo per determinati tessuti, nello studio delle malattie virali dovremmo ammettere, secondo Condorelli e Scaffidi, un neurotropismo d'organo (interessamento primitivo di tutti i tessuti dell'encefalo comprese le meningi); 4) non è vero che i virus che colpiscono elettivamente l'asse cerebrospinale determinano soltanto lesioni della sostanza grigia: i virus arbo, di cui poi meglio parleremo, determinano non una polioencefalite ma una panencefalite.

Ma nonostante tutte queste smentite alla primitiva impostazione del capitolo dell'e. data da Levaditi, il criterio del neurotropismo ritorna frequentemente nella letteratura recente sulle malattie infettive dell'asse cerebrospinale, ■ ancora la contrapposizione tra quelle che nascono per un'azione diretta virale e quelle che dipendono da una reazione secondaria dell'organismo infetto è largamente accettata in neurologia.

Origine e definizione del concetto di encefalite perivenosa

Il concetto di e. *perivenosa* si delineò all'epoca dell'epidemia di e. letargica attraverso studi anatomopatologici: esso è strettamente connesso al concetto di e. *parainfettiva* pur non identificandosi completamente con questo. L'e. parainfettiva è la e. che insorge a distanza di tempo dall'inizio di una malattia che sia caratterizzata da sintomatologia extraneurologica (cutanea, ■ intestinale, ■ polmonare, etc.) quando già l'acme di questa sia stato raggiunto e superato, a volte con insorgenza anche nel periodo di convalescenza. Essa dà quindi l'impressione di essere una malattia che si innesta in un'altra malattia, di una seconda malattia (Mayerhoffer; Celeda).

Il concetto di e. *perivenosa* è invece un concetto anatomopatologico; essa è caratterizzata da lesioni piuttosto diffuse dell'asse cerebrospinale, che pressoché abitualmente si estendono anche al midollo spinale e che occupano tanto la sostanza bianca che la grigia con predilezione però per la bianca. L'infiltrazione di cellule plasmatiche ■ di cellule mononucleari nella parete dei vasi, che è una delle caratteristiche principali delle e. virali dirette, nelle e. *perivenose* è scarsa ■ addirittura mancante; invece si osservano caratteristici accumuli di cellule reticolari di origine microgliale e cellule gliali ipertrofiche disposte a nastro ■ ad astuccio intorno ai vasi venosi. Gli accumuli

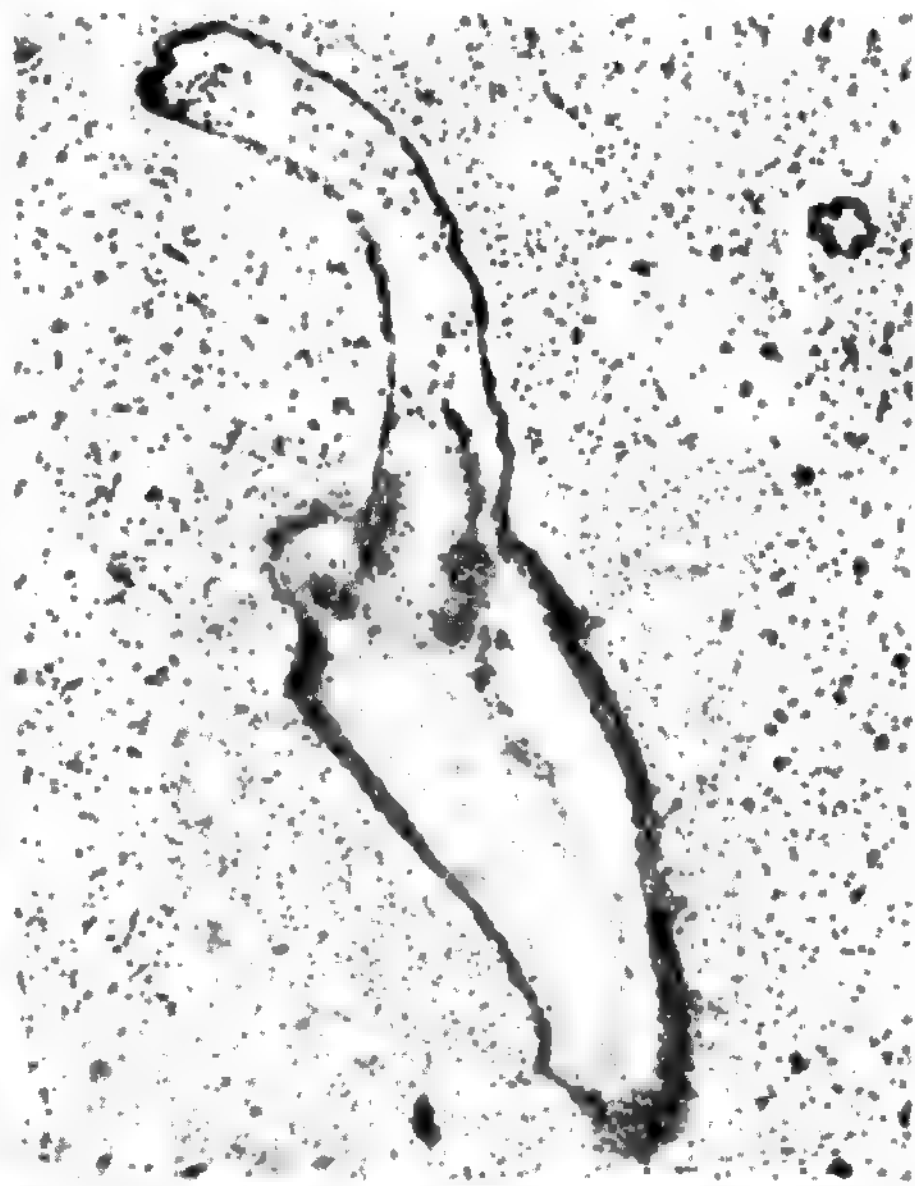


Fig. 2. E. postinfluenzale: manicotto linfoplasmacellulare perivascolare (nucleo caudato). (Osservazione Macchi).

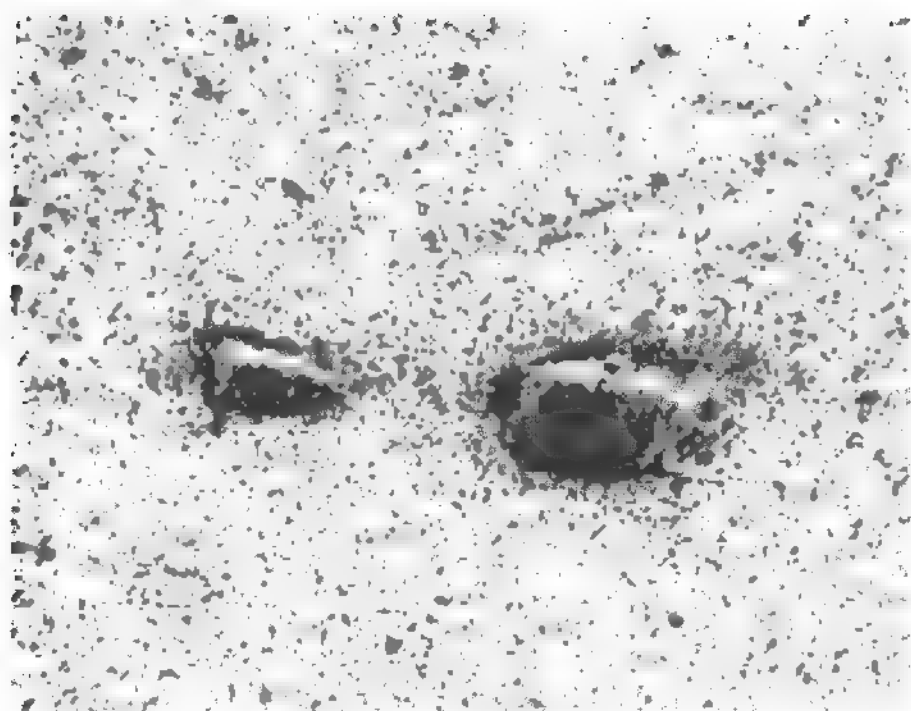


Fig. 3. E. perivenosa: infiltrato extraventricolare prevalentemente microgliale (sostanza bianca del lobo occipitale). (Osservazione Macchi).

di queste cellule si presentano come lunghe strisce (festoni) già visibili a piccolo ingrandimento; esse corrispondono all'andamento delle vene della sostanza bianca: da questa i festoni si spingono nella sostanza grigia. Questo reperto non trova riscontro nella e. letargica, nella rabbia, nella poliomielite, nelle e. da virus arbo e nella sclerosi a placche, pur avendo l'e. perivenosa notevole affinità con quest'ultima malattia.

Dato che i concetti di e. perivenosa e di e. parainfettiva procedono da due diverse prospettive è comprensibile che possano esservi delle e. parainfettive che non sono perivenose, cioè non hanno il carattere anatomopatologico ora detto, ed e. perivenose che non sono parainfettive, cioè sembrano sorgere indipendentemente da altre malattie.

L'esistenza di casi di e. perivenosa che insorgono senza causa infettiva è un punto importante per discutere della posizione di queste malattie rispetto alla sclerosi a placche.

La letteratura sulle e. perivenose ebbe il suo inizio nel 1924 durante l'epidemia di e. letargica con pubblicazioni di AA. inglesi e olandesi su casi di complicazioni da vaccinazione antivaiolesca (Bouwduik-Bastiaanse; Turnbull e Mac Intosh); si aggiunsero negli anni successivi pubblicazioni su casi della stessa e. determinati da morbillo (Wohlwill, 1928, Greenfield, 1929), da vaiolo (Mac Intosh e Scharff, 1928) da varicella (Dudevant, 1931) e subito comparve una lunga serie di altri contributi su tale forma anatomopatologica che contrastava con l'assenza o per lo meno con la grande povertà di dati su di essa ritrovabili in lavori precedenti, quando già ad es. il problema dell'e. da morbillo era stato posto. Come mai malattie che comparivano dal 1925 al 1930 a decine, ad es. in piccoli paesi come l'Olanda, non erano state descritte con precisione prima di allora? Erano sfuggite agli osservatori o dobbiamo ammettere che queste e. avessero subito in pochi anni delle amplissime variazioni di frequenza sino ad aversi ondate di carattere epidemico? Sta di fatto che dopo il 1934 la frequenza delle e. perivenose andò diminuendo, se pur non in modo così decisivo da potersi parlare di scomparsa.

Nel 1950 Fr. Lhermitte, in un libro sulle leucoencefaliti, affrontò il problema generale delle e. perivenose da malattie infettive e da vaccinazione e le sue conclusioni

sono in gran parte ancora importanti anche se alcuni punti delle sue affermazioni sono discutibili e altri sono stati controbattuti. Tra le e. da malattie esantematiche la forma più frequente e più caratteristica è quella morbillosa, sia perché il morbillo è di per sé frequente, sia perché il numero dei malati di morbillo che vanno incontro a e. è relativamente alto (1/1000 secondo Gérard, Rascol e Jorda). Meno frequenti sono le e. da varicella e da rosolia (1 su 6000). La frequenza dell'e. da vaiolo è difficile da stabilire per la rarità di questa malattia. Le e. da scarlattina sono da ritenere addirittura molto rare e addirittura problematiche.

Tra le cause di e. perivenosa devono essere anche ricordate l'influenza e la parotite, in cui le manifestazioni più frequenti a carico dell'encefalo sono però rispettivamente l'e. emorragica e la meningite; particolarmente frequenti sono le e. perivenose da vaccinazione antivaiolesca.

Fatto importante per l'interpretazione etiopatogenetica è che, per queste malattie, è quasi sempre necessario un periodo di preparazione dell'organismo in stato di infezione perché l'e. compaia. Questo periodo oscilla, con una certa regolarità, entro limiti piuttosto ristretti che sono diversi da forma a forma di e. perivenosa: ad essi si è giustamente rivolta grande attenzione anche se si è pure osservato che esistono varie eccezioni alla regola. L'e. da morbillo compare di solito a 3-8 giorni di distanza dalla comparsa delle prime manifestazioni cutanee; pressappoco della stessa durata è il distacco tra i primi sintomi della malattia e i primi sintomi dell'e. nella varicella (3-7 giorni). L'e. da rosolia è meno variabile nella durata del periodo preparatorio (3°-4° giorno); molto più tardive sono le encefalopatie della scarlattina (19°-33° giorno); di precoce comparsa è invece quella del vaiolo (1°-8° giorno).

Vi è poi una tendenza comune delle e. da malattie esantematiche a colpire certe determinate età; esse sono molto rare al di sotto dei 2 anni, colpiscono con predilezione i ragazzi di 5-7 anni, tornano a farsi rare dopo gli 11.

Lo studio delle variazioni di frequenza delle e. da vaccinazione antivaiolesca risulta ancora più interessante e più istruttivo di quello delle e. parainfettive per la possibilità che abbiamo di fissare con precisione il momento dell'infezione da cui provengono quelle modificazioni dell'organismo vaccinato che conducono alla comparsa dell'e. In poche malattie dell'uomo sono state fatte tante ricerche statistiche sulle variazioni epidemiologiche quanto nelle e. da vaccinazione antivaiolesca; da queste ricerche emersero ben presto dati di grande interesse scientifico anche per ciò che riguarda il problema etiopatogenetico della malattia: soprattutto importante è la necessità di un periodo piuttosto lungo (dai 10 ai 12 giorni) d'intervallo dopo l'introduzione del vaccino antivaiolesco perché compaiano i primi segni di sofferenza cerebrale: questo periodo va interpretato non come periodo di invasione del cervello da parte del virus ma come periodo di preparazione dell'organismo vaccinato necessario perché questo reagisca all'infezione con le tipiche alterazioni della e. perivenosa.

Un altro fatto interessante emerso dalle ricerche statistiche sulle e. da vaccinazione è quello di una differente loro frequenza nei vari paesi, come dimostrano le percentuali prese negli anni in cui esse erano particolarmente frequenti (1924-34). La percentuale delle e. da vaccinazione in Olanda era di 1 su 3850 vaccinati; in Austria di 1 su 6000; in Svizzera di 1 su 18.500; in Svezia di 1 su 40.900; in Germania di 1 su 100.000; negli Stati Uniti di 1 su 110.000; nel Belgio di 1 su 150.000. L'Italia

e la Francia erano col Belgio i paesi di Europa dove l'e. da vaccinazione esisteva ma era molto rara. In Russia la malattia può dirsi addirittura assente.

Altro fatto messo in luce dalle ricerche statistiche sulle e. da vaccinazione, e meritevole di essere ricordato, è quello dell'esistenza di un evidente rapporto tra frequenza della malattia ed età dei soggetti vaccinati. Lo dimostrano i dati di Van der Berg riguardanti uno dei paesi più colpiti dalla malattia, l'Olanda (1930-1943): al di sotto di 1 anno di età 0,3 per 10.000 vaccinati; a 1 anno 0,9; a 2 anni 1,275; a 3 anni 1,60; a 4 anni 3,36; a 5 anni 5; dai 6 agli 11 anni 10,50; al di sopra degli 11 anni 2,15. Tutti questi dati devono riportarsi alla cifra ipotetica di 10.000 vaccinati per età. Nell'età maggiormente colpita compariva dunque 1 caso su ca. 1000 vaccinati.

Le stesse percentuali di frequenza dell'e. perivenosa da vaccinazione antivaioiosa cambiano radicalmente sino a diminuire di 3-6 volte se si considerano, invece delle vaccinazioni, le rivaccinazioni: evidentemente una precedente vaccinazione modifica profondamente la reattività dell'organismo di fronte ad una nuova vaccinazione rendendo meno facile l'insorgenza della e.

Sin dai primi studi sulle e. perivenose si delinearono due tendenze opposte della loro interpretazione etiopatogenetica: quella che voleva ricondurle alla figura di una e. virale diretta, data cioè dal virus stesso del vaccino (Turnbull; Lucksch; Taccone), e quella che ammetteva che intervenisse una seconda infezione come vera causa dell'e. e considerava la vaccinazione come una semplice causa favorente (Fiore; Palombi; Rohmer; Sacrez; etc.). L'ipotesi che le e. da vaccinazione siano provocate dal vaccino stesso s'impose dapprima come la più ovvia: ma poi cominciarono a essere mosse alla stessa teoria obiezioni alquanto forti ed essa finì con l'essere abbandonata e sostituita dalla teoria allergica.

La teoria allergica dell'e. da vaccinazione, mettendo al centro della sua ricostruzione etiopatogenetica l'idea di una trasformazione dell'organismo del soggetto vaccinato (o del soggetto colpito da malattia esantematica), riesce a spiegare non pochi dei fatti che caratterizzano l'e. perivenosa.

L'e. perivenosa interviene ad alcuni giorni di distanza dall'introduzione del vaccino, perché richiede, per comparire, un periodo di preparazione dell'organismo infettato. La frequenza delle e. varia a seconda dell'età, perché l'età modifica il substrato biologico da cui dipendono le reazioni all'infezione. Una precedente vaccinazione diminuisce la probabilità dell'e. perché modifica la reattività di tutto l'organismo. L'e. è in alcuni paesi molto più frequente che in altri, perché in alcuni paesi vi è l'obbligo di vaccinare i bambini prima di un anno, in altri la vaccinazione viene praticata in un'età in cui il pericolo della reazione allergica è maggiore; non è neppure da escludere l'ipotesi che possano intervenire, nella etiopatogenesi della malattia, anche fattori razziali (Desoilles e Roudinesco).

Finora, parlando di e. da vaccinazione, ci siamo riferiti alla sola vaccinazione antivaioiosa. Dobbiamo o no ammettere che anche altre vaccinazioni possano provocare l'e. perivenosa? Secondo Fr. Lhermitte accanto ad un'encefalomielite perivenosa da vaccinazione antivaioiosa esiste un'e. dello stesso tipo anche nella vaccinazione anti-rabbica. In seguito altri studiosi (E. e H. Pette) ammisero che tutte le vaccinazioni possono dare la forma di e. perivenosa. Su questo punto si possono ancora nutrire dei dubbi. Per molte forme di vaccinazione mancano dimostrazioni anatomopatologiche convincenti. Anche il raggruppamento della e. da vaccinazione antirabbica con l'e.

da vaccinazione antivaioiosa lascia incerti per una probabile diversa patogenesi delle due forme.

La sintomatologia della e. perivenosa verrà esposta più avanti, a col. 1660.

Encefaliti e malattie demielinizzanti

La conoscenza delle lesioni delle e. perivenose e il rilievo della loro innegabile somiglianza con quelle della sclerosi a placche sollevò ben presto il problema dei rapporti tra questi due ordini di malattie. Ogni qualvolta il processo infiammatorio dell'encefalo interessa la sostanza bianca si hanno alterazioni della guaina mielinica che tendono a portare al suo assottigliamento e alla sua scomparsa. Ma lo studio di queste alterazioni può indurre a dare alla parola «demielinizzazione» un significato troppo aspecifico. Già il fatto che in alcune lesioni della fibra nervosa questa soffra solo nella parte mielinica, mentre in altre la sofferenza è in parte mielinica e in parte assonale, suggerisce una importante modificazione del concetto di demielinizzazione, cioè un restringimento della sua applicazione alle forme dove si verifica la lesione del primo tipo.

Che importanza dobbiamo dare alla demielinizzazione nella classificazione delle malattie dell'asse cerebrospinale? Alcuni studiosi (Ferraro, 1936) hanno sostenuto la tesi che la demielinizzazione è un processo così importante e specifico nella patologia del tessuto nervoso da giustificare la riunione sotto il termine «malattie demielinizzanti» di una lunga serie di forme morbose che sono di solito poste nosograficamente nei più diversi capitoli della patologia umana (infettive, tossiche, avitaminosiche, abiotrofiche). Ma in seguito il problema della delimitazione delle malattie demielinizzanti fu posto su nuove basi: il termine venne riferito soltanto a quelle malattie in cui si associano note demielinizzanti e note infiammatorie, come la sclerosi a placche, l'encefalomielite disseminata, l'e. perivenosa, la malattia di Schilder, di Balò, la neuromielite ottica. Per queste malattie fu di nuovo ammessa da alcuni studiosi (Pette; Belloni; Rigotti; etc.) la necessità di una riunione nosografica basata sulla presenza della demielinizzazione e su un'ipotesi etiopatogenetica: l'intervento di un fattore allergico. Ma altri studiosi (Lhermitte), pur accettando l'attribuzione di tutto il gruppo delle malattie ora ricordate a fattori allergici, rifiutarono uno stretto loro raggruppamento nosografico perché diverso è il carattere istopatologico delle lesioni. La sclerosi a placche, l'e. di Schilder, la neuromielite ottica, la malattia di Balò sono forme in cui la primitività della demielinizzazione e l'elettività delle lesioni per la mielina sono abbastanza evidenti mentre nella e. perivenosa la demielinizzazione spesso è lieve e frequentemente accompagnata da lesione del cilindrasse. D'altra parte il fatto che la sclerosi a placche ha tutt'altro decorso dell'e. perivenosa fa pensare che in essa esistano anche fattori causali costituzionali diversi da quelli ammessi nelle e. da malattie esantematiche e da vaccinazione. Manca poi nella sclerosi a placche quella disposizione a festone o ad astuccio delle lesioni che è propria dell'e. perivenosa: le placche circondano i vasi come le lesioni dell'e. perivenosa, ma sono più ampie e a macchia, cioè non seguono il vaso che per breve tratto. Al contrario vi sono, nella sclerosi a placche, ampie zone di demielinizzazione paraventricolari che mancano nell'e. perivenosa.

V. DEMIELINIZZANTI MALATTIE (IV, 2083).

Contributo delle ricerche di laboratorio allo studio delle encefaliti. L'encefalite sperimentale allergica

La classificazione delle e. proposta, all'epoca della e. letargica, da Levaditi si basava sul principio che soltanto quelle interessanti la sostanza grigia (e. virali primitive) potessero essere provocate negli animali mediante la tecnica della inoculazione del virus. La tesi di Levaditi (v. sotto) doveva poi essere smentita dalle esperienze sulla e. *sperimentale allergica* la quale per altro si ottiene con una tecnica del tutto differente da quella con cui si provocano le e. virali primitive. La possibilità di provocare leucoencefaliti con inoculazione di virus è ancor oggi incerta, come risulta dalle discussioni sull'origine della e. sclerosante subacuta di van Bogaert: soltanto per un virus

isolato da animali (il virus della epatite infettiva del topo o virus J.H.M.) questa possibilità sarebbe da ammettersi sicuramente (Weiner).

L'e. sperimentale allergica si ricollega al problema delle sindromi neurologiche che insorgono in seguito alla vaccinazione antirabbica la quale comporta, oltre all'introduzione del virus immunizzante, anche quella di tessuto nervoso dell'animale sul quale il vaccino è stato ottenuto. Nel 1920 Remlinger spiegò questi incidenti attribuendoli direttamente alla introduzione del tessuto nervoso che serve di supporto al virus. Il problema della e. sperimentale allergica ha assunto importanza sempre maggiore dopo l'adozione di tecniche che permettono di ottenerla con maggiore facilità e soprattutto con maggiore costanza (ad es. tecnica di Kabat, Wolf e Bezer) rispetto alla introduzione di solo tessuto nervoso.

I primi segni della e. sperimentale allergica compaiono di solito 1 mese ca. dopo la prima inoculazione di tessuto nervoso e consistono in un profondo cambiamento comportamentale dell'animale su cui si sperimenta, di solito a carattere inibitorio (torpore, inerzia, catatonìa, più raramente eccitamento e aggressività) cui seguono poi i disturbi della motilità (emiplegia, paraplegia, atassia). Molto frequente è la cecità e la paralisi dei nervi cranici di moto. L'epilessia si può considerare addirittura costante per alcune specie di animali; frequenti anche i disturbi della minzione. Di solito gli animali che si scelgono per la provocazione della e. sperimentale allergica sono la cavia e la scimmia, ma si può dire che in quasi tutte le specie di mammiferi essa può essere provocata; diversi rimangono la percentuale di casi positivi e il carattere della malattia da specie a specie.

Il decorso della e. sperimentale allergica è variabile a seconda della specie dell'animale sottoposto all'esperimento ed a seconda della quantità e della modalità di inoculazione del tessuto nervoso: possono aversi forme acute che si concludono in pochi giorni con la morte, forme con paralisi persistenti, forme guaribili anche dopo una sintomatologia abbastanza grave.

Il quadro anatomico della e. sperimentale allergica è rappresentato, nelle prime fasi, da comparsa di cellule monoistocitarie poste attorno ai capillari ed alle piccole vene, quasi a rappresentare una infiammazione della parete vasale; ma poi le stesse cellule invadono il tessuto nervoso e comincia così un vero processo encefalitico

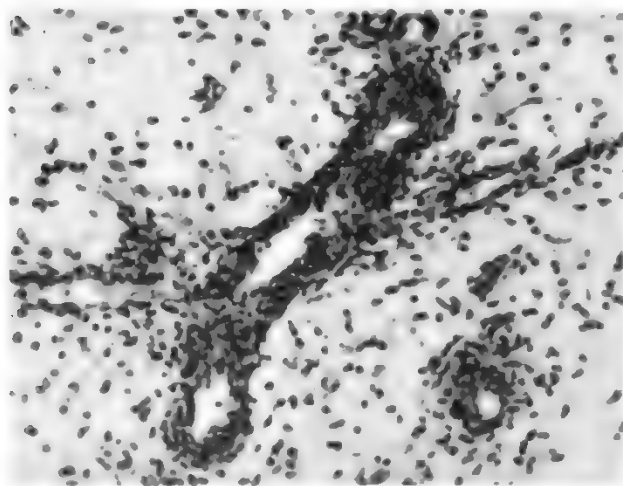


Fig. 4. E. sperimentale allergica: manicotti perivenosi nella sostanza bianca. (Osservazione Allegranza).

in cui si assiste anche ad una vivace reazione microgliale e gliale; essa è particolarmente intensa attorno ai vasi, come succede nella e. perivenosa, ma anche presente nel tessuto circostante (Allegranza). Il quadro anatomopatologico ricorda molto da vicino quello della e. perivenosa umana (Adams); in altri casi il quadro rassomiglia di più a quello della sclerosi a placche (Cazzullo e Ferraro).

L'e. sperimentale allergica ha senza dubbio strette affinità con la encefalomielite da vaccinazione antirabbica, con l'e. perivenosa, con la sclerosi a placche (Adams; Allegranza; Cazzullo e Ferraro; Lumsden; Waksman; Fr. Lhermitte; Seitelberger; Meyer-Rienecker).

La scoperta delle encefaliti da virus arbo

Nel 1928, quando la grande epidemia di e. letargica stava per terminare, un neurologo giapponese (Futaki) rilevò che in Giappone non tutti i casi di e. che allora si presentavano epidemicamente potevano essere attribuiti per sintomatologia e per reperto anatomopatologico all'e. letargica: distinse così nel suo paese una e. A, che era l'e. letargica, da un'e. B: quest'ultima risultava presente da qualche decennio (1870) nello stesso paese e per questo fu poi chiamata e. giapponese. Per breve tempo l'e. giapponese rimase nosograficamente in una posizione analoga a quella dell'e. letargica: essa appariva come una novità nosografica ben definita, distinguibile però solo in base a dati clinici, anatomopatologici ed epidemiologici, ma non ben chiara etiopatogeneticamente. Ma a distanza di due anni dalla scoperta di Futaki fu isolato da Hayashi un virus specifico che si dimostrava patogeno soprattutto per il topo e che risultò essere trasmesso, tra uomini e tra animali, dalle zanzare. L'agente infettivo dell'e. giapponese risultava, per questa facile trasmissibilità, del tutto differente da quello dell'e. letargica, che invece con sicurezza non fu mai trasmessa agli animali.

Ben presto, dopo gli studi di Futaki e di Hayashi, venne rilevato che in altre parti del mondo esistevano e. che non potevano identificarsi con l'e. letargica e che avevano con quella giapponese delle affinità notevoli e così si andarono acquisendo notizie su nuove forme di e.: le e. da virus arbo (v. ARBOVIRUS). Le loro caratteristiche comuni sono: 1) i virus da cui dipendono sono trasportati da artropodi (*arthropod borne virus* di Hemenon e Reevers e di Casals, donde il nome di *arbo*), hanno il loro deposito in vertebrati a sangue caldo da cui vengono succhiati da insetti o da zecche ematofaghe; 2) i vertebrati a sangue caldo che fanno da deposito ai virus arbo sono differenti da e. ad e., così pure sono differenti gli artropodi che fanno da vettore. Si delineò così una certa analogia tra modo di diffondersi dei virus arbo e modo di diffondersi dei tripanosomi; 3) non sempre l'infezione da virus arbo si svolge con un'e. manifesta: essa avviene spessissimo negli uomini e negli animali in modo del tutto inapparente e nell'uomo con una sintomatologia influenzale aspecifica confondibile cioè con quella di tante altre malattie infettive; si spiega così che la distribuzione dei virus arbo tra gli esseri viventi sia rivelata non soltanto dalla ricerca di casi di e. manifesta ma anche attraverso la presenza di anticorpi specifici: questi possono far da spia di immunità acquisite attraverso infezioni svoltesi in modo inapparente; 4) fissata una regione geografica in cui è diffuso il virus di una determinata e., possiamo considerare l'epidemia come effetto di un mutamento del regime di convivenza in cui si trovano inseriti gli esseri viventi ospiti del virus; 5) nelle e. determinate da virus arbo le lesioni infiammatorie si diffondono dall'encefalo al midollo spinale interessando senza regolarità

un po' tutte le parti del nevrasso se pure con predilezione per quelle della sostanza grigia; 6) i centri specificamente colpiti nell'e. letargica (sostanza nigra, grigio centrale del diencefalo) possono essere colpiti anche nelle e. arbo ma senza quella spiccata elettività che si ritrova nell'e. sud-detta; 7) la sostanza bianca non è così nettamente risparmiata come nella rabbia e nell'e. letargica; 8) vi è un'evidente tendenza della reazione gliale a presentarsi a noduli come nelle e. da rickettsie; di qui il nome di e. nodulari dato da Pette a tutte le forme derivate da virus arbo; 9) dal punto di vista clinico nelle e. arbo si presenta una sintomatologia dovuta a lesioni encefalomielitiche diffuse, mentre nella ■ letargica compare una sintomatologia dovuta ad una specifica elettività delle lesioni per centri raramente colpiti nelle altre forme.

Una spiccata tendenza vi è nella maggior parte delle e. arbo a decorrere in due fasi distinte: una prima a carattere influenzale, probabilmente corrispondente ad uno stato viremico; una seconda sintomatologia nettamente neurologica anch'essa febbrile, con un intervallo tra l'una e l'altra in cui la febbre cede. Questo modo di decorrere delle e. da virus arbo può dare l'impressione di una malattia che s'impiana su un'altra malattia come avviene per le e. perivenose, ma il significato di questa bifasicità viene interpretato, nelle e. arbo, in modo del tutto diverso. Esso viene attribuito ad un ritardo di penetrazione dell'agente infettivo nell'encefalo. Manca poi nell'e. da virus arbo quella fase tardiva della malattia che si estrinseca con la sindrome acinetico-ipertonica caratteristica dell'e. letargica.

Ogni forma di e. da virus arbo ha una zona di distribuzione geografica sua propria. Esistono e. di questa origine in Asia, in Europa, in America, in Africa, in Australia. L'e. giapponese, malattia che sta al centro del capitolo delle e. da virus arbo, potrebbe chiamarsi e. asiatica perché ritrovata anche in Corea, in Cina, in Indonesia, sulle coste orientali russe, etc. Essa è l'e. arbo meglio studiata dal punto di vista epidemiologico, merito sia di medici giapponesi (Inada; Hayashi; Mitamura; Kawamura; Kaneko) che americani (Sabin; Schlesinger) interessati della malattia perché erano stati colpiti alcuni soldati americani sbarcati in Oriente. L'e. giapponese ha nelle regioni di clima temperato un carattere epidemico-stagionale. Ogni anno in agosto e in settembre compaiono alcune decine di casi. In alcuni anni le epidemie assumono nelle stesse regioni particolare gravità: nel 1924 vi furono in Giappone più di 6000 casi di e. B. Nell'Indonesia, paese a clima più caldo, la malattia si presenta invece in modo pressoché continuativo.

Il numero degli uomini che presentano nel sangue anticorpi per il virus dell'e. giapponese è, in alcune regioni del Giappone, enorme: negli anziani e nei vecchi può giungere, in alcune regioni, al 100%. Grande è anche il numero delle specie di animali che possono presentare una immunità acquisita verso il virus: grossi mammiferi da allevamento, piccoli mammiferi viventi allo stato selvaggio, grossi uccelli d'acqua. Quali siano le manifestazioni patologiche dell'infezione da virus della e. giapponese negli animali non è ben noto. Ma è probabile che nella maggioranza dei casi l'infezione avvenga negli animali senza manifestazioni di sofferenza. Il ciclo delle zanzare che servono da vettori del virus della e. giapponese (diverse specie di *Culex* ■ forse anche di *Anopheles*) è importantissimo per comprendere il carattere stagionale della malattia: essa è particolarmente frequente nella stagione estiva perché in estate le zanzare sono in condizione di pungere animali e uomini. La funzione di serbatoio delle zanzare è assicurata poi dal passaggio del virus dall'in-

setto adulto alla larva: così le zanzare costituiscono una fonte di contagio appena sono atte alla puntura. Qualche fatto oscuro nella ricostruzione dell'epidemiologia dell'e. giapponese non manca (insorgenza di casi invernali); è probabile che oltre la puntura delle zanzare intervengano come vie di contagio anche le zecche e il latte commestibile.

In Asia oltre all'e. giapponese, che è quella che si diffonde su più ampia zona, è conosciuta un'altra e. arbo, la *primaverile russa*, ben distinguibile dalla e. giapponese perché trasmessa da zecche (*Ixodes ricinus*; *Ixodes persulcatus*) ■ anche perché non ha quel carattere di bifasicità del decorso che si ritrova in quasi tutte le e. da virus arbo, compresa l'e. giapponese. L'e. primaverile russa, già rilevata nella Russia asiatica senza precisione scientifica alcuni anni prima che venisse descritta scientificamente nella Russia europea (1940), è particolarmente interessante nella storia delle e. perché si riannoda al problema se esista o non esista in Europa l'e. giapponese o qualche altra e. ad essa affine. Il problema venne sollevato intorno al 1930 da Pette e Döring, in un'epoca in cui erano scoppiate in Europa tante piccole epidemie di e. non riconducibili alla forma letargica (in Germania, in Polonia; in Inghilterra). Siccome in quel tempo tra le varie e. arbo era conosciuta specialmente l'e. giapponese, il problema venne riferito solo a questa malattia. L'ipotesi di Pette e Döring, che anche in Europa vi fosse l'e. giapponese cadde e non vi è ragione di risuscitarla nella forma proposta dagli AA., ma è invece da riconoscere che in un certo senso essi avevano ragione nell'affermare che in Europa esistono epidemie di e. arbo.

L'e. primaverile russa può essere considerata oggi il prototipo delle e. arbo esistenti in Europa. Accanto ad essa poniamo come strettamente affini l'e. inglese degli ovini (*loup-ill*) ■ le e. umane del Centro Europa. L'e. degli ovini, nota agli allevatori scozzesi sin dal secolo scorso, è ormai ben definita nella sua origine: il virus venne isolato nel 1930 da Pool e da Brownlee e Wilson. Nelle prove sierologiche esso rivela delle affinità strettissime col virus della e. russa. La dimostrazione di una affinità dell'e. russa con l'e. inglese degli ovini, una volta ritenuta malattia senza importanza per la patologia umana ed esclusiva di una piccola regione di Europa, ha portato a modificare completamente la concezione di questa malattia dimostrando che essa appartiene alle e. arbo ed è diffusa in altri paesi d'Europa e d'America e, se pure raramente, colpisce anche l'uomo. Casi di e. di tipo *loup-ill* in uomini vennero osservati in Russia (Sergeev) e in Inghilterra (Davison, Neubauer). Le prove sierologiche dimostrano una notevole affinità tra e. russa ed e. ovina inglese ma non una vera identità: nelle prove crociate d'immunità i due virus si comportano in modo un po' diverso; anche clinicamente si notano delle differenze tra le due malattie: carattere sempre bifasico dell'e. degli ovini inglese, carattere talvolta unifasico nel decorso dell'e. primaverile russa.

Le prime descrizioni delle e. centroeuropee avvennero nel 1948 in Cecoslovacchia, in Austria, in Jugoslavia: subito esse vennero riavvicinate ad epidemie di e. sporadiche che erano già state distinte clinicamente dalla e. letargica intorno al 1930 in Francia, Germania, paesi balcanici. Ma a differenza di quanto era avvenuto allora, nelle e. del '48 la causa delle epidemie fu stabilita con tutta certezza: fu isolato cioè un virus che aveva stretta affinità con quello dell'e. russa ■ dell'e. degli ovini. La definizione etiopatogenetica della e. centroeuropea avvenne specialmente per merito di ricercatori cecoslovacchi (Gal-
lia; Henner; Rampas; Holland). Il virus si rivelò molto

pericoloso per i manipolatori: Gallia contrasse durante gli esperimenti la malattia ed estrasse dal proprio sangue il virus. Casi molto simili a quelli dell'e. cecoslovacca si osservarono in varie epidemie tra le quali le più gravi furono quelle del '43 e del '53 in paesi alpini sotto forma di epidemie primaverili ed estive raccolte in piccoli focolai sparsi attorno e a nord dell'arco di cerchio delle Alpi orientali, comprendente la Stiria, la Carinzia e la Slovenia cioè paesi vicinissimi all'Italia. Casi di e. arbo in Italia non ne sono però comparsi: alcune malattie a carattere non encefalitico esistenti anche in Italia (dengue, febbre dei pappataci) dovrebbero attribuirsi a virus arbo ma la comparsa di e. è un caso eccezionale. Per più ampie informazioni in proposito, v. ARBOVIRUS.

In America le e. da virus arbo cominciarono ad essere descritte poco dopo la definizione dell'e. giapponese e possono distinguersi in e. *esclusivamente umane* ed e. *equine* che interessano più raramente l'uomo che non i cavalli.

La prima e. umana descritta in America aveva un carattere molto affine alla e. giapponese: fu quella dell'Illinois e risale al 1932; un'epidemia della stessa forma ma più grave ebbe luogo l'anno successivo nella regione di Saint Louis durante la quale venne isolato un virus affine ma non identico a quello dell'e. giapponese. La malattia venne chiamata e. di Saint Louis. Essa fu poi osservata in varie altre parti degli Stati Uniti: particolarmente grave un'epidemia del '52 in California con un migliaio di casi. Qualche caso fu osservato anche nel Messico e nelle Guyane. In un primo tempo l'e. di Saint Louis venne considerata a sé ma poi le ricerche di laboratorio dimostrarono la sua affinità con la e. giapponese. Dal punto di vista clinico e anatomopatologico le due malattie sono realmente molto somiglianti: tutt'al più si può notare che l'e. di Saint Louis è più lieve della giapponese. Il virus dell'e. di Saint Louis, analogamente a quello dell'e. giapponese, è per natura ampiamente diffuso, senza provocare evidenti malattie, in grossi mammiferi da allevamento, in topi, in uccelli: all'uomo viene trasmesso da zanzare (*Culex*) mentre il passaggio da uccello a uccello avviene per punture di zecche.

Ben distinte dalla e. di Saint Louis sono le e. equine di America già rilevate alla fine del secolo scorso per le terribili epizootie che conducono in breve tempo a morte centinaia di capi di bestiame da allevamento. Ma una precisa conoscenza di queste malattie cominciò solamente nel 1931, quando fu isolato da casi equini della costa del Pacifico un virus che permetteva di riprodurre sperimentalmente la malattia in vari mammiferi e uccelli (Meyer). Contemporaneamente cominciò a farsi strada nella mente di alcuni studiosi l'idea che il virus dell'e. equina potesse colpire anche l'uomo (Meyer): tendevano a suggerire questa idea casi sporadici di e. umana che si presentavano nelle stesse regioni dove la malattia si ripeteva in forma epidemica nei cavalli. Nel 1937 fu dimostrata l'identità del virus di casi di e. umana col virus dell'e. dei cavalli mediante prove sierologiche (Eklein e Blumster). Nel 1937 fu isolato da un caso umano un virus del tutto identico a quello delle e. equine: da allora non vi fu più dubbio sulla possibilità che l'e. equina si estendesse anche agli uomini, talvolta in casi sporadici, altre volte in epidemie non molto estese per territorio ma gravi per numero. Nel 1941 venne descritta nel Dakota, nel Minnesota, in alcuni paesi del Canada, un'epidemia in cui ammalarono 3000 persone. Qualche A. ha obiettato che spesso in America vengono attribuiti al virus dell'e. equina tutti i casi di e. umana di una regione per il solo fatto che esiste in esse, contemporaneamente, un'epidemia tra i cavalli. Inne-

gabilmente il criterio della contemporaneità non è sufficiente a qualificare un certo tipo di e.

Le e. equine degli Stati Uniti sono specialmente frequenti sulle coste marine: clinicamente quelle delle coste del Pacifico sono un po' più numerose e gravi. Ma i caratteri del quadro clinico sono identici. Anche anatomicamente non esistono differenze notevoli e la separazione tra un'e. equina dell'ovest e un'e. equina dell'est si basa soprattutto su dati sierologici. Clinicamente e anatomopatologicamente le due forme tendono a identificarsi. Nel Venezuela fu descritta una terza forma di e. equina che ha meno tendenze di tutte le altre a colpire l'uomo.

Non è difficile trovare nelle e. equine i caratteri più importanti delle e. arbo: gli anticorpi, analogamente a quanto avviene nell'e. giapponese, si ritrovano naturalmente in numerosissime specie animali (mammiferi e uccelli); in alcuni animali il virus alberga naturalmente senza provocare sofferenze importanti. Ma d'altra parte le e. equine americane si differenziano nettamente dalle altre e. arbo per la notevole virulenza del virus nei cavalli. Il reperto anatomopatologico è caratterizzato da frequenti emorragie, più evidenti che nelle altre e. arbo. Dal punto di vista epidemiologico il ciclo di passaggio del virus attraverso gli animali che servono da deposito e attraverso gli animali vettori è più complicato che nelle altre e. arbo. Esso passa da uccello ad altri uccelli trasportato dagli acari, passa poi da uccelli a topi ancora trasportato da acari; invece dagli uccelli ai cavalli e all'uomo viene trasportato da zanzare. Queste si caricano di virus succhiato dagli uccelli, che costituiscono il più importante serbatoio dell'infezione.

In Australia è nota un'epidemia di e. scoppiata nella valle del Murray e in altri luoghi del sud nel 1951. Si trattò di un'epidemia modesta (in tutto una quarantina di casi) ma che assunse notevole importanza scientifica per la completezza con cui venne studiata. Dalle numerose ricerche allora fatte risulta che il virus delle e. di Murray è strettamente affine ma non identico a quello della e. giapponese. In Australia durante l'epidemia di e. letargica, intorno al 1925, venne descritta come indipendente dalla forma letargica un'e. scoppiata pure nella valle di Murray: essa venne ben definita perché fu isolato da un caso un virus che fu mantenuto in vita per qualche anno mediante passaggi in scimmie, in capre, in cavalli. Purtroppo questo virus andò poi perduto e non poté essere confrontato con quello della seconda epidemia della valle del Murray.

Mentre in Europa, in Asia, in America, in Australia si conoscono forme di e. che rispondono pienamente alla definizione di e. da virus arbo, in Africa sono rarissime e incerte le osservazioni di forme consimili.

Per la trattazione degli aspetti clinici delle e. da arbovirus, v. coll. 1696 e segg.

ANATOMIA PATOLOGICA

I reperti anatomopatologici più caratteristici delle e. sono rappresentati da un processo infiammatorio del tessuto nervoso, che può presentarsi solo o in associazione con altre lesioni: emorragie, trombosi, edemi, rigonfiamento, alterazioni delle pareti vasali; queste ultime alterazioni danno alle e. un carattere spurio. Si passa così da forme puramente infiammatorie a forme miste, che rientrano nel capitolo delle e. solo perché si presentano con un processo infiammatorio primitivo del tessuto nervoso.

Per infiammazione del tessuto nervoso intendiamo un processo caratterizzato da tre momenti primitivi e fondamentali: 1) degenerazione degli elementi nervosi; 2) essudazione di globuli bianchi, specialmente di linfociti, 3) proliferazione di cellule macro- e microgliali e di cellule della parete vasale. A questi momenti fondamentali possono aggiungersi disturbi circola-

tori, disturbi reattivi del tessuto connettivo che da alcuni AA., ma non da tutti, sono ritenuti anch'essi momenti fondamentali dell'infiammazione.

Accanto ai dati istopatologici l'osservazione, col microscopio ottico e con quello elettronico, ha permesso di raccogliere dati di grande importanza sulla presenza del germe nei tessuti.

Protozoi, miceti, talvolta anche batteri possono essere direttamente osservati e il reperto diventa di solito decisivo per la diagnosi etiologica del caso. Ma la constatazione diretta della presenza del germe nelle e. non sempre avviene, anche in casi in cui vi è ragione di pensare che esso sia penetrato nel tessuto nervoso come causa diretta del processo infiammatorio. Così si deve pensare in casi di infezione da batteri, nelle e. da rickettsie e da leptospire. L'assenza di germi in un caso di e. può essere interpretata in due modi: assenza perché i germi scompaiono rapidamente o perché a provocare le e. non sono direttamente germi ma tossine o fenomeni allergici. Nasce così il problema, non ancora del tutto risolto, se esista o meno un'e. data da sole tossine.

Se il reperto positivo di germi nel tessuto nervoso è importante per fissare in un caso di e. un dato etiopatogenetico incontrovertibile, quello negativo non esclude nel singolo caso che l'e. derivi proprio da un germe che agisca o abbia agito localmente nei tessuti dell'encefalo senza apparire microscopicamente. Le leptospire sono difficilmente riscontrabili nel tessuto nervoso, i batteri e le rickettsie scompaiono rapidamente dai tessuti.

Un capitolo ancora oggi molto dibattuto è quello del significato che dobbiamo dare alla presenza di corpi d'inclusione nelle e. virali. Negri, con la scoperta dei corpuscoli citoplasmatici che poi da lui presero il nome, indicò un reperto che doveva essere decisivo per la diagnosi della rabbia (v.). In seguito corpi d'inclusione, più o meno ravvicinabili per il loro aspetto ai corpi di Negri, furono trovati in altre e. e il problema della loro natura e del loro significato è andato complicandosi sempre più senza che la soluzione fosse del tutto raggiunta. Soltanto col microscopio elettronico si è potuta ottenere la dimostrazione che i virus neurotropi penetrano realmente nelle cellule nervose. Lo studio dei corpi d'inclusione ha conservato interesse nel capitolo delle e. in quanto ve ne sono alcune in cui essi si presentano frequentemente e altre dove sono rarissimi o non si osservano mai. Di qui un nuovo criterio per distinguere le e., che può essere anche perfezionato tenendo conto che i corpi d'inclusione sono talvolta acidofili come i corpi di Negri, talvolta basofili, talvolta occupano il citoplasma, talvolta il nucleo (Lipschütz; Cowdry). Nelle e. da virus erpetico i corpi d'inclusione sono acidofili e occupano il nucleo. Nelle e. da clamidie (bedsonie) sono contenuti nel citoplasma e sono basofili.

La presenza di corpi d'inclusione nelle cellule nervose fu proposta più volte come criterio di distinzione e di classificazione delle e.

Dawson, nel 1934, ammise l'esistenza di un tipo di e. riconoscibile proprio da un numero enorme d'inclusioni cellulari di tipo erpetico. Nel 1965 Bourguignon e Cohadon definirono il gruppo delle e. erpetiche proprio dalla presenza di corpi d'inclusione entro il nucleo delle cellule nervose e gliali. Popesco, nello stesso periodo di tempo, propose sulla base dello stesso criterio la seguente classificazione: 1) e. da virus noto con inclusioni intracellulari (rabbia; poliomielite; e. erpetica; e. da virus B; citomegalia); 2) e. da virus noto che si presentano senza granulazioni (e. da virus arbo; e. da virus coxsackie; e. da virus ECHO; e. da parotite; e. da coriomeningite); 3) e. che si presentano a volte con corpi d'inclusione e talvolta senza (e. da morbillo, e. da clamidie). Anche per le e. di cui non conosciamo la causa, il criterio della presenza o meno dei corpi d'inclusione va considerato importante per la loro classificazione: da una parte le e. subacute sclerosanti in cui le granulazioni sono presenti, dall'altra la e. letargica in cui di solito non si trovano. Altri AA. hanno invece sostenuto che il valore della presenza dei corpi d'inclusione nella distinzione delle varie e. non può avere importanza decisiva perché nella stessa forma ora esse si presentano in numero notevolissimo, ora in numero trascurabile (van Bogaert).

L'uso del microscopio elettronico e la migliore conoscenza biologica dei virus hanno portato a distinguere le e. virali sempre più con il criterio di classificazione etiologica, come risulterà dall'ultimo capitolo della nostra esposizione.

CARATTERISTICHE CLINICHE GENERALI DELLE ENCEFALITI

I disturbi psichici sono tra i più frequenti ad osservarsi nelle e.: essi assumono forma e gravità differenti a seconda del tipo dell'e. Non infrequente, specialmente nei bambini, come sintomo gravissimo, è il *coma* (v.): alcuni AA. (Rimbaud; Passaouant e Vallat; etc.) ammisero un'e. comatosa come speciale forma infiammatoria dell'encefalo; ma i casi in cui il coma da e. si presenta sono così differenti per etiologia e per substrato anatomopatologico che difficilmente si può sostenere l'utilità nosografica di questo raggruppamento. Brihaye ha rilevato una particolare frequenza del coma nelle e. necrotiche temporobasali; ma è tutt'altro che raro che e. più comuni, come ad es. le perivenose, diano luogo ad esso; così pure il coma è frequente nelle e. arbo e nelle e. da rickettsie. Talvolta il coma è nelle e. niente altro che uno stato successivo ad un accesso convulsivo.

Una certa importanza per la classificazione dell'e. può avere il concetto di *forma psicotica* proposto da Bergmann. Casi in cui la sintomatologia delle e. si riduce esclusivamente a confusione, a disorientamento, a eccitamento psichico possono osservarsi nella meningoencefalite e nella e. perivenosa lieve; nelle e. arbo, nelle e. temporobasali è costante osservare, accanto ai disturbi psichici, disturbi della motilità e del linguaggio.

L'*iperpersonno*, che spesso è erroneamente chiamato *letargo*, si osserva in forma tipica nella malattia del sonno e nell'e. letargica: può osservarsi in altri casi ma sempre in modo non così caratteristico come in queste malattie.

Non raramente la sindrome psichica da e. si accompagna a disturbi del ricambio azotato. Marchand, Toulouse e Courtois (1934) proposero di isolare, in base a questa associazione, la forma di *e. psicotica iperazotemica* (v. col. 1670).

Le e. possono anche dar luogo a *disturbi afasici, aprasici, agnosici* che spiccano specialmente in quei casi in cui la coscienza non è molto turbata come ad es. nell'e. subacuta sclerosante di van Bogaert.

Molto frequentemente i bambini colpiti da e. presentano *mutismo*. Nel secolo scorso fu raccolta una vastissima letteratura su questo quadro in malattie dell'encefalo di origine infettiva, specialmente nel tifo (Foley, 1840; Gries, 1864; Kühn, 1884). Si cercò allora di precisare in che cosa esso precisamente consistesse. Il risultato delle vecchie ricerche non fu molto decisivo, e anche attualmente non è possibile ricondurre questo quadro ad un solo meccanismo patogenetico. Esso si presenta diversamente da malato a malato e probabilmente ha diverse origini; le spiegazioni possibili sono: lesioni di centri del linguaggio, impoverimento dell'impulsività motoria come nell'e. letargica, origine psicogena; più raramente esso è classificabile nel mutismo di Cains (il soggetto sembra sveglio perché fissa attentamente oggetti ma non parla né agisce).

L'*epilessia* è un sintomo frequentissimo nelle e., specialmente nei bambini, ma data l'eterogeneità dei meccanismi patogenetici che la possono determinare, ben poco la sua comparsa serve a distinguere una forma di e. da un'altra. La sua frequenza è particolarmente alta nella e. perivenosa, nella e. necrotica acuta temporobasale; frequente anche nelle e. arbo ma statisticamente un po' meno che nelle altre due forme ora citate.

I disturbi della motilità elementare di tipo centrale (*emiplegie, monoplegie, quadriplegie*), dovuti ad interessamento della via piramidale nel suo decorso nell'encefalo, sono un sintomo non infrequente nelle e. Frequenti

nella forma perivenosa, ma ancor più frequenti tali disturbi appaiono nelle e. da virus arbo e nella e. necrotica acuta temporobasale. Nell'e. letargica i segni di lesioni della via piramidale sono eccezionali sia nella fase acuta che in quella cronica.

Sintomi abbastanza comuni delle e. sono le *iperclinesie*. Alcune di esse hanno dei caratteri che possono ritenersi specifici di determinate forme, come ad es. nell'e. letargica e nella e. di van Bogaert. Altre sono ritrovabili in un larghissimo numero di e. e forse non dipendono da localizzazione speciale dell'infezione ma da un modo generale di reagire del sistema nervoso a varie condizioni nocive (tremore generalizzato, mioclonie).

Rarissima nelle e. è la *corca* tipica, che deve ritenersi legata di solito ad un substrato non infiammatorio determinato dal reumatismo. La sua comparsa in altra forma d'infezione è rara.

Una posizione tutta particolare assumono, nel complesso della sintomatologia delle e., i *disturbi extrapiramidali* a tipo acinetico ipertonico quali si presentano in forma impressionante, caratteristica e progressiva nella forma tardiva della e. letargica. Impoverimenti della motilità volontaria e stati d'ipertonia si trovano anche nel periodo acuto delle e., ma è molto dubbio che esse abbiano lo stesso significato di localizzazione della sindrome parkinsonsimile della e. letargica. Mentre i primi osservatori dell'e. giapponese negavano il quadro parkinsonsimile in questa malattia, oggi esso viene ammesso, ma con un significato differente dal quadro tardivo dell'e. letargica: esso cioè compare nella fase acuta e non progredisce.

Abbastanza frequenti sono invece nell'e. i *disturbi della coordinazione motoria*, talvolta associati a sintomi psichici evidenti e ad epilessia, altre volte nettamente spiccanti nel quadro generale. Il loro studio ci porta a riconsiderare la vecchia figura di atassia acuta di Leyden (1869) e di Moebius (1872) e della sindrome di Zappert (1907): la prima caratterizzata da un quadro in cui i disturbi atassici prevalgono nettamente, la seconda caratterizzata da atassia e da tremore generalizzato. Di queste sindromi manca una precisa interpretazione patogenetica ed è probabile che anch'esse non siano che modi di reagire dei bambini a stati infettivi e che piuttosto raramente siano sintomi specifici di e.

L'e. può assumere sintomatologicamente un carattere speciale per il predominare di *disturbi a carico dei nervi cranici di moto*: essi possono presentarsi in forma parcellare a carico di un solo nervo, ad es. a carico del facciale, oppure risaltare come disturbi più complessi dell'oculomozione, della deglutizione, dell'articolazione della parola. Ma disturbi consimili possono aversi per lesioni delle vie piramidali, delle vie oculomotorie centrali, di centri sottocorticali, e il loro significato deve essere giudicato di volta in volta secondo i soliti criteri della semeiotica neurologica.

La sintomatologia attribuibile a lesioni infiammatorie dirette dei centri nervosi con grande frequenza si associa a *segni meningei* che spesso assumono notevole evidenza e spiegano il largo uso che si fa nella patologia umana del termine *meningoencefalite*.

Un altro termine clinico abitualmente usato nella descrizione delle e. non purulente è quello di *forma ipertensiva o pseudotumorale*, legata ora a edema, a rigonfiamento, ora ad emorragia. Clinicamente sospettiamo che esista uno stato di ipertensione quando la cefalea, il sopore, il vomito, la rigidità nucale e gli altri segni meningei assumono particolare gravità. Anche le alterazioni del fondo dell'occhio possono essere importanti per questa diagnosi. Va però ricordato che l'origine delle

lesioni ottiche nell'e. (papilla da stasi, neurite ottica) può essere anche diversa: invasione diretta del germe (Cavara e Biotti), compressione, stati di allergia. Dal confronto dei vari casi risulta che, nelle e., le lesioni dell'ottico hanno più frequentemente origine infiammatoria che da compressione (Frugoni).

Per ciò che riguarda le sindromi da lesioni midollari che si associano all'e. va ricordato che esse a volte colpiscono le corna anteriori (esempio tipico le encefalomieliti da virus; Popper); altre volte colpiscono la sostanza bianca, come succede nelle e. perivenose e nell'e. disseminata. Il riconoscimento clinico delle lesioni a carico delle corna anteriori è facile: invece le lesioni della sostanza bianca possono provocare sintomi piramidali facilmente confondibili con quelli dati da lesioni dell'encefalo (emiplegie, monoplegie, paraplegie).

La diagnosi di localizzazione delle e. risale dalla sintomatologia alla precisazione della parte dell'encefalo colpita maggiormente o esclusivamente dalla malattia.

Le odierne conoscenze fisiologiche ci permettono di affrontare il problema della localizzazione encefalitica con ben altre conoscenze di un tempo, ma ancora non dobbiamo escludere l'esistenza di casi in cui la diagnosi di sede non riesca facile. I sintomi psichici della e. hanno ben poco valore per una schematizzazione localizzatrice delle e. perché presenti in diversissimi casi di localizzazione del processo infiammatorio. Così pure i segni piramidali presi di per sé non servono a fissare il segmento dell'asse cerebrospinale colpito dall'infiammazione: la sintomatologia piramidale è spesso spiegabile con lesioni sia encefaliche che midollari. Caratteri importanti per riconoscere le e. degli emisferi cerebrali sono i quadri a focolaio di tipo afasico e aprassico, e i segni meningei. Nelle e. del mesencefalo troviamo come forma particolarmente caratteristica l'e. letargica, con disturbi del sonno e dell'oculomozione. Accanto ad essa possiamo porre l'encefalopatia di Wernicke in cui, accanto a disturbi più grossolani dell'oculomozione, si riscontrano disturbi confusionali ed eccitamento psichico. Scendendo alle e. del rombencefalo, troviamo paralisi del facciale e dell'abducente, nistagmo, sintomi a carico del trigemino nell'e. del ponte (Dorimann; Strauss); disturbi della deglutizione, disturbi della respirazione e del polso, emianestesia, disturbi cerebellari nell'e. del bulbo (e. di Scheppa; e. di Mink).

INSORGENZA, DECORSO, COMPLICANZE, ESITI DELLE ENCEFALITI

L'e. acuta, nella maggioranza dei casi, insorge rapidamente ma non così bruscamente come le malattie circolatorie acute dell'encefalo, nelle quali è particolarmente frequente l'apoplezia e l'insorgenza istantanea. Tuttavia anche nelle e. acute possono osservarsi casi in cui gli ammalati, per un attacco convulsivo, passano da un momento all'altro da uno stato che non fa minimamente pensare a gravi sofferenze dell'encefalo ad uno stato di grave sofferenza psichica e somatica. Di fronte a queste sindromi va sempre tenuta presente la possibilità che, invece di un'e., si tratti di un processo circolatorio pure legato ad infezione, ad es. ad una tromboflebite dei seni cerebrali. In altri casi, molto più frequenti, l'insorgenza del quadro dell'e. è graduale, avviene attraverso una fase d'insediamento che dura alcuni giorni, con peggioramento continuo. Raggiunto l'acme, le condizioni possono rimanere gravi per alcuni giorni ma, se l'e. non è mortale, avviene poi più o meno rapidamente la risoluzione: essa può essere completa e il rilievo clinico fa così pensare alla possibilità che il tessuto nervoso, colpito da infiammazione

non purulenta, in un secondo tempo si reintegri completamente o per lo meno vada incontro ad un processo riparativo che non danneggi in modo grave la funzione dei centri colpiti. Alcune ricerche istologiche su reperti autopsici di soggetti che avevano superato da alcuni anni l'e. perivenosa tendono a suggerire questa interpretazione (Link e Schleusmann).

Più raramente le e. assumono carattere cronico: ciò può accadere in forme batteriche, micotiche, tripanosomiasiche, treponemiche, note da molto tempo. Da alcuni decenni è entrata a far parte del capitolo delle e. la forma sclerosante subacuta di van Bogaert, contrassegnata da caratteri clinici e anatomopatologici ben precisi e che molti ritengono oggi dovuta sempre alla stessa infezione (morbillo).

Si conoscono anche e. recidivanti: alcune sono in relazione con malattie a loro volta recidivanti (erpete simplex, leptospirosi); altre forme di e. recidivanti si riscontrano sullo sfondo di malattie definite clinicamente e non etiologicamente, come il lupus eritematoso e il morbo di Behçet.

La mortalità nelle e. non è frequente ma neppure eccezionale. La probabilità che si avveri dipende dall'estensione e intensità del processo infiammatorio dell'encefalo, dalla comparsa di accessi epilettici ripetuti, da cedimento generale dell'organismo, che può essere a sua volta determinato dal concorrere dell'e. coi danni della malattia infettiva di sfondo. La morte, direttamente data dall'e., dipende spesso dal fatto che le lesioni del tessuto nervoso si estendono ai centri della respirazione e della circolazione: può anche darsi il caso che questi stessi centri soffrano per uno stato d'ipertensione endocranica.

Nei casi di e. guaribile, non sempre il soggetto raggiunge una completa integrità; non raramente rimangono, dopo le e., sofferenze e menomazioni imputabili di solito al fatto che il processo d'infiammazione del periodo acuto ha lasciato dietro di sé processi distruttivi e cicatriziali che compromettono gravemente la funzione di alcuni centri e di alcune vie.

Il postumo più frequente delle e., specialmente di quelle dei bambini, è l'*epilessia* (v.). Sul numero totale dei casi di epilessia quello dipendente da e. non è certo trascurabile, ma da tempo prevale l'opinione che il numero maggiore dei casi di epilessia origini da trauma alla nascita, oppure da processi circolatori (tromboflebiti cerebrali). V. anche: CONVULSIONI.

Vengono poi, in secondo ordine per frequenza tra i postumi dell'e., i *disturbi psichici*, sotto forma di arresto di sviluppo psichico e di decadimento mentale. Per quanto certa sia l'esistenza di questi disturbi, è caduta la tesi di Vogt (1912) secondo la quale l'e. è la causa più frequente delle frenastenie. Si ha ragione di pensare che i parenti di soggetti oligofrenici abbiano frequentemente tendenza a mettere in risalto, anamnesticamente, malattie pregresse interpretandole erroneamente come e., attribuendo ad esse la causa delle menomazioni della persona, mentre queste hanno tutt'altra origine. Vi sono ricerche sistematiche in proposito (Werner e Strauss; Willinger; Sjbring) che dimostrano come sia estremamente frequente nei soggetti che hanno superato un'e. la reintegrazione psichica perfetta. Dalle oligofrenie e dalle caratteropatie va distinta l'*ipofrenia di Sjbring*, che è una sindrome tardiva e guaribile delle e., caratterizzata da astenia fisica e mentale.

Un problema importante che si presenta nello studio dei postumi di e. è quello della possibilità che questa malattia provochi un quadro di emiplegia e di paraplegia persistente.

Le sindromi emiplegiche che rappresentano un residuo di malattie acute febbrili dell'infanzia sono nella patologia umana abbastanza frequenti: spesso si associano a epilessia dimidiata (sindrome HH cioè emiplegico-epilettica di Vigoroux). L'attribuzione di questi casi, che spesso cadono sotto l'osservazione del medico tardivamente, è sempre incerta (e.? trombosi dei vasi venosi?).

Nell'e. letargica si osserva un decorso del tutto differente che nelle altre e. Il periodo acuto (o subacuto) della malattia finisce con una guarigione che in apparenza è completa. A distanza varia, talvolta immediatamente, talaltra con intervallo più o meno lungo, compare un quadro parkinsonsimile che per tutta la successiva parte di vita del soggetto va peggiorando. Per il suo decorso, questo periodo tardivo dell'e. va distinto dai postumi delle e. da virus arbo che si delineano invece subito dopo il periodo acuto, e persistono senza peggiorare.

ENCEFALITE E MALATTIA DI SFONDO

L'e. è di solito determinata da infezione e si accompagna perciò con notevole frequenza a segni di sofferenza somatica che dipendono, come l'e. stessa del resto, dall'infezione direttamente o da meccanismi interposti che agiscono sull'intero soma. Questi segni di sofferenza vanno nettamente distinti dai sintomi specifici della stessa e. (v. anche sotto, col. 1680).

Tra i sintomi di sfondo più comuni va posta la *febbre*, che eccezionalmente manca nelle forme acute e che, con la sua comparsa a volte contemporanea, a volte anticipata rispetto all'insorgere dei sintomi neurologici, è un indizio importante per ricostruire i rapporti tra sofferenza dell'encefalo e infezione generale dell'organismo. Dalla febbre va distinta l'*iperpiressia*, determinata dalla compromissione dei centri termoregolatori. L'iperpiressia, da intendersi come sintomo neurovegetativo dell'e., si distingue dalla febbre comune per l'insolita elevazione della temperatura e per l'associazione con disturbi molto gravi della sfera psichica. Non sempre la distinzione tra i due quadri è facile. Ugualmente possiamo dire dei disturbi generali del ricambio, che sono pure frequenti nelle e. (e. *iperazotemica* di Marchand e Toulouse [v. col. 1670]). Non è facile decidere quando uno stato iperazotemico sia primitivo e quando compaia come sintomo dell'e.

Un'altra linea di ricerche, importante per la ricostruzione delle varie figure di e., è quella che tende a individuare eventuali focolai infettivi in parti del corpo al di fuori del sistema nervoso. La letteratura medica fin dal secolo scorso era ricchissima di dati che dimostrano l'importanza di focolai d'infezione batterica o micotica nell'orecchio o nei seni paranasali. Ma anche focolai più lontani possono avere, se pure più raramente, un'importanza nell'insorgenza della malattia. Non raramente l'e. insorge anche in stati di setticemia. Molto incerta è la risposta che dobbiamo dare alla domanda se esista o meno una e. tipica che insorga per semplice azione di tossinemia. Nella letteratura francese, specialmente nei primi anni del nostro secolo, era generalmente accettata l'idea che le tossine, direttamente o indirettamente attraverso l'allergia, possano provocare un processo infiammatorio tipico dell'encefalo (M. Comby; Poursines; Marchand). Questa ipotesi era ammessa per la e. da brucelle, per la e. da tubercolosi, etc. Nella letteratura tedesca si trovano pure sostenitori della tesi che vi sono e. date da semplice tossinemia (Lotmar, 1924). Successivamente è prevalsa nella letteratura tedesca la tesi di Spatz, secondo la quale non esistono vere e. da tossine, ma che per la comparsa di e. si richiede la presenza dei germi nel tessuto. Lo studio delle e. perivenose ha suggerito invece la tesi che a provocare l'infiammazione del tessuto nervoso possano intervenire sostanze che di per sé non sono flogogene, ma diventano causa d'infiammazione allorché s'incontrano con l'anticorpo.

Lo studio del problema dei rapporti tra e. e quadro infettivo di sfondo deve tener conto anche dell'importanza che hanno le correlazioni tra encefalo e altri organi che a loro volta sono una possibile sede di lesioni della malattia infettiva.

Un organo le cui lesioni sono state spesso invocate come

ENCEFALITI

causa di e. è il fegato. Della possibilità che una sofferenza dell'encefalo si stabilisca per lesioni epatiche si cominciò a parlare diffusamente nei primi decenni del nostro secolo (Fuchs, 1914; Pollack, 1922) in relazione alle conseguenze della fistola sperimentale di Eck. Durante l'epidemia di e. letargica il problema delle sofferenze dell'encefalo dipendenti da lesione epatica si ripresentò a proposito del quadro neurologico tardivo della malattia (parkinsonismo postencefalitico): infatti spesso questo si accompagna a sofferenze epatiche. Più recentemente lo stesso problema si è ripresentato a proposito dell'e. da epatite virale. Sia nell'e. letargica, sia nell'e. da epatite virale, rimane il dubbio se è più esatto, per la spiegazione di questa associazione, ammettere un'influenza della lesione cerebrale sul fegato oppure accettare l'ipotesi di una lesione encefalica dipendente dalla lesione epatica o considerare la lesione dell'encefalo e quella del fegato come direttamente date dalla malattia primitiva. Anche le più recenti ricerche sull'e. da legatura portale (Sherlock e Cassin) non permettono di risolvere definitivamente questo problema: non è ben chiaro se la lesione che compare in seguito a questo procedimento chirurgico sia infiammatoria o no. Complessi sono anche i problemi etiopatogenetici delle malattie dell'encefalo che si svolgono sullo sfondo di sofferenze dell'apparato respiratorio quali si presentano nell'influenza, nella polmonite, nella pertosse, nelle malattie da virus ECHO. Dobbiamo parlare in questi casi di e. direttamente infettiva oppure dobbiamo ammettere che la malattia del polmone influisca sul sistema nervoso attraverso disturbi della respirazione, o attraverso passaggio di sostanze nocive dal polmone all'encefalo? Questa ultima tesi venne sostenuta in Italia da Cesa-Bianchi nel 1912 in lavori che furono dimenticati: più tardi Noran e Baker affermarono l'esistenza di un'e. insorgente per passaggio dal polmone all'encefalo di sostanze trombizzanti. Tenendo conto della grande varietà di caratteri istologici assunti dalle e. che hanno per sfondo malattie dell'apparato respiratorio, non è improbabile che tra esse vi siano forme di un tipo e forme dell'altro.

Problemi simili si presentano per il rene. L'associazione di sofferenze renali e sofferenze dell'encefalo può essere prospettata a volte come un'alterazione renale primitiva influente sull'encefalo, altre volte come una lesione encefalica influente sul rene, altre volte ancora come sofferenza dei due organi direttamente interessati dalla infezione (v. e. *iperazotemica*, col. 1670).

DIAGNOSI CLINICA E DI LABORATORIO DELLE ENCEFALITI

L'esame clinico del malato e le indagini anamnestiche possono guidare ancor prima di altre ricerche ad una giusta diagnosi di e. Ha grande importanza per questa diagnosi fissare bene il carattere dei sintomi neurologici, il modo della loro insorgenza, ma è altrettanto importante ricercare la malattia di sfondo.

Una malattia dell'encefalo che insorga con febbre e si presenti con sintomi psichici, con accessi epilettici, eventualmente con qualche sintomo a focolaio, con segni di sofferenza meningeale, ha molte probabilità di essere una e. non purulenta. Ma vi sono molte ragioni per negare che questi criteri clinici di diagnosi siano decisivi. Gli stessi quadri sintomatologici che troviamo nelle e., possono essere dati da malattie circolatorie, neoplastiche, tossinfettive. Queste analoghe sintomatologie (v. sotto: *pseudo-encefaliti*, col. 1684) creano notevoli difficoltà di giudizio e spiegano la grande importanza che hanno per questa malattia gli esami collaterali.

Esame del liquor

Le alterazioni liquorali dell'e., salvo poche eccezioni, sono molto frequenti e simili a quelle delle meningiti linfocitarie (aumento della pressione, aumento delle sostanze proteiche, aumento numerico degli elementi figurati di solito mononucleati, positività delle reazioni delle globuline, precipitazione delle reazioni colloidali

in zona media). Gli idrati di carbonio raramente diminuiscono, nelle e. pure, in modo così evidente come nelle meningiti. L'aumento degli elementi figurati rispetto all'aumento delle sostanze proteiche è più marcato che non nei neoplasmi, nei quali prevale l'alterazione chimica. Nelle e. emorragiche, nella e. necrotica temporobasale è frequente il reperto di globuli rossi. Alterazioni liquorali particolarmente gravi si presentano nelle e. da brucelle, da toxoplasmi, da miceti, dove esistono anche alterazioni vasali. Un reperto liquorale negativo si presenta in pochissime e., esso è pressoché costante nell'e. letargica; abbastanza frequente nell'e. sclerosante subacuta. Notevole importanza ha avuto per i problemi terapeutici dell'e. il reperto di aumento delle gamma globuline nel liquor.

Esame radiologico

La radiografia del capo senza mezzi di contrasto è importante nello studio delle e. per constatare residui di processi svoltisi nella vita endouterina o nella primissima età (toxoplasmosi, listeriosi, malattia citomegalica). La e. data da queste malattie provoca spesso processi di calcificazione del tessuto nervoso visibili radiograficamente in modo molto chiaro. L'esame ventricolografico può mettere in evidenza, come postumi di e., un idrocefalo che può anche essere messo in evidenza, senza i rischi della ventricolografia (v.), mediante l'ecoencefalografia (v. ECOGRAFIA) e la tomografia assiale computerizzata (v.).

Esame elettroencefalografico

Da alcuni decenni l'esame elettroencefalografico rientra in modo importante nello studio dei casi in cui vi è ragione di sospettare una e. (Pinelli; Radermecker; Hubach; Cavazzutti, etc.). Esso offre degli indizi importanti per riconoscere le e. da malattie tumorali e circolatorie e anche per distinguere un tipo di e. dall'altro (v. ELETTROENCEFALOGRAFIA).

1. *Quadri diffusi di onde ampie e lente.* - Il tracciato ad onde delta ampie e irregolari con diffusione in larghe zone di derivazione, quale venne descritto nel 1936, può considerarsi il tracciato elettroencefalografico più importante per la diagnosi di e. acuta. La forma più grave di disritmia lenta è rappresentata da onde delta e theta irregolari e per lo più asimmetriche, che si susseguono senza intramissione di altre figure bioelettriche. In forma tipica e manifesta la disritmia lenta, ampia, diffusa, è secondo Hubach piuttosto rara; più spesso il quadro elettroencefalografico encefalitico si presenta con intramissione di elementi meno lenti e di potenziale meno ampio che si avvicinano al tracciato normale.

Il significato della disritmia ampia, diffusa non è facile da stabilire; essa è frequente nelle e. gravi ma può osservarsi anche in e. lievi e lievissime, persino in casi d'infezione dell'organismo senza segni clinici di e.

2. *Monoritmia di onde ampie, regolari, asimmetriche, diffuse a ritmo continuo.* - È un tracciato graficamente abbastanza caratteristico, costituito da catene di onde delta ampie, simmetriche, regolari, diffuse, ma soprattutto evidenti in sede frontale. Può trovarsi, se pure non frequentemente, in e. e meningoencefaliti di ogni specie; ed è da considerare di prognosi infausta. Particolarmente frequente è nella meningoencefalite tubercolare.

3. *Complesso di onde lente periodiche di Radermecker (1949).* - È così caratterizzato: 1) tracciato di fondo con tendenza a rallentamento del ritmo alfa e progressiva disorganizzazione; 2) comparsa di onde di altissimo potenziale precedute da onde a salienza ripida; 3) carattere irregolare dei gruppi di onde ad altissimo potenziale; 4) tendenza delle stesse a presentarsi diffusamente in modo bilaterale e sincrono nei vari punti; 5) uguaglianza di lunghezza degli intervalli che dividono i singoli treni di onde lente, diffuse, periodiche; 6) tendenza col progredire della malattia ad abbreviazione dei periodi intervallati. Il tracciato si trova con una certa frequenza, ma non costantemente, nel gruppo dell'e. subacuta sclerosante.

4. *Depressione diffusa del voltaggio.* - Questo reperto, molto meno frequente di quelli sopra ricordati, è stato ritrovato in casi particolarmente gravi in cui si poteva pensare ad un isolamento delle strutture talamocorticali dal sistema reticolare. In qualche caso raro si è avuto lo stesso reperto in fasi di miglioramento della malattia o in e. dei neonati.

5. *Tracciato ad alterazioni circoscritte.* - Una limitazione delle onde proprie della e. ad una sola zona di derivazione è meno frequente delle alterazioni diffuse; meno infrequente è trovare nelle e. zone circoscritte di tracciato epilettico. Hubach rilevò che su nove casi di epilessia da e., in quattro le alterazioni epilettiche erano a focolaio, in uno solo diffuse.

6. *Decorso delle alterazioni elettroencefalografiche nelle encefaliti.* - La comparsa delle alterazioni elettroencefalografiche da e. è di solito precoce (Hubach), se pure non sempre immediata.

Gibbs e Gibbs affermano che di fronte ad un tracciato elettroencefalografico normale la diagnosi di e. deve essere abbandonata o per lo meno accettata con estrema riserva. Di grande utilità l'elettroencefalografia si rivela nello studio di casi di e. allorché gli esami in serie diano indizi di modificazioni delle condizioni encefaliche durante la malattia. La serie di tracciati di due malattie diverse può combaciare perfettamente in un punto della loro evoluzione ma essere completamente diverso negli altri: ad un quadro di onde ampie, lente, continue, diffuse quale si osserva nelle e. gravi si può giungere, anche senza che vi siano segni di un processo infiammatorio evidente, quando si ripetano accessi convulsivi determinanti un grave stato di incoscienza. In questi casi l'elettroencefalografia seriale può eliminare facilmente l'errore dimostrando un rapido ritorno del tracciato alla norma quando gli accessi non si presentano più.

L'evoluzione del tracciato delle e. acute tende ad andare di pari passo con l'evoluzione della sintomatologia clinica: periodo di insediamento rapido e, dopo l'acme della malattia, ritorno alla norma, in molti casi completo, ma sempre piuttosto lento a stabilirsi. Una corrispondenza assoluta tra clinica ed elettroencefalografia nel decorso di un'e. non esiste sempre: possono osservarsi anticipi della reversione elettroencefalografica sulla reversione clinica, inquinamento del tracciato elettroencefalografico per comparsa di segni epilettici che al momento possono anche non avere corrispettivo clinico (Radermecker): al contrario possono comparire attacchi epilettici senza un corrispettivo elettroencefalografico specifico (Hubach). Rilevo concorde di tutti i ricercatori in questo campo è che la probabilità di un quadro epilettico insorgente dopo un'e. è completamente differente a seconda dell'età del malato: nei primi anni di vita la comparsa dell'epilessia postuma è piuttosto frequente e spesso preannunciata da alterazioni elettroencefalografiche caratteristiche; nell'e. dell'adulto il quadro clinico ed elettroencefalografico dell'epilessia, già di per sé rara ad osservarsi, tende a sparire rapidamente. D'altra parte, anche nell'epilessia postencefalitica può aversi discordanza fra clinica ed elettroencefalografia: casi di alterazioni elettroencefalografiche durante il formarsi della cicatrice, nei quali, dopo qualche mese dalla malattia, l'alterazione elettroencefalografica scompare, mentre gli accessi continuano. Ancor più difficile è dare degli schemi generali sui reperti elettroencefalografici contrassegnanti gli esiti dell'e. a tipo di ritardo di sviluppo psichico, di alterazione del carattere, di cefalea, di distonia neurovegetativa. Secondo Hubach il tracciato è in questi casi negativo, fatta eccezione di qualche caso d'intensa cefalea. Da rilevarsi in modo speciale la negatività pressoché completa del reperto elettroencefalografico nel periodo tardivo della e. letargica.

Biopsia cerebrale

Questa ricerca, proposta originariamente per la paralisi progressiva, è stata poi estesa a casi di e. di vario carattere. L'indagine è utilissima per riconoscere forme acute quali l'e. emorragica, l'e. necrotica temporobasale, l'e. pseudotumorale, l'e. da inclusione e, tra le forme a lento decorso, la leucoencefalite sclerosante subacuta. Purtroppo la pericolosità del metodo e la difficoltà di praticare buoni preparati dalla poca sostanza prelevata con la puntura, restringono non poco l'efficacia del metodo.

TERAPIA E PROFILASSI

L'e. non è purtroppo un campo clinico in cui le cure possano avere un risultato molto brillante; ma è ugualmente obbligo del medico impegnarsi, ogni qualvolta si trovi di fronte ad un caso di questa malattia, in una scelta quanto più possibile razionale basata su una conoscenza complessiva di quanto sappiamo su di essa e su un'analisi particolareggiata del singolo caso.

La scelta terapeutica può rivolgersi a: 1) cure sintomatiche; 2) preparati antinfiammatori; 3) fattori umorali difensivi aspecifici; 4) vaccini e sieri; 5) iodici, antibiotici, sulfamidici, etc., ad azione specialmente sui germi visibili; 6) antivirali; 7) cure chirurgiche.

1) Rientrano nelle cure del primo gruppo l'assistenza propria di tutte le malattie infettive gravi, gli antiepilettici, gli antifebbrili, la tracheotomia. Quest'ultima ha un'azione benefica sull'e. per l'eliminazione degli effetti nocivi di una cattiva respirazione sul circolo cerebrale.

2) Il cortisone e l'ACTH sono ancora medicinali usati nelle e., specialmente in quelle perivenose che derivano con ogni probabilità da un processo allergico. Nelle e., invece, in cui la malattia dipenda da un'invasione diretta del germe entro i tessuti, l'uso di questi medicinali deve essere molto prudente per la possibilità di una diminuzione dei mezzi naturali di difesa contro l'infezione. Nei casi di malattia in cui possano usarsi medicinali antinfettivi specifici, questi vanno usati insieme ai medicinali antinfiammatori.

3) Le immunoglobuline figurano pure tra i medicinali frequentemente indicati per le e., specialmente per le e. virali tipo arbo e tipo erpete: sono invece sconsigliabili nelle e. perivenose per la possibilità di un'accentuazione del processo allergico. Hanno comunque, nella maggioranza dei casi, scarsa o nulla attività.

Anche il lisozima è da alcuni decenni usato nelle e.: la sua azione sperimentale è soprattutto antibatterica, ma nella terapia abituale esso ha trovato applicazioni anche in e. virali. Altre sostanze difensive che vengono prodotte dal corpo umano e che sono somministrabili utilmente nelle e. sono l'interferone e la properdina. Un tempo esse erano al vertice dei medicinali a cui i neurologi guardavano con speciale speranza nella cura delle e., mentre oggi sono molto meno usate.

4) Le sostanze immunitarie specifiche contro gli agenti infettivi, sieri e vaccini, sono state usate nella terapia delle e. quasi soltanto sotto forma di sieroterapia. L'uso della vaccinoterapia si è limitato ad alcune forme batteriche (brucellosi) ma non sempre con risultati incoraggianti. Invece l'uso dei vaccini rimane il metodo di elezione per la profilassi di alcune e. La cosiddetta cura della rabbia, come fu proposta da Pasteur nel secolo scorso, deve considerarsi un metodo profilattico: l'iniezione del vaccino viene fatta dopo il morso del cane e prima dell'insorgenza dell'e.; quindi previene, non cura l'e. Altro esempio di profilassi della e. può considerarsi la vaccinazione antipolio-mielitica. Da qualche tempo è entrata a far parte della profilassi delle e. arbo, accanto alla campagna disinfezzante contro le zecche e gli insetti, la vaccinazione protettiva delle persone più esposte all'infezione. In Cecoslovacchia sono vaccinati annualmente da 100.000 a 400.000 individui scelti tra quelli che più sono esposti al contagio. Un giudizio sui risultati di questo intervento profilattico è difficile a darsi per il continuo variare, da anno ad anno, della gravità di epidemie.

5) I vecchi medicinali antinfettivi non sono stati completamente abbandonati nella terapia delle e. Come esempio ricordiamo i preparati di iodio nelle actinomi-

ENCEFALITI

così, gli antimoniali nella toxoplasmosi, gli arsenobenzoli nella paralisi progressiva. Gli antibiotici più comuni hanno ancora una certa importanza nella cura delle e., non soltanto per prevenire le infezioni secondarie batteriche, che possono insorgere secondariamente come in tutte le malattie gravi, ma anche come medicinali che possono agire direttamente sui germi da cui le e. dipendono. Antibiotici vengono usati in e. da batteri (brucellosi, meningoencefalite tubercolare, etc.), in e. da rickettsie, in e. da clamidie, in e. da actinomicosi anaerobie (tetraciline, cloroamfenicolo), nella paralisi progressiva (penicilline). Anche i sulfamidici sono usati in alcune forme di e. (toxoplasmosi).

6) Data la grande frequenza di e. determinate da virus, i medicinali antivirali hanno nel capitolo della cura di queste malattie una grande importanza, soprattutto in vista degli sviluppi futuri. Sinora ben poche sostanze si sono sicuramente affermate: citiamo il fenilazonafionato (Pans²), la idoxuridina, l'amantadina (v.), la citarabina, il metisazone (v.), l'arabinosilcitosina (v.; v. anche: ANTIVIRALI).

7) Nelle cure chirurgiche rientrano quelle decompressive usate nelle e. pseudotumorali. Sono cure da usarsi con una certa prudenza, ma sono da molti ugualmente raccomandate come unico mezzo di salvezza in casi di malattia particolarmente grave. In tutt'altro ordine di provvedimento stanno le cure chirurgiche proposte per il parkinsonismo postencefalitico e contro alcuni postumi dell'e. giapponese.

CLASSIFICAZIONE DELLE ENCEFALITI

Le classificazioni delle e. rappresentano tentativi di inquadrare queste malattie secondo uno o pochi criteri differenziali. Hanno il grande pregio della semplificazione, ma è discutibile che da esse risulti chiaramente l'enorme complessità dell'argomento «encefaliti». Anziché proporre delle nuove, ricorderemo alcuni criteri che sono serviti come base di precedenti importanti classificazioni.

Classificazione interessante è quella basata sul modo di diffondersi del germe nell'encefalo. Spatz, nel 1930, dopo aver distinto rigorosamente le vere e. da processi che le simulano e che non sono lesioni veramente infiammatorie dell'encefalo, diede delle vere e. questa classificazione.

1) Meningoencefaliti, cioè e. secondarie a meningite (tubercolosi, sifilide, infezione da batteri).

2) E. metastatiche determinate da germi provenienti dalla corrente sanguigna.

3) Polioencefaliti con processo infiammatorio a distribuzione continua (paralisi progressiva).

4) Polioencefaliti a chiazze (e. letargica, rabbia, poliomielite).

5) E. demielinizzanti con piccoli focolai rotondeggianti posti in gran numero attorno ai ventricoli (sclerosi a placche; malattia di Schilder: si tratta di malattie oggi non più ritenute come appartenenti alla e.).

6) E. a focolai perivenosi (e. da malattie esantematiche, da vaccinazione).

7) E. atipiche (da tifo petecchiale, da malaria): si avvicinano alle forme metastatiche; e. da tripanosomiasi avvicinabile alla paralisi progressiva.

Bourguignon e Cohadon, applicando il criterio del diverso modo di diffondersi dei germi visibili nell'encefalo, così distinsero le e.:

1) e. da propagazione di solito meningeo (brucellosi; listeriosi; micosi);

2) e. da germe di solito propagantesi per via sanguigna (toxoplasmosi; tripanosomiasi; rickettsiosi);

3) e. determinate da un gruppo di infezioni che possono diffondersi tanto per via meningeo che per via sanguigna (tubercolosi, sifilide).

L'interesse per i problemi epidemiologici ha permesso di acquisire molte notizie nuove sul modo di propagarsi delle e. virali alla popolazione e agli animali. Sabin (1947), basandosi su questo criterio, propose la seguente classificazione delle e. virali:

1) e. aventi la loro base nell'uomo (alcune possono presentarsi sia sporadicamente che epidemicamente, come la poliomielite; altre sono più spesso sporadiche, come l'e. da parotite, l'e. da *herpes simplex*);

2) e. da virus, avente la sua base negli animali e presentandosi sempre in piccole epidemie (alcune sono date da virus trasportati dagli artropodi, come le e. da virus arbo; altre sono date da virus trasmessi con escrezioni e secrezioni come la rabbia, la coriomeningite linfocitaria, la e. da virus B);

3) e. da virus non ben noto quando Sabin proponeva la sua classificazione (e. letargica, e. da erpete zoster, etc.).

La più recente classificazione di Popesco, concernente esclusivamente le e. virali, si basa su conoscenze biochimiche ed è importante perché fornisce un'indicazione anche per la terapia. Alcune e. sono date da virus a RNA, altre da virus a DNA. Sono virus a RNA: il virus della rabbia, il virus della parotite, il virus dell'influenza, i virus del gruppo della poliomielite, i virus arbo: sono virus a DNA: i virus erpetici, il virus della varicella, gli adenovirus.

TIPI PIÙ IMPORTANTI DI ENCEFALITI

Accanto alle rigide classificazioni proposte allo scopo di ricondurre l'innumerabile serie delle e. ad un ordinamento basato su uno o pochi criteri differenziali, troviamo nel capitolo delle e. la descrizione di numerosi tipi e di numerosi gruppi che sfuggono ad ordinamenti sistematici precisi e che devono considerarsi rispondenti a concetti di ordine pratico.

Le quattro forme di e., con cui si è aperto al principio del nostro secolo lo studio delle e., cioè la polioencefalite, la panencefalite nodulare (e. giapponese), l'e. perivenosa, l'e. emorragica, rimangono ancora al centro del capitolo delle e. e da esse prendiamo l'avvio per una descrizione delle altre forme che vi si devono aggiungere.

Polioencefaliti di Levaditi

Comprendevano le e. da rabbia, da poliomielite, l'e. letargica e, inoltre, alcune e. da animali. La paralisi progressiva, che pure è una polioencefalite, veniva staccata dalle forme virali per una maggiore continuità del processo anatomopatologico che invece nelle forme virali si presenta a chiazze. Il raggruppamento delle polioencefaliti virali non è più sostenibile nel senso proposto da Levaditi (v. sopra, col. 1637).

Encefaliti da virus arbo e panencefalite nodulare

Questo raggruppamento nel 1938 parve assumere una certa importanza per la proposta di Pette di riunire l'e. giapponese e l'e. da tifo petecchiale in base a caratteri anatomici; entrambe colpiscono sia la sostanza bianca che la sostanza grigia e si presentano con una gran quantità di noduli gliali, quali erano stati descritti sin dal 1875 da Popoff nel tifo petecchiale.

Il raggruppamento proposto da Pette appare oggi molto discutibile e viene qui ricordato più che altro in senso storico.

Encefalite perivenosa

Nei capitoli precedenti abbiamo riferito sulla storia, sul concetto, sulle cause e sull'anatomia patologica delle e. perivenose (col. 1638); ora riassumiamo la sintomatologia clinica.

La sintomatologia clinica delle e. perivenose è da ricondurre, in un largo numero di casi, a lesione degli emisferi cerebrali: si hanno accessi convulsivi, disturbi gravi della coscienza che possono andare sino al coma, rigidità nucale, qualche lesione della via piramidale a volte unilaterale, a volte bilaterale; più raramente soffrono i nervi cranici: più colpiti degli altri gli oculomotori. Susseguono per frequenza le sindromi cerebellari e quindi quelle del tronco dell'encefalo. Il nervo ottico è colpito con frequenza non grandissima, ma pur sempre notevole (20%). Sono presenti costantemente segni meningei, che però non raggiungono mai notevole gravità.

L'inizio dell'e. perivenosa può essere brusco (accesso epilettico, coma a rapido sviluppo), più frequentemente è preceduto da una sintomatologia neurologica lieve (cefalea, sonnolenza, rigidità nucale), che dapprima appare insignificante, ma poi si rivela prodromo di malattia grave. Vi sono anche forme fulminanti che conducono a morte in pochissimi giorni. La prognosi è sempre difficile. Forme lievissime, a volte, si aggravano improvvisamente e conducono a morte; altre volte quadri gravissimi, dopo una lunga persistenza, si risolvono improvvisamente. Il decorso della malattia, sia nei casi che si risolvono che in quelli mortali, è nella maggioranza dei casi di 7/8 giorni; più raramente persiste per mesi. La mortalità può essere calcolata del 10-20%. Dei guariti ca. il 30% presenta postumi: disturbi psichici, convulsioni, più raramente sintomi a focolaio.

La diagnosi dell'e. perivenosa è in gran parte basata sulla constatazione di una malattia esantematica di sfondo, o sulla notizia di una recente vaccinazione. Tutti gli altri dati non hanno un valore assoluto. Il liquido cefalorachidiano presenta le solite alterazioni infiammatorie delle altre e.: solo in casi rarissimi è normale. Il tracciato elettroencefalografico (delta polimorfo molto lento con sovrapposizioni di onde rapide, talvolta anche di onde lente monomorfe) non è tale da contraddistinguere sicuramente l'e. perivenosa da altre e. Il dato elettroencefalografico interessante è piuttosto quello di una precedenza delle alterazioni rispetto ai sintomi clinici e di una positività non infrequente anche in casi che non presentano segni neurologici e psichici evidenti. Esso può anche fornire, durante la malattia, indicazioni sul suo futuro andamento: una mancanza di miglioramento del reperto elettroencefalografico, dopo 10-15 giorni dall'inizio dell'e.,

deve essere considerata di prognosi cattiva: l'attenuazione progressiva delle alterazioni elettroencefalografiche, invece, depone per una prognosi buona anche se l'attenuazione dei disturbi è lenta.

La terapia più usata è l'associazione di antibiotici e di cortisone.

Encefalite emorragica

Al principio del nostro secolo, pressappoco all'epoca in cui venne introdotto in neurologia il concetto di porpora cerebrale di ordine circolatorio, anche l'idea che l'e. emorragica fosse l'e. più importante della patologia umana e fosse esclusivamente legata all'influenza, cadde. Oppenheim aveva già rilevato che essa può comparire in tante altre malattie infettive (morbillo, scarlattina, polmonite, erisipela, pertosse, parotite, eritema nodoso, meningite cerebrospinale, endocardite ulcerosa, otite purulenta). Oppenheim si proponeva poi il problema di un'e. emorragica sostenuta da un germe specifico, direttamente agente sull'encefalo, idea che ha trovato recentemente altri sostenitori.

Rimane ancora aperto il problema dei rapporti tra processi infiammatori e processi circolatori dell'encefalo che fu lungamente discusso all'epoca della revisione del concetto di e. (1920-1930). Spatz accettò pienamente il principio che la porpora emorragica appartiene ai processi puramente circolatori. Rilevò che essa è molto frequente nei traumi, nelle malattie del sangue o nelle intossicazioni, ma riconobbe anche che essa può comparire nelle infezioni, talvolta isolata, talvolta associata a vera infiammazione. Anche in questo secondo caso la porpora emorragica dovrebbe considerarsi, secondo Spatz, al di fuori della vera infiammazione, come un fatto aggiuntivo. Da questa considerazione sembra logico trarre la conclusione che il carattere di un'e. non può essere definito solo in base all'aggiunta di fatti circolatori. Ad una conclusione consimile giunse Fr. Lhermitte: quasi tutte le e., quando si presentano in forma violenta e grave, tendono ad assumere carattere emorragico. Secondo Fr. Lhermitte è anche difficile separare anatomopatologicamente la cosiddetta e. infiammatoria dalle sindromi emodinamiche (sindrome maligna di T. Ladet, neurotossicosi, etc.; v. sotto: *pseudoencefaliti*).

Ma negli scritti di altri AA. (Baker, 1935; Hurst, 1944; etc.) la concezione della e. emorragica di origine in-

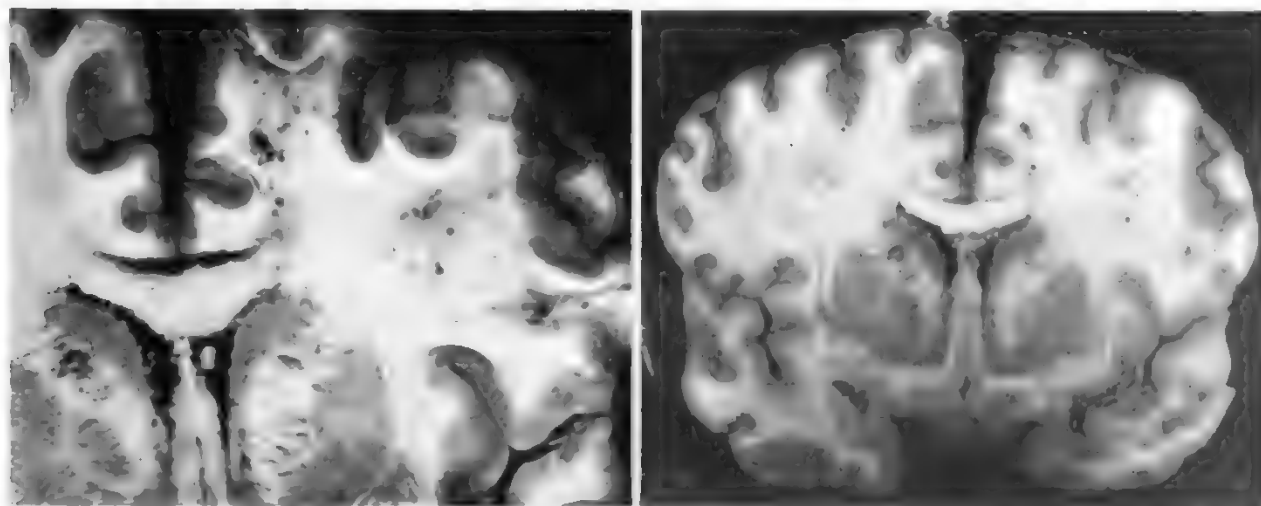


Fig. 5. Tipico aspetto dei focolai della leucoencefalite emorragica. (Osservazione Bini e Marchiafava).

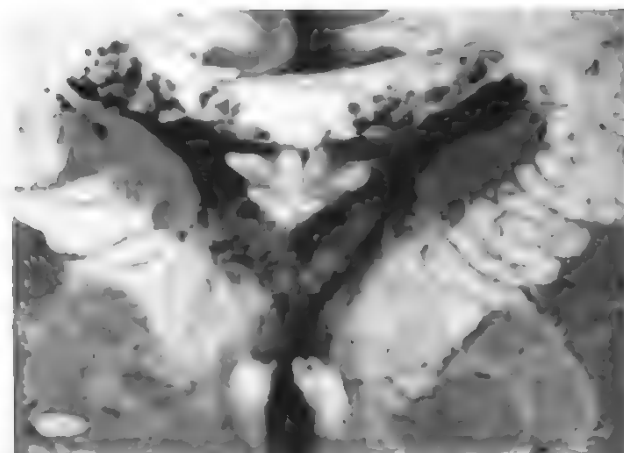


Fig. 6. Aspetto di porpora cerebrale in una leucoencefalite parainfettiva. (Osservazione Bini).

fettiva, intesa come un'unità nosografica propria, fu ripresa con criteri di più stretta delimitazione: la vera *e. emorragica* è quella che colpisce la sostanza bianca come un processo in cui l'infiammazione del tessuto nervoso è primitiva. Oppenheim aveva invece ammesso che esiste una forma di *e. emorragica* che colpisce esclusivamente la sostanza grigia. Entrambe le possibilità sembrano oggi doversi ammettere.

Il concetto di *e. emorragica*, quale fu ripreso da Baker e da Hurst, ha soprattutto base anatomopatologica, ma è evidente che essi pensavano anche ad un'unità etiopatogenetica, che in realtà non è mai stata dimostrata. Qualche A. (Baker; Margulis, Soloviev e Shubladze) afferma di aver ottenuto, in casi di leucoencefalite emorragica, l'isolamento di un virus specifico; ma il reperto non ebbe conferma.

La malattia descritta da Baker e da Hurst predilige l'età media e spesso colpisce individui robusti. La sintomatologia più frequente corrisponde all'*e. acuta* degli emisferi cerebrali: clinicamente si presentano disturbi psichici, che vanno dalla lieve confusione al coma, accessi convulsivi frequenti, quadri di ipertonia generalizzata e di decerebrazione, mioclonie, papilla da stasi, segni di meningite e d'ipertensione endocranica molto evidenti.

L'inizio dell'*e. emorragica* è sempre brusco e brutale e potrebbe persino far pensare ad una forma prettamente circolatoria se non esistesse sempre febbre elevata. Il decorso della malattia è di qualche giorno e di solito si chiude con la morte. Oppenheim invece parlava di forme di *e. emorragica* che guariscono completamente: ma probabilmente egli includeva nella *e. emorragica* anche semplici forme di porpora circolatoria.

Il reperto anatomopatologico dell'*e. emorragica* è molto complicato: si intrecciano in essa emorragie, stati edematosi sempre molto evidenti, infiltrati delle pareti vasali da parte di cellule mononucleari e polinucleari, zone di demielinizzazione perivasale, accumuli microgliali. Hurst escludeva nei suoi casi occlusioni vasali. Al contrario van Bogaert e Fr. Lhermitte le ammisero in casi consimili e considerarono la leucoencefalite emorragica come una malattia caratterizzata di consueto da gravi lesioni necrotiche delle pareti vasali accompagnate da trombosi.

Encefalite sclerosante subacuta di van Bogaert, encefalite da inclusioni, leucoencefaliti subacute, panencefaliti subacute
Un primo accenno a queste forme di *e.* si trova nella descrizione di lesioni anatomiche dell'encefalo caratteriz-

zate da enorme quantità di inclusioni nelle cellule nervose e nelle cellule gliali oltre che da presenza di zone di necrosi degli elementi nervosi. Dawson, nel 1933, in base a questo reperto, avanzò la tesi di una forma virale molto vicina all'*e. letargica*: tesi che apparve subito strana data l'enorme differenza dei reperti anatomici delle due malattie, ma che venne sostenuta da Dawson in base all'ipotesi che le infezioni potessero dar luogo, per condizioni contingenti, a reperti molto differenti di volta in volta. Il quadro dell'*e.* di Dawson servì per qualche tempo a riunire nosograficamente casi di *e. sporadica* di oscura origine, alcuni dei quali a decorso cronico, altri a decorso acuto (cosiddetta *e. da inclusioni*). Ma ben presto la concezione così formulata si dimostrò poco convincente.

Nel 1939 comparvero, pressoché contemporaneamente negli studi delle *e. a decorso prolungato*, due lavori importanti: uno di Pette e Döring, che isolarono una forma subacuta di panencefalite entro un gruppo di casi presentatisi in Germania; van Bogaert, nello stesso anno, illustrò con Debuscher il caso di un bambino di 7 anni con una malattia che poteva far pensare clinicamente ad un tumore cerebrale e che invece anatomicamente si rivelò una tipica malattia infiammatoria dell'encefalo. La descrizione di questo caso fu l'inizio di una serie di altre ricerche compiute dallo stesso A.: esse portarono alla definizione di una nuova malattia, che fu chiamata da van Bogaert stesso in un primo tempo *leucoencefalite*, in un secondo tempo *panencefalite*. Prendendo alla lettera le descrizioni delle *e.* di Dawson, di Pette e Döring, di van Bogaert, si può avere l'impressione che i casi fossero di carattere molto diverso. Ma in seguito van Bogaert propose una tesi unicista, che è ancora largamente seguita. La grande quantità di corpi d'inclusione che era stata osservata da Dawson non basta a giustificare la separazione di un'*e. speciale*: anche in casi di leucoencefalite van Bogaert, mediante un'attenta osservazione, riuscì a scoprire gli stessi corpi inclusi. L'estensione delle lesioni alla sostanza grigia, che era stata osservata nelle *e.* di Pette e Döring, non giustifica a sua volta una separazione dalla forma descritta da van Bogaert, perché è accettabile l'ipotesi che la cosiddetta leucoencefalite in alcuni casi colpisca gravemente anche la sostanza grigia. S'imponesse così la tesi di un'unica forma di *e. subacuta sclerosante*, comprendente le forme sopradette. L'idea

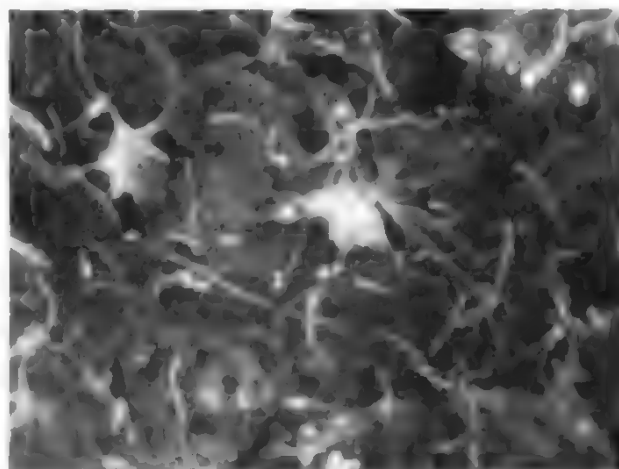


Fig. 7. E. sclerosante subacuta. Reazione di immunofluorescenza con siero positivo su sezione criostatica di materiale cerebrale autoptico. Sono evidenti due cellule immunofluorescenti positive. (Osservazione Rocchi).

di questa unità ebbe un'importante conferma quando Bouteille, nel 1967, osservando al microscopio elettronico preparati di cervello di ammalati di queste forme, notò la presenza di un virus simile a quello del morbillo e del cimurro, e quando Conolly dimostrò che nel sangue e nel liquor degli ammalati di e. di van Bogaert esiste un notevole aumento degli anticorpi contro il morbillo. A questi dati di laboratorio si aggiunse poi un dato clinico interessante. Questa e. può colpire individui di ogni età, ma ha una netta preferenza per i bambini dai 4 ai 12 anni; nella loro anamnesi risulta costantemente un precedente morbillo in una età di almeno 3 anni inferiore a quella in cui ammalò la maggior parte degli individui: di fronte a questo dato è nata l'ipotesi che la e. di van Bogaert dipenda da una infezione da morbillo intercorrente in una epoca in cui esiste ancora una speciale reattività per condizioni legate alla età. Nonostante questa possibile unificazione etiologica dei vari casi di panencefalite sclerosante subacuta, abbiamo preferito porre la malattia nei raggruppamenti anatomoclinici e non considerarla come una forma esclusiva data dal morbillo (o per lo meno da un mixovirus simile a quello del morbillo) perché questa interpretazione ha ancora dei punti incerti.

Il concetto di derivazione dell'e. sclerosante subacuta dal virus del morbillo può essere inteso in vario modo: 1) il virus del morbillo causa direttamente l'e. subacuta, assumendo l'infezione un carattere del tutto diverso da quello abituale (cioè dall'e. perivenosa) per un differente modo di reagire del soggetto infettato (teoria dell'infezione precoce di Burnet); 2) l'e. sclerosante subacuta insorge per azione di un altro virus già presente nelle cellule nervose allo stato saprofitico e trasformato poi in virus virulento dall'azione del virus del morbillo. L'ipotesi di due virus ha trovato fondamento in reperti di un papovavirus associato al virus del morbillo in cellule in coltura, infettate con sostanza nervosa di ammalati di panencefalite.

Katz e coll. nel 1970, con inoculazione in furetti di sostanza cerebrale prelevata da ammalato di e. sclerosante, ottennero lesioni infiammatorie dell'encefalo e riuscirono a riprodurre in serie una malattia simile ma non identica alla e. sclerosante dell'uomo; nelle stesse ricerche fu osservato anche aumento degli anticorpi per il virus del morbillo.

Ma soprattutto la presenza del virus del morbillo nel cervello, documentato mediante la microscopia elettronica, mediante la dimostrazione dell'antigene morbillioso con la tecnica dell'immunofluorescenza, e mediante la propagazione del virus stesso da biopsia cerebrale, depone per l'etiologia morbilliosa di tale e.

Alcuni AA. però, pur accettando la tesi di un rapporto tra virus del morbillo e virus della panencefalite sclerosante, ritengono doversi attribuire questa malattia non al comune virus della malattia esantematica così chiamata ma ad un mixovirus o ad un paramixovirus affine. Tra i virus più affini al virus del morbillo e addirittura confondibile con questo nelle ricerche col microscopio elettronico vi è il virus del cimurro. Vediamo così come questa e. cronica degli animali, studiata sin dal secolo scorso dai veterinari ma trascurata dai medici (tranne qualche studioso: Cerletti ne aveva intuito l'importanza sin dal principio del nostro secolo), ritorna a reinserirsi come argomento importante in uno dei principali capitoli della neurologia umana.

La sintomatologia clinica dell'e. di van Bogaert presenta sempre una componente grave a carico della psiche: dissoluzione progressiva delle facoltà intellettuali, gravissimi disturbi della persona con comportamenti strani,

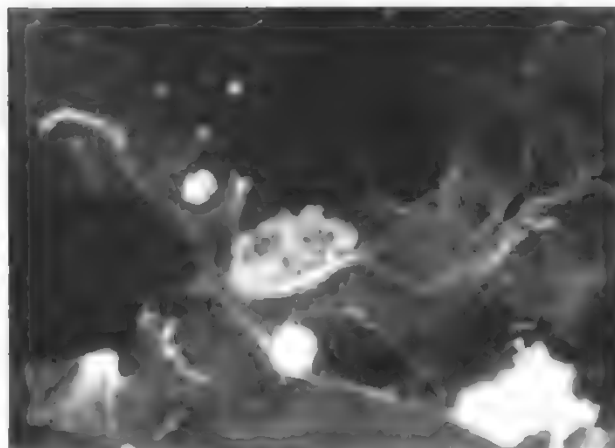


Fig. 8. E. sclerosante subacuta. Paziente di anni 22; morbillo contratto a 2 anni di età. Titoli di anticorpi neutralizzanti antimorbillo: nel siero 1:1560, nel liquor 1:640. Sezione criostatica di materiale cerebrale autoptico che presenta singole cellule nervose contenenti antigene morbillioso. Reazione di immunofluorescenza indiretta eseguita con il siero del paziente stesso. Fotografia eseguita con illuminazione ultravioletta incidente (Leitz Fluopak), obiettivo a immersione 100x. (Osservazione Rocchi e De Felici).

note di afasia, di aprassia, di agnosia; si aggiungono pressoché costantemente crisi epilettiche, ipercinesie; anche la via piramidale è quasi sempre compromessa; in alcuni casi si ha addirittura una sindrome da ipertonìa tipo decorticazione. Le ipercinesie sono importantissime per il riconoscimento della malattia perché caratterizzate da aspetti che difficilmente si trovano nelle altre e.: a) crisi jacksoniane frequentissime; b) scosse toniche che impri-

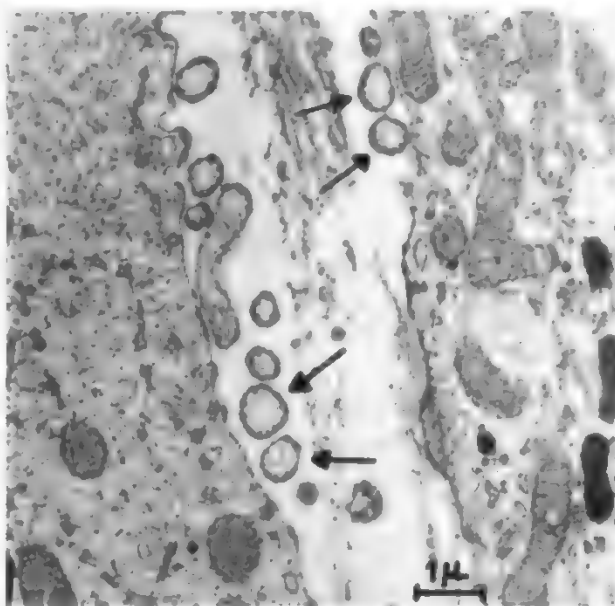


Fig. 9. Virus morbillioso gemmato dalla superficie cellulare e libero nello spazio extracellulare, osservato al microscopio elettronico. La maggior parte delle particelle virali appaiono vuote. Coltura cellulare continua di rene di scimmia, linea CV1, infettata con virus isolato da materiale biotico ottenuto da un caso di e. sclerosante subacuta: paziente di anni 6, morbillo contratto nel primo anno di vita; titoli di anticorpi neutralizzanti per virus morbillioso: nel siero > 1:1280, nel liquor > 1:640. (Osservazione Rocchi e De Felici).

mono posizioni abnormi per breve tempo, localizzate a volte in un singolo segmento, altre volte in larghe parti del corpo; c) mioclonie a ritmo regolare, periorbitali, facciali, addominali; d) automatismi più complessi apparentemente finalistici.

L'e. di van Bogaert ha di regola un'evoluzione continuamente peggiorativa se pure con fugaci e illusori miglioramenti. In essa si distinguono tre fasi: 1) inizio con semplice disintegrazione psichica; 2) comparsa di ipercinesie varie; 3) comparsa di ipertonìa.

L'e. sclerosante subacuta di van Bogaert manca di una evidente malattia di sfondo, si svolge con temperatura normale o subfebbrile, non presenta sofferenze evidenti in altre parti del corpo. Dopo qualche mese di malattia si presenta un dimagrimento impressionante, che va considerato come conseguenza dell'e. stessa e non come manifestazione diretta di un'infezione. La panencefalite sclerosante dura alcuni mesi ed è di solito mortale.

La diagnosi della malattia non è, nei casi tipici, diffi-

cile: viene suggerita dalle manifestazioni cliniche più caratteristiche e dalla cronicità. La validità della diagnosi viene spesso rafforzata dalla comparsa, all'EEG, di tipiche onde lente periodiche. Il liquido cefalorachidiano presenta di solito scarse modificazioni.

In Italia la malattia è tutt'altro che rara, come dimostrano le numerose pubblicazioni ad essa dedicate (cfr. ad es. Bini).

Dal punto di vista anatomopatologico la panencefalite sclerosante subacuta appare come una tipica malattia infiammatoria del tessuto nervoso; rileviamo in essa proliferazione microgliale e astrogliale, presenza di linfociti e di plasmacellule nella parete vasale. Il termine «sclerosante» si riferisce alla proliferazione gliofibrillare, mentre una reazione da parte del tessuto connettivo manca o è scarsa, come è scarso l'aumento della durezza, che invece troviamo in forma molto manifesta nella sclerosi lobare e nella cosiddetta e. di Schilder. Il processo infiammatorio predilige la parte posteriore degli emisferi cerebrali: di qui si spinge senza discontinuità ai lobi vicini. Il corpo striato è quasi sempre colpito in modo grave.

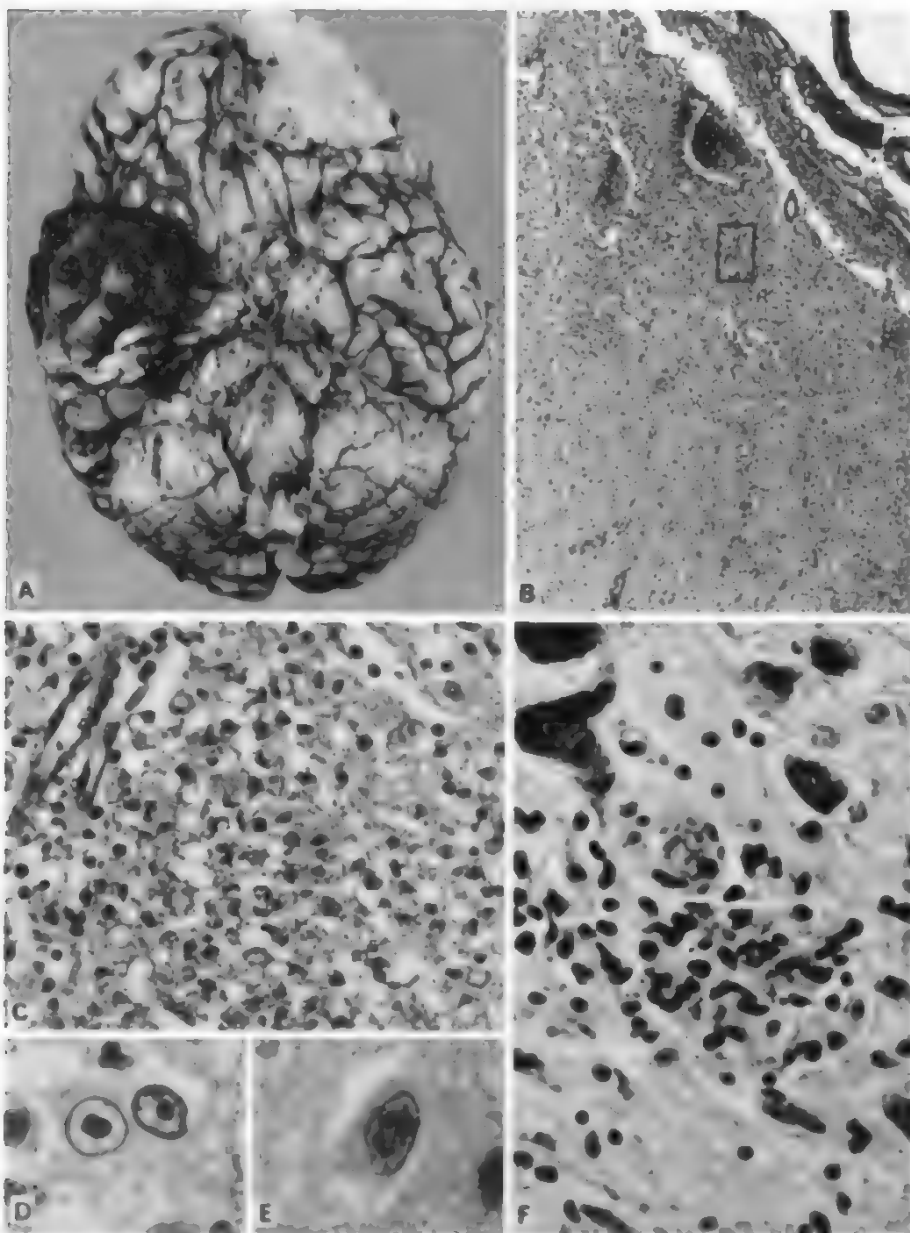


Fig. 10. Encefaliti da *Herpes simplex*. A-E) Sono casi in cui è stato possibile l'isolamento del virus nei tessuti cerebrali. B-F) Colorazione ematossilina-eosina. A) Aspetto macroscopico del cervello: caratteristica ed estesa area di necrosi emorragica similinfartuale del lobo temporale. Si noti la distribuzione monolaterale. Il caso era stato inquadrato clinicamente come una neoplasia cerebrale. Dopo 24 giorni di malattia. B) Giro dell'ippocampo: necrosi marcata della corteccia specialmente in zona subpiale. Sostituzione cellulare ad opera di macrofagi e di qualche cellula mononucleata e linfociti. Epoca di malattia sconosciuta. $39\times$. C) Particolare dell'area segnata in B con un rettangolo: gran numero di macrofagi ripieni di lipidi. $234\times$. D) Giro dentato: due neuroni contenenti corpi di inclusione intranucleari eosinofili tipo A. Nel nucleo a sinistra: il corpo di inclusione è unito alla membrana nucleare da sottili linee raggiate come si nota di frequente nelle e. da *H. simplex*. Il nucleo di destra contiene corpi di inclusione eosinofili con aspetto granulare. $671\times$. E) Un neurone con una inclusione intranucleare di aspetto irregolare, granulare, lobato. Dopo due mesi e mezzo di malattia. $264\times$. F) E. acuta con corpi di inclusione, con rammollimento, essenzialmente monolaterale, del lobo temporale e delle strutture adiacenti. In questo caso non si era ottenuto l'isolamento dell'agente virale. Tredicesima giornata di malattia. *Substantia nigra*: le frecce indicano noduli gliali con fagocitosi di melanina proveniente da neuroni pigmentati distrutti. $390\times$. (Da K. C. Nieberg e J. M. Blumberg, «Viral Encephalitis», in J. Minckler, «Pathology of the Nervous System», vol. III, 1972, p. 2303; per gentile concessione della McGraw-Hill Book Company, New York).

Encefalite necrotica temporobasale

Alla sua definizione concorsero dapprima osservazioni di e. erpetiche a speciale carattere anatomico (Filipert, 1923; De Morsier, 1938; Smith, Lennette e Reames, 1941; etc.), quindi la descrizione di alcune e. di origine oscura in cui predominava una componente necrotica particolare (e. polioclasica di Greenfield, 1950). Altre notizie saranno date a proposito della e. da erpete comune (*Herpes simplex*) (v. col. 1706).

Oggi il rapporto tra e. necrotica ed e. erpetica appare strettissimo: 1) in un gruppo di casi di e. necrotica è evidente, come malattia di sfondo, l'erpete comune in manifestazioni più o meno banali; 2) in altri casi questa evidenza non c'è, ma appare ugualmente provata l'esistenza d'infezione erpetica, sulla base di ricerche virologiche e immunologiche; 3) in un gruppo veramente piccolo di casi, secondo alcuni AA. addirittura trascurabile, entrano in scena altre infezioni (si ricorda un caso di e. necrotica in rapporto con infezione da virus della coriomeningite, descritto da Stammler, Scheid e Jocheim; Heatfield descrisse un caso della stessa malattia dato da virus coxsackie; Tommasi, Garde e Bonaumur descrissero infine un caso di e. necrotica in corso di malattia uveo-auricolocutanea).

Data questa situazione è comprensibile che alcuni studiosi abbiano separato il concetto di e. necrotica « polioclasica » dal concetto di e. erpetica, mentre altri li abbiano identificati.

Dal punto di vista clinico il quadro dell'e. necrotica acuta temporobasale può confondersi con quello dell'e. emorragica diffusa degli emisferi: febbre alta con segni di sofferenza somatica generale molto grave, con rapida comparsa di un quadro di confusione mentale e quindi di coma, con accessi epilettici, sintomi piramidali. Prima che il coma intervenga non è infrequente che si delineino, in rapporto con la localizzazione delle lesioni, altri sintomi: afasia, agnosia, allucinazioni olfattive, gustative, uditive. Le allucinazioni possono comparire isolatamente oppure far parte dell'accesso convulsivo. La via piramidale è di solito colpita in modo netto solo da un lato del corpo, per la netta prevalenza delle lesioni in uno dei due emisferi.

Il decorso dell'e. temporobasale è altamente mortale (30% dei casi, secondo Sorice e Castagnari). Così pure molto alta è la percentuale degli ammalati che presentano, dopo la malattia, postumi neurologici evidenti: epilessia, disturbi psichici, compromissione della via piramidale.

Il quadro neurologico dell'e. necrotica temporobasale non offre talora alla diagnosi del singolo caso elementi decisivi: la stessa sindrome si può osservare nell'e. emorragica, nell'e. perivenosa, nell'ascesso cerebrale, nell'ematoma subdurale. La probabilità che si tratti della forma necrotica aumenta notevolmente se si riesce a dimostrare, in un determinato caso, l'esistenza dell'infezione erpetica.

Dati diagnostici importanti può fornire, per la stessa diagnosi, l'esame elettroencefalografico: in un certo numero di casi si notano complessi focali periodici abbastanza caratteristici (essi però durano breve tempo rispetto all'andamento complessivo della malattia). Radermecker aveva indicato come reperto specifico dell'e. necrosante un appiattimento del tracciato nelle regioni colpite dal processo necrotico; non si tratta però di un dato costante.

Infine ricordiamo, come mezzo diagnostico spesso decisivo, la biopsia cerebrale: essa permette sia un giudizio istopatologico sia tentativi di riproduzione della malattia negli animali.

Anatomopatologicamente l'e. necrotica temporobasale è una meningoencefalite con infiltrazioni molto intense delle meningi; dalle meningi le lesioni si estendono agli strati superficiali e quindi più profondamente alla parte della sostanza bianca più contigua alla corteccia. Il fatto che dà il nome alla malattia è la necrosi soprattutto evidente nella sostanza grigia sotto forma di scomparsa delle cellule nervose e di trasformazione, a piccole zone, di tutto il tessuto nervoso in sostanza vitrea amorfa. Sempre presenti sono i fatti infiammatori tipo infiltrazione linfocitaria e plasmocitaria: importante, dal punto di vista diagnostico, anche la presenza di veri manicotti pluristratificati di cellule mononucleari che accompagnano i piccoli vasi per lunghissimi tratti. Non infrequentemente si osservano emorragie. Tutte queste lesioni sono sempre ampie e bilaterali ma con netta tendenza a prevalere da un lato; pur potendo ritrovarsi in varie parti dell'encefalo, esse prediligono nettamente alcune regioni come la corteccia temporale, la corteccia frontorbitaria, l'area insulare, il giro del cingolo, il lobo limbico (Brihaye).

TIPI E RAGGRUPPAMENTI DI ENCEFALITI SECONDO CRITERI CLINICI E LIQUORALI, ANATOMOPATOLOGICI, ETIOLOGICI E SECONDO LA MALATTIA DI SFONDO

Raggruppamento secondo criteri clinici e liquorali

Encefalite psicotica iperazotemica

Sotto questo nome è stata descritta un'e. a sintomatologia prevalentemente psichica, in cui si presenta anche una grave iperazotemia. Nel 1933 Marchand, Toulouse e Courtois, riferendosi a casi caratterizzati da questa associazione, affermarono che l'iperazotemia è un sintomo collaterale ai disturbi psichici, determinato cioè dalle lesioni nervose. La tesi di Marchand e coll. fu giudicata infondata da altri studiosi (Lemierre, Delay e Tardieu; Bini).

Un'altra obiezione che si può fare alla concezione dell'e. psicotica iperazotemica è che le presunte alterazioni infiammatorie, ammesse dagli AA., risultano minime e discutibili (Monaci; Chiaramonte; De Giacomo). La ricordiamo quindi in modo tuttora problematico.

La sintomatologia più frequente dell'e. psicotica iperazotemica è quella della confusione mentale con eccitamento pseudo-maniacale e insonnia. I segni neurologici sono di solito assenti o molto modesti (esagerazione dei riflessi profondi). La febbre pressoché costante è spesso seguita da un'ipertermia di origine neurogena. L'inizio della malattia è brusco come avviene nell'e. emorragica: da questa la forma iperazotemica si distingue per l'assenza di segni a focolaio, oltre che per il fatto dell'iperazotemia. La morte avviene generalmente dopo qualche giorno, al massimo dopo 2 settimane. In alcuni casi passa a guarigione, lasciando però postumi abbastanza gravi di tipo psicotico.

All'esame istologico prevalgono lesioni circolatorie ed emorragiche: la componente veramente infiammatoria è sempre modesta, secondo alcuni AA. addirittura insignificante.

Come cura della forma iperazotemica fu proposto da Delay l'elettroshock; Michon e coll. hanno invece suggerito un trattamento basato su: idratazione, apporto di potassio, ibernazione, somministrazione di spironolattone e impiego di rene artificiale.

Encefalite pseudotumorale

Non raramente l'e. si presenta clinicamente con segni di aumento della pressione endocranica, rigidità nucale, vomito, polso raro, papilla da stasi, convulsioni. L'aumento della pressione può provenire da edema, da emorragie, da semplice iperemia vasale del cervello. Si può dire che tutte le e. portino, quando sono gravi, a questo quadro e quindi la distinzione tra e. pseudotumorale ed e. comune ha valore relativo. Segni d'ipertensione endocranica (cefalea, vomito, papilla da stasi, etc.) possono comparire anche in e. granulomatose a lento decorso. Con una certa frequenza si presentano, nell'e. pseudotumorale, manifestazioni ipercinetiche e quelle convulsive atipiche (Wimmer; Dereux), accessi tetaniformi, accessi mioclonici, epi-

lessia di Kojewnikoff. La loro presenza non giustifica però l'esclusione di un tumore o di un ascesso. Per ciò che riguarda l'esito della e. pseudotumorale, è da tener presente che l'ipertensione endocranica rappresenta sempre, nel decorso di una malattia dell'encefalo, un grave pericolo di morte (Jekeir; Ott e Buffat).

Meningoencefalite linfocitaria benigna

È strettamente affine alla meningite linfocitaria benigna: non vi sono limiti netti tra le due malattie. L'esame del liquor deve mettere in evidenza, perché la diagnosi sia valida, un'intensa linfocitosi; l'esito deve essere favorevole. L'etiologia è svariata e si può dire che tutte le malattie febbrili più comuni la possono dare. I virus che la danno con maggiore frequenza sono il virus della parotite, il virus della poliomielite, il virus ECHO, il virus di Armstrong: quest'ultimo è detto anche virus della coriomeningite perché determina sia in animali, sia nell'uomo, una malattia infiammatoria dei plessi corioidei e delle meningi: va peraltro notato che il numero delle meningoencefaliti linfocitarie imputabile al virus di Armstrong è relativamente piccolo (10-20%).

La meningoencefalite linfocitaria benigna determina in più, rispetto alla meningite linfocitaria, sopore o eccitamento psichico, paresi dei nervi cranici, lesioni piramidali, convulsioni. Come la meningite linfocitaria essa colpisce di preferenza i bambini e i ragazzi. Il decorso è altrettanto favorevole della meningite linfocitaria (abituale guarigione in 7-20 giorni) (Castella dal Pino).

La diagnosi si basa sulle alterazioni del liquor, sui segni meningei. L'esame elettroencefalografico (Ruf) è particolarmente interessante perché dimostra che, in un numero notevole di casi attribuiti a semplice meningite linfocitaria, vi è presenza di segni di sofferenza a focolaio (onde theta; onde lente; focolai epilettici).

Rimane insoluto il problema dei rapporti tra meningoencefalite linfocitaria benigna e altre e., come le e. perivenose, la panencefalite nodulare, l'e. da poliomielite. Tutte queste e., quando decorrono in forma lieve, si confondono con la meningoencefalite linfocitaria.

Meningoencefalite linfocitaria maligna

Differisce dalla forma benigna per il decorso aggravantesi sino alla morte. È stata osservata in varie forme morbose: malattie esantematiche (van Bogaert), erpete zoster (Dureux e Schmidt), influenza e pertosse (Osetowska).

La sintomatologia clinica ricopia quella della forma benigna, con in più una particolare gravità. Questa si va accentuando, fino a diventare rapidamente mortale: in un caso di Osetowska la morte avvenne in mezza giornata.

La diagnosi è nella maggioranza dei casi difficilissima per la possibilità che altre malattie, e soprattutto l'e. emorragica e l'e. temporobasale, siano altrettanto rapidamente mortali. Mancano però nella meningoencefalite linfocitaria maligna segni pseudotumorali. L'esame elettroencefalografico mette in evidenza, come nella forma benigna, alterazioni generali diffuse e alterazioni a focolaio.

Dureux e Schmidt considerarono come frequente la meningoencefalite mortale nello zoster: essa colpisce, in questa infezione, soprattutto il tronco encefalico determinando infiltrazione linfocitaria in focolai perivascolari, discreta proliferazione microgliale con lesioni demielinizzanti.

Encefalite mialgica

L'associazione dell'e. a mialgie venne descritta nel 1770 dal medico danese Hannaeus, ma cominciò a ridestare interesse scientifico dopo un lavoro di Sylvest (1930) che

descrisse delle epidemie della malattia nell'isola di Bornholm in Svezia. Furono poi descritti molti casi clinicamente consimili in Germania, in Inghilterra, negli Stati Uniti, in Africa, in Australia, mentre in Italia si sono avute solo rare piccole epidemie.

I casi vennero raccolti sotto vari titoli: «malattia di Bornholm», «malattia di Akureyri», «falsa polmonite», «neuromiastenia epidemica», «morso del diavolo». Gsell, nel 1958, riunì le forme diversamente denominate sotto il titolo «e. mialgica epidemica, malattia affine alla poliomielite». Egli considerò la forma morbosa più come una sindrome che come una vera malattia; infatti ammise che essa possa comparire nel corso di svariate infezioni: parotite epidemica, leptospirosi, mononucleosi infettiva, encefalomielite stagionale delle pecore (*loup-ill*), encefalomielite primaverile-estiva, coxsackiosi, infezione da virus ECHO. Altri AA. staccarono come forma a sé la malattia di Bornholm perché determinata sicuramente da virus coxsackie (v. COXSACKIOSI).

La sintomatologia neurologica consiste in cefalea, irritabilità, melancolia, ma soprattutto esauribilità mentale ed esauribilità muscolare; possono anche comparire paralisi dei nervi cranici, mancanza dei riflessi profondi, screzi funzionali della via piramidale, oltre a disordini neurovegetativi, soprattutto crisi di sudorazione. La mancanza dei riflessi profondi e la paralisi dei nervi cranici spiegano la somiglianza con la poliomielite. Si aggiungono dolori alla base del torace che simulano le malattie polmonari. Il reperto del liquido cefalorachidiano è negativo. Vi è sempre febbre. L'inizio della malattia è brusco: dopo 5 o 6 giorni tutto scompare; a volte può aversi ripresa della malattia a distanza notevole di tempo.

Encefaliti perinatali da infezione endouterina e dei primi giorni di vita extrauterina

Un aspetto importante delle e. è quello del loro rapporto con l'età. Le e. colpiscono con una certa frequenza l'uomo anche nella vita endouterina e con netta predilezione l'età neonatale, l'infanzia, la fanciullezza. Spetta a Virchow il merito di aver per primo richiamato l'attenzione sulla importanza delle e. come conseguenza di infezioni avvenute in utero o subito dopo la nascita. Tuttavia Virchow, nel descrivere una «e. interstiziale dei neonati», come forma largamente diffusa nei feti nati morti e nei neonati, cadde nell'errore di confondere modificazioni del tessuto nervoso dovute a disturbi della mielinogenesi con veri processi infiammatori (Wohlwill; Berlucchi).

Le e., i cui segni sono osservati al momento della nascita o subito dopo, vengono raggruppate sotto il nome di e. perinatali nel senso che esse sono sempre legate ad una speciale morbilità del sistema nervoso propria delle primissime fasi di sviluppo dell'essere umano.

Tra le e. perinatali distinguiamo: 1) e. che s'iniziano e si svolgono nella vita endouterina e che al momento della nascita sono guarite: in esse osserviamo la comparsa di disturbi psichici e neurologici da considerare come postumi di un'e. superata; possono aggiungersi gravissime malformazioni, se l'infezione è avvenuta a pochi mesi dalla data del concepimento, come spesso accade nel caso della rosolia; 2) e. che si iniziano e si svolgono nella vita endouterina, ma poi continuano dopo la nascita; non è raro che queste forme subiscano al momento della nascita un grave peggioramento, che fa pensare ad un'insorgenza postnatale; 3) e. da infezione postnatale.

Le malattie che più di frequente provocano le e. perinatali sono la sifilide, la toxoplasmosi, il virus citomegalico, la listeriosi.

Raggruppamento secondo criteri anatomopatologici

Oltre alla polioencefalite, alla panencefalite nodulare, all'e. emorragica, all'e. perivenosa che abbiamo descritte come forme fondamentali di e., ricordiamo in questa sede, come tipi anatomopatologici senza precisa relazione etiologica, l'e. sierosa, l'encefalomielite disseminata acuta, le e. iperplastiche e granulomatoze, le e. metastatiche, le e. spurie.

Encefalite sierosa

Per e. sierosa intendiamo non un edema puramente circolatorio ma un edema che s'inserisce nell'infiammazione come un momento importante per l'evoluzione delle lesioni e anche per la spiegazione della sintomatologia clinica (Rössle, 1934; Jacob, 1948; Krücke, 1952). L'e. sierosa non è una malattia che sia ben delimitata da altre forme di e.: l'edema può comparire in e. altrimenti classificabili. Non è neppure facile dare un elenco delle e. in cui esso compare: risulta che è particolarmente frequente nell'e. da scarlattina (Jacob), nelle e. da otite (Kennedy); la sua presenza si deve ritenere possibile anche nelle altre forme.

La sintomatologia clinica delle forme sierose rientra nelle e. pseudotumorali. Anatomopatologicamente l'edema del tessuto nervoso si riconosce dagli stessi caratteri di quello degli altri tessuti.

Encefalomielite disseminata acuta

L'encefalomielite disseminata acuta, malattia molto rara, di cui aveva già parlato Westphal nel 1872, costituisce ancora oggi una delle e. che dà luogo ad estese controversie non essendo ben certa la sua autonomia.

Per alcuni AA. (Pette; Rigotti), essa è così intimamente affine alla sclerosi a placche acuta da non potersi distinguere da questa; secondo altri (Fr. Lhermitte) è da considerare una figura eterogenea in cui entrano anche casi di e. virale e di e. perivenosa; e cioè una semplice associazione di lesioni midollari con lesioni encefaliche che non si differenziano come carattere delle lesioni da altri tipi di e.; in tal senso l'encefalomielite disseminata acuta viene ad acquistare una notevole estensione, ma in essa vengono a rientrare anche malattie abbastanza comuni del nevrasse, di solito catalogate con altro nome, come la poliomielite, l'e. da virus arbo, da virus coxsackie, da malattie esantematiche e da vaccinazione. Ma il problema da risolvere è proprio questo: se esista o no un'e. disseminata acuta differente sia dalla sclerosi a placche, sia dalle altre e. Clinicamente una tale distinzione è difficile a porsi: i sintomi sono quelli della sclerosi. Anche il criterio dell'esistenza o non esistenza di una malattia di sfondo non è decisivo, perché si ammette che l'encefalomielite disseminata acuta possa insorgere dopo malattie infettive banali, o possa anche insorgere primitivamente. Dal punto di vista anatomopatologico si presentano lesioni a grossi focolai a carico dell'asse cerebrospinale, specialmente della sostanza periventricolare, cioè con una distribuzione molto simile a quella della sclerosi a placche: ma i focolai non hanno margini così netti come nella sclerosi, la metamorfosi delle cellule astrocitarie è meno pronunciata, i cilindri sono meno conservati e, sempre a differenza della sclerosi a placche, compare degenerazione secondaria (Anton e Wohlviill; Creutzfeldt). Dall'e. perivenosa l'encefalomielite disseminata acuta si contraddistingue per la distribuzione delle lesioni a macchie e non a festoni.

Encefaliti iperplastiche, encefaliti granulomatoze

Il concetto di e. iperplastica, introdotto in neurologia da Hayem, può essere ammesso in anatomia patologica, come una reazione del tessuto connettivo e della glia al fatto infiammatorio.

Una produzione di connettivo di particolare intensità si osserva nelle cosiddette infiammazioni specifiche o granulomatoze, alcune delle quali si ritrovano con una certa frequenza anche nell'encefalo (tubercolosi, sifilide, actinomicosi, toxoplasmosi, micosi, erpete zoster). Anche la sarcoidosi, la cui origine non è nota, rientra nelle granulomatoze.

Encefaliti metastatiche

Il concetto di e. metastatica è originariamente di ordine etiopatogenetico (penetrazione di germi nell'encefalo

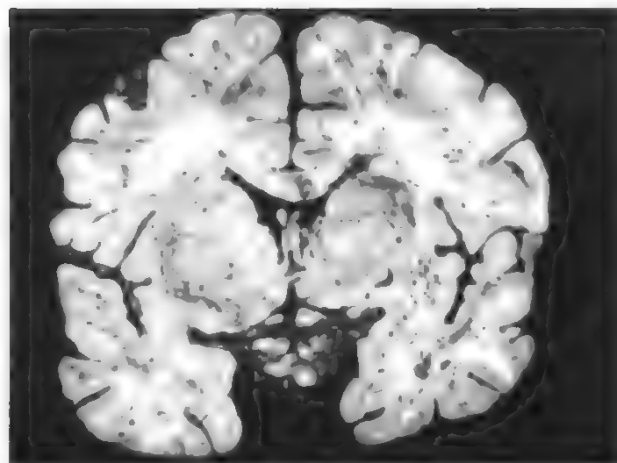


Fig. 11. Encefalomielite disseminata. Focolai nel corpo calloso, nel centro ovale dei lobi frontali e temporali. (Osservazione Bini).

per via ematica). Ma esso può essere definito anche anatomopatologicamente per certe caratteristiche assunte dalla distribuzione e dalla natura stessa dei focolai. Specialmente interessanti sono i quadri di infiammazione del tessuto nervoso, senza occlusione embolica dei vasi, descritti da Spatz: 1) lesioni di alcuni centimetri di ampiezza, sempre multiple, poste intorno alle arterie e diffuse specialmente agli emisferi cerebrali e al rombencefalo in corrispondenza delle olive; microscopicamente si osserva proliferazione gliale commista a numerosi globuli bianchi; 2) focolai numerosissimi e microscopici sparsi un po' ovunque, caratterizzati istologicamente da proliferazioni gliali e da accumuli di globuli bianchi. Le e. metastatiche si riscontrano specialmente in infezioni da stafilococchi e streptococchi, con localizzazione primitiva nel cuore, o nelle setticemie. Tutte le parti dell'encefalo possono essere colpite, ma la sostanza grigia è più colpita della bianca.

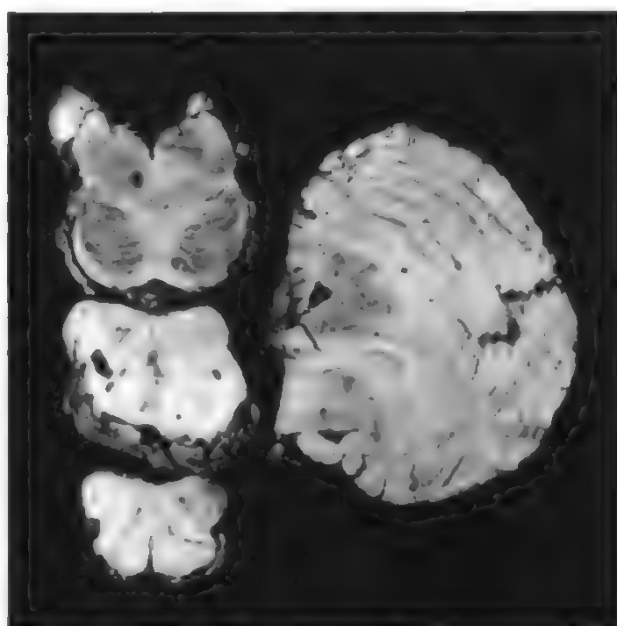


Fig. 12. Encefalomielite disseminata. Focolai nel cervelletto, nel ponte e nel bulbo. (Osservazione Bini).

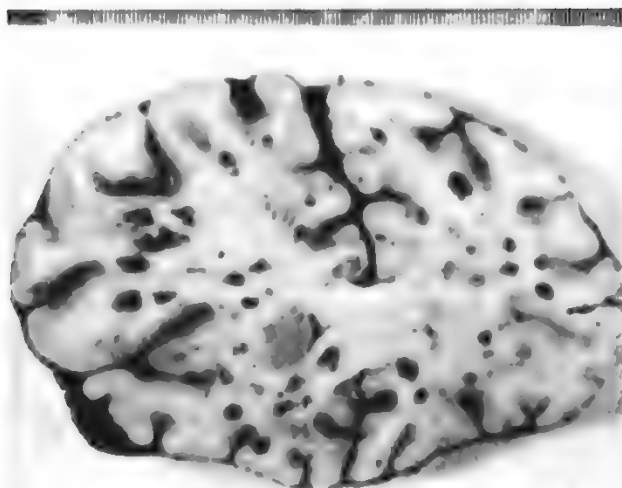


Fig. 13. Aspetto macroscopico delle e. metastatiche o emboliche. Foci nodulari multipli, per lo più emorragici, su una sezione cerebrale. (Da R. G. Berry e B. J. Alpers, «*Bacterial Encephalitis*», in J. Minckler, «*Pathology of the Nervous System*» vol. III, 1972, p. 2364; per gentile concessione della McGraw-Hill Book Company, New York).

Processi infiammatori dell'encefalo possono osservarsi anche in casi di embolia settica dei vasi dell'encefalo (Simarro Puig). In questo caso la malattia ha un duplice aspetto, quello circolatorio (embolia di solito da trombo) e quello infiammatorio (azione secondaria di germi penetrati nel tessuto).

La sintomatologia varia da quadri di stretto carattere meningoencefalitico con prevalenza di sintomi meningei ad un'e. profonda in cui, a seconda del numero e della grossezza dei focolai, possono aversi sindromi da lesione localizzabile oppure quadri di decadimento mentale.

Encefaliti spurie

Il termine e. spuria deve essere attribuito a quei quadri anatomici dell'encefalo in cui accanto a lesioni infiammatorie primitive si presentano lesioni vasali, meningee particolarmente gravi e altrettanto primitive. Con particolare frequenza lesioni di questo tipo si trovano in forme d'invasione dell'encefalo da parte di miceti, di toxoplasmi e, talvolta, di batteri.

Raggruppamento secondo criteri etiologici

Encefaliti da malattie esantematiche

Le malattie esantematiche sono date da virus di diverso tipo e includono anche la scarlattina che è dovuta a streptococco di gruppo A. Ma queste malattie si rassomigliano sintomatologicamente nelle manifestazioni cutanee e provocano anche, con grande frequenza, e. simili (e. perivenose). (V. anche: coll. 1634; 1638).

Il grande interesse che da anni i neurologi rivolgono alle e. da malattie esantematiche ha spinto a svolgere ricerche minuziose sulla loro distribuzione nelle varie popolazioni, sulle età più colpite, sui rapporti temporali tra comparsa della malattia di sfondo e comparsa dell'e. Riassumiamo qui i risultati più importanti.

1) Le e. perivenose da malattie esantematiche colpiscono con netta prevalenza bambini e ragazzi dai 5 ai 12 anni: in un malato di questa età le probabilità di andar incontro alla e. sono maggiori che in un bambino di uno o due anni o in un adulto.

2) Il periodo d'intervallo tra la comparsa della malattia esantematica e la comparsa dell'e. non è costante per

nessuna malattia esantematica, ma vi è una certa tendenza per ogni malattia a rimanere entro cifre medie di lunghezza di tempo, che sono diverse da malattia a malattia: 3-4 giorni per la rosolia, 3-7 giorni per la varicella, 3-8 giorni per il morbillo, 20-30 giorni per la scarlattina.

3) Tra i casi che maggiormente si allontanano da queste medie ricordiamo quelli, invero eccezionali ma pur sempre interessanti, a decorso invertito: prima l'e. poi la malattia esantematica.

4) Manca ogni relazione tra la gravità della malattia di sfondo e la comparsa dell'e. Fu anche sostenuta la tesi che l'e. compare in casi con manifestazioni cutanee e generali meno gravi (van Bogaert).

La sintomatologia delle e. da malattie esantematiche corrisponde, quando esse assumono carattere tipico, a quella che già è stata qui descritta per il gruppo delle e. perivenose. La grande frequenza con cui compaiono, nelle malattie esantematiche, e. perivenose, non esclude però che nelle stesse malattie possano comparire altre sofferenze dell'encefalo, e specialmente stati congestizi, meningiti, trombosi dei seni venosi e delle vene dell'encefalo.

Encefaliti da vaccinazione antivaiolesca

Anche per le e. da vaccinazione antivaiolesca riassumiamo brevemente quanto già detto a col. 1640: 1) le e. da vaccinazione antivaiolesca sono e. delle prime età, con un intervallo tra la nascita e i primi due-tre anni in cui la frequenza è piccola; 2) una precedente vaccinazione antivaiolesca diminuisce la probabilità d'insorgenza della e. 3) nell'e. da vaccinazione antivaiolesca, l'e. perivenosa sembra insorgere per lo più in casi in cui le reazioni cutanee e le reazioni generali non hanno particolare gravità; 4) la frequenza dell'e. da vaccinazione varia notevolmente da paese a paese per ragioni che in gran parte sfuggono. I paesi nordici sono più colpiti di quelli meridionali; ma questa regola ha delle eccezioni le cui cause sono oscurissime. È invece dimostrato che in alcuni paesi, come la Francia, la percentuale delle e. è bassissima perché i bambini vengono vaccinati in più tenera età. In Italia la frequenza dell'e. da vaccinazione antivaiolesca risulta abbastanza alta, pur non raggiungendo quella dell'Olanda e dell'Inghilterra.

Per la sintomatologia clinica e le lesioni anatomiche dell'e. da vaccinazione antivaiolesca, rimandiamo a quanto detto a proposito delle e. perivenose.

Encefaliti da vaccinazione antirabbica

Che gli individui vaccinati contro la rabbia (v.) vadano incontro ad incidenti neurologici, talvolta anche gravi, era noto fin dai tempi di Pasteur; si parlava allora soprattutto di paralisi periferiche in senso puramente sintomatologico. Durante il 1800 venne affermata la possibilità di lesioni midollari (mieliti trasverse, paralisi ascendenti di Landry); solo nel 1920 si incominciò a parlare di e. (Pelser).

Lo studio degli incidenti neurologici da vaccinazione antirabbica ha avuto in questi ultimi decenni notevole impulso per la stretta affinità che questa forma presenta con l'e. sperimentale allergica e per il largo contributo portato al loro studio da parte di medici giapponesi (Uchimura; Shiraki; Otani; etc.). In Giappone la rabbia è ancora diffusa e quindi la vaccinazione contro di essa si pratica su scala molto larga. Nel 1959 Shiraki e Otani, riuscirono a raccogliere 33 casi di e. di cui 8 studiati anatomicopatologicamente nonostante la bassa percentuale degli individui vaccinati che vanno incontro all'e. (0,44%). Dalle statistiche raccolte da questi AA. risulta un fatto

non facilmente spiegabile: in Giappone i casi di e. da vaccinazione antirabbica si presentano con una proporzione pressappoco corrispondente ai casi midollari, mentre in Europa i casi di e. rappresentano una rarità e quasi tutti gli incidenti sono midollari. Per spiegare il fatto si è ammesso da taluni l'esistenza di un fattore razziale, da altri la differenza è stata attribuita al diverso punto di introduzione del vaccino.

La sintomatologia delle e. da vaccinazione antirabbica si avvicina a quella delle e. perivenose senza però identificarsi completamente: frequentissima è la sonnolenza, frequenti anche le psicosi a carattere schizofrenico e a tipo di psicosi di Korsakoff, rari il coma, le convulsioni, la compartecipazione dei nervi cranici, fatta eccezione di quella del nervo ottico, che è colpito in Giappone nel 20% dei casi. Anche segni di lesione delle vie lunghe di moto si presentano abbastanza frequentemente, specialmente a carico degli arti inferiori: ciò può avvenire sia per lesione degli emisferi cerebrali, che per lesione del midollo spinale. I segni meningei sono sempre presenti ma raramente assumono particolare gravità.

L'e. da vaccinazione antirabbica decorre con lievi rialzi termici senza una vera malattia di sfondo. Anche il decorso dell'encefalomielite da vaccinazione antirabbica si differenzia in alcuni particolari da quello delle e. anti-vaiolose. L'intervallo di tempo tra l'ultima iniezione antirabbica e la comparsa dell'e. è di alcune settimane (di solito 4 o 5), talvolta di più mesi: la malattia si prolunga per un tempo maggiore della e. perivenosa da altre cause, sino alla durata di parecchie settimane. Molto frequente è la comparsa di disturbi residui a tipo schizofrenico, che talvolta durano per tutta la vita dell'individuo. La mortalità giunge al 20%.

La diagnosi dell'e. da vaccinazione antirabbica è facilitata dalla notizia della vaccinazione. L'elettroencefalografia, l'esame del liquido cefalorachidiano, forniscono pure dati di qualche importanza. Nel tracciato elettroencefalografico, accanto alle onde lente, proprie di ogni e., si trovano i tipici fusi del sonno. L'esame del liquido cefalorachidiano è sempre positivo e spesso il reperto si avvicina a quello della paralisi progressiva.

Le lesioni anatomopatologiche dell'e. da vaccinazione antirabbica sono affini a quelle dell'e. perivenosa e dell'e. sperimentale allergica. La sostanza bianca è più colpita di quella grigia: si presentano anche nell'e. da vaccinazione antirabbica caratteristiche lesioni demielinizzanti attorno alle vene, come si osserva nella forma perivenosa.

Nel secolo scorso si pensava che l'e. da vaccinazione antirabbica fosse dovuta alla trasmissione del virus da parte del cane che aveva morsicato il malato e derivasse dal virus contenuto nello stesso vaccino (Peter, 1887; Lutaut, 1897). Ma incidenti da vaccinazione antirabbica possono comparire anche in casi in cui si rileva, dopo la vaccinazione, che il cane non era rabbioso, o se si è usato un vaccino inattivato. Deve essere così accettata la tesi che essa è data dal tessuto nervoso inoculato nel paziente assieme al vaccino (Müller, 1908; Remlinger, 1920); la malattia si avvicina così etiologicamente più alla forma sperimentale allergica (v. sopra, col. 1643) che non alla forma perivenosa.

Una volta stabilitasi, l'e. da vaccinazione antirabbica è difficilmente curabile. Essa potrebbe essere invece evitata modificando opportunamente il vaccino in modo da non iniettare sostanza nervosa (v. RABBIA).

Encefaliti da vaccinazione antipoliomielitica e antipertossica
Anche per la vaccinazione antipoliomielitica (Zischinski; Pendl e Kunz) e per la vaccinazione antipertossica (Bierse

■ Moll) sono ricordati casi di sofferenza dell'encefalo messi in relazione con la vaccinazione. Per la loro rarità ancora non sono ben note le caratteristiche di queste malattie.

Encefaliti da malattie infettive dell'apparato respiratorio e da malattie stagionali

Le malattie dell'encefalo da infezioni polmonari sono spesso ad insorgenza improvvisa e brutale a carico soprattutto degli emisferi cerebrali (obnubilamento e coma, disturbi piramidali, segni di ipertensione endocranica). L'inizio è di frequente molto brusco. Il decorso della malattia è sempre rapido, e in molti casi mortale.

La diagnosi viene posta sulla base della malattia di sfondo. Il liquor presenta alterazioni infiammatorie. All'esame elettroencefalografico appaiono alterazioni diffuse, più gravi di quanto succeda nella semplice porpora circolatoria.

Anatomicamente questi casi sono caratterizzati da fatti infiammatori ma soprattutto da trombosi ed emorragie della sostanza cerebrale e la loro posizione rispetto alla vera e. è dubbia. Non si conoscono cure particolarmente efficaci.

Encefaliti da malattie infettive dell'apparato digerente

La febbre tifoide, le shigellosi, il colera, l'amebiasi possono dare gravi disturbi psichici il cui substrato anatomico varia entro limiti molto vasti: nella maggioranza dei casi è a carattere circolatorio e non infiammatorio, non dipendendo da penetrazione dei germi nel tessuto nervoso, ma piuttosto da azione di tossine. A questa origine va attribuito il fatto che molto spesso le complicazioni neuropsichiche di queste malattie assumono il carattere dell'amenza (v.).

Encefaliti da otite e da sinusite paranasale

Le malattie infettive da batteri e da miceti dell'orecchio provocano con notevole frequenza complicazioni a carico dell'encefalo. Alcune di esse erano note da moltissimo tempo. Morgagni, alla fine del XVIII sec., aveva descritto come conseguenza dell'otite l'ascesso cerebrale. Nel secolo scorso vennero descritte, come altre complicanze, la trombosi dei seni venosi (Abercrombie, 1835) e la meningite (Wunderli, 1885). Soltanto alla fine dell'800 s'incominciò a parlare, come conseguenza dell'otite, di e. non purulenta con riferimento a casi che guariscono (Jacks, 1895; Oppenheim, 1900). L'importanza dell'e. non purulenta nelle otiti fu poi sostenuta in una lunga serie di lavori (1931-1941) da Borries, che per altro non portò contributi anatomopatologici decisivi alla tesi. I sintomi dell'e. non purulenta sono in genere quelli dell'ascesso (ipertensione endocranica, compromissione grave della coscienza, sintomi piramidali di solito unilaterali); ma, a differenza di quanto accade nell'ascesso, il quadro dell'e. spesso scompare completamente. Altri AA., in mancanza di reperti anatomopatologici dimostranti la natura della lesione, si limitarono a definire questi casi come ascesso apparente (ascesso ad esito favorevole o pseudo-ascesso di Achson, falso ascesso di Ramadier). Secondo Kennedy essi hanno come substrato anatomico un edema e non una vera e. In conclusione, la figura dell'e. da otite non purulenta si presenta ancora come una figura problematica, non bene dimostrata da reperti anatomici.

Encefaliti da processi infiammatori a carico delle ossa della faccia

L'insorgenza di e. in decorso di processi infiammatori della faccia è caratteristica dell'actinomicosi: più raramente si osserva in casi di e. da altri schizomiceti.

Encefaliti da reumatismo

Il concetto di e. da reumatismo è piuttosto recente: risale ai lavori di Bruetsch (1930), di Kernohan e Woltman (1938), di Winkelmann ed Eckel (1946), di Devist e Neubürger (1948),

di Bini e Marchiafava (1950), etc. Nel secolo scorso le complicazioni neurologiche del reumatismo erano indicate con termini di carattere clinico (corea, reumatismo cerebrale, psicosi protratte): dopo gli studi ora riferiti sulla e. venne prospettata l'ipotesi che alcune di queste malattie fossero dovute a lesioni infiammatorie dell'encefalo. È difficile negare che alcuni dei casi descritti come e. reumatica (ad es. quelli di Winkelmann ed Eckel) siano vere e. Ma è altrettanto discutibile la tesi di Rosenow, di Benda, di Bruetsch secondo la quale dobbiamo cercare nel reumatismo e nella e. reumatica la spiegazione di malattie neurologiche e psichiatriche di cui non conosciamo la causa (ad es. la malattia di Hallervorden e Spatz, la frenastenia, etc.). Il reperto della vera e. è avvenuto in un numero esiguo di queste malattie e l'attribuzione di esse al reumatismo è spesso gratuita. D'altra parte se è vero che alcune malattie già descritte nel secolo scorso come dovute a reumatismo (esempio tipico la corea [v. corea]) sono realmente di questa origine, non risulta che le lesioni siano in esse di ordine infiammatorio.

Ricordiamo quindi solo per completezza di esposizione le sindromi attribuite a lesioni infiammatorie dell'encefalo nel reumatismo: reumatismo cerebrale acuto (Costero), e. emorragica (Adams e Stock), psicosi di Korsakoff (Van der Horst), stati demenziali (Bruetsch; Bini e Marchiafava).

L'ipotesi di un'e. reumatica in un individuo affetto da reumatismo e che presenti una sindrome a carico dell'encefalo, non va mai scartata, specialmente se questa sindrome compare durante una manifestazione reumatica acuta. Ma è anche da tener presente la possibilità che questa associazione sia casuale e che le sofferenze dell'encefalo da reumatismo abbiano più spesso carattere circolatorio.

Encefaliti a decorso subacuto e cronico da virus a lenta azione

L'argomento dei virus a lenta azione è intimamente collegato con quello della panencefalite sclerosante subacuta di van Bogaert ed è stato prospettato solo da pochi anni. Esso trova corrispondenza, nella precedente letteratura medica, in casi, se pure rarissimi, di rabbia, che insorgono a mesi di distanza dal morso del cane e conducono a morte dopo mesi ed anni, perché il virus rimane nell'organismo infettato in uno stato inattivo. Il cimurro è una malattia da virus a lento decorso nota da secoli. La conoscenza della panencefalite sclerosante subacuta di van Bogaert ha ridestato più recentemente grande interesse come e. virale dell'uomo che decorre sempre in modo protratto. Un'importanza notevole per la formazione del capitolo delle e. virali a decorso protratto ha avuto anche la conoscenza del *visna* (meningoencefalite demielinizzante con disturbi comportamentali e paralisi del treno posteriore delle pecore) e dello *scrapie* (malattia sporadica delle pecore, con tremore e convulsioni). Altra notizia importante per lo studio dello stesso argomento è quella di un'e. da virus arbo esistente in Russia, che ha pure decorso cronico (e. di Vilyuisk).

Alla conoscenza di queste malattie a lento decorso aggiungiamo anche l'esempio di un'infezione sperimentale: quella di topini iniettati con virus di Armstrong. Essi non vanno incontro ad una meningoencefalite immediata come succede nei topi adulti, ma dopo qualche mese di apparente benessere presentano torpore psichico, difficoltà del movimento, etc.

La teoria dei virus a lenta azione venne proposta da Sigurgson e da Stefania Bauer; questi AA. caratterizzarono le malattie causate da virus a lenta azione nella maniera seguente: 1) lunga incubazione della malattia; 2) decorso prolungato della stessa con comparsa di sintomi irreversibili; 3) limitazione della malattia ad un solo organo e ad un solo sistema e sua comparsa solo in una specie di animali.

Vengono così classificate nel gruppo delle malattie da

virus a lento sviluppo (Bauer, 1973); a) malattie di cui si conosce il virus (il *visna*, la panencefalite sclerosante subacuta [virus del morbillo]); b) malattie di cui non si conosce il virus (lo *scrapie*, l'encefalopatia della scrofa, il kuru (v.), la malattia di Jacob-Creutzfeldt); c) malattie in cui l'attribuzione a virus a lunga azione è ancora incerta (sclerosi laterale amiotrofica, sclerosi a placche, morbo di Parkinson). Per alcune di queste malattie (ad es. la malattia di Jakob-Creutzfeldt) il virus è stato poi identificato. Anche il virus dell'erpate comune è stato incluso nei virus a lenta azione ma sappiamo che esso determina di solito e. acute.

Encefaliti da malattie da virus linfotropo

Il raggruppamento delle e. da virus linfotropo (mononucleosi infettiva, epatite virale, rosolia, linfocitosi infettiva), proposto nel 1951 da Kissel e Arnould, riunisce e. da malattie esantematiche ed e. da forme morbose dovute ad agenti infettivi non aventi tra loro alcuna affinità microbiologica. Dal punto di vista clinico generale molte di esse hanno la proprietà di provocare disturbi neurologici sia a carico dell'e. che del midollo e del sistema nervoso periferico. Secondo Kissel e Arnould, le malattie del sistema nervoso da virus linfotropi sono malattie primarie, cioè dovute ad azione diretta del virus sul tessuto nervoso.

Raggruppamento secondo la malattia di sfondo

Encefaliti da sarcoidosi

La sarcoidosi (v.) cominciò ad essere descritta nel secolo scorso da Besnier (1899) e da Boeck (1899) con riferimento alle manifestazioni cutanee, ossee e ghiandolari. Più tardi Schaumann (1917) descrisse la forma polmonare e affermò l'unità delle varie manifestazioni sarcoidotiche. In esse incluse anche la cosiddetta sindrome di Heerford, che però ha caratteristiche sue proprie e verrà trattata con le uveoencefaliti.

I disturbi neurologici e psichici della sarcoidosi cominciarono ad essere studiati dopo il 1936 in una lunghissima serie di studi quasi tutti corredati da reperto anatomo-patologico (Lenarkowitz e Rothfeld; Erickson, Odom e Stern; Essellier, Koszewski, Lüthy e Zollinger; Di Biaggio e Ederli; Jefferson, etc.).

Le meningoencefaliti da sarcoidosi hanno una netta tendenza a colpire la regione diencefaloipofisaria e a provocare di conseguenza diabete insipido con polidipsia, magrezza, disturbi della sfera sessuale, perdita dei peli. Non infrequente anche la compromissione degli emisferi con disturbi delle vie lunghe, disturbi afasici, aprassici, agnosici. I nervi cranici sono pure colpiti con una certa frequenza, specialmente il facciale, l'acustico, gli oculomotori, l'ottico. Molto frequente anche uno stato d'ipertensione endocranica, spesso imputabile al fatto che il processo anatomico assume carattere produttivo circoscritto (granuloma da sarcoidosi). La sede del granuloma è variabilissima: talvolta si trova nel tronco encefalico; di solito si associa a meningoencefalite diffusa, che può rivelarsi già clinicamente oppure costituire un reperto liquorale o un semplice reperto anatomopatologico.

Le e. che hanno per sfondo una sarcoidosi a carico delle ossa o della pelle, o delle ghiandole linfatiche o dei polmoni, hanno una prognosi infausta e in questo si contraddistinguono dall'e. della sindrome di Heerford, che di solito ha decorso favorevole. La durata della malattia è lunga e si chiude con la morte. La diagnosi, facile nei casi dove sia evidente l'esistenza di un'altra localizzazione sarcoidotica, offre grandissime difficoltà dove questa

manchi (caso di Di Biagio e Ederli). L'evenienza però di una forma di sarcoidosi primitiva dell'encefalo è rarissima: più frequente è il caso che la sarcoidosi dell'encefalo consegua a una sarcoidosi del polmone che passa inosservata clinicamente. In questi casi la diagnosi di meningoencefalite da sarcoidosi è particolarmente difficile perché la malattia si presenta neurologicamente con quadri molto simili a quelli della sclerosi a placche e delle neoplasie: la sarcoidosi di Besnier, Boeck e Schaumann, a differenza della sindrome di Heerford, decorre senza febbre.

L'esame elettroencefalografico mette spesso in evidenza alterazioni diffuse che variano moltissimo da caso a caso. Il liquor presenta pressoché costantemente una linfocitosi che in alcuni casi è modesta, in altri intensissima.

Le lesioni anatomopatologiche dell'e. da sarcoidosi sono quelle classiche di queste forme morbose.

Per la terapia rimandiamo alla voce SARCOIDOSI. Nei casi in cui la malattia assuma il carattere di granuloma, può essere raccomandabile l'intervento chirurgico.

Uveoencefaliti

L'associazione di sofferenze dell'uvea con sofferenze dell'encefalo era già nota nel secolo scorso nella forma di segni meningei che insorgono in seguito a ferite di un globo oculare. Le uveoencefaliti si distinguono in forme di oscura origine, sulle quali ora ci soffermeremo, e in forme da infezione nota (virus dell'erpate zoster, lue, tubercolosi, leptospirosi, gonorrea, etc.).

Di questo secondo gruppo non intendiamo qui occuparci: l'e. che compare in queste malattie verrà descritta sotto la voce UVEA.

L'inizio dello studio delle uveoencefaliti si può far risalire alla descrizione dell'*oftalmia simpatica* (Demanche, 1813; Demours, 1818). Nel concetto di oftalmia simpatica non rientra soltanto la sofferenza dell'occhio superstita dopo lesione perforante dell'altro occhio, ma anche un complesso di sintomi (cefalea, disturbi psichici, specialmente sonnolenza, alterazioni liquorali) che denotano una sofferenza dell'encefalo. Possono anche comparire depigmentazione delle ciglia e delle palpebre (Schenkel, 1873) e sordità (Rognoni, 1879; Jacobi, 1879; Snellen, 1881), cioè sintomi che si ritrovano anche in quadri di uveoencefalite che insorgono indipendentemente da traumi oculari. Nel nostro secolo l'interesse per l'oftalmia simpatica, tanto vivo nel secolo scorso, parve per qualche tempo attenuarsi, ma riprese nel 1930 con gli studi di Bessière e Corcelle e coll. e quindi con quelli di Cavara e Bietti e di Kissel e Hartemann. Nello studio dell'oftalmia simpatica cominciarono ad essere prospettate alcune ipotesi sull'associazione uveite-e. che poi servirono a spiegare forme di uveoencefalite spontanea più recentemente definite.

1) È possibile che l'origine di uveoencefaliti stia nell'estendersi di un'infezione dall'orbita dell'occhio malato all'encefalo per via dei nervi cranici, come risulta avvenire realmente per alcuni virus (Cavara e G. B. Bietti) e per le leptospire; 2) il passaggio dell'infezione dall'encefalo all'occhio è pure possibile, ma in molte uveoencefaliti appare improbabile perché in esse l'uveite precede l'e.; 3) può darsi che le due manifestazioni (uveite ed e.) dipendano direttamente da un'infezione generale oppure, il che è ancora più verosimile, siano entrambe conseguenza di un focolaio infettivo posto in altro punto dell'organismo e agente per via allergica; 4) non è da escludere che a determinare alcuni sintomi cutanei e auricolari delle stesse sindromi intervenga un fattore riflesso, come è stato sostenuto nel secolo scorso da Meyer (1890) e da Schmidt-Rimpler (1892) e ancora è stato ammesso nel nostro secolo da Marchesani (1930).

Sindrome di Heerford (uveoparotite)

La cosiddetta uveoparotite, riconosciuta da Tillgreen nel 1907 e meglio descritta da Heerford nel 1909, risulta

ben definita sia dal punto di vista clinico che da quello anatomopatologico. Clinicamente è molto affine alla sindrome di Mikulicz, che ha però un altro substrato anatomico e non dà luogo a complicanze encefalitiche. La descrizione di lesioni anatomopatologiche è rarissima perché la malattia tende a guarire; sono invece frequenti i casi studiati clinicamente: alcuni di essi furono osservati anche in Italia, dove per altro la malattia è rara (Cavara; Ottonello e Anardi; Michelazzi e Melosi; etc.).

Anche la sindrome di Heerford ha tendenza a dare, per lesione dell'encefalo, sindromi varie, più spesso a carattere diencefaloipofisario; non raramente esse si manifestano con una notevole ricchezza di sintomi (e. di Waldenström), facilmente confondibili con quelli della sclerosi a placche.

La malattia di solito si protrae per mesi; alla fine ha tendenza alla regressione e alla guarigione. La diagnosi è basata soprattutto sulla constatazione di un'uveite associata a parotite.

Encefalite da malattia di Behçet

In un lavoro di Behçet del 1937 venne descritta per la prima volta, come unità nosografica, un'associazione speciale di irite, ipopion, afte della mucosa boccale, ulcere dei genitali, sintomi tutti aventi un carattere recidivante. Non si parlava ancora, negli scritti di Behçet, di manifestazioni neurologiche, ma dopo qualche anno comparvero descrizioni di casi della stessa sindrome in cui vi erano manifestazioni di e. (Knapp, 1941; Berlin, 1944; Sielfverskjöld, 1951; Alemà e Magni, 1951). Il neurobehçet è una malattia rara (ne sono state descritte nella letteratura poche decine di casi). La sua frequenza è ca. di 1/10 delle forme cutanee e oculari della stessa malattia. L'età in cui si presenta più di frequente è quella di 30-40 anni. Gli uomini sono colpiti in una percentuale nettamente superiore a quella delle donne (3:1).

Il quadro clinico più frequente è quello a carico del tronco dell'encefalo con una sintomatologia piuttosto complessa: paralisi dei nervi cranici, nistagmo, disartria, disturbi della respirazione, disturbi di moto e di senso dovuti a lesioni delle vie lunghe, disturbi cerebellari. Più raramente si presentano sindromi puramente psichiche a tipo di confusione e di demenza, oppure sindromi meningo-midollari con paraplegia e disturbi sensitivi. La separazione delle diverse sindromi da neurobehçet è interessante perché ciascuna sindrome ha un suo modo particolare di decorrere. L'e. del tronco encefalico è di solito progressiva in modo continuo ed è mortale in alcuni mesi, più raramente decorre a ricadute. La forma midollare ha un decorso recidivante mentre, delle forme psichiche, quella confusionale va e viene con le altre manifestazioni della malattia, e quella demenziale presenta un progressivo peggioramento.

La diagnosi di neurobehçet è di solito facile a porsi per la presenza dei segni oculari, mucosi e cutanei propri della malattia: questi nella maggioranza dei casi precedono di mesi e di anni le manifestazioni neurologiche. Casi a decorso rovesciato sono stati descritti ma sono eccezionali.

Gli esami collaterali hanno pure, per la diagnosi, una certa importanza. L'esame elettroencefalografico mette in evidenza in molti casi le tipiche alterazioni delle e. In un minor numero di casi il reperto si riduce ad un rallentamento, oppure è addirittura negativo (Kissel, Hartemann e Schmidt).

Il liquido cefalorachidiano è gravemente alterato: presenta di frequente pleiocitosi sia linfocitaria che polinucleare.

ENCEFALITI

Le lesioni anatomiche del neurobechet a carico del S.N.C. hanno una nota schiettamente infiammatoria (infiltrati linfocitari, plasmocitari, polinucleari) con piccole zone perivasali a tipo più di rammollimento che di demielinizzazione: i vasi non sono colpiti che lievemente, quasi sempre mancano trombosi. Questo quadro non corrisponde a nessuno dei tipi principali di e. qui descritti (polioencefalite, panencefaliti da virus arbo, e. perivenose, e. emorragiche, etc.). Analogamente alle e. perivenose esso colpisce con speciale gravità la sostanza bianca (Spillane), ma, a differenza delle e. perivenose, non si presentano in questa e. le tipiche zone di demielinizzazione (Rallis e Fudge). Per questi caratteri anatomici singolari si ha una notevole difficoltà a classificare nosograficamente il neurobechet. A favore di una sua origine virale diretta dovrebbero stare gli esperimenti positivi di trasmissione della malattia ad animali (Alm e Oeberg, 1945; Setzer, 1953); ma i risultati di queste ricerche non hanno trovato una conferma definitiva.

L'efficacia delle terapie del neurobechet si è rivelata modestissima. Il cortisone è ancora il medicamento più usato. Secondo Berger allunga i periodi intervallari tra una ricaduta e l'altra. V. anche: BECHET, MALATTIA DI.

Encefalite da malattia uveo-auricolo-cutanea (malattia di Vogt e Koyanagi)

La malattia di Vogt e Koyanagi, osservata sporadicamente in Europa dal primo A. (1905) e in Giappone dal secondo (1911), è un'associazione, di oscurissima origine, di uveite con neurite dell'ottico, sordità, poliosi, vitiligine, alopecia, con decorso cronico contrassegnato da successione di peggioramenti e miglioramenti. La sintomatologia consiste soprattutto in sintomi meningei con disturbi del sonno, depressione psichica. Anche questi disturbi hanno carattere recidivante.

Encefalite da malattia di Harada

La malattia descritta da Harada nel 1926 in Giappone è, come quella di Vogt e Koyanagi, rara: si presenta come un'associazione di sintomi auricolari, cutanei, con una meningoencefalite. Sinora è stata osservata soltanto in individui di razze orientali. I sintomi neuropsichiatrici più frequenti sono: cefalea, rigidità nucale, crisi epilettiche, sonnolenza, offuscamento della coscienza: questi sintomi sono, in confronto a quelli della malattia di Vogt e Koyanagi, più pronunciati, al contrario dei sintomi auricolari che sono più evidenti nella forma di Vogt e Koyanagi. Altro fatto distintivo è che nella forma di Harada vi è tendenza a comparire in piccole epidemie e ad accompagnarsi a febbre. Alcuni AA. negano che esista differenza tra sindrome di Vogt e Koyanagi e sindrome di Harada.

Per ciò che riguarda l'origine della forma ben poco si sa.

Uveoencefaliti semplici

In Italia sono stati pubblicati alcuni casi di associazione di uveite con e. che non fanno parte di nessuna delle sindromi finora ricordate (Zerbi e Battistini; Macchi e Rediti); esse si riducono alla semplice associazione di uveite con e. Rimane incerto se questi casi siano del tutto differenti dalle sindromi più complesse in cui la stessa associazione fa parte di un quadro ancora più ampio, oppure vadano interpretate con l'ipotesi che l'uveite abbia tendenza ad associarsi a sofferenze dell'encefalo, indipendentemente da lesioni cutanee, mucose e auricolari.

Encefaliti da lupus eritematoso e da artrite reumatoide

Le sofferenze del sistema nervoso (nevrasi e sistema nevoso periferico) sono in queste malattie abbastanza frequenti. Di esse si è cominciato a parlare dopo un lavoro di Daly (1945) che servì a richiamare l'attenzione sulla loro importanza. Non sono mancati AA. che hanno parlato esplicitamente di e. (Keil; De Llobet e coll.; Bertrand e Bonnet; Harada); ma la grande maggioranza dei casi studiati anatomopatologicamente dimostra delle alterazioni vasali che è dubbio se realmente meritino questo nome. È difficile però escludere che vi siano anche casi di e. spuria.

La sintomatologia a carico dell'encefalo nel lupus eritematoso e nell'artrite reumatoide è variabilissima (sindromi piramidali

ed extrapiramidali, psicosi), a volte con decorso favorevole, a volte sfavorevole, spesso con carattere di periodicità.

PSEUDOENCEFALITI

Per pseudoencefaliti intendiamo malattie che presentano caratteri clinici e affinità generali con vere e proprie e. ma che debbono essere nettamente distinte da queste perché si presentano con lesioni alle quali manca un vero carattere infiammatorio primitivo.

Vasculopatie dell'encefalo ed encefaliti

Possiamo distinguere: 1) angiopatie secondarie ad alterazioni del tessuto nervoso; 2) angiopatie primitive ma associate ad alterazioni altrettanto primitive del tessuto nervoso; 3) angiopatie non accompagnate da alterazioni primitive del tessuto nervoso ma ripercuotenti, con meccanismo circolatorio, sul tessuto stesso.

Le alterazioni del primo tipo costituiscono le comuni e., le alterazioni del secondo tipo le e. spurie, il terzo tipo fuoriesce dal novero delle vere e. ma può essere confuso con queste dal punto di vista clinico. Alterazioni vasali si trovano secondo le vecchie ricerche di Manasse (1892), di Fränkel (1908) in tutte le infezioni ed è probabile che esse contribuiscano a determinare i disturbi psichici tanto frequenti nelle malattie infettive. Ma in alcune forme, come la sifilide, le cosiddette polioencefaliti emorragiche, le collagenosi, le alterazioni vasali assumono particolare gravità e ad esse ci riferiamo parlando di pseudoencefaliti.

Cosiddette polioencefalite emorragica superiore e polioencefalite emorragica inferiore

La forma superiore, che è di gran lunga più importante della inferiore, venne descritta ancora nel secolo scorso da Gayet (1875) e da Wernicke (1881) da cui prese il nome. Per qualche tempo vennero incluse entrambe da tutti gli AA. nelle e., ma nei primi decenni del nostro secolo furono separate da queste e considerate come malattie dei vasi ripercuotenti solo secondariamente sul tessuto nervoso. La forma superiore colpisce soprattutto il mesencefalo, spingendosi talvolta fino alla regione ipotalamica. La forma inferiore colpisce il rombencefalo ed è molto più rara.

Clinicamente la forma superiore determina una sindrome che ha qualche analogia con quella dell'e. letargica (sonnolenza, disturbi psichici, paresi dei nervi cranici) ma si distingue da essa con una certa facilità per la maggiore gravità delle paralisi oculomotorie e per il diverso carattere dei disturbi psichici (frequente l'eccitamento).

La forma inferiore si presenta con disturbi dei nervi cranici, disturbi cerebellari e vestibolari, disturbi delle vie lunghe: può essere confusa con forme alte di poliomielite. Il decorso è di solito rapidamente mortale. L'origine delle forme di polioencefalite emorragica è frequentemente tossica (alcolismo).

Tromboflebiti dei seni venosi e delle vene dell'encefalo nelle malattie infettive

Esse erano già note nel secolo scorso, ma solo di recente è stata riconosciuta tutta la loro importanza. Le tromboflebiti dell'encefalo colpiscono con netta prevalenza i bambini e le donne durante la gravidanza, possono insorgere per malattie infettive di ogni genere, ma specialmente per otomastoiditi, per foruncoli del labbro superiore e del sopracciglio, per ascessi dentari e tonsillari. Le sedi delle tromboflebiti nell'encefalo sono varie; ma soprattutto importanti, per un confronto con le e., sono quelle a carico degli emisferi cerebrali che spesso si presentano con il quadro di emiplegia accompagnato da epilessia unilaterale.

La diagnosi differenziale con le vere e. è già difficile nel periodo acuto: il quadro clinico della tromboflebite dei seni e delle vene dell'encefalo rassomiglia in molti punti a quello dell'e.; la tromboflebite determina costantemente lesioni a focolaio ma provoca anche sofferenze a carico di tutto l'encefalo e si può accompagnare a fenomeni d'irritazione meningea, come appunto succede in genere nelle e. Dati importanti per la differenziazione tra le due malattie si possono ricavare dal-

l'esame elettroencefalografico. Ma le difficoltà sono anche maggiori per i postumi, specialmente quando assumano il carattere di sindrome emiplegico-epilettica.

Iperemia attiva e passiva del cervello

Al principio del nostro secolo si parlava frequentemente di disturbi psichici di breve durata, ma gravi, attribuibili a iperemia attiva o a congestione passiva. Già da allora si accennava vagamente all'idea di disordini neurovegetativi come causa dei disturbi circolatori; ma si ammetteva anche, a ragione, la possibilità di un'azione diretta delle tossine o delle sostanze tossiche sui vasi. Il problema fu poi posto con maggiore precisione coi termini sindrome maligna, irritazione del simpatico, etc., e venne nel contempo sollevata la questione se questi quadri puramente circolatori si distinguano nettamente dall'e. emorragica o no. La questione ci riconduce all'altro problema della porpora cerebrale: dobbiamo dire che esso non è stato ancora del tutto risolto (Fr. Lhermitte).

Sindrome di Ladet e neurotossicosi

La tesi che durante malattie infettive, tossine o sostanze tossiche provenienti dall'organismo stesso, agendo sul sistema neurovegetativo, possano alterare il circolo generale, ripercuotendosi anche gravemente sulle funzioni dell'encefalo, trova un antecedente nella concezione di Parrish (1826) di un cosiddetto pseudocolera infantile. Alcuni decenni fa, la stessa tesi fu ripresa con maggiore chiarezza da Teresa Ladet (1937), da Reilly (1947), da Golse e Morel (1951).

Golse e Morel descrivono come sintomi della neurotossicosi: coma, convulsioni epilettiche, movimenti automatici, movimenti coreiformi, ma anche emiplegie, spiegabili col prevalere delle alterazioni circolatorie in un emisfero, inoltre ipertermia molto grave (più raramente ipotermia), disordini della respirazione, a cui si aggiungono caduta della pressione arteriosa, tachicardia, disordini gastrointestinali (anoressia, vomito, diarrea) e iperazotemia. In realtà quasi tutti questi sintomi possono comparire anche nell'e., e la diagnosi si precisa a favore della neurotossicosi soltanto quando essi sono particolarmente accentuati.

Encefalite e sclerosi a placche

Il problema dei rapporti fra e. e sclerosi a placche si presentò sin dal secolo scorso a Westphal (1872) per la e. disseminata. Egli però esclude che si trattasse di una sola malattia, fatto allora spiegabile perché in quel tempo la sclerosi a placche era considerata come una malattia ad inizio sempre lento. Ad avvicinare le due malattie contribuì molto la descrizione della sclerosi acuta fatta da Marburg nel 1905. La distinzione della forma acuta di sclerosi dall'encefalomielite disseminata è particolarmente difficile.

L'encefalomielite perivenosa è più facilmente distinguibile dalla sclerosi anche sul piano anatomico. I focolai dell'e. perivenosa hanno disposizione a festoni; se tagliati trasversalmente appaiono più piccoli; la reazione gliofibrillare è più tardiva; l'interessamento del cilindrase nell'encefalomielite è più grave; il margine dei focolai non è mai netto come nella sclerosi. Questa differenza non esclude naturalmente che le due malattie possano avere un'origine simile.

Encefalopatia di Schilder

La tesi di Schilder che la malattia da lui descritta e che poi prese il suo nome fosse un'e. costituisce ancora un punto controverso della neurologia: essa è stata accettata da un grande numero di studiosi ma respinta da un numero altrettanto grande di altri. Le ragioni del rifiuto stanno soprattutto nella mancanza di veri fatti infiammatori dell'encefalo (Fr. Lhermitte) e nella sua maggiore somiglianza con la sclerosi a placche (limite netto del focolaio di demielinizzazione, conservazione delle fibre ad U sottocorticali, grave interessamento del tessuto iuxtaventricolare).

Amenza ed encefalite

L'amenza (v.), che consideriamo nel senso originario di Meynert (1870) come una sindrome da malattia infettiva, comprendente stati deliranti, allucinazioni, vaneggiamenti, disorientamento, sopore o al contrario eccitamento psichico, convulsioni epi-

lettiche, presenta un quadro ben definito clinicamente ma non altrettanto anatomopatologicamente e etiologicamente. Il substrato anatomico dell'amenza è risultato, nei numerosi casi giunti all'autopsia, costituito più frequentemente da fatti degenerativi e circolatori che non infiammatori. Ma esistendo anche un'e. a sintomatologia psichica, la diagnosi differenziale è spesso difficile a farsi. Di fronte ad un caso di confusione che decorra senza sintomi a focolaio, con disturbi di moto lievi (esagerazione dei riflessi profondi, tremore, lieve atassia) è giusto pensare come prima diagnosi all'amenza di Meynert, ma bisogna anche tener conto della possibilità di un'e. a sintomatologia psichica. Particolare importanza hanno per la diagnosi differenziale l'esame liquorale e l'esame elettroencefalografico, che danno nell'amenza reperti di minore entità che non nelle e. o più spesso sono negativi.

Atassia acuta

Anche l'atassia acuta è una diagnosi che non implica necessariamente l'esistenza di un'e., ma neppure la esclude, in quanto anche l'e. del cervelletto può presentarsi come un'atassia facilmente guaribile (Cargnello). Lo scarso numero di casi di atassia acuta studiati anatomopatologicamente non permette di stabilire quale sia realmente la frequenza con cui questo quadro dipenda dall'e.

Meningoencefalismo ed encefalite

Un altro quadro clinico che va posto tra le pseudoencefaliti, come un modo atipico di reagire alle infezioni, abbastanza frequente in bambini e in ragazzi, è il meningoencefalismo. La sua descrizione risale al secolo scorso (Dupré, 1894); esso si confonde facilmente con le meningiti vere e proprie, ma può anche simulare una meningoencefalite per disturbi della coscienza di una certa gravità o per piccoli segni a focolaio (meningoencefalismo di Van der Goer, 1919). La diagnosi differenziale con l'e. si basa sulla prevalenza netta dei sintomi meningei, sulla scarsissima positività o più spesso negatività del liquor e sul tracciato elettroencefalografico negativo o scarsamente alterato. Il meningoencefalismo si risolve senza lasciare postumi.

Encefalite e convulsioni epilettiche febbrili

Strettamente connesse col problema del meningismo è quello delle convulsioni (v.) febbrili. Un certo numero di bambini e di ragazzi durante le malattie febbrili presenta accessi convulsivi che vanno interpretati più come un modo individuale di reagire alle infezioni che come un interessamento infiammatorio del S.N.C. La sintomatologia delle convulsioni febbrili, considerata in un breve lasso di tempo, può anche confondersi clinicamente con l'e., in quanto dagli accessi possono derivare disturbi psichici gravi, segni a focolaio, febbre. Ma un'osservazione prolungata del malato mette quasi sempre in evidenza dati differenziali importanti: nella e. vi è di solito una serie di disturbi psichici e neurologici indipendenti dal comparire degli accessi; essi tendono ad aggravarsi senza comparsa di questi. Invece i disturbi di coscienza e i disturbi a focolaio che insorgono per convulsioni febbrili tendono a scomparire in diretta conseguenza del cessare degli accessi. Il liquido cefalorachidiano rimane negativo; il tracciato elettroencefalografico ha i caratteri dell'epilessia e si modifica rapidamente quando gli accessi hanno termine.

Molto importante per la diagnosi è la notizia che il paziente, già durante precedenti malattie infettive, era andato incontro a fatti convulsivi.

ENCEFALITI DISTINTE PER AGENTE ETIOLOGICO

Encefaliti di origine virale

Encefalite letargica

Della singolare storia dell'e. letargica abbiamo già dato notizia alle coll. 1635 e segg. per rilevarne l'importanza nell'impostazione dei problemi generali concernenti le e. Ora la poniamo all'inizio della descrizione delle e. su

ENCEFALITI

TAB. I. PRINCIPALI ENCEFALITI IN RAPPORTO ALL'AGENTE ETIOLOGICO

Encefaliti da virus

- Encefalite letargica*
- Encefaliti da mixovirus e paramixovirus*
 - Encefalite da influenza
 - Encefalite da parotite epidemica
 - Encefalite da morbillo
- Encefaliti da togavirus*
 - Encefalite da rosolia
 - Encefalite da dengue (da alcuni AA. posta ancora tra le malattie da arbovirus)
- Encefaliti da picornavirus*
 - Encefalite da poliomielite
 - Encefalomieliti da virus coxsackie
 - Encefaliti da virus ECHO
 - Encefaliti da virus miocardioencefalitico
- Encefaliti da reovirus*
- Encefaliti da arbovirus*
 - Encefalite giapponese
 - Encefalite di St. Louis
 - Encefalite australiana e della vallata del Murray
 - Encefaliti equine d'America
- Encefaliti da zecche } encefalite dell'estremo oriente russo
 } encefaliti centro-europee
 } louping-ill
- Encefaliti da rhabdovirus*
 - Encefalite da rabbia
- Encefaliti da arenavirus*
 - Encefalomielite da virus della coriomeningite (virus Armstrong)
- Encefaliti da adenovirus*
- Encefaliti da herpesvirus*
 - Encefalite da Herpes simplex
 - Encefalite da virus erpetico della scimmia (virus B)
 - Encefalite da Herpes zoster
 - Encefalite da varicella
 - Encefalite da virus citomegalico
- Encefaliti da poxvirus*
 - Encefalite da vaiolo
- Encefaliti da papovavirus*
- Encefaliti da virus non ben definiti o classificati*
 - Encefaliti da virus A e virus ■ dell'epatite virale
 - Encefalite da mononucleosi infettiva
 - Encefalite da linfocitosi infettiva
 - Encefalite da sesta malattia
 - Encefalomielite di Vilvusk

Encefaliti e meningoencefaliti da schizomiceti

- Encefaliti da cocci grampositivi*
 - Encefaliti da stafilococchi
 - Encefaliti da streptococchi
 - Encefaliti da pneumococchi
- Encefaliti da cocci gramnegativi*
 - Encefaliti da meningococchi
 - Encefaliti da mimee
- Encefaliti da enterobatteriacee*
 - Encefaliti da salmonelle
- Encefaliti da brucellacee*
 - Encefaliti da bordetelle
 - Encefaliti da brucelle
- Encefaliti da corinobatteriacce*
 - Encefaliti da difterite
 - Encefaliti da listeriosi
- Encefaliti da spirochete*
 - Encefaliti da febbri ricorrenti (borreliosì)
 - Encefaliti da sifilide
 - Encefaliti da leptospirosi
- Encefaliti da micobatteri*
 - Encefaliti da tubercolosi
 - Encefaliti da lebbra
- Encefaliti da actinomycetali*
 - Encefaliti da actinomicosi
 - Encefaliti da nocardiosi
- Encefaliti da rickettsie*
 - Encefaliti da tifo petecchiiale
 - Encefaliti da tifo murino
 - Encefaliti da rickettsie trasmesse da zecche } febbre delle Montagne Rocciose
 Tsutsugamushi
 - Encefaliti da febbre Q
- Encefaliti da clamidie*
 - Encefaliti da psittacosi
 - Encefaliti da ornitosi
 - Encefaliti da virus della linfogranulomatosis inguinale sub-acuta
 - Encefaliti da linforeticulosi benigna da inoculazione

Encefaliti da miceti

- Encefaliti da aspergillosi
- Encefaliti da criptococcosi
- Encefaliti da istoplasmosi

Encefaliti da protozoi

- Encefaliti da tripanosomiasi
- Encefaliti da amebiasi
- Encefaliti da malaria
- Encefaliti da toxoplasmosi

base etiologica, accettando con ciò, per questa malattia, l'ipotesi di un virus specifico ma ignoto.

L'è. letargica si presentava all'epoca dell'epidemia, nella *prima fase*, come una malattia a decorso acuto, più raramente subacuto, con una sintomatologia ricchissima che troviamo descritta in un grandissimo numero di lavori di quell'epoca (Economio; Crouchet; Stradiotti; Stern, etc.) e che qui riassumiamo.

1. Ipersonno e sonnolenza. - Nelle forme gravi di ipersonno l'ammalato dormiva di giorno e di notte senza svegliarsi spontaneamente per ore ed ore. Fra però possibile svegliarlo con stimoli energetici: risvegliato appariva in preda ad un bisogno

fortissimo di dormire e talvolta si riaddormentava mentre veniva interrogato, o mentre camminava. I disturbi del sonno erano ancora più caratteristici per una specie d'inversione del ritmo veglia-sonno: il paziente cioè dormiva di giorno, rimaneva sveglio e agitato di notte.

2. *Stupore e catatonia.* - Il malato comprendeva tutto ma non reagiva, non parlava, non si muoveva quasi mai spontaneamente.

3. *Disturbi dell'oculomozione.* - Caduta delle palpebre, diplopia, molto più raramente strabismo e oftalmoplegia. Particolarmente frequente era la diplopia senza strabismo per fallimento dei meccanismi di convergenza e divergenza nel passaggio dalla visione lontana alla visione vicina e viceversa. Talvolta si presentava il riflesso di Argyll-Robertson alla ro-

vescia: conservato il riflesso alla luce, compromesso il restringimento pupillare all'accomodazione.

4. *Ipercinesie*. - Sebbene meno frequenti dei disturbi sopra detti, si avevano a volte movimenti coreici, spasmi clonici, mioclonie, contrazioni improvvise tipo singhiozzo: tutte le parti del corpo potevano essere colpite. Tra le varie ipercinesie, frequente il singhiozzo.

5. *Dolori diffusi*. - Al tronco e agli arti, talvolta associati a mioclonie.

6. *Acinesia e ipertonica*. - Questi sintomi, caratteristici del periodo cronico, potevano essere presenti già nel periodo acuto.

Tutti i disturbi sin qui descritti potevano presentarsi combinati tra loro in vario modo con la predominanza ora dell'uno e ora dell'altro.

Disturbi frequenti ma meno caratteristici erano: ottundimento della coscienza, disorientamento, inquietudine, cefalea, vomito, vertigini, etc.

L'inizio del periodo acuto dell'e. letargica a volte era improvviso con brivido, a volte aveva luogo con lenta progressione. La morte durante il periodo acuto era molto frequente (sino a ca. il 40%). Le cause di morte potevano essere: 1) lesioni dei centri neurovegetativi; 2) malattie secondarie (polmoniti, piaghe da decubito, marasma); 3) spossamento per le ipercinesie.

Parkinsonismo postencefalitico. - Se la prima fase della malattia veniva superata si presentava, nella grande maggioranza dei casi, un'apparente completa guarigione, che però non era definitiva: talvolta, dopo un tempo brevissimo o addirittura in continuità, altre volte dopo un periodo di mesi, di anni, di vari decenni, cominciava il *parkinsonismo postencefalitico* (in alcuni individui ammalatisi allora può cominciare ancora al giorno d'oggi, tanto il periodo intervallare può essere lungo). Esso, per la sua progressività, può essere considerato una nuova malattia e non ha riscontro in nessun'altra e.

Non raramente tra l'episodio iniziale e il parkinsonismo postencefalitico compariva, per la durata di alcuni mesi, un complesso di disturbi che aveva delle affinità coi disturbi degli altri due periodi ma non era identificabile con questi. Si osservava in esso: impulsività patologica specialmente evidente nei ragazzi (Thiele) e che andava dalla irrequietezza motoria o dalla acatisia (impossibilità di stare seduti) ad una esagerata e abnorme attività, con compimento di azioni antisociali, delinquenziali). Negli adulti i disturbi si presentavano in modo meno impressionante, spesso con semplici fatti ipocondriaci e con disturbi del sonno.

Il periodo cronico-progressivo dell'e. letargica (parkinsonismo postencefalitico, sindrome acinetico-ipertonica) è il punto più singolare e più misterioso della malattia. In un gran numero di persone che avevano presentato durante la grande epidemia dell'e. i sintomi caratteristici di essa o ne erano stati colpiti in forma indagnosticabile, dopo un eventuale secondo periodo, cominciava (o cominciava) a presentarsi un groviglio estremamente complesso di sintomi di solito avvicinati alla malattia di Parkinson (cfr. Ascoli; Nonne; Wilson; O. Rossi; Achard; Barré; Rietti; Stern; Medea; Calligaris; etc.). Non risulta esservi rapporto tra modo di decorrere e gravità della fase acuta della malattia e caratteri, epoca di insorgenza e gravità del periodo cronico.

1. *Acinesia*. - Gli ammalati danno l'impressione di una strana immobilità, eseguono pochissimi movimenti volontari, rarissimi sono in essi anche i movimenti automatici e istintivi: ad es. reazioni di difesa a sensazioni moleste e dolorose, soddisfazione di bisogni naturali, di istinti primitivi. Alcuni ammalati stanno fermi mentre mosche camminano sul loro volto, non reagiscono a punture, tossiscono e starnutano rarissimamente, rarissimamente sbadigliano. A loro volta i movimenti mimici

(movimenti direttamente determinati dall'emozione) s'impo-veriscono e l'immagine del malato dà un'impressione di bambola e di statua. Il viso più che inespressivo è fissato in un atteggiamento costante e innaturale (viso congelato). Un fatto curioso di parkinsonismo postencefalitico è che alcuni malati acinetici, sollecitati, si muovono rapidamente come se ogni disturbo motorio cessasse (acinesia paradossale).

2. *Lentezza, limitazione, inespressività, esauribilità dei movimenti volontari*. - I movimenti volontari sono lenti, limitati d'ampiezza e mancano in essi le contrazioni associate (sinecinesie) che normalmente si uniscono all'atto intenzionale vero e proprio, e possono dare ad esso una speciale espressività (movimenti associati degli arti superiori durante la deambulazione). La diminuzione d'ampiezza nei movimenti volontari si rivela in modo particolarmente evidente nella scrittura, che è a piccolissimi caratteri (micrografia) e tende ad impieccarsi sempre di più. Molto importante per il riconoscimento del quadro acinetico ipertonico è la capacità del malato di estrarre un'energia perfettamente normale allorché assuma una posizione volontaria e la fissi con uno sforzo contro trazioni che tendano a modificarla (prova che nella paresi riesce invece positiva).

3. *Compromissione dei movimenti volontari ripetuti (cosiddetta esauribilità muscolare)*. - Il malato non riesce a mantenere la stessa forza nell'aprire e chiudere ripetutamente gli occhi, nello sporgere e nel ritirare la lingua. Il disturbo è da ritenere legato nella sua genesi all'acinesia e non ha niente a che fare con la miastenia.

4. *Disturbi del linguaggio. Palillalia, tachilalia*. - Il linguaggio risente in modo frequente e spesso grave dei vari disturbi ora ricordati: la voce è debole, inespressiva, esauribile. A questi disturbi si aggiunge uno strano quadro, la palillalia: il malato ripete sillabe e parole per un automatismo che si stabilisce a livello inconsciente; nel parlare un po' a lungo (ad es. nel contare) accelera l'emissione delle parole mentre la voce si fa sempre più debole. Questi disturbi non hanno niente a che fare con la balbuzie: il malato non ha alcun intoppo nel parlare, emette sillabe e parole con rapidità; più che essere impedito nel parlare, come lo è il balbuziente, è costretto a parlare più di quanto vorrebbe (Pierre Marie).

5. *Rigidità muscolare*. - È una tensione muscolare involontaria che si manifesta specialmente nel movimento passivo: in alcuni casi la resistenza offerta dal muscolo è continua come quella di un corpo con proprietà plastica, altre volte è interrotta da tanti brevissimi periodi di rilasciamento muscolare che danno alla prova del movimento passivo l'impressione di due ruote dentate che girano l'una sull'altra. Il periodo di ogni tensione e rilasciamento corrisponde a quella del tremore (6,8 interruzioni al sec): ruota dentata e tremore sono indipendenti l'uno dall'altro, possono sussistere l'un senza l'altro e viceversa.

6. *Distonie e atteggiamenti abnormi*. - La sregolazione del tono muscolare, oltre a dar luogo alla rigidità, può provocare atteggiamenti abnormi. A letto i malati stanno col capo sollevato dal cuscino, nel camminare tengono il capo e il tronco piegati in avanti, etc. Anche l'atteggiamento delle mani rivela spesso distonie che talvolta sono lievissime ma diagnosticamente sempre importanti; all'inizio possono essere semplici asimmetrie di posizione, alla fine possono giungere ad assumere aspetto di vera deformazione. Col tempo le anomalie di posizione si fissano per accorciamento dei legamenti articolari e diventano incorreggibili. Non raramente colpiscono il tronco (incurvamenti in avanti, di lato).

7. *Tremore*. - Tutte le parti del corpo possono essere colpite, nel parkinsonismo postencefalitico, da tremore. Di solito nel singolo caso vi è però una limitazione del disturbo a poche parti, con speciale frequenza alla faccia, alla lingua, alle labbra, alla mandibola, alle mani, agli arti inferiori; i tremori del capo sono sempre bilaterali; quelli degli arti possono essere unilaterali e bilaterali. Nella maggioranza dei casi il tremore delle dita delle mani è diffuso e non ricorda speciali movimenti volontari, in un numero limitato di casi ricopia quello di far pillole, di suonare il piano, di contare denaro, etc. Agli arti inferiori colpisce spesso il solo piede (tremore a pedale).

8. *Contrazioni involontarie*. - Blefarospasmo; tic della lingua; spasmi periorali, spasmi linguali; contrazioni involontarie del tipo della corea, atetosi, spasmo di torsione.

9. *Sindromi antitrofiche o di Wimmer.* - Molto simili alla sclerosi laterale amiotrofica, colpiscono di solito gli arti superiori, a volte uni-, a volte bilateralmente. Sono tra le manifestazioni più rare della e.

10. *Retropulsione (iptocinesi).* - Nei casi lievi il malato, messo in piedi, si sente spingere all'indietro; nei casi più gravi presenta un inclinamento del tronco all'indietro o addirittura, per poter mantenere l'equilibrio, deve compiere dei passi all'indietro sino a urtare contro il muro o ad essere fermato da altri.

11. *Crisi oculogire (dette anche crampi di sguardo, crisi di sguardo forzato).* - Gli occhi e il capo assumono per ore una posizione obbligata come se il soggetto dovesse guardare all'insù (molto più raramente in altre direzioni). Si associano spesso a sudorazione intensa, cambiamento del colore del viso, diminuzione della diuresi, stati di ansia, allucinazioni, etc. La frequenza è variabilissima (crisi quotidiane, crisi distanziate da mesi).

12. *Disturbi neurovegetativi.* - Frequentissima la perdita continua di saliva dalla bocca (scialorrea) per ipersecrezione salivare ma anche per scarsità o mancanza di deglutizione: frequente anche l'iperseborrea (speciale lucentezza della fronte). Più rara l'iperidrosi.

13. *Disturbi psichici.* - Tutta la gamma dei disturbi psichici è stata descritta nella e. letargica ed è da ritenere che non raramente siano stati attribuiti ad essa disturbi di altra origine, soltanto favoriti dalla e. o addirittura del tutto indipendenti da essa. Specifica deve considerarsi la lentezza ideativa, non sempre bene distinguibile dalla lentezza del linguaggio (Gozzano), ma certamente esistente in molti malati: la lentezza costituisce una vera compromissione dell'intelligenza ed è stata da alcuni considerata una vera demenza (Brambilla). Anche le allucinazioni visive, che insorgono al crepuscolo con carattere di onirismo (Perria, Rancoule), se pure rarissime, possono considerarsi un sintomo specifico dell'e. data la localizzazione delle lesioni della malattia nei peduncoli.

La *diagnosi differenziale* del parkinsonismo postencefalitico dalle altre forme di parkinsonismo (degenerativo, arteriosclerotico, etc.) risulta spesso difficile perché le somiglianze cliniche sono grandissime e solo in pochi casi risulta con chiarezza anamnesticamente il pregresso episodio encefalitico. Sono stati proposti numerosi criteri differenziali (Wenderovic ne elencò 26); ne ricordiamo qui tre: 1) le crisi oculogire, la palillalia, i movimenti involontari di solito mancano nel parkinsonismo non encefalitico; 2) manca anche, nel parkinsonismo non encefalitico, la retropulsione ed è frequente invece l'anteropulsione (il malato nel camminare insegue il proprio centro di gravità); 3) nel parkinsonismo postencefalitico il tremore della mano coinvolge tutte le dita; nel parkinsonismo non encefalitico solo il pollice e l'indice (movimento di far pillole).

Anche dal punto di vista *anatomopatologico* l'e. letargica è stata sottoposta ad un'infinita serie di ricerche ed è stata oggetto di discussioni patogenetiche importantissime. Le lesioni del periodo acuto erano rappresentate da un tipico quadro di polioencefalite. Nel periodo cronico le lesioni infiammatorie sono lievi, più spesso sembrano mancare. Prevalgono le lesioni degenerative nelle formazioni del rombencefalo e nel mesencefalo contenenti cellule nervose a pigmento melaninico: anche i gangli della base, e specialmente il globo pallido, sono colpiti ma in modo minore; la corteccia cerebrale lo è solo in alcuni casi. Quali siano le lesioni responsabili dei sintomi più importanti della malattia non è ancora bene stabilito. Spesso vi è una grossolana sproporzione tra lievità delle lesioni anatomiche e gravità dei sintomi clinici (Cardona; Chiaramonti; Pinelli).

L'interpretazione patogenetica di queste lesioni è particolarmente difficile e ha dato luogo ad interpretazioni divergenti, che non si sono mai composte in un'interpretazione unica da tutti accettata. Secondo una teoria (Verga e Uluhogian; De Lisi, Pintus) è sempre il virus dell'e. che determina le lesioni tardive. Secondo un'altra teoria (Tarozzi; Pette; Mari; Stern; etc.) le cellule subiscono un danno durante il periodo acuto e poi

vanno incontro ad una specie di lentissima degenerazione paragonabile sotto alcuni aspetti alle lesioni abiotrofiche.

La terapia tentata durante il periodo epidemico (iodio, salicilati, autoemoterapia, liquorterapia) non ha dato, ovviamente, alcun risultato. Per la terapia del parkinsonismo postencefalitico, v. PARKINSONISMI.

Singhiozzo epidemico. - Durante l'epidemia di e. letargica e ancora negli anni precedenti (1916-17) furono osservate strane epidemie di singhiozzo insistente senza altri segni che le congiungessero alla e. letargica (Luzzatto; Micheli; Cardarelli; Pisani; Economo; etc.). Rimane dubbio se si trattasse di e. letargica monosintomatica oppure di altra malattia.

Encefalite da influenza

Le prime notizie sui rapporti tra malattie neurologiche e influenza possono farsi risalire al 1700 quando la malattia andava sotto il nome di catarro epidemico, tosse epidemica, malattia galante, malattia di moda, piccola peste. Vi erano allora epidemie probabilmente dovute a vera influenza, in cui erano frequenti segni neurologici: di solito però a carattere periferico (Kayser-Peterson).

Sulla coincidenza della epidemia d'influenza del 1918-1921 con l'inizio dell'epidemia di e. letargica e sulle teorie delle origini influenzali dell'e. letargica abbiamo già riferito a col. 1636.

Con la scoperta dei virus influenzali (1937) il concetto di e. da influenza venne ristretto a quei casi in cui esisteva una precisa connessione con uno dei virus dell'influenza; quello più frequente come causa di e. risulta essere il virus A: non si sa bene se ciò derivi da una sua speciale elettività per il sistema nervoso, oppure dal fatto che le infezioni di questo virus sono più frequenti.

La frequenza dell'e. nelle epidemie d'influenza varia molto da epidemia a epidemia. Schmorl, nella epidemia del 1918-1921, trovò una percentuale del 30%. Crome rilevò, nella epidemia del 1950-1951, in Inghilterra (ca. 200.000 casi settimanalmente), solo 4 casi di e. e si domandò se veramente esiste una e. da influenza.

Il quadro clinico dell'e. da influenza è spesso gravissimo, caratterizzato da coma e da emiplegia (e. emorragica). Ma nelle ultime epidemie ('47-'57-'59-'65-'66-'68-'69) sono stati descritti altri quadri di cui non si conosce bene il substrato anatomico (quadri psicotici, extrapiramidali, più raramente cerebellari o a carico dei nervi cranici). Il quadro extrapiramidale costituito da acinesia e ipertonìa e da movimenti involontari (Gerstenbrand; Furtado; Ruberti, Romerio e Manzoli; etc.), che talvolta si stabilisce a distanza di settimane e di mesi dal periodo acuto, risolveva il problema dell'unità dell'e. letargica e dell'influenza: ma è discutibile che i recenti reperti giustificino l'abbandono della vecchia tesi del dualismo.

Anche nel decorso dell'e. da influenza vanno distinti i casi attribuibili alla forma emorragica, che insorgono bruscamente e violentemente e hanno un'evoluzione spesso mortale, da quelli a tipo psicotico ed extrapiramidale, che sono invece quasi sempre benigni, almeno per ciò che riguarda la vita del malato.

La diagnosi si basa soprattutto su esami di laboratorio (v. INFLUENZA) e su criteri epidemiologici.

Anatomicamente sono note soprattutto le forme emorragiche. Il reperto di un'e. perivenosa (Grieffeld; Grinker e Bassoe; Pette e Kornyei; etc.) risulta pure illustrato, ma è relativamente meno frequente.

Meningoencefaliti da virus parotitico

Le compromissioni dell'encefalo da parotite epidemica (v.) sono particolarmente frequenti: le prime osservazioni di

meningite, che è molto più frequente della e., risalgono al 1770 (Russel; Hamilton).

La meningoencefalite causata dal virus parotitico clinicamente non ha nulla di caratteristico e costante: possono prevalere i disturbi psichici senza nessun altro sintomo evidente, possono esservi paralisi dei nervi cranici di moto, compromissione dell'VIII paio, disturbi cerebellari.

Interessante la grande variabilità del modo di succedersi delle manifestazioni parotitiche e delle manifestazioni meningoencefalitiche (Glanzmann): 1) possibilità di una meningoencefalite precoce (3-8 giorni dopo la parotite); 2) contemporaneità dell'insorgenza delle due sindromi; 3) presenza di meningoencefaliti latenti; 4) insorgenza della meningoencefalite parecchi giorni prima della parotite; 5) possibilità di una e. senza segni di parotite. Il decorso della meningoencefalite da parotite è di solito acuto e benigno.

La diagnosi è basata sulla dimostrazione della malattia di sfondo e sulle ricerche di laboratorio. L'elettroencefalografia rivela di frequente reperti a focolaio anche in casi che clinicamente si direbbero di semplice meningite.

L'anatomia patologica non dà un reperto costante. Alcuni AA. (Lavergne e coll.; Fr. Lhermitte) parlarono di una polioencefalite da azione diretta del virus. Altri invece sostennero la tesi della e. perivenosa (Wegelin; Donohue), altri ancora di una meningoencefalite linfocitaria benigna (Philipert; Lien; Cassano; Gautier) senza per altro reperto anatomico.

La cura più seguita è quella cortisonica.

Encefalite da morbillo

La proprietà che ha il morbillo (v.) di determinare sindromi neurologiche e psichiche era già nota in tempi a noi lontani (Sydenham, 1674; Nebel, 1723; Olden, 1732): alla fine del secolo scorso Barlow e Penrose illustrarono anche anatomicamente un caso di e. che oggi possiamo avvicinare alla forma perivenosa. Nel 1912 Masse, occupandosi del problema delle lesioni anatomiche dell'encefalo date da questa malattia, parlò soprattutto di iperemia, di edema, di rigonfiamento. Oggi consideriamo la e. perivenosa come la più frequente delle malattie a carico dell'encefalo determinate da morbillo. Sulla possibilità di altre e. date dal virus del morbillo già abbiamo detto a proposito della forma subacuta sclerosante di van Bogaert (col. 1663).

La percentuale di comparsa della e. nel numero totale dei casi di morbillo è piccola (1 su 1000), ma data la grande frequenza della malattia esantematica, essa deve considerarsi nelle varie popolazioni abbastanza elevata.

La sintomatologia rientra in quella generale delle encefalomyeliti perivenose: molto frequenti il coma e le convulsioni, meno frequenti le emiplegie, le paraplegie, i movimenti involontari, le paralisi dei nervi cranici. I sintomi da lesione dell'encefalo sono, nel morbillo, sempre accompagnati da sintomi meningitici di solito di modico grado, meno frequentemente da sintomi midollari.

La mortalità è piuttosto alta: ca. il 20%. Nel 30% dei casi residuano postumi neurologici, specialmente accessi epilettici. I criteri di diagnosi sono quelli generici delle e. perivenose. Per l'anatomia patologica (Wohlwill, 1928; Greenfield, 1929; Walthard, 1930) rimandiamo a quanto abbiamo detto sulla e. perivenosa.

Encefalite da rosolia

La prima descrizione della e. da rosolia (v.) risale all'inizio del nostro secolo (Revilliod e Long, 1906), alcuni decenni dopo che Thomas aveva distinto la rosolia dal morbillo.

La frequenza della e. nella rosolia è inferiore a quella nel morbillo (1/6000 contro 1/1000).

Come le altre e. da malattie esantematiche, insorge di solito nella seconda infanzia. Il virus della rosolia può anche determinare una malattia del feto e dell'embrione e incidere gravemente sullo sviluppo dell'encefalo e sull'evoluzione psichica del soggetto. L'argomento delle lesioni fetali è svolto ampiamente sotto le voci ROSOLIA e ENCEFALOPATIE FETALI E INFANTILI.

La e. da rosolia ricopia per sintomatologia e decorso quella del morbillo, salvo la maggiore gravità, la maggiore mortalità e il breve tempo di distacco dalla comparsa dei sintomi peculiari della rosolia. Per ciò che riguarda le alterazioni del liquor e il tracciato elettroencefalografico, non si distingue dalle altre e. da malattie esantematiche.

Dal punto di vista anatomopatologico alcuni casi rientrano nettamente nella forma perivenosa (Briggs; etc.); altri (Fraenkel; Seitelberger e Zischinski) sembravano dovuti ad azione diretta del virus sul tessuto nervoso; in questo caso è possibile rinvenire corpi d'inclusione nucleare.

La terapia in uso è quella cortisonica.

Encefalite da virus della poliomielite

Prima della scoperta del virus di Landsteiner e Popper, quando la poliomielite era ancora attribuita alle più diverse infezioni, venne posto il problema se la malattia può colpire anche l'encefalo e dar luogo a paralisi centrali: Heine (1840) lo aveva escluso, ma Vizioli (1870), Medin (1896), Wichmann (1905) lo ammisero, basandosi su dati epidemiologici e anche su qualche dato anatomopatologico (Wichmann). Il problema di una sindrome piramidale da poliomielite è stato ripreso in tempi a noi più vicini da Ford e Schaffer (1927), da Kiss e Fenyès (1936); essi sostennero che esiste, in casi di poliomielite, una lesione di singoli strati della corteccia motora paragonabile a quella della sclerosi laterale amiotrofica e che potrebbe essere causa di disturbi piramidali. Kiss e Fenyès fecero però giustamente notare che ammessa pure l'esistenza di un'e. da poliomielite, non si ha ragione di attribuire alla poliomielite tutte le sindromi piramidali che insorgono in bambini durante malattie infettive, tanto più che l'interessamento piramidale è nella poliomielite bilaterale mentre la caratteristica più frequente delle sindromi piramidali che insorgono durante malattie infettive dell'infanzia è l'unilateralità (sindrome di Strümpell-Marie). D'altra parte non si sa bene se i sintomi piramidali che insorgono durante la poliomielite siano attribuibili a e. oppure a lesione delle vie lunghe nel midollo (Müller, 1910; Clark, 1912).

La poliomielite può determinare disturbi cerebellari e disturbi ipotalamici: le lesioni del cervelletto e dell'ipotalamo sono in essa frequentissime e si osservano anche in casi in cui mancano sintomi clinici (Wichmann). I disturbi cerebellari sono sempre superabili in qualche mese, quelli ipotalamici tendono a durare più a lungo. La sindrome cerebellare, già descritta da Medin nel secolo scorso, è stata ristudiata con molta accuratezza in questi ultimi anni da Thieffry (1960). Alla e. da poliomielite sono stati anche attribuiti casi di ritardo di sviluppo psichico iniziatesi dopo la malattia acuta (Kuske; Luft e Müller; Behrend e Wienzenrid).

V. POLIOMIELITE.

Encefalomyeliti da virus coxsackie

Dopo la scoperta del virus coxsackie (Dalldorf, 1927) e la dimostrazione del loro potere neurotrofo nei topi appena nati, cominciò la descrizione di casi d'infezione

umana e di malattie encefaliche che ne derivano. Si rilevò che alcuni sierotipi (A2, A4, A9 A17, e tutti i sierotipi B) possono determinare, anche nell'uomo, una meningoencefalite, talvolta isolata, talvolta associata a poliomielite e a miocardite.

La meningoencefalite attribuita a virus coxsackie si osserva soprattutto in bambini da 1 a 10 anni, più raramente in giovani di maggiore età (Verlinde; Galpine e Macrae; Giunti; Lennartz e Niedermeyer). Nella maggioranza dei casi si tratta di una sindrome meningitica a cui si aggiungono torpore psichico, accessi convulsivi disturbi dell'oculomotone, raramente anche sintomi poliomielitici (Gear e Measroch). Molto meno frequenti i quadri a sintomatologia extrapiramidale e i quadri di allucinosi peduncolare (Caraman), i casi di atassia (Drouhet). La meningoencefalite nei bambini più grandicelli è di solito una malattia acuta e guaribile.

La diagnosi si basa in ultima istanza sulla ricerca del virus. L'associazione della e. con un eritema maculopapuloso, con un'erangina, con mialgie o anche con sindromi poliomielitiche, può già dare alla diagnosi di e. da virus coxsackie una certa probabilità. La presenza delle mialgie nei bambini è però piuttosto rara; al contrario si trova nei giovani e negli adulti (v. sopra: *encefalite mialgica*, col. 1671).

Dalla meningoencefalite infantile va distinta la coxsackiosi dei neonati: in essa la e. fa parte di un quadro generale in cui predomina una miocardite (Stöber; Kibrik e Benirschke; Javett; Freudenberg e coll.; Gear e coll.), che di solito conduce a morte (Gear).

Le lesioni dell'encefalo nei casi di coxsackiosi dei neonati sono caratterizzate da comparsa d'infiltrati vasali costituiti da linfociti e cellule plasmatiche, con evidente reazione gliale circostante (Kibrik e Benirschke). La cura è soprattutto sintomatica.

V. COXSACKIOSI (IV, 1281).

Encefaliti da virus ECHO

I virus ECHO, al contrario di quanto si era pensato in un primo tempo, provocano nell'uomo malattie varie tra cui, non raramente, una meningoencefalite che è sostenuta dai sierotipi 2-4-6-9-11-16-19-29.

Le malattie neurologiche dell'uomo ricopiano quelle da virus coxsackie, cioè sono in prevalenza meningoencefaliti (Thomssen; Kreindler; Thieffry; Marcolongo; Scheid e Gibbels); sono state anche descritte sindromi cerebellari (Allister e coll.) o e. pseudotumorali (Thiébaud).

Casi di un quadro poliomielitico associato all'e. sono stati osservati solo in alcune epidemie e resta il dubbio se siano dovuti a virus coxsackie o all'aggiunta del virus poliomielitico. Nella famosa epidemia di Milwaukee, in cui vi furono 40.000 casi di malattia, Sabin trovò 5 soli casi di paralisi periferica.

Il decorso delle malattie dell'encefalo da virus ECHO è, tranne qualche eccezione, favorevole.

La diagnosi, per essere certa, non può prescindere da criteri epidemiologici e soprattutto virologici. In clinica la possono suggerire la presenza di esantemi, di diarrea, di disturbi respiratori.

V. ECHO VIRUS.

Encefaliti da virus miocardioencefalitico

Il virus della miocardioencefalite (virus AK, virus Columbia SK; virus Mengo; virus MM, virus SVW) è da alcuni AA. aggregato ai picornavirus (v.); il virus Columbia infatti venne isolato da ratti inoculati con virus della poliomielite, ma la sua appartenenza a questo gruppo è per lo meno dubbia. Secondo Vivell esso si trova dif-

fuso in artropodi di regioni tropicali. Nei topolini appena nati provoca una tipica sindrome in cui è colpito il S.N.C. insieme al cuore e ai muscoli. A questo reperto possono essere avvicinate malattie spontanee dell'uomo e delle scimmie, alcune caratterizzate da e., altre da miocardite. Rientrano in esse: 1) un'epidemia di miocardite in scimmie della Florida scoppiata nel 1941 (Helwig e Schmidt); 2) alcune epidemie di encefalomielite nel personale di laboratorio; 3) la meningoencefalite di Manila intervenuta nel 1945-46 in truppe americane sbarcate nelle Filippine; 4) casi sporadici di meningoencefalite e di encefalomielite osservati in Africa, in America e in Europa (Mollaret e Schneider).

Queste osservazioni giustificano il termine miocardioencefalite dato ai virus del gruppo Columbia. Non sono però questi i soli virus a dare la combinazione di e., miocardite, miosite (ad es. i virus coxsackie e virus ECHO).

La malattia umana tende a identificarsi, sia dal punto di vista clinico che da quello anatomico, con le e. da virus ECHO e da virus coxsackie.

Encefaliti da reovirus

I reovirus (v.), per alcune proprietà patogene, sono affini ai virus ECHO e in un primo tempo vennero addirittura confusi con questi. Anche nell'ambito della patologia dell'encefalo questa affinità si presenta abbastanza evidente, specialmente per il tipo III, che si dimostra virulento per i topolini.

I casi da e. di reovirus sinora noti sono pochi (Yaske e coll.; Krainer e Aronson; Zalan e coll.).

Encefaliti da arbovirus (v.)

1. *Encefalite giapponese*. - La e. giapponese, della cui scoperta e diffusione abbiamo detto a col. 1644, è caratterizzata clinicamente da cefalea, febbre elevata, sintomi meningitici, gravi disturbi psichici (confusione, sopore, coma, meno frequentemente sonnolenza), accessi convulsivi; frequenti anche i segni piramidali ed extrapiramidali, i movimenti coreoatetosi, il tremore generalizzato; più raramente si osservano segni a carico dei nervi cranici; pure rari, ma possibili, i sintomi a tipo poliomielitico.

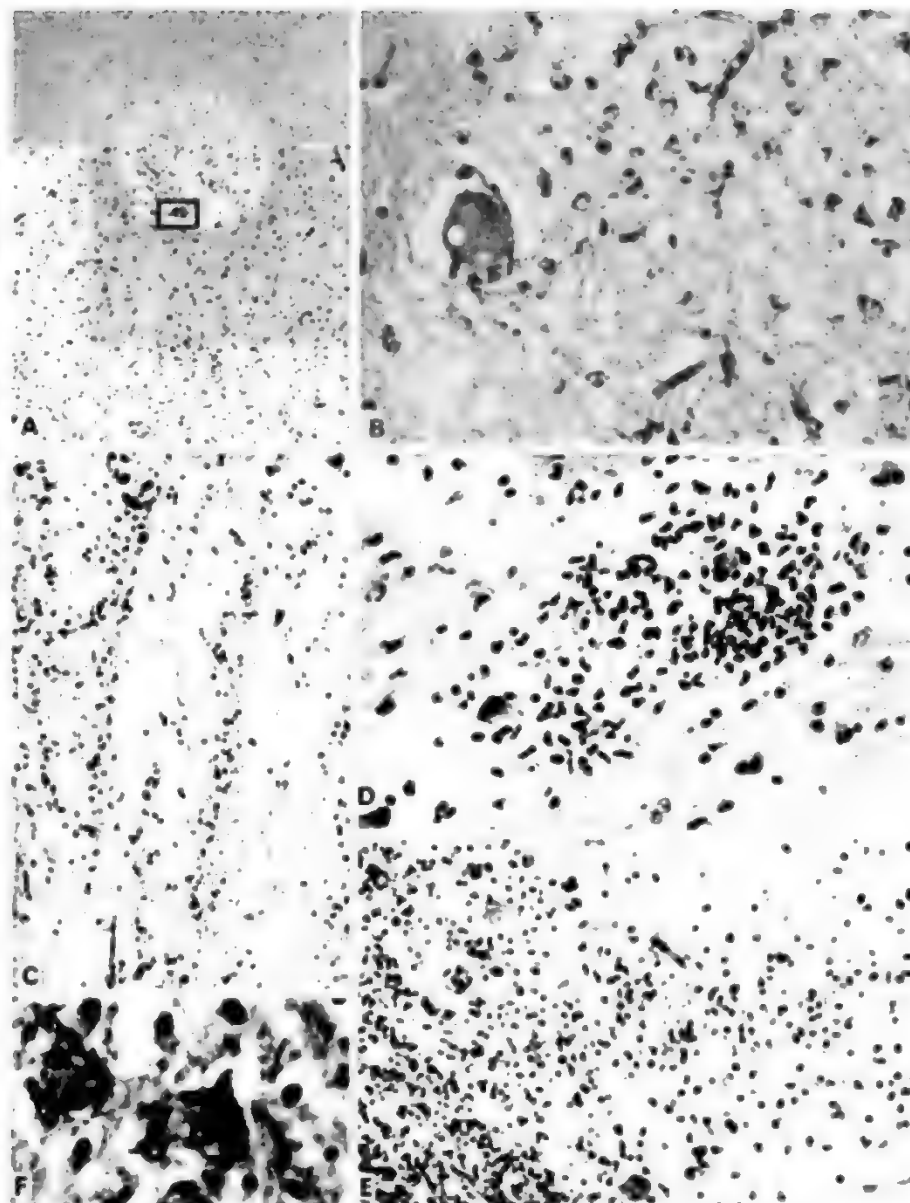
L'inizio della malattia è febbrile e banale a tipo pseudo-influenzale, ma intorno al quinto giorno lo stato del malato si aggrava e si delineano i primi segni neurologici. Essi persistono gravi per alcuni giorni, quindi, nei casi benigni, comincia la loro attenuazione, che talvolta è completa; più frequentemente la malattia lascia postumi persistenti, specialmente psichici (decadimento, sindrome pseudoschizofrenica) o sintomi extrapiramidali che non hanno però quella tendenza al progressivo aggravamento che è propria del parkinsonismo postencefalitico. La mortalità è ca. del 10-20%.

Per la diagnosi clinica concorrono criteri vari, soprattutto epidemiologici e virologici. I reperti liquorali ed elettroencefalografici sono sempre fortemente positivi ma non hanno una vera specificità.

Le lesioni colpiscono le meningi, la sostanza grigia e bianca degli emisferi cerebrali, ma talora possono interessare anche il midollo. Consistono: 1) in manicotti cellulari, perivascolari costituiti da cellule mononucleari; 2) noduli gliali spesso, ma non sempre, situati attorno ai vasi; 3) zone di rarefazione delle cellule nervose con segni d'intensa neuronofagia; 4) zone di mielinizzazione che in alcuni punti ricordano il quadro della sclerosi a placche.

Per la cura della e. giapponese si conosce un medicamento, il fenilazonaftionato di sodio (Pans®), cui viene attribuita un'azione specifica (Shiraki e coll.).

Fig. 14. E. giapponese. A) Corteccia cerebrale: rarefazione e necrosi. In terza giornata di malattia. Colorazione ematossilina-eosina; $39\times$. B) Corteccia cerebrale: a più forte ingrandimento la zona segnata con un rettangolo in A. Si nota il carattere spongioso della lesione con « perdita » di sostanza cerebrale e di cellule nervose, con reazione modesta o assente e modificazioni regressive delle cellule gliali. Colorazione ematossilina-eosina; $234\times$. C) Ponte: grave necrosi e rarefazione. Dopo sei giorni di malattia. Colorazione ematossilina-eosina; $90\times$. D) Noduli gliali con neurofagia. Dopo nove giorni di malattia. Colorazione ematossilina-eosina; $234\times$. E) Cervelletto: arborizzazioni gliali (*glial shrubs*) nello strato molecolare della corteccia. In decima giornata di malattia. Colorazione ematossilina-eosina; $98\times$. F) Gangli della base: depositi calcifici nelle cellule nervose. Dopo cinque settimane e mezzo di malattia. Colorazione ematossilina-eosina; $468\times$. (Da K. C. Nieberg e J. M. Blumberg, « Viral Encephalitides », in J. Minckler, « Pathology of the Nervous System », vol. III, 1972, p. 2289; per gentile concessione della McGraw-Hill Book Company, New York).



2. *Encefalite di St. Louis.* - È molto affine alla e. giapponese, ma è data da un virus immunologicamente diverso (v. ARBOVIRUS).

3. *Encefalite australiana o della vallata del Murray.* - In Australia, nella vallata del Murray, all'inizio dell'epidemia di e. letargica, venne osservata un'epidemia di e., che fu chiamata e. X o e. misteriosa. Il virus fu isolato in animali di laboratorio, ma andò rapidamente perduto. Subito si comprese che non si trattava di e. letargica. Nel 1951 e in anni successivi si ripresentarono nella stessa regione, durante stagioni calde, nuove epidemie di e. e durante queste venne isolato un virus apparentato con quello della e. giapponese, probabilmente lo stesso di quello isolato durante l'epidemia della forma letargica.

Clinicamente e anatomopatologicamente la e. australiana è molto affine a quella giapponese.

4. *Encefaliti equine d'America.* - Negli U.S.A. erano note sin dalla fine del secolo scorso violente epidemie di e. in cavalli. Esse si distribuiscono specialmente sulle coste oceaniche, lungo due strisce di territorio che sono state

indicate come « dell'ovest » (sul Pacifico) e « dell'est » (sull'Atlantico). Nel territorio intermedio le stesse malattie sono poco frequenti. In seguito vennero rilevati in altri paesi (Canada, Brasile, etc.) casi di e. equina dati dagli stessi virus delle e. degli U.S.A. Nel 1931 fu isolato il virus della forma equina dell'ovest (Meyer, Haring e Howitt) e nel 1933 il virus della forma equina dell'est (Tennbroeck e Merrill). Per quanto concerne la storia della scoperta delle e. equine americane, la loro etiologia e patogenesi, rinviamo alla col. 1647 e alla voce ARBOVIRUS.

Clinicamente le e. equine d'America sono molto simili alla e. giapponese. La sintomatologia più frequente è quella psichica a carattere di stupore, di confusione, di delirio febbrile, di coma. Ai disturbi psichici possono associarsi disturbi a carico della via piramidale (convulsioni epilettiche), del sistema extrapiramidale, del cervelletto, dei nervi cranici. Mollaret e Schneider rilevano come sia frequente nelle e. equine d'America un inizio improvviso con accesso epilettico, coma, iperpiressia e



Fig. 15. E. di St. Louis. A-D) Stesso caso; in nona giornata di malattia. A) Midollo, pavimento del IV ventricolo: infiltrato linfocitario perivaskolare. Colorazione ematossilina-eosina; 129 \times . B) Corteccia cerebrale: nodulo gliale (Gliaknötchen). Colorazione ematossilina-eosina; 312 \times . C) Talamo: rarefazione ed iniziale sovvertimento della struttura del tessuto nervoso con infiltrazione di cellule ameboidi e macrofagi ripieni di lipidi. Colorazione ematossilina-eosina; 234 \times . D) Midollo allungato: regione del nucleo olivare inferiore: infiltrazione costituita da istiociti (microglia) e linfociti con sovvertimento della struttura del tessuto. Colorazione ematossilina-eosina; 172 \times . (Da K. C. Nieberg e J. M. Blumberg, «Viral Encephalitides», in J. Minckler, «Pathology of the Nervous System», vol. III, 1972, p. 2287; per gentile concessione della McGraw-Hill Book Company, New York).

un decorso particolarmente grave. La mortalità è nell'e. dell'est la più alta che si conosca nelle e. arbo (in alcune epidemie negli uomini sino a più del 70%, e sino al 90% nei cavalli). Al contrario, nella e. dell'ovest la mortalità è relativamente bassa (10%).

Anche le lesioni anatomopatologiche sono molto simili a quelle della e. giapponese: non mancano però particolari differenti. Nelle e. equine si osservano, nel tessuto nervoso, speciali focolai rotondeggianti, circoscritti di rarefazione e di necrosi nei quali compaiono, nelle fasi avanzate della malattia, degli strani corpi granulari.

Non si conoscono cure efficaci.

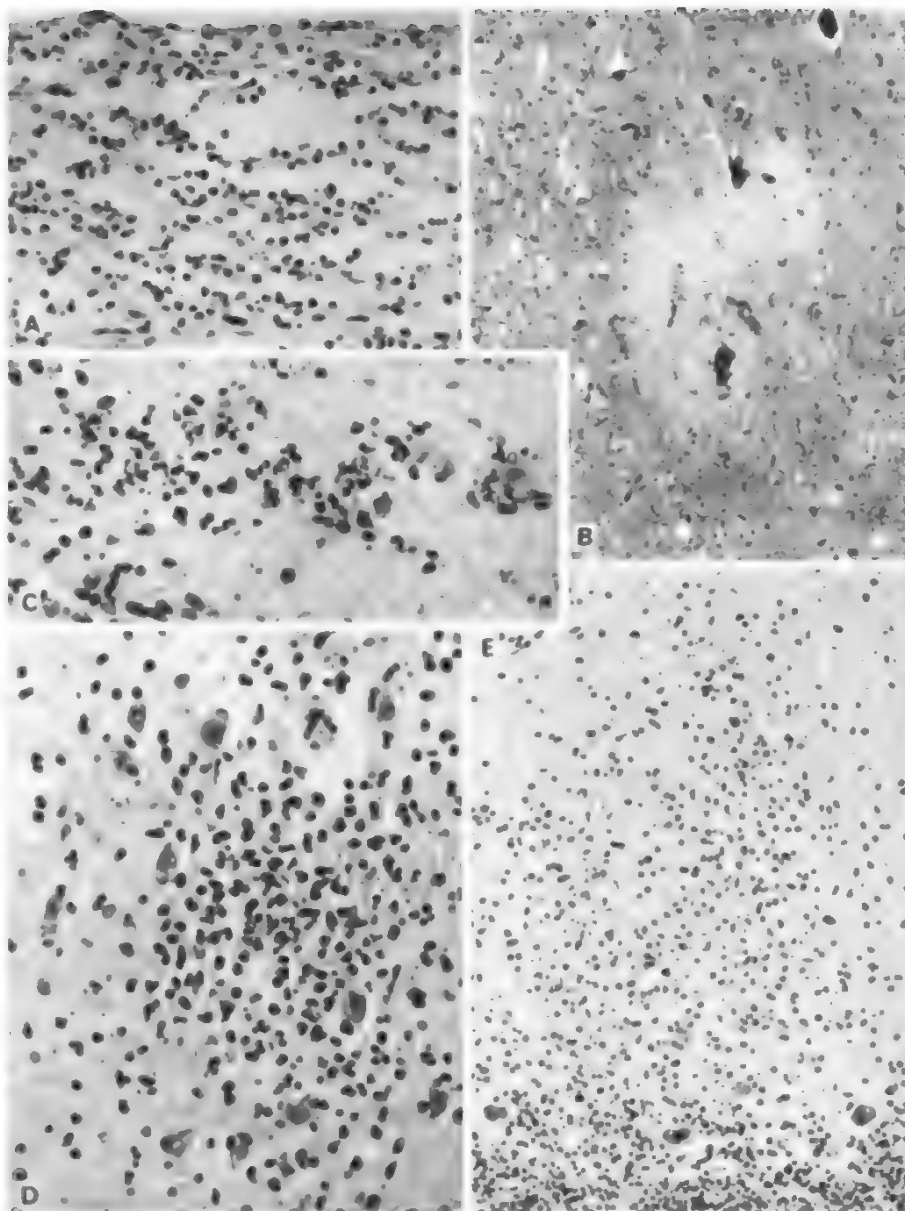
5. *Encefaliti da zecche: encefalite dell'estremo oriente russo, encefaliti centro-europee, encefaliti dell'uomo da virus della encefalomielite stagionale degli ovini (louping ill).* - Per quanto concerne la storia delle scoperte di tali e. e la loro etiologia, rinviamo a col. 1644 e alla voce ARBOVIRUS.

La e. russa e le e. centro-europee sono malattie molto affini tra loro, ma sono state trovate piccole differenze forse dovute a variazioni di uno stesso virus o a condizioni epidemiologiche diverse: ad es. alcune epidemie risultano essersi diffuse soltanto attraverso zecche, altre anche attraverso il latte.

La sintomatologia è nel suo complesso molto simile a quella della e. giapponese: presenza contemporanea di lesioni piramidali, extrapiramidali, cerebellari, paralisi dei nervi cranici, segni di paralisi periferica a tipo poliomieltico di solito nella parte prossimale di un arto superiore; anche questa aggiunta di un quadro poliomieltico è più evidente in alcune epidemie che in altre.

Il decorso e nella grande maggioranza dei casi bifasico: fase viremica, intervallo, fase neurologica. La mortalità si aggira intorno al 30-40%; in alcune epidemie può scendere anche al 10%. Un dato singolare della e. russa è la comparsa frequente di postumi a tipo di sclerosi laterale amiotrofica o di epilessia di Kojewnikoff a carattere evolutivo.

Fig. 16. *E. equina* d'America (dell'est). (A, C, D stesso caso, a 40 h dall'esordio della malattia). A) Meningi: modico infiltrato infiammatorio, costituito prevalentemente da neutrofili e da alcune cellule mononucleate. Colorazione ematossilina-eosina; 207 \times . B) Corteccia cerebrale: area di rarefazione e di necrosi. In 15^a giornata di malattia. Colorazione ematossilina-eosina; 90 \times . C) Corteccia cerebrale: infiltrazione di neutrofili e di alcune cellule mononucleate con « perdita » di sostanza cerebrale. Si notano due neuroni necrotici che vanno incontro a neurofagia. Colorazione ematossilina-eosina; 343 \times . D) Mesencefalo: infiltrazione di neutrofili ed istiociti con necrosi neuronale. Colorazione ematossilina-eosina; 234 \times . E) Corteccia cerebellare: formazione arboriforme (*glial shrub*), che rappresenta una reazione di neurofagia lungo i dendriti delle cellule di Purkinje, costituita da istiociti (microglia) e macrofagi che infiltrano lo strato molecolare della corteccia. Nona giornata di malattia. Colorazione ematossilina-eosina; 129 \times . (Da K. C. Nieberg e J. M. Blumberg, « *Viral Encephalitis* », in J. Minckler, « *Pathology of the Nervous System* », vol. III, 1972, p. 2283; per gentile concessione della McGraw-Hill Book Company, New York).



La diagnosi delle e. da zecche si basa su criteri epidemiologici, virologici e anche clinici, data la singolarità dell'associazione encefalite-sindrome poliomielitica dell'arto superiore.

Le lesioni sono tipicamente infiammatorie (infiltrazione linfoplasmocitaria, degenerazione delle cellule nervose e in minor numero anche delle fibre) con netta prevalenza nella sostanza grigia.

6. *Virus arbo con non rilevante potere encefalitogeno.* - Accanto ai virus sopra citati che causano gravi e., il gruppo arbo contiene anche virus di minore importanza per la patologia dell'encefalo: ad es. il virus della dengue (v.) recentemente inserito tra i togavirus (v.), il virus della febbre dei pappataci (v.), il virus della febbre dell'Ovest del Nilo, il virus della febbre gialla (v.), il virus della malattia di Buniyamwera, etc. Alcuni provocano nei topolini appena nati una violenta e., caratteristica dei virus arbo, altri si rivelano meno virulenti. Tuttavia non sarebbe giusto non tener conto della possibilità che essi abbiano sull'encefalo un'azione patogena simile a quella degli altri virus delle e. arbo. Si può rilevare in proposito

che molti di essi hanno la proprietà di provocare durante il periodo febbrile un'intensa cefalea, con qualche segno meningeo.

Encefalite da rabbia

La rabbia (v.) ha grande importanza nel capitolo delle e. essendo una malattia che da tempo immemorabile era nota all'uomo. Di Veste e Zagari (1880), iniettando il virus della rabbia nel nervo di un animale, osservarono una rapida comparsa della malattia, che invece non insorgeva se il nervo era tagliato al di sopra del punto inoculato.

Fu questa la prima scoperta del potere neurotropo dei virus. Anche il carattere delle lesioni dell'encefalo da rabbia e soprattutto la comparsa di corpuscoli del Negri conferiscono alla malattia un particolare interesse nel capitolo delle e.

Rimandiamo alla voce RABBIA per ciò che riguarda la descrizione generale della malattia, compreso il quadro neurologico che ne costituisce l'essenza.

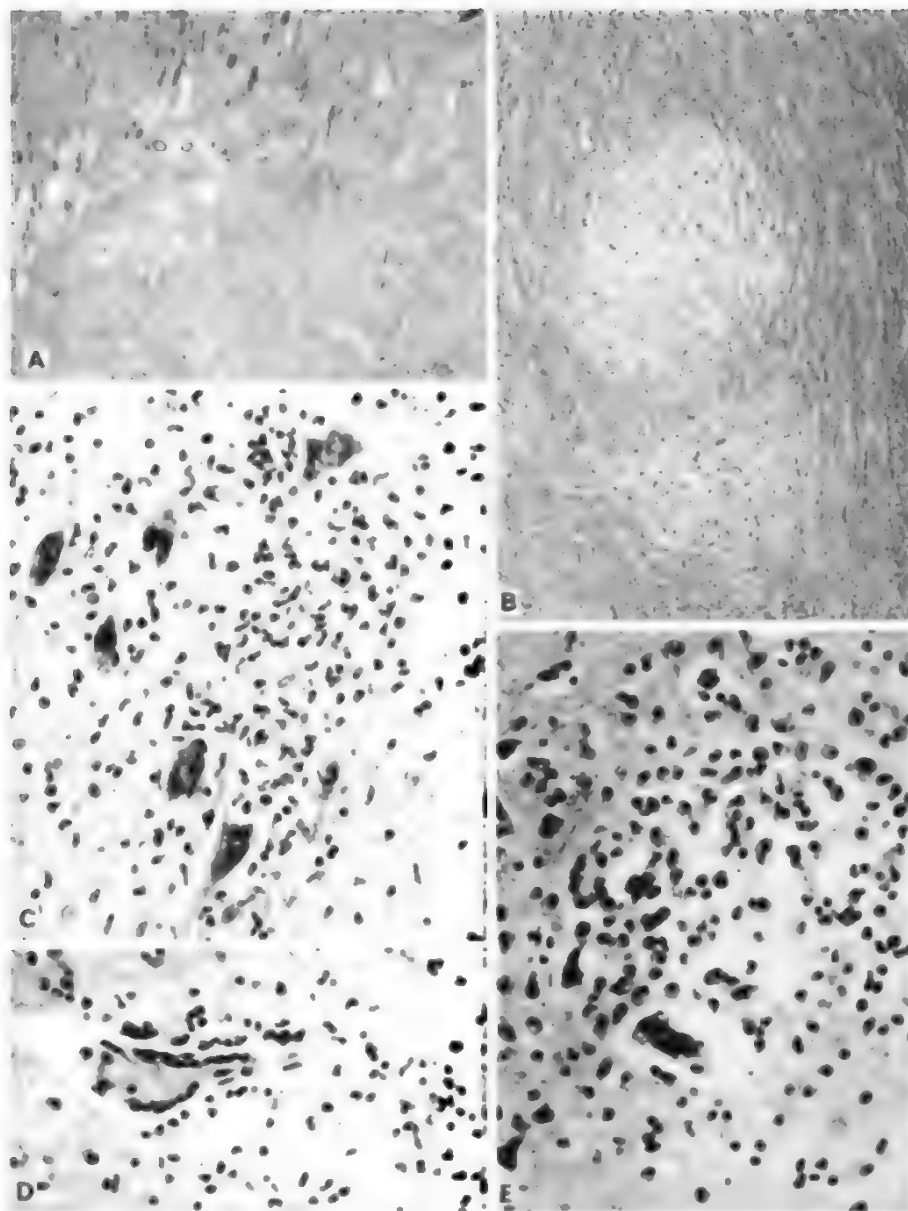


Fig. 17. E. equina d'America (dell'ovest). A) Nucleo lenticolare: aree multiple di rarefazione e di necrosi. Terzo giorno di malattia. Colorazione ematossilina-eosina; $5.5 \times$. B) Ponte: stesso caso di A. Necrosi e rarefazione. Disintegrazione e scomparsa degli assoni evidenziata con la tecnica di Bodian; $78 \times$. C) Substantia nigra: infiltrazione diffusa e nodulare di istiociti (microglia). Dopo nove giorni di malattia. Colorazione ematossilina-eosina; $207 \times$. D) Testa del nucleo caudato: aspetto spongioso di una area perivascolare con modica infiltrazione di istiociti (microglia), in parte alterati. Dopo tre giorni di malattia. Colorazione ematossilina-eosina; $195 \times$. E) Corteccia cerebrale: la lesione è più grave di quella in D. Area di necrosi paravascolare con infiltrazione di macrofagi ripieni di lipidi. Dopo 19 giorni di malattia. Colorazione ematossilina-eosina; $382 \times$. (Da K. C. Nieberg e J. M. Blumberg, «Viral Encephalitis», in J. Minciker, «Pathology of the Nervous System», vol. III, 1972, p. 2285; per gentile concessione della McGraw-Hill Book Company, New York).

Encefalomyelite da virus coriomeningitico (virus di Armstrong)

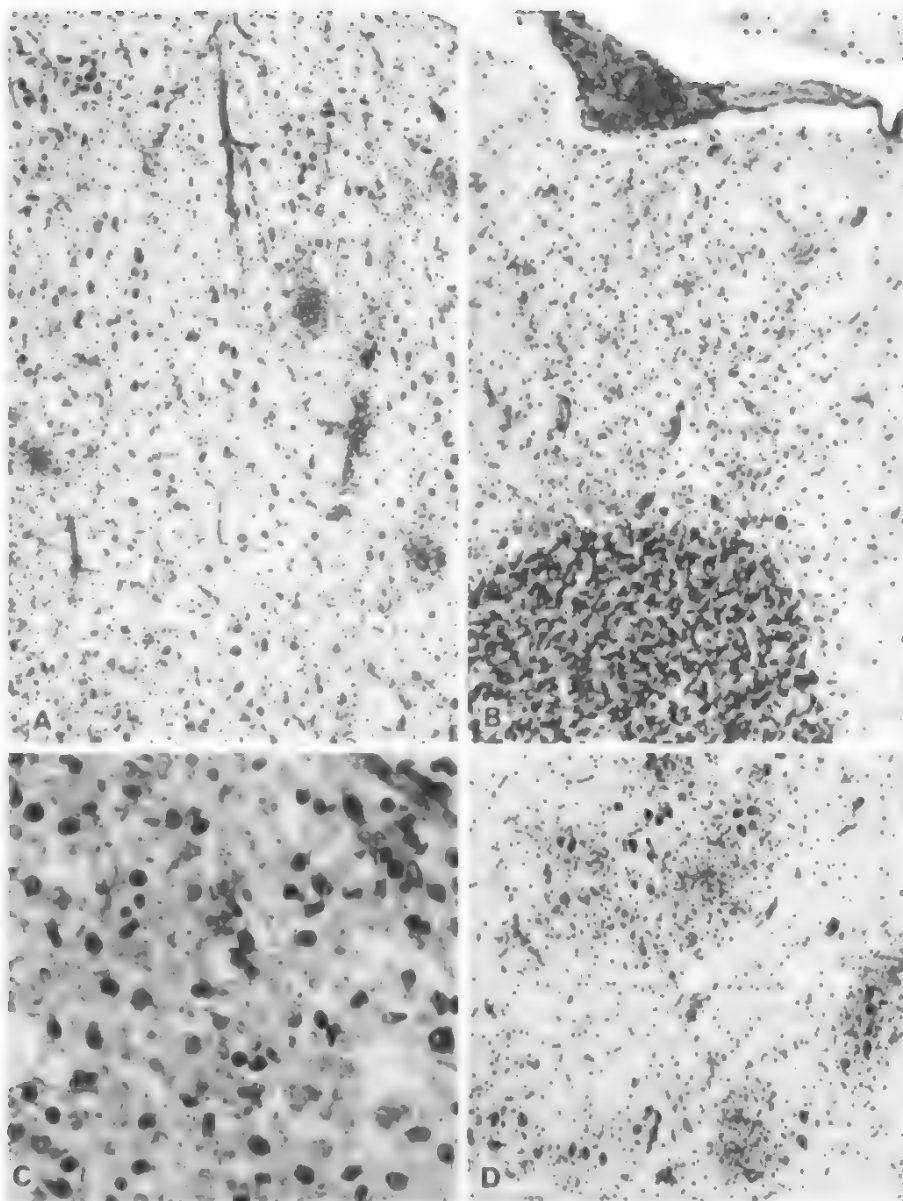
Rivers e MacNeir Scott, nel 1935, isolarono, da un caso di meningite linfocitaria benigna, lo stesso virus che un anno prima Armstrong e Lillie avevano isolato dal topo e che fu chiamato, oltre che virus di Armstrong, virus della coriomeningite, ma non del tutto propriamente perché solo una piccola parte delle meningiti linfocitarie benigne dell'uomo (10-20%) dipende da esso; inoltre lo stesso virus determina di frequente nell'uomo gravi lesioni a carico del tessuto nervoso, che hanno carattere infiammatorio. I casi descritti raggiungono ormai alcune decine (Smadel e Warren; Howard; Baker, etc.). Le proprietà meningotrope e neurotrope del virus di Armstrong sono dimostrate anche da casi di e. spontanea dei topi e da casi sperimentali (Kersting e Lennartz). D'altra parte il virus di Armstrong non è esclusivamente neurotrope: infatti in casi di malattia umana possono presentarsi lesioni linfogliandolari, spleniche, gastrointestinali, polmonari, cardiache, pur predominando sempre nettamente le lesioni meningoencefalitiche.

Il quadro neurologico non ha carattere unitario: in un alto numero di casi si presenta con disturbi della coscienza, convulsioni epilettriche, segni meningei; più raramente si osservano sintomi a carico dei nervi cranici, del cervelletto, della via piramidale. Non raramente ai sintomi della e. si aggiungono sintomi midollari. Il decorso è tipicamente bifasico e la fase neurologica si prolunga spesso per settimane. La morte è frequente; eccezionalmente sono stati descritti casi con ricaduta (Treusch, Milz e Levinson) che sono interessanti dal punto di vista etiologico perché ci richiamano all'idea del virus a lenta azione, quale è stato riconosciuto sperimentalmente il virus di Armstrong (v. col. 1679).

La diagnosi non è sicura se non dopo positività delle prove virologiche e immunologiche.

Le lesioni dell'encefalo sono piuttosto diffuse e colpiscono sostanza grigia e sostanza bianca: in alcuni casi assumono schietto carattere emorragico-necrotico (Scheid). La loro origine è stata attribuita da alcuni AA. direttamente al virus (Colmore e coll.), da altri ad allergia (Lillie). Non esistono cure specifiche.

Fig. 18. E. da zecche. (A, B e C stesso caso, in quarta giornata di malattia). A) Corteccia cerebrale prospiciente la sostanza perforata anteriore: infiltrazione diffusa e focale con formazione di grandi noduli gliali. Infiltrazione perivasscolare. Colorazione ematossilina-eosina-van Gieson; 36 \times . B) Cervelletto: arborizzazioni gliali (*glial shrubs*) con degenerazione delle cellule di Purkinje. Colorazione ematossilina-eosina; 135 \times . C) Sostanza perforata anteriore: si nota un grave sovvertimento della struttura del tessuto che viene sostituito da infiltrati macrofagi. Colorazione ematossilina-eosina; 441 \times . D) E. centroeuropea. Nucleo olivare inferiore: noduli di neuronofagia. Colorazione cresil-violetto; 77 \times . (Da K. C. Nieberg e J. M. Blumberg, « *Viral Encephalitides* », in J. Minckler, « *Pathology of the Nervous System* », vol. III, 1972, p. 2295; per gentile concessione della McGraw-Hill Book Company, New York).



Encefaliti da adenovirus

Il capitolo delle e. da adenovirus (v.) ha ancora in molti punti carattere di incertezza, perché risulta che gli adenovirus si trovano nelle tonsille di molte persone normali, per cui la constatazione della loro presenza in casi patologici non basta a definire l'etiologia della malattia.

La prima meningoencefalite attribuita agli adenovirus (Lelong e Lépine) risale al 1957; dopo di allora ne sono state descritte altre decine di casi e, a parte le incertezze sopra indicate, la malattia non va considerata come eccezionale.

La forma più comune è quella di meningoencefalite con convulsioni, talvolta anche con sintomi di lesione piramidale (Sapitelkan; Ehrlich e coll.). Più raramente vengono osservate sindromi di encefalomielite (Käckel). La diagnosi è affidata soprattutto alle ricerche immunologiche, che non sempre risultano sicuramente dimostrative.

I reperti anatomopatologici sono nella maggioranza dei casi caratterizzati da infiltrazioni monocitarie vasali, edema e iperemia.

Encefaliti da virus erpetici

1. *Encefalite da erpete comune.* — La prima ipotesi avanzata sul potere neurotrofo del virus erpetico (v. *HERPES SIMPLEX*) riguardava disturbi neurologici che spesso accompagnano l'erpate genitale di Mauriac (1867): dolori locali, cefalea, depressione dell'umore. Fu poi rilevato che essi si accompagnano a modificazioni del liquor (Ravauout e Barré, 1904). Venne poi, intorno al 1920, l'epoca delle ricerche sulla e. sperimentale e della attribuzione al virus erpetico della e. letargica (v. col. 1636). Infine il capitolo delle e. da erpete è entrato nella sua fase più importante con l'attribuzione ad esso della e. temporobasale (Dawson, 1934; Smith e coll., 1941; Zarafonitis e coll., 1944).

La sintomatologia neurologica della e. temporobasale erpetica, che oggi viene considerata come la malattia dell'encefalo tipica dell'erpate, non differisce dalle altre forme necrotiche della stessa sede; rimandiamo per la loro descrizione clinica e anatomopatologica a col. 1669.

La diagnosi di e. erpetica temporobasale non può av-

venire se non con la constatazione che esiste nel singolo caso questa infezione. Talvolta è l'esame clinico che lo rivela chiaramente attraverso manifestazioni di tipo banale. Nel bambino al di sotto di 6 mesi di età, possono esservi manifestazioni extraneurologiche di insolita gravità, a tipo di sepsi e di edema diffuso con interessamento di vari visceri (Wildi): sono questi i casi in cui è in gioco frequentemente il virus di tipo genitale (contagio al momento della nascita). Ma non sempre nelle e. temporobasali le manifestazioni cliniche dell'erpate comune sono presenti in modo così evidente; la diagnosi di forma erpetica si appoggia spesso solo sulla ricerca degli anticorpi, sulla presenza del virus nel liquor e sul reperto di corpi d'inclusione tipo Lipschütz in tessuto nervoso prelevato mediante biopsia.

Nella maggioranza dei casi si ha ragione di credere (Sorice e Castagnari) che l'infezione erpetica preesista da tempo all'insorgere della e. e che questa insorga per una riacutizzazione del virus (casi di e. recidivante, casi di comparsa di e. per traumi al capo, per vaccinazione, per elettroschok).

Il problema della cura della e. da erpate si presenta di particolare interesse nel capitolo delle e. per la possibilità di usare un farmaco, la 5-iodo-2-deossiridina (idoxuridina), che si è rivelata efficace contro il virus sia per le infezioni sperimentali che per alcune manifestazioni cutanee e mucose da esso date nell'uomo. Già una cinquantina di casi di e. sono stati trattati con questo medicamento (Breedon e coll.; Buckley e MacCallum; Wenzl e Rubio), ma è difficile stabilire quale ne sia l'efficacia; spesso ma non sempre i risultati sono stati favorevoli (Sorice e Castagnari). Altri AA. (Rappel e coll.) hanno usato per la cura della e. erpetica l'arabinosilcitosina; ma per ora è difficile dare un giudizio sulla sua efficacia.

2. *Encefalite da virus erpetico della scimmia.* - Il virus erpetico della scimmia (virus B) venne isolato nel 1933 da Sabin e Wright dal cervello e dal midollo spinale di un medico morso, poco tempo prima dell'insorgere della malattia, da una scimmia in apparenza sana: il malato morì pochi giorni dopo l'inizio della malattia. Il virus, che l'aveva determinata, si rivelò affine a quello comune dell'uomo per proprietà patogeniche sperimentali ma non identico per immunologia e per diffusione.

Nelle malattie a carico del sistema nervoso da esso provocate predomina di solito la componente midollare (sindrome di Landry), ma sono pure descritte sofferenze dell'encefalo a carattere di ottundimento della coscienza, di coma, di paralisi dei nervi cranici.

La diagnosi è soprattutto affidata all'anamnesi (morso o contatto con scimmie, manipolazione del virus in laboratori scientifici). Valore diagnostico può anche avere un ingrossamento della milza e delle ghiandole linfatiche.

Anatomopatologicamente si osserva un tipico quadro infiammatorio con infiltrazione delle pareti vasali, sia nell'encefalo che nel midollo spinale, con presenza di ampie zone di necrosi e con comparsa di corpi d'inclusione nelle cellule nervose.

Non esistono cure sicuramente efficaci. Bren descrisse un caso che guarì e che fu curato con cortisone.

3. *Encefalite da erpate zoster.* - L'esistenza di sofferenze dell'encefalo da erpate zoster (v. HERPES ZOSTER) era già nota nel secolo scorso (Lesser, 1881). Nell'interpretare i casi ad insorgenza improvvisa, che ancor oggi si osservano, dobbiamo tener conto che lo zoster colpisce di solito persone in età avanzata e che in esse vi è la possibilità che un'infezione comprometta il circolo cerebrale e che determini fatti emorragici e trombotici a cui già predispone l'età. Oggi conosciamo anche casi studiati

anatomopatologicamente nei quali il carattere infiammatorio delle lesioni dell'encefalo è fuori dubbio (Poursines e Paillas; Dureux e Schmidt; Clifford, Rose e coll.; MacCormick e coll.). Dal punto di vista sperimentale la scarsa morbidità degli animali al virus dello zoster e l'impossibilità di provocare in essi una e., lo differenziano nettamente dal virus dell'erpate comune.

Lo studio della e. da zoster si riconnette a un problema sollevato nel secolo scorso da Hardy (1876), se cioè il virus dello zoster, risalendo dalla cute al S.N.C., possa dar luogo a lesioni del metameri corrispondente a quello delle manifestazioni periferiche (Poursines e Paillas). Ma esistono anche casi che contraddicono a questa regola: ad es. quello di MacCormick in cui l'e. seguì ad un erpate sacrale.

La sintomatologia clinica della e. è spesso dominata da sintomi meningitici, da disturbi psichici, da paralisi dei nervi cranici. L'inizio avviene spesso a distanza di alcune settimane dalla comparsa dell'eruzione cutanea ed è brusco e violento. La durata della malattia è di alcune settimane e, non raramente, l'esito è infausto.

La diagnosi è basata soprattutto sulla presenza delle manifestazioni cutanee. Le prove di laboratorio e l'elettroencefalografia hanno, dal punto di vista diagnostico, scarsa importanza.

Gli studi anatomopatologici della e. da zoster non permettono di risolvere con facilità il problema della sua natura. Nel caso già qui ricordato di Poursines e Paillas, le lesioni erano specialmente a carico della sostanza grigia e facevano pensare ad una e. direttamente provocata dal virus. Ma altri casi non si prestavano a questa interpretazione. Nel caso di Dureux e Schmidt, le lesioni avevano il carattere di una e. linfocitaria ben differenziabile sia dalle polioencefaliti, sia dalle e. perivenose. Altri AA. (Siegert) affermano invece che si tratta proprio di una forma perivenosa. Venne anche prospettata l'ipotesi di una vasculite simile a quella della periarterite nodosa (Dietz; van Bogaert e Radermecker).

Nella cura delle e. da erpate zoster manca ancora un medicamento che agisca in modo sicuro in una dose che sia di certo ben tollerata dall'organismo umano. Del cortisone è da diffidare per la possibilità di un'accentuazione dei processi infiammatori locali o di una loro generalizzazione. La idoxuridina si dimostra efficace solo in infezioni di cellule in coltura; la sua attività sulla e. dell'uomo non è ancora dimostrata.

4. *Encefalite da varicella.* - Le complicazioni a carico dell'encefalo date dalla varicella (v.) cominciarono ad essere segnalate alla fine del secolo scorso (Passouant, 1873; Osler, 1883; Mia, 1893; Marfan, 1893). La maggior parte di tali casi era indicata con termini puramente sintomatici (corea, emiplegia, apoplezia, monoplezia facciale, oftalmoplegia). Nei primi anni del nostro secolo cominciò ad essere impiegato il termine e. (Sachs, 1903; Caccia, 1904), ma ancora senza reperti anatomopatologici convincenti. L'interesse maggiore nello studio delle complicazioni neurologiche della varicella era allora rivolto alla meningite, che in realtà è altrettanto frequente della e. La percentuale di malati di varicella che vanno incontro ad e. è piccola (3-4/1000), ma data la notevole frequenza della malattia di sfondo, anche il numero dei casi di e. non è trascurabile.

La teoria dell'identità del virus della varicella col virus dello zoster (Bokay) suggerisce la ricerca di una eventuale affinità tra le e. delle due malattie, negata però da alcuni AA. (Dureux e Schmidt). Il quadro clinico della e. da varicella infatti è di solito a carattere atassico, ciò che accade raramente nella e. da zoster. L'e. da varicella può anche essere grave, ma di solito si risolve favorevolmente.

La diagnosi si basa soprattutto sulle manifestazioni cutanee; in assenza di queste può essere dimostrata con ricerche del virus in coltura di cellule o con la ricerca degli anticorpi.

Il reperto anatomopatologico è spesso quello tipico delle e. perivenose, ma non sono mancati casi in cui al quadro clinico sopradetto corrispondevano semplici fatti circolatori.

Per ciò che riguarda il trattamento della e. da varicella, la sua frequente appartenenza alle forme perivenose giustifica l'uso del cortisone. Mancano notizie decisive sull'efficacia degli antivirali.

5. *Encefalite da virus citomegalico.* - Il primo caso venne descritto nel '55 da Margileth, ca. 20 anni dopo che il virus era stato isolato da Cole. È malattia rara ma è probabile che forme lievi sfuggano all'osservazione. Da ricerche sistematiche sulla citomegalia (presenza di cellule citomegaliche nelle urine) è risultato che in soggetti ritardati nello sviluppo psichico la positività dei risultati è molto più frequente che non nei soggetti normali (Weller; Melearis). Una vera malattia si presenta, nella maggioranza dei casi, in neonati e in bambini di qualche mese di età, ed è da ritenere che spesso dipenda da infezione endouterina.

La sindrome della e. da citomegalia ricorda, per la sua grande variabilità, quella di un'altra malattia perinatale, la toxoplasmosi (v.): accessi convulsivi, ritardo di sviluppo psichico, segni piramidali ed extrapiramidali, più raramente sindromi cerebellari. Anche nel decorso si rivela un'affinità tra e. da toxoplasmosi ed e. da citomegalia: quadri evidenti fin dai primissimi giorni di vita con interessamento di altri organi e con esito mortale; casi di superamento dell'episodio iniziale con postumi evidenti; casi più tardivi a carattere di e. cronica. Talvolta un episodio di e. in atto non è riscontrabile neppure anamnesticamente ed è da supporre che si sia svolto nella vita endouterina.

Per una diagnosi orientativa è importante il constatare la presenza di macro- o di microcefalia, coroidite, idrocefalo, calcificazioni degli emisferi cerebrali, alterazioni infiammatorie del liquor: ma questi dati non risolvono la diagnosi differenziale con la toxoplasmosi, nella quale pure si ritrovano; soltanto gli esami immunologici e la ricerca del virus possono dare la dimostrazione definitiva che si tratta di citomegalia.

Anatomopatologicamente il reperto a carico dell'encefalo è di frequente caratterizzato da presenza di tipiche cellule citomegaliche con fatti infiammatori lievissimi o addirittura assenti.

Non si conoscono cure efficaci.

V. anche: CITOMEGALICA MALATTIA (IV, 104).

Encefalite da vaiolo

È oggi poco importante per la scomparsa pressoché completa del vaiolo. Si ha ragione di credere che essa, nell'epoca in cui il vaiolo era diffuso, comparisse con una certa frequenza (MacIntosh e coll.).

La e. da vaiolo venne considerata da Fr. Lhermitte come una e. perivenosa.

Papovavirus ed encefaliti

I papovavirus, di cui sono noti diversi sierotipi patogeni per gli animali ma che una volta interessavano la patologia umana soltanto come causa di verruche, oggi sono presi in considerazione anche come causa di e. (v. virus a lenta azione e panencefalite sclerosante subacuta di van Bogaert, col. 1679 e, rispettivamente, col. 1663).

Encefaliti da virus non ben definito

1. *Encefaliti da epatite virale.* - L'epatite virale, analogamente all'epatite da leptospira, determina con frequenza non trascurabile disturbi a carico dell'encefalo, del midollo spinale, dei nervi periferici. Il problema delle sofferenze neurologiche provocate da questa malattia è andato complicandosi per la distinzione di un virus che si trasmette per via orale (virus A) e di un virus che si trasmette soprattutto per via parenterale (virus B). Le sofferenze dell'encefalo possono comparire nelle infezioni di entrambi i virus, ma con maggiore frequenza in quelle da virus B. V. EPATITE DA VIRUS.

La sintomatologia di queste sofferenze è molto varia (Ország e Kásl; Kissel e Arnould): prevalgono le sindromi psichiche ed epilettiche; possono aversi anche sindromi piramidali, extrapiramidali, cerebellari, a carico dei nervi cranici. I sintomi extrapiramidali sono talvolta predominanti e costituiscono, in un certo numero di casi, un segno distintivo della forma. Frequente l'associazione dell'e. con forme midollari e forme periferiche.

L'insorgenza delle e. da epatite avviene spesso nelle prime fasi della malattia o addirittura precede gli altri sintomi; ciò al contrario delle poliradicoliti che di solito sono tardive. Il decorso, se pure prolungato, è spesso favorevole, sia nel senso della sopravvivenza che in quello del recupero delle funzioni colpite.

La definizione anatomopatologica delle e. da epatite virale è ancora problematica. I reperti sono spesso quelli di edema diffuso, di iperemia, con scarsi segni infiammatori. Non è ancora ben stabilito se queste lesioni dipendano da un'azione diretta del virus, oppure siano secondarie a lesioni epatiche. Qualcuno ha decisamente negato la loro natura infiammatoria e ha parlato di encefalopatia (Leibowitz) in senso lato.

2. *Encefalite da mononucleosi infettiva.* - La mononucleosi infettiva (v.), quale fu definita etiologicamente da Sprint e Evans (1920), è spesso causa di sofferenze dell'encefalo, che vennero avvicinate a quelle dell'epatite virale sotto il titolo di e. da virus linfotropo (Kissel e Arnould). La frequenza delle sofferenze dell'encefalo nella mononucleosi è stata calcolata in base a rilievi clinici dell'1,5%; ma spesso anche in casi senza segni neurologici si possono trovare alterazioni liquorali e lesioni anatomiche abbastanza evidenti. L'età più frequentemente colpita è quella infantile. Anche in Italia ne furono descritti alcuni casi (Fiaschi e Sarteschi; Fiaschi e Andres; Papi). Le sindromi meningoencefaliche sono svariatissime; Griffith così le riassume: 1) meningismo; 2) lesioni focali multiple; 3) lesione focale unica; 4) sindromi cerebellari; 5) sindromi spinali; 6) nevriti ottiche; 7) semplice modificazione del carattere.

Talvolta questi quadri compaiono contemporaneamente alle altre manifestazioni della malattia, talvolta a lunga distanza dal loro inizio, talvolta addirittura prima di esse. Il decorso è spesso favorevole. La morte è più spesso attribuibile ad altre lesioni.

La diagnosi si basa sugli altri sintomi e sulle ricerche di laboratorio.

Il reperto anatomopatologico è spesso rappresentato da infiltrazione della parete vasale con degenerazione delle cellule nervose. Kissel e Arnould attribuiscono queste lesioni ad un'azione diretta del virus, ma interpretano l'infiltrazione mononucleare come un risentimento del sistema linfatico che in un certo senso va distinto dall'infiammazione comune. Secondo Papi si tratterebbe invece di e. allergica.

Per quanto concerne i rapporti tra mononucleosi infettiva, linfoma di Burkitt e virus di Epstein e Barr, v. BURKITT, LINFOMA DI; EPSTEIN E BARR, VIRUS DI; MONONUCLEOSI INFETTIVA.

3. *Encefalite da linfocitosi infettiva*. - Si tratta di una complicazione rarissima, mentre è più frequente, nella stessa malattia, la meningite. Può essere ricordato un caso di Thelander e Shaw, con convulsioni.

4. *Encefalite da sesta malattia (esantema critico)*. - La sesta malattia, forma virale la cui prima descrizione risale al 1910 (Zahorski), è venuta ad assumere da alcuni decenni un'importanza rilevante in neurologia per i ripetuti casi di sofferenza dell'encefalo in essa osservati. Il primo risale al 1934 (Wallfield), poi le descrizioni andarono rapidamente aumentando di numero e oggi hanno raggiunto alcune centinaia di casi. Wallfield attribuì tutte le sofferenze dell'encefalo ad e., ma è fuori dubbio che esistono anche casi di puro carattere convulsivo e casi di lesione circolatoria. L'e., come tutte le altre forme della stessa infezione, colpisce bambini dai 3 mesi ai 2 anni. Secondo Kaplan e coll. un attento esame dei singoli casi clinici potrebbe permettere almeno di distinguere le forme puramente convulsive dalle forme ben definite di lesione dell'encefalo. La sindrome data da vere lesioni, anche se s'inizia con accessi convulsivi, è sempre riconoscibile per la presenza di paralisi che durano alcune settimane; mentre nella forma convulsiva, se paralisi compaiono, si tratta sempre di disturbi rapidamente guaribili. Inoltre, nella forma cosiddetta paralitica, cioè su base anatomica, il liquor è alterato e compaiono speciali alterazioni elettroencefalografiche. Invece riesce più incerta la distinzione tra forme paralitiche da e. e trombosi dei seni venosi.

Mancano cure efficaci.

5. *Encefalomielite di Vilyuisk*. - Già nota a viaggiatori del secolo scorso, come retaggio di popolazioni sperdute in Siberia lungo il fiume Vilyuisk, essa avrebbe poca importanza per noi se non si presentasse come uno degli esempi più singolari di e. a lungo decorso (v. *virus a lenta azione*, col. 1679). Scientificamente cominciò ad essere studiata nel 1926 da Shapoval. Nel 1959 furono isolati, da casi di questa e., ben 6 virus diversi e uno fu avvicinato da Casals al virus della encefalomiocardite. La posizione della malattia rimane però ancora incerta.

Meningoencefaliti da schizomiceti

Considerazioni generali sulle encefaliti da schizomiceti

Nel concetto di e. determinate da schizomiceti (intesi in un senso molto lato, comprendendo in essi anche le spirochete, gli actinomiceti, le rickettsie, le clamidie) il problema della e. viene proposto in termini del tutto differenti da quelli delle e. virali. Un largo numero di schizomiceti, penetrando nell'encefalo, provoca meningiti suppurative e ascessi, cioè forme ben distinte da quelle di cui trattiamo nella presente voce. Ma anche tra gli schizomiceti troviamo germi, come il *treponema*, le *borrelie*, le *leptospire*, le *brucelle*, che, a carico dell'encefalo, non danno luogo (o danno luogo molto raramente) a processi purulenti ed invece provocano una più o meno tipica e. non purulenta.

La comparsa delle e. nelle infezioni da schizomiceti presuppone un certo neurotropismo del germe, ma essa è più spesso legata a caratteri particolari dell'infezione (stati settici, endocarditi, otiti, etc.).

Danno invece con facilità processi purulenti a carico dell'encefalo gli streptococchi, gli stafilococchi, i pneumococchi, il coli, il bacillo della morva, il piociano, le salmonelle, il vibrione del colera, le pasteurelle. Ciò non esclude che anche nelle infezioni date da questi germi, talvolta in via eccezionale, possano comparire e. non purulente.

Sulla possibilità che siano le tossine a provocare le e. vi sono molti dubbi. Lotmar, nel 1924, affermò in base a ricerche sperimentali che le tossine del bacillo di Shiga-Kruse, se iniettate in piccole dosi in animali, provocano processi degenerativi, se iniettate in dosi forti, provocano processi infiammatori. Ma questo è un punto che rimane controverso. Malattie generali da schizomiceti legate ad azione delle tossine sono la difterite, il botulismo, il tetano. Tra esse la difterite, di cui si parlerà a parte, provoca e. abbastanza tipiche.

Encefaliti da streptococchi, stafilococchi, pneumococchi, mimee, meningococchi

Sono molto meno frequenti delle meningiti purulente e degli ascessi causati dagli stessi germi. Spesso si osservano in casi di setticemia, di endocardite, di otite, di erisipela e rientrano nella e. metastatica (Tarozzi; Spatz). Per la trattazione v. MENINGITI.

Appendice: encefalite da scarlattina

All'argomento delle e. non suppurative da streptococchi si ricollega il dibattuto problema della e. da scarlattina (v.). Di sintomi neurologici da scarlattina (specialmente emiplegie) troviamo ripetute notizie nella vecchia letteratura (primo caso descritto da Hanse nel 1760). Queste complicazioni venivano indicate sino alla fine del secolo scorso con termini sintomatologici, senza distinzione tra forme infiammatorie e forme circolatorie. Nella letteratura più recente rileviamo invece una netta prevalenza di sintomi a carico dell'encefalo caratterizzati dalla presenza di gravi disturbi psichici, di epilessia, di segni di meningite, mentre l'emiplegia appare più rara (Miller e coll.). Le malattie dell'encefalo da scarlattina, in un largo numero di casi (85-90%), guariscono, ma ca. il 50% dei casi che guariscono lascia dietro di sé dei postumi, specialmente epilessia.

La natura delle lesioni, che stanno alla base di queste sindromi, rimane ancora incerta. Alcuni AA. (Ferraro; Winkelmann) parlarono di e. perivenosa, ma questa interpretazione, in un primo tempo da tutti accettata, fu poi da van Bogaert abbandonata (1953). In non pochi casi non furono trovate lesioni infiammatorie del tessuto nervoso, ma stati di iperemia, di edema (Grinker e Stone) da attribuire a fatti tossinici.

Encefaliti da salmonelle

1. *Encefalite e febbre tifoide*. - I contributi più numerosi sulle sindromi neurologiche e sulle lesioni dell'encefalo da febbre tifoide (v.) si ebbero nel secolo scorso, quando la malattia era molto diffusa; l'esistenza di una e. data da questa malattia fu ammessa fin dal 1858 da Herveux. Ma i reperti descritti successivamente apparivano di incerta interpretazione. Nel 1924 Schottmüller sostenne che le lesioni dell'encefalo più frequenti nella febbre tifoide sono la conseguenza di sofferenze generali dell'organismo e di lunghe agonie. Oggi è generalmente ammesso che nel tifo addominale il quadro psichico è dovuto a tossine ad azione specifica su determinati centri dell'encefalo, che ne soffrono senza andare incontro ad infiammazione. Tuttavia l'ipotesi che esista una meningoencefalite da tifo fu ripetutamente sostenuta (Comby, 1907; Kraepelin, 1924; Müller, 1926; Eiwin e Urban, 1933; Eliase e Schachter, 1934; etc.) e non vi sono argomenti decisivi per negarla.

Le sindromi a carico dell'encefalo descritte nella febbre tifoide sono svariatissime (psicosi, epilessie, sindromi piramidali ed extrapiramidali, afasie, mutismo, sindromi diencefaliche, sindromi pontine e bulbari) ed è difficile dire quali dipendano da e. e quali da altre lesioni.

2. *Encefalite e paratifo.* - Anche nel paratifo è stata ammessa la possibilità di una e. (Thewalt), ma i dati anatomici a favore di questa affermazione sono scarsi e presentano press'a poco le stesse incertezze che abbiamo considerato nella febbre tifoide.

Encefaliti da bordetelle (encefalite e pertosse)

L'interessamento del S.N.C. nella pertosse (v.) fu considerato in epoche passate nei modi più differenti. L'accesso violento venne considerato di per sé un fatto di eccitamento patologico del sistema nervoso (Sydenham); nella seconda metà del secolo scorso si delineò chiaramente il problema di sofferenze dell'encefalo secondarie alla malattia e agli stessi accessi di tosse. Cominciò a discutersi la possibilità che il ripetersi degli accessi provocò lesioni attraverso meccanismi circolatori, nel contempo fu ammessa anche la possibilità che intervenissero fatti tossinici. Al principio del nostro secolo Simonini (1901) e Neurath (1904) superarono il dilemma ammettendo che i due fattori concorrono negli stessi casi ad un unico effetto. Da qualche decennio la frequenza delle malattie dell'encefalo da pertosse è molto diminuita, probabilmente per l'efficacia di cure sintomatiche e causali e per migliori condizioni dei pazienti.

Tutta la gamma della sintomatologia a carico dell'encefalo è stata descritta nella pertosse: ma specialmente frequenti risultano le convulsioni epilettiche (eclampsia da pertosse), le emiplegie; meno frequenti le sindromi cerebellari, le diplegie, etc. La loro insorgenza è quasi sempre acuta, talvolta addirittura fulminea; la guarigione completa è piuttosto rara. In passato la mortalità dei bambini era alta, fino al 40% (Miller e coll.). Oggi si è molto abbassata.

La diagnosi differenziale tra e. ed encefalopatia da pertosse in base ai soli dati clinici è difficilissima.

Le ricerche anatomopatologiche non hanno risolto il problema dell'esistenza o meno della e. da pertosse. Non vi è dubbio che nel maggior numero dei casi il reperto è quello della porpora cerebrale, cioè di una lesione la cui natura infiammatoria è incerta. Non rari anche i casi di iperemia e di edema e quelli di encefalopatia secondaria a ipossiemia (Husler e Spatz).

Terapia: quella generale della pertosse, antiepilettici; data la frequenza delle emorragie e dell'edema sono consigliabili i vasoprotettivi, gli antiedematosi, il cortisone.

Encefaliti da brucelle

Che la cosiddetta febbre melitense (v. BRUCELLOSI) possa determinare malattie a carico del sistema nervoso sia periferico che centrale era già noto all'epoca in cui si riteneva che la malattia si circoscrivesse all'isola di Malta e a pochi paesi del Mediterraneo (casi di Tommaselli, 1870; di Hughs, 1914); ma soltanto intorno al 1930 il problema delle malattie neurologiche da brucelle fu posto in tutta la sua ampiezza (Roger; Noto; De Lisi, etc.). Oggi riconosciamo che le brucellosi sono infezioni particolarmente importanti nel capitolo della patologia dell'encefalo. Tutti e tre i tipi di brucella (*Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Brucella suis*) possono determinare meningiti ed encefaliti, oltre a lesioni dell'encefalo di altra natura come arteriti, embolie, emorragie, aracnoiditi della fossa cranica posteriore, idrocefalo. Non è però da escludere una certa differenza di elettività dei diversi ceppi: nella forma melitense sono particolarmente frequenti le meningiti, nella brucellosi suina più frequenti le meningoencefaliti (Fasanaro).

Nella e. da brucellosi troviamo ampie variazioni di sintomatologia clinica che rendono difficile la loro sistema-

zione nosografica: 1) sindromi psichiche (obnubilamento della coscienza, deliri confusionali, allucinosi, sindromi di Korsakoff, pseudoparalisi progressiva, astenie neuropsichiche di lunga durata). Ai disturbi psichici possono aggiungersi convulsioni epilettiche, ipertensione endocranica, papilla da stasi, segni a focolaio; 2) sindromi pseudotumorali in cui il quadro ipertensivo domina su tutte le altre manifestazioni; 3) sindromi extrapiramidali, diencefaliche, mesencefaliche, rombencefaliche di ogni specie senza segni d'ipertensione endocranica; 4) mioclonie, tremori, rigidità generalizzata, corea, pseudofibrillazioni; 5) meningonevrastiti in cui si intrecciano sintomi encefalitici con sintomi mielitici, poliradicolitici. All'estrema variabilità sintomatologica delle sofferenze dell'encefalo si aggiunge, nelle brucellosi, un'estrema variabilità di decorso: quadri che insorgono all'inizio della malattia infettiva generale o addirittura precedono tutte le altre manifestazioni, casi che guariscono completamente, quadri che guariscono con postumi, casi mortali. Fatto frequente nella e. da brucellosi è una grave alterazione liquorale associata a segni meningei. L'elettroencefalografia è interessante perché rivela segni a focolaio anche là dove essi non risultano clinicamente.

L'anatomia patologica dimostra chiaramente il carattere infiammatorio delle lesioni dell'encefalo che di solito interessano meningi e tessuto nervoso e frequentemente si associano a lesioni vasali. Le lesioni assumono spesso carattere granulomatoso.

Ma i dati anatomici non risolvono i più elementari problemi che si presentano alla nostra mente quando consideriamo etiopatogeneticamente questi vari reperti: sono i germi o sono le tossine che agiscono sul tessuto nervoso? Esiste una e. senza meningite? Le forme croniche si stabiliscono perché le brucelle penetrano nel tessuto nervoso all'inizio della malattia e non riescono ad essere raggiunte dai medicinali, oppure insorgono per gettate successive? Che importanza ha, in questa malattia, il fattore allergico? A queste domande troviamo delle risposte contraddittorie e ipotetiche che non consentono un giudizio definitivo.

La terapia delle meningoencefaliti da brucellosi segue press'a poco i criteri che si tengono per le altre malattie da brucella. Tra gli antibiotici è preferibile il cloroamfenicolo (v.) alla tetraciclina perché penetra meglio nel tessuto nervoso.

Encefaliti da difterite

A differenza delle polineuriti, sono poco frequenti e bene descritte solo da qualche decennio. Nel secolo scorso erano state descritte, nella difterite, sofferenze dell'encefalo (Gull, 1859; Bouchut, 1869) legate a disordini circolatori, a sofferenze cardiache, che ancora oggi si osservano ma sono meno frequenti. Le prime descrizioni di casi di e. risalgono all'inizio del 1900 (Chartier, 1907; Brückner, 1909); ad esse susseguirono contributi non numerosi (Trömmer e Jakob; Schrank; Campailla; Porta, etc.) ma sufficienti a dimostrare l'esistenza della malattia e a definirne la natura.

La forma meglio studiata è quella a carico del tronco dell'encefalo caratterizzata clinicamente da paralisi dei nervi cranici (dal III al XII), da sintomi cerebellari e piramidali. Il decorso è acuto o subacuto: si registrano casi mortali ma più spesso la malattia guarisce completamente. Il riconoscimento diagnostico si avvale dei criteri generali adottati per la diagnosi di difterite.

Il substrato anatomopatologico è infiammatorio-perivasale senza però la tipica demielinizzazione della e. perivenosa. La

ENCEFALITI

spiegazione della e. del tronco deve ricollegarsi alle osservazioni di Roux e Yersin su infezioni sperimentali, in cui vi erano lesioni midollari per risalita delle tossine lungo i nervi.

Altre sindromi a carico dell'encefalo attribuite alla difterite (sindromi psichiche, epilettiche, cerebellari, coreiche, emiplegiche, afasiche) rimangono ancora troppo poco studiate anatomicamente per affermare che sono dovute a lesioni infiammatorie. Probabile appare l'ipotesi della e. per casi di emiplegia, di afasia, che insorgono in modo lento sullo sfondo di una polineurite (Dynkin). Disturbi psichici lievi sono estremamente frequenti nella difterite: secondo le ricerche di Colonnello, di Peluffo, di Delgoccol e Katz, essi insorgono perché la difterite provoca, con notevole frequenza, disordini circolatori dell'encefalo. L'e. deve ammettersi come meno frequente.

Terapia: come per le altre forme di difterite (v.).

Encefaliti da listerie

Il preciso riconoscimento del genere *Listeria* risale al 1958, ma già precedentemente (Burn) erano stati descritti casi di sofferenza dell'encefalo che oggi riconosciamo dovuti a questo germe. La meningoencefalite da listeria è tutt'altro che eccezionale ed esistono parecchie centinaia di casi bene accertati (Reymond e coll.; Hohenegger e Hromadka; Stille e Rottiger; Seeliger; Müller e Henemann; Hoppe; Schönfelder). Tutte le età possono essere colpite, ma lo sono in forma diversa e con maggiore frequenza le primissime fasi di vita o, quantomeno, l'età giovanile e media (v. anche LISTERIOSI).

L'interessamento del sistema nervoso nelle listeriosi avviene in forme diverse. Le meglio descritte sono: 1) la granulomatosi infantile che insorge di solito per infezione endouterina e che è manifesta già alla nascita: colpisce l'intero organismo; l'interessamento del sistema nervoso si rivela con convulsioni, sonnolenza, disappetenza (Reymond e coll.); 2) meningoencefalite dei neonati di qualche giorno di età, di bambini di età un po' maggiore e più raramente di giovani (Erdmann; Hoppe); in alcuni casi la meningite è linfocitaria, in altri purulenta; 3) e. rombencefalica (Duffy e coll.), di solito in persone giovani con paralisi dei nervi cranici, disartria, disfagia, disturbi cerebellari, meno frequentemente disturbi piramidali; 4) forma psicotica (Timofejewa).

Le e. dei bambini più piccoli sono spesso acute e mortali, mentre quella rombencefalica è cronica e progressiva e può far pensare ad una forma tubercolare.

Per la diagnosi può servire da orientamento l'esistenza di una manifesta incongruenza tra gravissime alterazioni liquorali e scarsità di segni meningei (Kepler), ma soltanto il reperto di *Listeria* nel liquor può deciderla.

L'anatomia patologica delle varie malattie del sistema nervoso da *Listeria* è caratterizzata spesso, come quella degli altri organi, da granulomi istiocitari: talvolta si agguingono anche processi purulenti.

Encefaliti da spirochete

1. *Encefalite da febbre ricorrente (borreliosi)*. - La possibilità che nel decorso di febbre ricorrente insorgano disturbi psichici e convulsioni epilettiche era già stata affermata, nel secolo scorso, da Riess (1868) e da Beust (1869) quando il concetto di febbre ricorrente era ancora mal definito. La borrelia della ricorrente è affine al treponema della sifilide e, come questo, penetra facilmente nel tessuto nervoso determinando alterazioni infiammatorie e liquorali.

Sofferenze a carico del sistema nervoso (ottundimento della coscienza, accessi maniacali, accessi epilettici, segni

meningei) furono bene descritte in casi di malattia spontanea durante la prima e la seconda guerra mondiale (Coskinas; Petzetakis; Margulis; Wozonig) e ancora precedentemente in epidemie africane (Nicolle e Conseil; Plaut e Steiner). Anche il tentativo di sostituire la malaria con la febbre ricorrente nella cura della paralisi progressiva (Soulié; Ardin-Delteil) offrì la possibilità di raccogliere dati che dimostrano la proprietà della borrelia di invadere il sistema nervoso e di provocare i disturbi suddetti. Per la sua benignità l'e. da borrelie risulta più affine all'e. da leptospire che non a quella da treponema.

Nei pochi casi venuti a morte si è rilevato degenerazione delle cellule nervose, emorragie, pochi segni di vera e.

2. *Encefaliti da sifilide*. - Processi infiammatori a carico dell'encefalo possono comparire già nel periodo secondario e terziario della sifilide (v.) come risulta da un'ampia letteratura del secolo scorso (Buchholz; Meyer; Ziegler; Nonne; Alzheimer; Nissl); attualmente queste forme di sifilide sono ben poco frequenti. Clinicamente si manifestano specialmente con quadri psicotici e demenziali, talvolta in forma acuta, talaltra cronica: non raramente sono accompagnati anche da paralisi dei nervi cranici, da sintomi piramidali ed extrapiramidali. Anatomicamente corrispondono ad un processo granulomatoso istiocitario che colpisce soprattutto meningi e vasi.

Nel periodo più tardivo (cosiddetto metaluetico) può osservarsi una delle forme di e. più tipiche e meglio studiate: la paralisi progressiva (v.) a decorso cronico e che si avvicina, senza identificarsi, alla malattia del sonno.

Per la descrizione delle malattie rimandiamo alle voci NEUROSIFILIDE; PARALISI PROGRESSIVA; SIFILIDE; TABE.

3. *Encefaliti da leptospirosi*. - Le e. da leptospire sono piuttosto infrequenti, meno ben definite delle meningiti, che risultano invece molto comuni.

Tutte le leptospire possono determinare le e., e per esse vale il principio che i vari sierotipi non hanno proprietà patogeniche del tutto specifiche e diverse: non esiste una malattia data da un sierotipo che non possa essere data anche da altri sierotipi (legge di Edwards e Domm). Ciò non toglie che la e. si presenti con maggiore frequenza in alcune leptospirosi che in altre.

Un criterio differenziale importante nello studio della e. nelle varie leptospirosi è quello cosiddetto ambientale. L'ambiente in cui i germi vivono modifica profondamente il loro potere patogeno e finisce col dare ad esso un'impronta di ambiente che predomina su quella di tipo. Casi particolarmente frequenti di meningoencefalite si osservano nel cosiddetto meningotifo o malattia dei giovani porcai (Gsell; Austoni; Cummer; Volland): essa può essere data da *Leptospira pomona*, *L. hyos*, *L. mittis*. L'e. umana fu anche osservata nelle febbri dei bagnanti (*L. grippotyphosa*), nella febbre canicola (*L. canicola*) e, se pure più raramente, anche nel morbo di Weil (*L. icterohaemorrhagiae*). Clinicamente le e. da leptospire hanno carattere variabile: meningoencefaliti che sconfinano con la meningite, casi con interessamento profondo degli emisferi cerebrali, emiplegie (Gsell e Prader), sindromi parkinsonsimili (Nayrac e Warenbour).

Le e. da leptospire hanno spesso un decorso bifasico (prima fase: febbre e cefalea per 4/5 giorni; poi un intervallo di apparente guarigione per un giorno o due; quindi ripresa della febbre e comparsa dei sintomi meningitici ed encefalitici). Il quadro meningoencefalitico tende a durare per settimane, la morte è rarissima; frequente la guarigione completa; più raramente compaiono postumi. Rarissimo il caso di e. recidivanti. Anche se una leptospirosi ha decorso recidivante, la e. non si ripete.

La diagnosi di *e. leptospirica* può essere suggerita dall'anamnesi e da altri sintomi pure frequenti in queste infezioni (congiuntivite, coroidite, segni di mielite e di neurite periferica): ma solo gli esami di laboratorio la possono confermare definitivamente (v. LEPTOSPIROSI).

Le sofferenze dell'encefalo che compaiono in casi di leptospirosi non sempre appartengono alla *e.*; spesso sono dati da stati di iperemia, di porpora emorragica, da grossi focolai emorragici dipendenti da lesione di altri organi o da lesione dei vasi.

Encefaliti da micobatteri

1. *Encefalite da tubercolosi*. - Il processo infiammatorio granulomatoso della classica meningite tubercolare si spinge frequentemente dalla meninge nella sostanza nervosa determinando una meningoencefalite con comparsa di sintomi a focolaio, quali emiplegie e afasie. Clinicamente il processo è difficilmente distinguibile da lesioni circolatorie profonde degli emisferi cerebrali, che pure non sono infrequenti nella meningite tubercolare. Altra possibilità di processi a carico della sostanza nervosa della tubercolosi è quella di formazione di tubercoli profondi senza presenza di meningite (Fieand; Scheidegger).

Una terza possibilità di lesioni del tessuto nervoso nella tubercolosi è quella di una *e. nodulare* (Rimbaud), che di solito insorge violentemente e ha decorso breve e spesso mortale. La sintomatologia è più spesso psichica e convulsiva, con segni a focolaio più o meno evidenti. Mancano i segni meningei; il liquido è poco alterato.

Per la terapia, v. TUBERCOLOSI; MENINGITI.

2. *Encefalite da lebbra*. - La lebbra (v.), malattia a carico del sistema nervoso periferico, può in alcuni casi determinare anche lesioni a carico del midollo e dell'encefalo, rappresentate da un processo granulomatoso delle meningi e del tessuto nervoso sottostante, e da lesioni degenerative diffuse delle cellule nervose con proliferazione delle cellule gliali. La sindrome clinica è di solito quella di un decadimento mentale.

Encefaliti da actinomiceti

Gli actinomiceti (*Actinomyces*, *Nocardia*) penetrano facilmente nei tessuti dell'encefalo e danno luogo a lesioni complesse, tra cui particolarmente frequente la granulomatosi delle meningi della base: si aggiungono lesioni vasali, necrosi del tessuto nervoso, estesa ad ampi focolai, formazione di ascessi. Il termine *e.* per indicare queste malattie acquista un significato troppo differente da quello di *e.* non suppurativa perché debba entrare in questo capitolo.

Encefaliti da rickettsie

1. *Encefalite da tifo petecchiale*. - L'*e.* da tifo petecchiale, per i lunghi studi di cui fu oggetto (v. col. 1633), è ancora al centro dello studio delle *e.* da rickettsie; essa fa parte del quadro più frequente della malattia. Vi prevalgono di solito gravi disordini della sfera psichica: obnubilamento, confusione, disorientamento, meno frequentemente eccitamento con fenomeni onirici; il coma è possibile ma non è mai completo. Il quadro psichico si associa frequentemente a cefalea intensa, a convulsioni epilettiche, a sintomi piramidali, ad afasia, a quadri extrapiramidali e cerebellari, a paralisi dei nervi cranici di moto, a lesioni del nervo ottico, a perdita di urine e di feci. Secondo Mooser è caratteristico della malattia uno spiccato tremore della lingua con forte compromissione della motilità volontaria.

L'*e.* può, nel tifo petecchiale, guarire in ca. 2 settimane, ma nel 30% dei casi lascia dei postumi evidenti che sono

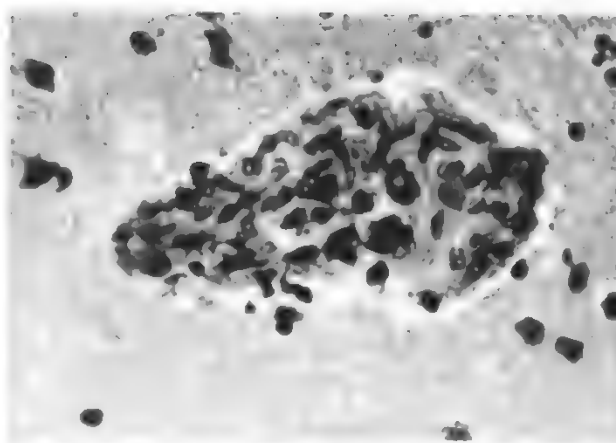


Fig. 19. *E. da tifo petecchiale*: proliferazione endoteliale con desquamazione. Proliferazione di cellule avventizie. Colorazione ematossilina-eosina; 387 \times . (Da E. E. Manuelidis e M. R. Krignan, « Rickettsial Encephalitides », in J. Minckler, « Pathology of the Nervous System », vol. III, 1972, p. 2347; per gentile concessione della McGraw-Hill Book Company, New York).

altrettanto variabili dei disturbi del quadro acuto (emiplegie, stati dissociativi, convulsioni epilettiche, quadri pseudobulbari, accessi narcolettici; con grande frequenza disturbi dell'udito). La mortalità è del 10-20% legata, più che all'*e.*, alla malattia di base da cui la *e.* dipende.

La diagnosi si basa sui criteri generali di riconoscimento delle rickettsiosi (v.). Il liquor e il tracciato elettroencefalografico si presentano solo lievemente alterati ma senza specificità.

Il reperto anatomopatologico è caratterizzato da: 1) diffusione delle lesioni alla sostanza bianca e alla sostanza grigia; 2) fatti d'infiammazione del tessuto nervoso a carattere nodulare (Dürk); alterazioni della parete dei piccoli vasi in un primo tempo a carattere progressivo, poi a carattere regressivo; 3) comparsa di emorragie.

2. *Encefalite da tifo murino*. - Il tifo murino può determinare meningiti ed *e.* simili a quelle del tifo petecchiale: ma ciò accade in un numero minore di casi e in forma più lieve (Scaffidi e Castorina; etc.).

3. *Encefaliti da rickettsie trasmesse da zecche* (*febbre delle montagne rocciose*, *febbre tsutsugamushi*, etc.). - In tutte queste malattie vi è la possibilità di una *e.* molto simile a quella del tifo petecchiale, però con minore frequenza e in forma più lieve.

4. *Febbre Q*. - Nella febbre Q la *e.* è più comune che nelle rickettsiosi trasmesse da zecche (Gsell; Meldolesi; Siegert e coll.); i suoi caratteri clinici corrispondono a quelli già detti per il tifo petecchiale. I disturbi piramidali, extrapiramidali, cerebellari sono meno frequenti che quelli psichici e quelli a carico dei nervi cranici (Meldolesi).

Encefaliti da Chlamydia (v.) o Bedsonia

1. *Psittacosi-ornitosi*. - La psittacosi-ornitosi (v.), malattia già nota nel secolo scorso per le violente e gravi epidemie che provocava, ha attualmente minore interesse clinico, perché è meno frequente. Qui la ricordiamo perché la natura infiammatoria di possibili lesioni a carico dell'encefalo, se non proprio accertata, appare molto verosimile (Walton; Jacob).

Dal punto di vista clinico la sintomatologia delle complicazioni a carico dell'encefalo è prevalentemente psichica (sopore, vaneggiamento, più raramente eccita-

ENCEFALITI

mento psichico); si aggiungono spesso lievi segni di interessamento piramidale, tremore generalizzato, esauribilità di tutte le funzioni motorie, spesso anche interessamento della vista e dell'udito.

Questi disturbi insorgono di solito durante il periodo febbrile e persistono per 2-3 settimane, talvolta anche più a lungo (casi che ricordano la paralisi progressiva).

Anatomicamente prevalgono l'edema, l'iperemia, la porpora emorragica, ma si presentano anche infiltrazioni linfocitarie che giustificano l'ipotesi dell'infiammazione, tanto più che col germe di queste malattie si possono provocare e. negli animali da esperimento.

2. *Encefalite da linfogranulomatosi inguinale subacuta.* - Il virus della linfogranulomatosi inguinale subacuta sarebbe dotato, secondo Levaditi, di un forte potere encefalitogeno. Ma questo giudizio era basato esclusivamente su esperimenti di inoculazioni in animali. La patologia umana non offre in proposito che qualche caso eccezionale di e. spontanea (Draganescu, Nicolesco e Slama).

3. *Encefalite e linforeticulosi benigna da inoculazione (malattia da graffio di gatto).* - La malattia da graffio di gatto (v. LINFORETICULOSI BENIGNA DA INOCULAZIONE), che colpisce con netta prevalenza bambini e persone molto giovani, determina con frequenza cefalea, vertigini, malessere generale, in casi più gravi obnubilamento, convulsioni epilettiche, coma, talvolta anche segni piramidali. L'origine del quadro, che di solito si risolve favorevolmente, è ancora incerta. Tuttavia qualche caso mortale vi è stato e dalle ricerche anatomopatologiche si può affermare che se prevalgono le lesioni circolatorie (Smith e Darling; Silbermann e coll.) è anche presente in alcuni casi un reperto di e. emorragica (Ingles e Tongue).

V. anche: CHLAMYDIA (III, 2164).

Lesioni dell'encefalo e encefaliti da miceti

I miceti penetrano frequentemente nei tessuti dell'encefalo e possono provocare processi infiammatori non suppurativi che in parte giustificano il termine e. e più specialmente quello di meningoencefalite granulomatoso. Comunque è preferibile indicare le malattie dell'encefalo di origine micotica con termini che precisino il carattere etiologico della malattia, ad es. criptococcosi (v.), aspergillosi (v.), istoplasmosi (v.), etc. dell'encefalo. Ciò perché, anche nei casi in cui vi sono zone di e. non purulenta, predominano nettamente lesioni vasali, fatti purulenti, vasculopatie, necrosi e calcificazioni dei tessuti.

Non riteniamo quindi di dover trattare nel capitolo delle e. non purulente le malattie derivanti da questi microrganismi.

Encefaliti da protozoi

Encefaliti da tripanosomi (malattia del sonno)

Una più estesa descrizione della malattia del sonno verrà data sotto l'esponente TRIPANOSOMIASI. Qui ci limitiamo a ricordare la sua importanza nello studio generale delle e. quale già risulta dagli studi del 1899 di Mott, da quelli del 1908 di Spielmeyer; secondo Spielmeyer esiste una stretta affinità tra lesioni dell'encefalo della malattia del sonno e lesioni dell'encefalo della paralisi progressiva.

Per altro la sintomatologia clinica della malattia del sonno si differenzia nettamente da quella della paralisi progressiva per la notevole frequenza di crisi di sonno, per la mancanza del segno di Argyll-Robertson, per la presenza di sofferenze primitive di altre parti dell'organismo specialmente delle ghiandole linfatiche. Il decorso della tripanosomiasi dell'uomo è variabilissimo e spesso si

distacca nettamente da quello più abituale della paralisi progressiva.

Dal punto di vista anatomico, le lesioni infiammatorie coincidono in modo più stretto con le lesioni degenerative di quanto avviene nella paralisi progressiva (in questa ultima vi sono pressoché regolarmente zone di esclusiva degenerazione delle cellule senza cioè fatti infiammatori mentre nelle tripanosomiasi i due fatti si presentano sempre insieme).

Encefaliti da amebe

Gli studi sulle complicazioni a carico dell'encefalo nelle amebiasi intestinali sono in gran parte di AA. italiani (Franchini, 1921; Izar, 1922; Enderle, 1938) e riguardano disturbi psichici che insorgono piuttosto raramente sullo sfondo della malattia parassitaria cronica. Le sofferenze dell'encefalo da amebiasi intestinale possono distinguersi in una forma tipica cronica non ben definita anatomopatologicamente, forse a tipo infiammatorio, e in una forma dovuta a presenza locale dell'ameba e di carattere necrotico ascessuale (cosiddetti ascessi da dissenteria di Carulis). V. anche: AMEBIASI.

Altri casi caratterizzati clinicamente da irritabilità psichica sono probabilmente dovuti a stati di semplice tossinemia. L'esistenza di una tipica e. non purulenta da ameba istolitica rimane dubbia.

Particolarmente interessante è oggi la conoscenza di sofferenze dell'encefalo da infestazione di altre amebe (ad es. *Hartmanella*); il problema delle e. date da queste amebe (v.) si è presentato da poco più di un decennio e si ha ragione di credere che esse siano tutt'altro che eccezionali: dopo la loro prima descrizione (Culberston, 1958) ne sono stati osservati più di venti casi (Kernohan e Magath; Fowler e Carter; Brass; etc.). Culberston dimostrò anche che *Hartmanella*, inoculata in animali da esperimento, provoca uno stato setticemico e lesioni delle meningi e del tessuto nervoso simili a quelle che si osservano nell'uomo.

La sintomatologia è di solito psichica e convulsiva. Il decorso è, nella grande maggioranza dei casi, acuto e mortale.

Il reperto anatomopatologico, nonostante il comune uso che si fa del termine meningoencefalite, non è tipico di questa forma; a carico delle meningi si presentano alterazioni fibropurulente; nel tessuto nervoso si osservano ammassi di amebe circondate da polinucleati.

Il problema dell'encefalite nella malaria

La letteratura sui disturbi psichici e sugli accessi epilettici della malaria (v.) è di vecchissima data: nella seconda metà del secolo scorso, durante l'epoca della grande sistemazione delle malattie mentali, ebbe una speciale fioritura (Griesinger, 1865; Brissau, 1890; Moscato, 1890). Intorno al 1890 cominciarono a comparire le prime ricerche anatomopatologiche su casi di grave compromissione psichica (Bignami, 1889; Marchiafava e Celli, 1890). Anche le descrizioni dei casi neurologici datano da poco meno di un secolo e rivelano un'estrema variabilità di forme: tipo corea (Kinnicut, 1876), paralisi bulbare, encefalomieliti confondibili con la sclerosi a placche (Toti e Angelini, 1892). Più tardi comparve la descrizione di casi di forma cerebellare (Pansini, 1921), di forme extrapiramidali (Effron, Decker e Schiff, 1938; Gluck, 1941), casi di movimenti involontari e di tremori generalizzati (Lafora), casi di emiplegia (Fraenkel, 1917), quadri comatosi. Queste varie sindromi neurologiche si presentano solo in un piccolissimo numero di casi di malaria (v.) ed è difficile dire con certezza quale sia il

meccanismo con cui la malattia le provochi. I quadri comatosi si hanno nella malaria da *Plasmodium falciparum*: è molto verosimile che siano dovuti all'accumulo dei parassiti nei capillari encefalici (fig. 20) con conseguente anossia delle cellule nervose.

L'esito delle malattie nervose e mentali da malaria è differente a seconda del carattere delle sindromi: i disturbi che insorgono con accessi febbrili sono di solito superati, ma se contemporaneamente si presenta un coma persistente, la morte è frequente. I disturbi neurologici, specialmente quelli a carattere cerebellare, hanno decorso favorevole ma possono anche lasciare dietro di sé dei sintomi persistenti (emiparesi).

La diagnosi di e., in soggetti in cui è stata posta sicuramente la diagnosi di malaria, incontra sempre difficoltà perché clinicamente fatti circolatori, degenerativi e infiammatori, nella patologia dell'encefalo, si confondono facilmente tra loro; elementi a favore della e. sono le alterazioni liquorali a tipo infiammatorio e i reperti elettroencefalografici caratteristici dell'infiammazione (Radermecker).

Le ricerche anatomopatologiche sulle lesioni dell'encefalo da malaria dimostrano che spesso esse sono a carattere circolatorio e vasale, accumulo di parassiti e di pigmento nel lume vasale e alterazioni della parete (Cerletti, 1910), trombosi dei capillari (Van der Laere). Invece il giudizio sull'esistenza di processi infiammatori rimane dubbio. Secondo Malkiel ogni qualvolta si presenta nella malaria un quadro comatoso si deve pensare ad una e. Alterazione dell'encefalo abbastanza caratteristica della malaria è quella dei noduli di Dürck (formazione attorno ad un piccolo vaso di un nucleo necrotico circondato da una corona di cellule gliali); non raramente si riscontrano accanto ai noduli di Dürck tante emorragie diffuse a cui, secondo Scheidegger, dovrebbe negarsi un vero significato infiammatorio. Nel caso di Van der Laere (considerato dall'A. di encefalomielite) predominavano in realtà le trombosi capillari.

Encefaliti da toxoplasmosi

Il concetto di e. da toxoplasmosi (v.) cominciò a delinearsi chiaramente verso gli anni quaranta: precedentemente erano stati descritti casi di e. (Fisch; Wohlwill; Janku) che oggi interpretiamo come dovuti a questa infezione, ma che non trovavano allora una precisa collocazione nosografica. Nel '38 Sabin e Olitzky attribuirono un caso di e. mortale in neonato, studiato l'anno precedente da Wolf e Cowen, al toxoplasma, microrganismo già descritto come parassita innocuo di vari animali. Invece Wolf e Cowen avevano considerato il loro caso come dovuto a *Encephalitozoon cuniculi*, riferendosi all'osservazione di e. provocate sperimentalmente e anche naturali studiate in conigli (Bonfiglio; Levaditi). Secondo l'opinione oggi dominante le due denominazioni si riferiscono ad uno stesso microrganismo. Dopo la descrizione del caso di Wolf e Cowen la letteratura ha continuato a raccogliere casi di e. da toxoplasma e oggi questa malattia è tra quelle più importanti di tutto il capitolo delle toxoplasmosi (Pirisi; Tolentino; Bamatter; etc.).

La e. dipende spesso, come le altre sindromi della toxoplasmosi, da infezione endouterina; questa può determinare lesioni gravi dell'encefalo ancor prima della nascita, oppure rimanere latente sino alla nascita e anche più avanti e poi dare luogo a manifestazioni patologiche gravi: in questi casi dobbiamo pensare che la nascita cambi la reattività dell'organismo oppure che col passare degli anni venga a cessare l'azione degli anticorpi provenienti dalla madre (Tolentino).

La variabilità della sintomatologia della e. da toxoplasmosi è grandissima: particolarmente frequenti i

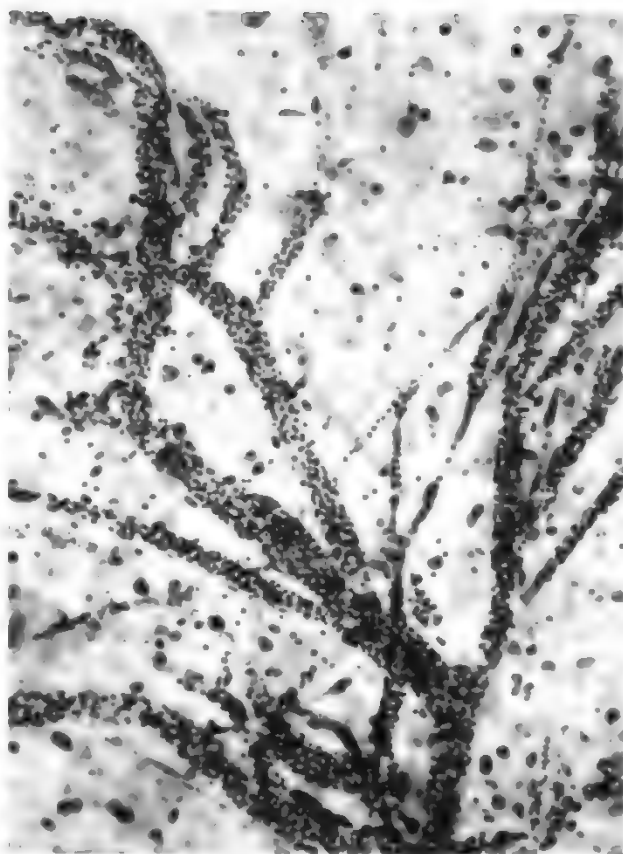


Fig. 20. Malaria perniciose comatosa. Capillari ed altri vascellini cerebrali ripieni di un enorme numero di parassiti endo-eritrocitari (non si vede, neppure a forte ingrandimento, il contorno dei globuli rossi) con blocchetto di pigmento (che permette di riconoscere il parassita). Da un punto di vista circolatorio questi vasi possono considerarsi come quasi impervi. (Da Vernoni).

segni meningitici, i disturbi psichici, l'epilessia di ogni specie, i disturbi piramidali, a volte in forma gravissima (emiplegie, paraplegie), a volte appena accennati; descritti, anche ripetutamente, disturbi a carico del sistema extrapiramidale, cerebellare, i movimenti involontari, i sintomi a carico dei nervi cranici di moto. Di particolare importanza diagnostica la sordità da lesione dell'VIII, relativamente rara in altre e. Interessante anche la cecità, di solito unilaterale, che può dipendere sia da lesioni coroiditiche che da lesioni del nervo ottico.

A rendere difficile una caratterizzazione unitaria delle e. da toxoplasmosi contribuisce anche la differenza di gravità, di decorso ed esito nei vari casi: vi sono casi acuti che si chiudono in pochi giorni, o addirittura in poche ore, con la morte; talvolta l'e. compare isolatamente, altre volte fa parte di un quadro più generale. Vi sono poi casi lievissimi che sconfinano con l'infezione inapparente. A volte la e. da toxoplasma s'inizia in modo grave ma si risolve con esiti lievi, oppure trapassa in un'e. cronica. Non infrequente anche la guarigione con postumi gravi, specialmente deficienza mentale, epilessia, emiplegia, paraplegia. Sono poi da ricordare forme subacute e croniche, che insorgono sia per infezione endouterina che per infezione dopo la nascita.

La diagnosi è basata, più che sulle caratteristiche della sindrome neurologica, sulle altre manifestazioni della toxoplasmosi e sulle prove di laboratorio (v. TOXOPLASMOSE).

ENCEFALITI

Il tracciato elettroencefalografico è, nell'e. da toxoplasma, gravemente alterato, ma senza segni di specificità. L'esame del liquor può essere risolutivo quando dimostri la presenza del toxoplasma, ma ciò avviene raramente. In casi piuttosto infrequenti può esservi una reazione colloidale a tipo paralitico. Molto importanti sono poi, per la diagnosi di e. che insorge nelle prime fasi di vita, le anomalie di sviluppo del cranio (macrocefalia e microcefalia) e, radiologicamente, la presenza di calcificazioni.

Le lesioni anatomopatologiche sono di solito complesse e combinate in modo da costituire quadri differenti nei diversi casi: formazione di noduli microgliali, processi schiettamente granulomatosi, presenza locale del toxoplasma, ampie zone di necrosi del tessuto nervoso, formazione di cisti contenenti liquido sieroso-ematico, presenza di granuli di calcio. Le alterazioni prevalgono negli emisferi cerebrali, ma sono quasi sempre presenti anche nel tronco dell'encefalo.

Malattie da elminti e encefalite

La penetrazione degli elminti nell'encefalo (trichina, bilharzia, cisticerco, echinococco) determina lesioni complesse delle meningi e del tessuto nervoso in cui può presentarsi anche un processo infiammatorio tipico. Alcuni AA. (Weimann; Alexander; etc.) hanno così parlato di una e. da elminti. Ma le lesioni dell'encefalo provocate da questi parassiti hanno un carattere troppo complesso (necrotico, degenerativo, circolatorio) per essere ricondotte al solo termine «encefalitico»: conseguentemente non trattiamo le malattie da elminti in questa sede.

Bibliografia

OPERE GENERALI

- Bogaert L. Van, Radermecker J. et al. eds., *Encephalitides*, 1961, Elsevier, Amsterdam.
 Bumke O., Foerster O., *Handbuch der Nervenkrankheiten*, 1928, Springer, Berlin.
 Conference on Research in Demyelinating Diseases N.Y.C. 1964, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1965, 122, 1.
 De Vries E., *Postvaccinal Perivenous Encephalitis*, 1960, Elsevier, Amsterdam.
 Giunchi G., Sorice F., *Malattie infettive*, 1973, Vallardi, Milano.
 Haas R., Vivell O., *Virus und Rickettsien Infektionen des Menschen*, 1965, Lehmanns, München.
 Kies M. W., Alvord E. C. jr., eds., *Experimental « Allergic » Encephalomyelitis and Its Relation to Other Diseases of Man and Animals*, 1959, Thomas, Springfield.
 Lhermitte F., *Les leuco-encéphalites*, 1950, Flammarion, Paris.
 Libikova H. ed., *Biology of Viruses of the Tick-Borne Encephalitis Complex*, 1962, Academic Press, New York, London.
 Lubarsch O., Henke F., Rössle R., eds., *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, XIII, 1958, Springer, Berlin.
 Macrae A. D., *Viruses: a Cause of Meningo-Encephalitis*, 1961, Churchill, London.
 Minckler J., *Pathology of the Nervous System*, III, 1972, McGraw-Hill, New York, bibl.
 Pette H., *Die akut entzündlichen Erkrankungen des Nervensystem*, 1951, Thieme, Stuttgart.
 XXVI Réun. Neurol. Int., *Les encéphalites à virus*, 1963, Masson, Paris.
 Vinken P. V., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, XIII, 1973, North-Holland, Amsterdam, bibl.

- Accornero F., Bini L., *Le panencefaliti nostrane*, Comun. Accad. Med. Roma, 1948.
 Aleinà G., Bignami A., *Rev. Neurol.*, 1963, 108, 805.
 Allegranza A., Rovescalli A., *Biol. Lat. (Milano)*, 1953, suppl. II.
 Austoni M., *Le leptospirosi*, 1953, Tip. Del Seminario, Padova.
 Baker A. P., *Amer. J. Path.*, 1935, 11, 183.
 Bauer S. T., *Nervenarzt*, 1973, 44, 393.
 Bini L., *Lav. Neuropsichiat.*, 1949, 5.
 Bini L., Spaccarelli G., *Riv. Neurol.*, 1947, 17.
 Bogaert L. Van, Radermecker J., *Rev. Neurol.*, 1960, 108, 361.
 Cazzullo C. L., *Acta Neurol.*, 1949, 4, 258.
 Cazzullo C. L., Ferraro A., *Riv. Pat. Nerv. Ment.*, 1950, 71, 1.
 Connolly J. M., Allen J. et al., *Lancet*, 1967, I, 542.

- Di Biagio F., Ederli A., *Policlinico (Prat.)*, 1966, 73, 542.
 Economo C. von, *Die Encephalitis lethargica: ihre Nachkrankheiten und ihre Behandlung*, 1929, Urban-Schwarzenberg, Berlin, Wien.
 Enderle C., *Arch. Ital. Sci. Med. Colon. Parassit.* 1938, anno XIX, 9.
 Farris W. A., Blaw M. E., *Arch. Neurol.*, 1962, 27, 99.
 Fasanaro G., *Acta Neurol.*, 1951, 6, 385.
 Ferraro A., *J. Neuropath. Exp. Med.*, 1944, 8, 239.
 Fiaschi F., Sarteschi P., *Rass. Fisiopat. Clin. Ter.*, 1972, 24, 1511.
 Fowler M., Carter R. F., *Brit. Med. J.*, 1975, 2, 740.
 Gibbels F., Scheid W., *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, 1958, 26, 508.
 Gluck G., Floris V., Severini P., *Riv. Neurol.*, 1959, 23, 670.
 Green I., *Neurology*, 1955, 5, 366.
 Gsell O., *Leptospirosen*, 1952, Hubler, Bern.
 Herlich M., Enders Ruckle C., *Z. Kinderheilk.*, 1962, 87, 275.
 Hohenegger M., Hromadka A., *Wien Med. Wschr.*, 1966, 116.
 Johnson K. P., Rosenthal N. S., Lerner P. J., *Arch. Neurol.*, 1972, 27, 103.
 Jones E., *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1958, 17, 315.
 Kissel P., Hartemann D., Schmidt J., *Les uvéo-névrites virales présumées tels*, in *Les encéphalites à virus*, 1963, Masson, Paris.
 Kissel P., Arnould G., *Les maladies à virus lymphotrope*, 1951, Doin, Paris.
 Kluge R. C., Wicksman R. S., Weller T. H., *Pediatrics*, 1960, 35.
 Llobet L. R., Nogués F. F., Panades R. M., *Arch. Esp. Med. Int.*, 1972, 5, 121.
 Maccario S., Bergen N., *New York J. Med.*, 1972, 72.
 Macchi G., Redi F., *Riv. Otoneuro oftal.*, 1960, vol. 35, 2.
 Marzetti G., Midulla M., *Acta Psychiat. Scand.*, 1967, 56, 457.
 Meulen V., *Neuropediatrie*, 1970, 4, 347.
 Meyer-Rienecker H. I., *Psychiat. Neurol. Med. Psychol.*, 1972, 24, 625.
 Miller H. C., Stanton J. B., Gibbons J. L., *Quart. J. Med.*, 1956, 25, 428.
 Mohr W., Fieber Q., in Haas R., Vivell O. eds., *Virus und Rickettsien Infektionen des Menschen*, 1965, Lehmanns, München.
 Mollaret P., Schneider J., *Les encéphalites à virus*, 1963, Masson, Paris.
 Möller F., *Acta Med. Scand.*, 1949, suppl. 232.
 Murray H. G. S., Field C. M. B., McLeod W. J., *Brit. Med. J.*, 1960, 1, 1850.
 Pette E., Pette H., *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1963, 22, 528.
 Popesco G., *Rev. Neurol.*, 1969, 120, 320.
 Richter R. V., Shimojvo S., *Neurology*, 1971, 11, 553.
 Riatti F., *Encefalite letargica acuta e cronica*, 1935, Vallardi, Milano.
 Rigotti S., *Riv. Neurol.*, 1948, 28, 1.
 Rossi O., *Boll. Ist. Sieroter. Milanese*, 1924, 3, 141.
 Sarubbi F. A., Sparling P. F. et al., *Arch. Neurol.*, 1973, 29, 269.
 Seitelberger F., *Nervenarzt*, 1967, 38, 626.
 Shapoval A. N., *Vilyutsk Encephalomyelitis*, 1959, Yakutsk Book House, Yakutsk.
 Sorice F., Castagnari L., *Recenti Progr. Med.*, 1977, 53, 239.
 Stern F., *Die epidemische Encephalitis*, 1929, Springer, Berlin.
 Wildi E., *Rev. Neurol.*, 1951, 84, 201.
 Zeman W., *Subacute Sclerosing Panencephalitis and Slow Measles Virus Infection*, in VI Congr. Int. Neuropath., 1970, Masson, Paris.

CARLO BERLUCCHI

ENCEFALO

f. encéphale. - i. brain. - T. Gehirn. - s. encéfalo.

SOMMARIO

ANATOMIA E SVILUPPO col. 1725
 Generalità (col. 1725). - Dimensioni e caratteri fisici (col. 1725). - Morfologia generale e suddivisione (col. 1726). - Conformazione esterna e interna (col. 1728). - Vascolarizzazione dell'encefalo (col. 1733). - Sviluppo e accrescimento (col. 1737). - Cenni di anatomia comparata (col. 1742).

CIRCOLAZIONE ENCEFALICA col. 1745

Note di fisiologia (col. 1745): Metodi di misura della circolazione encefalica nell'uomo. - Dimensioni vascolari e limiti del flusso encefalico normale. - Regolazione del flusso sanguigno encefalico. - Rapporto fra attività corticale e flusso sanguigno. - Circolazione encefalica e pressione intracranica. - Permeabilità dei vasi capillari dell'encefalo. - Note di farmacologia (col. 1754).

ANATOMIA E SVILUPPO

Generalità

L'encefalo è la parte dell'asse cerebrospinale contenuta nella scatola cranica; avvolta dalle meningi, la occupa quasi per intero. Ne consegue una più che discreta corrispondenza tra forma e capacità cranica da una parte e, dall'altra, tra forma e volume generale dell'e. Quest'ultimo si aggira sui 1500 cm³ nel maschio e 1300 nella donna, tenendo però conto che in esso è compreso anche il volume del liquido cerebrospinale, occupante la cavità dei ventricoli encefalici, la cui ampiezza varia notevolmente da soggetto a soggetto.

Dimensioni e caratteri fisici

Praticamente si possono dedurre le dimensioni dell'e. nel vivente rilevando con un compasso di spessore la distanza tra la glabella e un punto immediatamente sovrastante alla protuberanza occipitale esterna, e sottraendo 2-2,5 cm al valore ottenuto (diametro sagittale); e il diametro trasverso massimo del cranio sottraendo al valore 1-5 cm (diametro trasverso). Nei maschi il valore medio del diametro sagittale è di 17-18 cm, quello del diametro trasversale di 13-14 cm, quello del diametro verticale di 12-13 cm. Per le donne questi valori debbono essere ridotti di un'unità.

Come per il cranio, anche per l'e. si possono stabilire degli indici centesimali encefalici di lunghezza e di altezza, valendosi delle formule:

$$\frac{\text{diametro trasversale} \times 100}{\text{diametro sagittale}}$$

per l'indice di lunghezza;

$$\frac{\text{diametro verticale} \times 100}{\text{diametro sagittale}}$$

per l'indice di altezza, e distinguere soggetti mesoencefalici (indice di lunghezza 75-79,9), dolicoencefalici (indice di lunghezza 70-74,9), brachioencefalici (indice di lunghezza 80-84,9) nonché iper- e ultradolicoencefalici (indici superiori a 85) e analogamente ortoencefalici (indici di altezza 70,1-75), ipsiencefalici (indici oltre 75) e platienecefalici (indici sotto 70).

Il peso assoluto medio dell'e. nel maschio è di 1450 g, ma può scendere o salire di molto, indipendentemente dal grado di intelligenza. Basti ricordare che, mentre l'e. di Turgenieff, morto a 65 anni, risultò del peso di ben 2012 g, quello di Anatole France, morto a 80 anni, risultò del peso di soli 1017 g. Nella donna il peso assoluto è alquanto minore. Più significativo potrebbe essere il peso relativo, riferito alla massa corporea e alla statura. In verità, il primo è troppo aleatorio, per le grandi variazioni individuali del peso del corpo; lo si calcola in ca. 20 g per ogni kg di peso corporeo in soggetti di 70 kg; per il peso relativo alla statura ci possiamo attenere alla seguente *tabella di Tigges* nella quale sono indicati i g di e. corrispondenti a ogni cm di statura:

Statura in cm	Maschi	Femmine
131 - 140	—	8,7
141 - 150	8,7	7,96
151 - 160	8,3	7,7
161 - 170	8,0	7,5
171 - 180	7,6	6,8
181 - 190	7,1	6,8

Tutte le statistiche concordano nel dimostrare che il peso relativo dell'e. è maggiore nei soggetti di piccola

mole. Nelle donne, a parità di mole coi maschi, è un poco minore.

Il peso specifico dell'e. è valutato in media in 1,035; però varia notevolmente a seconda della parte nella quale viene considerato.

Anche il colore e la consistenza variano da parte a parte. In linea di massima si può affermare che, dove predomina la sostanza grigia, il colore, quando venga asportato tutto il sangue, è cinereo-chiaro e la consistenza è così scarsa da rendere facile lo spappolamento; dove, invece, predomina la sostanza bianca, il colore è decisamente biancastro e la consistenza è assai maggiore.

Morfologia generale e suddivisione

Alla descrizione della forma generale dell'e. è opportuno far precedere un cenno sul significato morfologico e funzionale delle parti che lo compongono. Seguendone l'evoluzione, tanto nella filogenesi quanto nell'ontogenesi, non è difficile constatare che esso prende origine da 3 vescicole primitive, che, continuando nella regione del capo l'abbozzo tubolare del midollo spinale, si succedono l'una all'altra in senso caudorostrale, essendo separate mediante strozzature: la *vescicola cerebrale posteriore* o *rombencefalica* (cosiddetta dalla forma che verrà ad assumere il pavimento della sua cavità), la *vescicola cerebrale media* o *mesencefalica*, la *vescicola cerebrale anteriore* o *prosencefalica*. Però, anche nelle vescicole, come nel tubo midollare, troviamo che le pareti laterali, più spesse della ventrale (o *lamina basale*) e della dorsale (o *lamina tegmentale*), sono divise da un solco in una parte ventrale o *lamina fondamentale*, e una parte dorsale o *lamina alare*, e che la lamina fondamentale acquista i caratteri di un centro effettore, mentre la lamina alare acquista i caratteri di un centro recettore.

Ciascuna delle vescicole cerebrali primitive subisce perfezionamenti, che in parte si seguono gradualmente nella serie dei vertebrati, in parte sono legati al particolare tenore di vita e alle particolari attitudini di ciascun gruppo.

Dalla parte dorsale della vescicola posteriore si differenzia un organo particolare, il *cervelletto* (v.), che assume l'ufficio di raccogliere e coordinare tutti gli stimoli di senso, e particolarmente quelli che gli giungono dagli organi propriocettori e vestibolari, per regolare gli impulsi motori. Nel cervelletto si distinguono: una parte primitiva, il *palaeocerebellum*, comune a tutti i vertebrati, che serve principalmente alla regolazione dei movimenti combinati bilaterali, quali sono quelli della deambulazione; e una parte propria soltanto dei mammiferi, il *neocerebellum* (il cui sviluppo è proporzionale a quello della corteccia cerebrale) destinato alla regolazione dei movimenti unilaterali indipendenti da quelli del lato opposto.

Poiché nella restante vescicola cerebrale posteriore si stabiliscono parecchie delle connessioni del cervelletto con le altre parti del nevrasso, viene ad esserne complicata la struttura fondamentale, che è, in fondo, corrispondente a quella del midollo spinale. Infatti, in essa si stabiliscono i rapporti tra i nuclei di origine e di terminazione della maggior parte dei nervi della testa, nuclei che rappresentano la diretta continuazione dei corni ventrali e dorsali del midollo spinale e ne sono gli equivalenti funzionali. Tuttavia in essa si differenziano anche dei nuclei con ufficio coordinatore, che, insieme a nuclei coordinatori della vescicola media, nei vertebrati più bassi, assicurano la perfetta esplicazione di tutte le attività delle quali l'animale è capace.

Dalla parte dorsale della vescicola cerebrale media si sviluppa la *lamina quadrigemina*, stazione di afflusso delle fibre che portano gli stimoli di senso e particolarmente quelli degli organi longocettori visivi e acustici. Nel rimanente della vescicola si trovano ancora nuclei di origine, per nervi motori dei bulbi oculari, e nuclei di terminazione di nervi sensitivi; ma, nei vertebrati più bassi, la vescicola mesencefalica assume una grandissima importanza come luogo di raccolta di tutte

le stimolazioni di senso, che qui vengono coordinate e rinviate alle altre parti del nevrasso come impulsi determinatori di reazioni di difesa. Nel risalire la scala zoologica l'importanza e lo sviluppo stesso della vescicola mesencefalica si riducono alquanto, passando ad altri centri le sue funzioni più elevate.

Dalla vescicola cerebrale anteriore derivano, anzitutto, sui lati, le *vescicole ottiche primarie*, che forniranno la membrana nervosa del bulbo oculare, e, in avanti, la *vescicola telencefalica*, che originariamente sembra essere a servizio dell'organo dell'olfatto. Ciò che resta prende nome di *vescicola diencefalica*. In essa si differenziano dalle lamine alari il *talamencefalo* e dalle lamine basale e fondamentale l'*ipotalamo*. Quest'ultimo, nei vertebrati inferiori, è la stazione che riceve gli stimoli olfattivi e quelli provenienti dalla compagine dell'organismo e invia i suoi impulsi ai centri regolatori dell'attività degli organi della vita vegetativa. Nei vertebrati superiori, al significato di centro di controllo delle funzioni vegetative si aggiunge quello di centro di controllo della sensibilità sulla motilità. Il *talamencefalo*, nei vertebrati più bassi, è un centro di coordinazione di stimoli olfattivi, ottici e gustativi; negli altri diventa stazione diretta di afflusso e di coordinazione di tutte le stimolazioni di senso, assumendo, negli anfibi e nei sauropsidi, l'importanza che prima spettava alla vescicola mesencefalica. Nei mammiferi tale dignità passa alla vescicola telencefalica, ma il *talamencefalo* subisce ulteriori perfezionamenti e anche nell'uomo rimane il centro superiore che coordina tutte le stimolazioni somatiche e vegetative e ne controlla la trasmissione alla vescicola telencefalica.

La vescicola telencefalica, impari, emette 2 evaginazioni simmetriche, le *vescicole emisferiche*, che prendono uno sviluppo via via crescente, mentre, con la parte anteriore, dà origine alle formazioni interemisferiche. In ciascuna vescicola emisferica si rendono distinte: una porzione rostrale, una porzione dorsale e una porzione basale. La porzione rostrale, restando in rapporto con l'organo dell'olfatto, diventa il *bulbo olfattivo*.

La porzione dorsale, denominata *mantello cerebrale* o *pallio*, raggiunge per tappe successive un grande sviluppo. La parte più antica di essa (*paleopallio*) si trova già nei pesci, come stazione di afflusso delle vie olfattive secondarie (le primarie sono quelle che vanno dalla mucosa olfattiva al bulbo olfattivo). In anfibi e rettili il pallio si complica con la comparsa della stazione di afflusso delle vie olfattive terziarie (*archipallio*). Inoltre, all'area interposta tra *paleopallio* e *archipallio* cominciano ad affluire anche fibre provenienti dal diencefalo, in modo che qui gli stimoli olfattivi vengono coordinati con tutti gli altri. Compare così il *neopallio*, che, però, prenderà soltanto nei mammiferi, e particolarmente nell'uomo, notevole sviluppo.

Nel pallio le cellule nervose si distribuiscono, in parte sulla superficie, formando la *corteccia cerebrale*, in parte nello spessore, formando il *nucleo epibasale*. In relazione con la suddivisione del pallio, si distinguono una *paleocorteccia*, un'*archicorteccia* e una *neocorteccia*. Nei mammiferi la *neocorteccia* sostituisce il diencefalo nel compito di centro superiore di coordinazione e di integrazione: nell'uomo diventa l'organo della coscienza, della volontà, delle manifestazioni psichiche e intellettive (v. CERVELLO).

Il nucleo epibasale (o *epistriato*) deve la sua denominazione all'essere sovrapposto al nucleo basale o striato. Questo nucleo, con l'estendersi delle vescicole emisferiche, che si espandono avvolgendo la vescicola diencefalica in alto e indietro, viene gradatamente striato in forma di semianello; la parte rostrale si riduce ad una sottile lamina, il *claustrum* o *antimuro*; la parte aborale diventa il *nucleo amigdaloidale*. In sintesi esso può essere considerato come una parte del mantello sviluppata verso la cavità della vescicola emisferica, che compensa la corteccia negli animali, nei quali questa è ancora poco sviluppata.

La parte basale o striata della vescicola emisferica comprende uno strato superficiale, la *corteccia basale*, che nei vertebrati inferiori è rilevata a formare il *tubercolo olfattorio*, destinato, come la *paleocorteccia*, a ricevere vie olfattive secondarie, e il nucleo basale, che negli uccelli rappresenta, insieme a quello epibasale, il centro motore di ordine superiore. Nei mammiferi presiede alla precisazione dei movimenti automatici, mentre la *neocorteccia* presiede ai movimenti controllati dalla coscienza.

In base ai criteri morfologici ora accennati, vengono distinte le diverse parti dell'e. Rombencefalo, mesencefalo e prosencefalo sono i derivati, rispettivamente, della vescicola cerebrale posteriore, della media e dell'anteriore.

Il *rombencefalo*, la cui cavità diventa il IV ventricolo, presenta a considerare una parte caudale, che, per la sua somiglianza col midollo spinale, al quale fa direttamente seguito, è stata denominata *mielencefalo* (o *midollo allungato*) e una parte rostrale, il *metencefalo*, che comprende il *cervelletto* e il *ponte* (*ponte di Varolio*), dovuto, quest'ultimo, principalmente alle connessioni del cervelletto col resto del nevrasso. Midollo allungato e ponte, considerati insieme, costituiscono il *bulbo midollare* o *parte segmentale del rombencefalo*, mentre il cervelletto sarebbe la *parte soprasedimentale*.

Il *mesencefalo*, la cui cavità diventa l'*acquedotto cerebrale*, da un piano ideale passante per l'*acquedotto* è diviso in una parte dorsale o *lamina quadrigemina*, e una ventrale, il *peduncolo cerebrale in senso largo* (detto anche *corpo del mesencefalo*) suddiviso, a sua volta, in una parte dorsale, il *tegmento* o *calotta del mesencefalo*, e una ventrale, la *base del peduncolo* o *peduncoli cerebrali in senso stretto*.

Il *prosencefalo* comprende diencefalo e telencefalo. Il *diencefalo* è la porzione che circonda direttamente la cavità della vescicola cerebrale primaria anteriore, che diventa il III ventricolo, e comprende il *talamencefalo* e l'*ipotalamo*. Il *telencefalo* è formato dagli *emisferi cerebrali*, derivati dalle vescicole emisferiche pari, contenenti i *ventricoli laterali*, e dalle *formazioni interemisferiche*. Ciascun emisfero cerebrale, a sua volta, comprende il *pallio*, il *rinencefalo* e i *nuclei della base*.

Con la denominazione di *paleoencefalo* si intendono tutte le parti dell'e. che si riscontrano già nei vertebrati più bassi; con quella di *neoencefalo* le acquisizioni dei vertebrati superiori.

Conformazione esterna e interna

La forma generale dell'e. dell'uomo è quella di un ovoide, con l'asse maggiore sagittale e grossa estremità posteriore, appiattito nella sua faccia inferiore o basilare, che riposa sulla base del cranio adattandosi ai dislivelli delle tre fosse craniche, delle quali l'anteriore è la più alta, la posteriore la più bassa. Una profonda fessura, diretta orizzontalmente dall'indietro all'avanti e alquanto inclinata sui lati a spiovente di tetto, denominata *fessura trasversa dell'e.* (*fessura di Bichat*), accoglie una piega della dura madre (v. MENINGI), denominata *tentorio del cervelletto*. Questa piega trasforma la fossa posteriore del cranio in una vera loggia (*loggia cerebellare* o *rombencefalica*), destinata ad accogliere il rombencefalo e la separa dal resto della cavità cranica, denominata *loggia cerebrale*, in quanto accoglie le altre parti dell'e., costituenti, nell'insieme, il *cervello*. Il foro ovale (del Pacchioni) fa comunicare le due logge ed è attraversato dall'*istmo del rombencefalo*, che è la parte più ristretta dell'e. e corrisponde alla parte più rostrale del rombencefalo e a quella più caudale del mesencefalo.

Visto dall'alto (fig. 1, a sinistra), l'e. offre all'osservazione soltanto il cervello (v.), diviso dall'estremità anteriore alla posteriore in due parti simmetriche, gli *emisferi cerebrali* dalla profonda *fessura interemisferica*. La superficie degli emisferi è accidentata per la presenza di una quantità di solchi, che circoscrivono delle rilevatezze tortuose, denominate *giri* o *circonvoluzioni cerebrali* (v. CERVELLO). Le estremità, anteriore e posteriore, degli emisferi sono indicate come *poli*, rispettivamente *frontale* e *occipitale*. Il fondo della fessura interemisferica, che accoglie la *falce cerebrale* (v. MENINGI), è formato dalla faccia

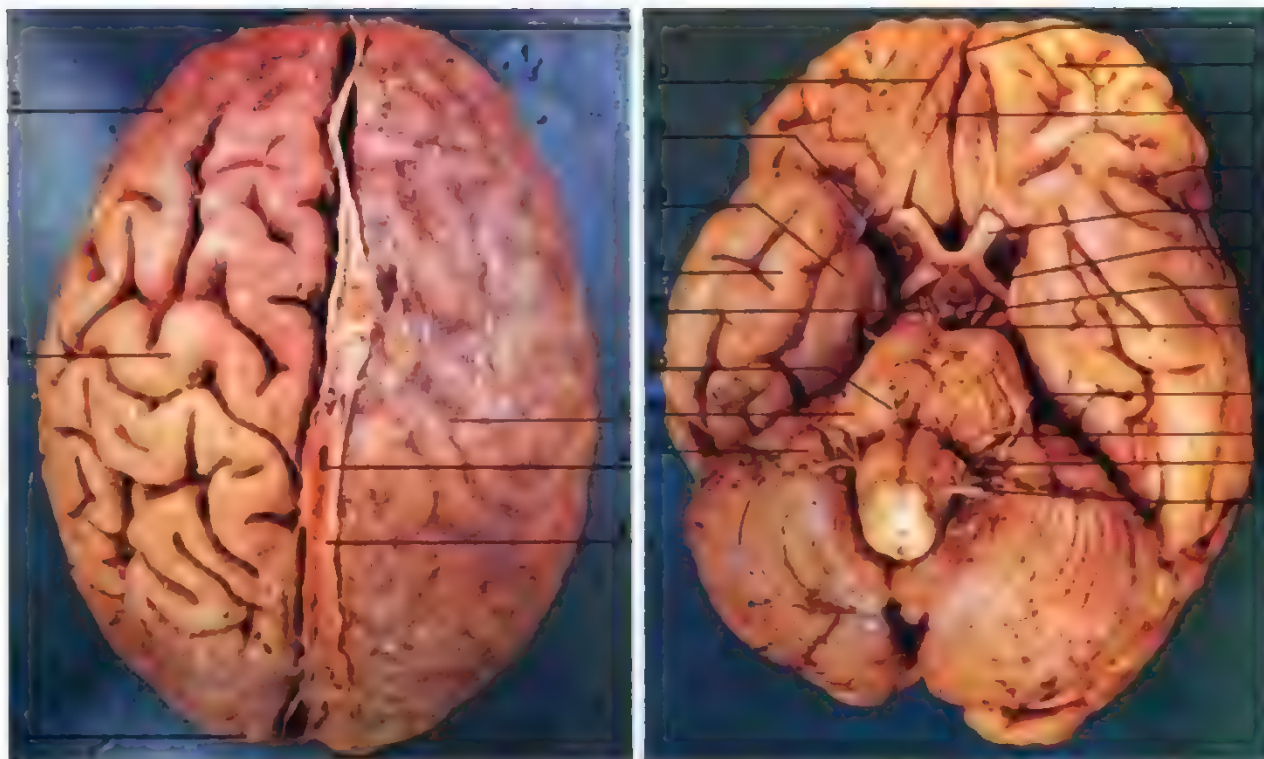


Fig. 1. *A sinistra.* E. visto dall'alto, isolato, rivestito nella sua metà destra dalla leptomeninge. 1) Polo frontale; 2) vena cerebrale superiore; 3) sbocco di una vena cerebrale superiore; 4) seno longitudinale superiore; 5) polo occipitale; 6) emisfero cerebrale, privato della meninge vascolare; 7) pia madre. *A destra.* E. isolato, visto dalla faccia inferiore, liberato dalla leptomeninge. 1) Fessura longitudinale; 2) lobo frontale; 3) bulbo olfattorio; 4) scissura di Silvio; 5) nervo ottico; 6) tratto ottico; 7) tubercolo mammillare; 8) solco retro-pontino; 9) nervo trigemino; 10) nervo facciale; 11) nervo acustico; 12) nervo ipoglosso; 13) flocculo; 14) peduncolo cerebellare medio; 15) nervo abducente; 16) nervo oculomotore comune; 17) lobo temporale; 18) circonvoluzione dell'ippocampo; 19) spazio perforato anteriore; 20) solco olfattorio. (Da Fumagalli, Marinuzzi, Nesci, Santoro: *Anatomia macroscopica dell'uomo*, 1973, Vallardi, Società Editrice Libreria).

dorsale del *corpo calloso*, che, molto stretta in senso trasversale e molto estesa in senso sagittale, all'estremità anteriore volge in basso, formando il *ginocchio del corpo calloso*, continuato dal *becco del corpo calloso*, e all'estremità posteriore termina con un margine ispessito e arrotondato, lo *splenio del corpo calloso*.

Visto di lato, l'e. offre a considerare la faccia laterale degli emisferi cerebrali, convessa e ancora percorsa da solchi e giri; in dietro e in basso, sotto alla fessura trasversa, in un'area triangolare, pure convessa, la faccia laterale degli emisferi cerebellari, facilmente riconoscibili per esserne la superficie suddivisa come in tante lamelle da una grande quantità di solchi molto avvicinati e disposti radialmente (v. CERVELLETTO). Lungo il margine inferiore di questa faccia laterale dell'e. si avvertono i molto evidenti dislivelli dovuti alla disposizione a gradini della base interna del cranio. Nel passaggio tra il piano anteriore e quello medio vi è il profondo incavo della *fossa laterale del cervello* (*valle del Silvio*); l'estremità anteriore della parte che riposa sulla fossa cranica media (lobo temporale degli emisferi) prende nome di *polo temporale*.

La superficie degli emisferi e la superficie del cervelletto in tutta la loro estensione appaiono di colore grigiastro.

La faccia più accidentata dell'e. è quella basilare (fig. 1, *a destra*). Procedendo dall'indietro all'innanzi, in corrispondenza della sua porzione rombencefalica, troviamo nel mezzo la continuazione diretta del midollo spinale, ancora in forma di cordone longitudinale, che, portandosi in alto e in avanti, sul *clivus* si rigonfia alquanto a clava. È questo il mielencefalo, che, a mezza altezza del *clivus*, sembra nascondersi dietro un largo e spesso nastro di fibre

trasversali, evidentemente connesse con il cervelletto, e passa così nel ponte. Lateralmente al mielencefalo e alla parte caudale del ponte si vede la faccia inferiore degli emisferi cerebellari, percorsa da solchi trasversali avvicinatissimi. Il polo occipitale degli emisferi cerebrali deborda alquanto dal contorno posteriore del cervelletto. In corrispondenza della parte anteriore della porzione cerebrale dell'e., sempre procedendo in senso caudostrale, dal fondo di un *solco pre-pontino* trasversale, che limita in avanti il ponte e corrisponde al margine superiore del dorso della sella dello sfenoide, si vedono emergere le basi del peduncolo cerebrale, due grossi fasci di fibre, che, divergendo, penetrano nel rispettivo emisfero cerebrale. Il complesso midollo allungato-ponte e basi del peduncolo cerebrale forma una sporgenza mediana bianca, nota, nel suo insieme, con il nome di *tronco cerebrale*. Dal tronco cerebrale emana la maggior parte dei nervi encefalici (v. ENCEFALICI NERVI). Tra le basi del peduncolo si nota la *fossa interpeduncolare*, area triangolare depressa, col fondo grigiastro crivellato di fori (dove il nome di *sostanza perforata posteriore*), comprendente 2 corpiccioli sporgenti, bianchi, emisferici, posti uno per lato della linea mediana e denominati *corpi mammillari*. Mentre basi dei peduncoli e fossa interpeduncolare appartengono al mesencefalo, i corpi mammillari fanno già parte del diencefalo (v.). Innanzi ad essi un'area grigia, alquanto sporgente in basso come un cono allargatissimo, si continua col peduncolo dell'ipofisi. È il *tuber cinereum*, prolungato in basso dall'*infundibolo*, e appartenente ancora al diencefalo. Innanzi al *tuber* il *chiasma dei nervi ottici*

riposa sul diaframma della sella, subito dietro al solco del chiasma dello sfenoide. Il chiasma è una laminetta bianca, quadrangolare, disposta frontalmente e alquanto inclinata in basso e in avanti. Essa, mediante gli spigoli anteriori, si continua coi nervi ottici e, mediante gli spigoli posteriori, con i *tratti ottici*. In avanti al chiasma si vede la parte anteriore della fessura interemisferica. Lateralmente al chiasma, un'arca grigia perforata (*sostanza perforata anteriore*) appartiene agli emisferi cerebrali, sempre caratterizzati dalla presenza di solchi e giri. Questi formano il rimanente della faccia basilare dell'e. La profonda depressione della fossa laterale del cervello divide la porzione che riposa sulla fossa cranica media da quella che riposa sulla fossa anteriore. Sempre sulla faccia basilare, in avanti alla sostanza perforata anteriore, si riconosce il *lobo olfattorio*. Questo consta di una masserella claviforme grigia, il *bulbo olfattorio*, che riposa sulla lamina cribrosa dell'etmoide e riceve i fili olfattivi, del *peduncolo olfattorio*, cordoncino bianco, prismatico triangolare, che continua in addietro il bulbo, e del *trigono olfattorio*, area triangolare situata immediatamente innanzi all'area perforata anteriore. La faccia dorsale del bulbo e del peduncolo olfattorio, libera, è accolta nell'apposito *solco olfattorio* della faccia inferiore dell'emisfero cerebrale.

Divaricando i labbri della profonda fessura trasversa, non soltanto si mettono in evidenza la parte posteriore della faccia inferiore degli emisferi cerebrali, coi soliti caratteri, e la faccia superiore del cervelletto e dei peduncoli cerebellari superiori, con le formazioni interposte (*velo midollare anteriore* e suo *frenulo*), ma si pone allo scoperto la lamina quadrigemina del mesencefalo e, tra la parte superiore di questa lamina e lo splenio del corpo calloso, nel piano mediano, il *corpo pineale*, annesso al diencefalo (v. EPIFISI); infine si giunge alla fessura interposta tra la faccia superiore del diencefalo e le formazioni interemisferiche.

Sulla faccia posteriore del rombencefalo, più in basso della fessura trasversa, una *fessura cerebellomidollare*, pur essa trasversale, divide la faccia inferiore del cervelletto dal midollo allungato. La faccia inferiore del cervelletto, nel fondo di una depressione che separa gli emisferi cerebellari, lascia scorgere il *verme inferiore* col tipico aspetto a lamelle trasversali. Nella fessura cerebello-midollare si insinua la *tela corioidea del IV ventricolo*, duplicatura della pia madre (v. MENINGI) aderente alla lamina epiteliale, che chiude dorsalmente e inferiormente la cavità ventricolare; essa presenta un orifizio mediano (*foro di Magendie*).

Tra gli emisferi cerebrali, oltre al corpo calloso già ricordato, e al disotto di questo, si trovano altre formazioni interemisferiche e precisamente: il fornice, il setto pellucido, la commessura anteriore e la lamina terminale (fig. 2).

Il fornice ha la forma complessiva di una volta, poggiata su 4 pilastri. Vi si distinguono: un *corpo*, impari, le *colonne*, che corrispondono ai pilastri anteriori, pari, e le *gambe*, che corrispondono ai pilastri posteriori, anch'esse pari. Le colonne, come cordoncini bianchi dello spessore di 3 mm, con l'estremità inferiore sono immerse nell'ipotalamo in rapporto coi corpi mammillari; portandosi in alto convergono, formando un arco a concavità posteriore, facendo sporgenza sulla parete anteriore del III ventricolo e delimitando in avanti il foro di comunicazione tra III ventricolo e ventricolo laterale del proprio lato. Il corpo è una lamina triangolare, disposta orizzontalmente con l'apice anteriore, che copre la faccia dorsale del talamo. Risulta dal divaricarsi delle colonne, che,

dapprima, si erano congiunte all'apice del triangolo, e da una lamina interposta di fibre trasversali, formanti la *lyra* o *psalterium*. La sua faccia superiore, convessa in senso sagittale, anteriormente sulla linea mediana dà impianto al setto pellucido, mentre, con la parte laterale, entra a far parte del pavimento dei ventricoli laterali; posteriormente si salda alla faccia inferiore del corpo calloso, lasciando però libera, in qualche caso, una fessura orizzontale (*ventricolo del Verga*). Le gambe rappresentano la continuazione indietro delle colonne, si appiattiscono e formano un arco a concavità anteriore, che segue medialmente la parte posteriore e il corno inferiore dei ventricoli laterali; a loro volta sono continuate dalla *fimbria* (v. CERVELLO).

Il *setto pellucido* è una doppia lamina bianco-grigiastria, semitrasparente, contenente una fessura, il *ventricolo del setto pellucido*; ha forma triangolare, è disposto sagittalmente sul piano mediano tra corpo calloso e fornice, e separa le estremità anteriori dei due ventricoli laterali.

La *commessura anteriore* è un fascio di fibre di pochi mm di diametro, che connette trasversalmente i due emisferi cerebrali, incrociando in avanti le colonne del fornice nella parete anteriore del III ventricolo.

La *lamina terminale* è una laminetta sottilissima, molle, bianchiccia, disposta trasversalmente a chiudere anteriormente la cavità del III ventricolo. Innanzi alla commessura anteriore si continua con la *lamina rostrale del corpo calloso*, che la connette al becco dello stesso corpo calloso.

Abbiamo accennato che l'e., derivando da vescicole, contiene nell'interno alcune cavità, *ventricoli cerebrali*, tutte tra loro comunicanti. Nell'estremità inferiore del tronco cerebrale, fino a mezza altezza del midollo allungato, si continua il canale centrale del midollo spinale; questo, poi, si allarga, in corrispondenza della parte superiore del midollo allungato e del ponte nella cavità del IV ventricolo, il cui pavimento, rivolto indietro, ha forma di losanga e il cui tetto è formato dai *veli midollari* superiore e inferiore, che convergono nel fondo di un'incisura trasversale del cervelletto; però il velo midollare inferiore, uscendo dall'incisura, si riduce ad una laminetta epiteliale, non riconoscibile macroscopicamente, che si accolla alla ricordata tela corioidea del IV ventricolo. Subito sopra la parte centrale della base del cervello un'altra cavità, in forma di fessura sagittale, è il III ventricolo, comunicante col IV mediante l'acquedotto cerebrale. Anche il tetto del III ventricolo è formato da una duplicatura della pia madre, che si spinge innanzi dal fondo della fessura trasversa dell'e. (*tela corioidea del III ventricolo*). Nella parte superiore anteriore della parete laterale del III ventricolo i due *fori interventricolari di Monro* fanno comunicare il III ventricolo con i due ventricoli laterali, scavati nello spessore degli emisferi cerebrali.

Le sezioni dell'e. (fig. 3) dimostrano che soltanto nel tronco cerebrale la sostanza grigia è centrale e la bianca periferica, come nel midollo spinale. Tuttavia la sostanza grigia perde la tipica disposizione a colonna scanalata, che presentava nel midollo spinale, perché viene scomposta in gruppi (nuclei di sostanza grigia) dall'incrociarsi di fibre mieliniche che l'attraversano per portarsi al lato opposto; di qui la denominazione di *sostanza reticolare*, grigia o bianca, secondo il prevalere della sostanza grigia o delle fibre. Nel cervelletto e nel cervello tutta la superficie è rivestita da sostanza grigia, che costituisce la corteccia, rispettivamente cerebellare e cerebrale. La sostanza bianca forma una massa centrale, il *corpo midollare*. Tuttavia il corpo midollare del cervelletto (v.) contiene, su ciascun lato del piano mediano, 4 formazioni grigie

Fig. 2. Sezione mediana dell'e. e del tronco, faccia destra della metà sinistra, liberata dalla leptomeninge. Sono messi in evidenza il corpo calloso e il setto pellucido. Il cervelletto è stato asportato. 1) Solco del cingolo; 2) solco del corpo calloso; 3) ginocchio del corpo calloso; 4) plesso corioideo del III ventricolo; 5) mesencefalo; 6) ponte; 7) midollo allungato; 8) IV ventricolo; 9) scissura calcarina; 10) scissura parieto-occipitale; 11) setto pellucido; 12) solco centrale. (Da Fumagalli, Marinuzzi, Nesci, Santoro: *Anatomia macroscopica dell'uomo*, 1973, Vallardi, Società Editrice Libreria).



(nucleo del tetto, nucleo globoso, embolo e nucleo dentato) poste l'una a lato dell'altra, nell'ordine, a partire dalla più mediale. Nella parte basale del cervello (v.), masse grigie più cospicue sono rappresentate, lateralmente e sotto al III ventricolo, dai nuclei del talamo, dell'epitalamo e dell'ipotalamo (v. DIENCEFALO); più lateralmente, in piena sostanza bianca degli emisferi, dal *nucleo lenticolare*, suddiviso in *globo pallido* (medialmente) e *putamen* (lateralmente), dal *nucleo caudato*, che, in forma di grossa virgola, abbraccia (un poco all'infuori) nella sua concavità rivolta in avanti il talamo, dal *nucleo amigdaloideo*, innanzi alla coda del nucleo caudato, e dal *claustrum* o *antimuro* (lateralmente al nucleo lenticolare). La sostanza bianca, che è compresa fra il talamo e il nucleo caudato, medialmente, e il nucleo lenticolare, lateralmente, e avvolge lo stesso nucleo lenticolare in alto e in basso, prende nome di *capsula interna*; quella tra la superficie laterale del nucleo lenticolare e l'antimuro, di *capsula esterna*; quella tra antimuro e corteccia cerebrale, di *capsula estrema* (v. CERVELLO).

Vascularizzazione dell'encefalo

Agli effetti pratici occorre tener presente: 1) che le arterie dell'e., penetranti nella sua compagine, hanno schietto carattere di arterie terminali, ossia non sono anastomizzate con le arterie vicine; 2) che, nell'interno dei centri nervosi, i vasi sono accompagnati da propaggini della leptomeninge. Intorno a quelli di calibro maggiore si possono riconoscere 2 laminette connettive, tra le quali è compresa una fessura attraversata da briglie e contenente liquido cerebrospinale. Delle 2 laminette, l'interna aderisce intimamente alla parete del vaso, l'esterna riposa sulla membrana perivascolare gliale, addensamento nevroglio del tessuto nervoso. Via via che il calibro dei vasi diminuisce, lo spazio tra le due lamelle si riduce fino a sparire; sui capillari, alle due lamelle collagene si sostituisce una delicata trama di fibre reticolari.

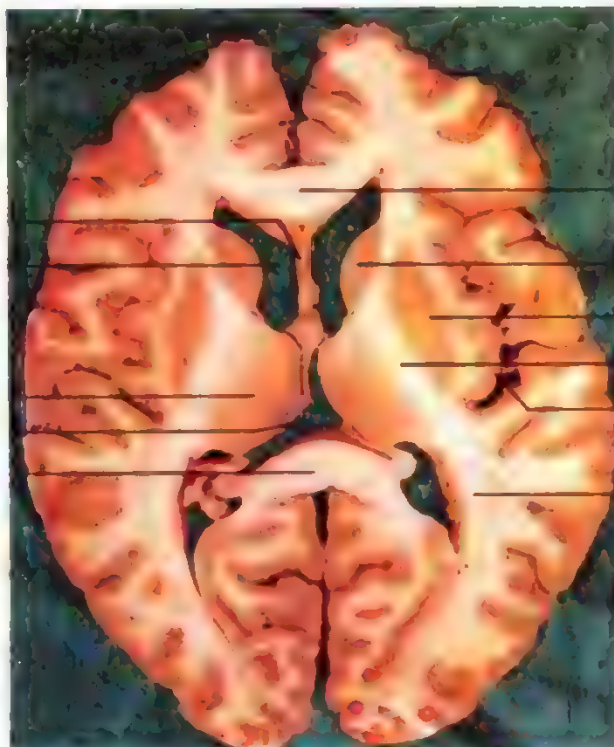


Fig. 3. Sezione orizzontale dell'e., passante per il ginocchio e lo splenio del corpo calloso. 1) Ginocchio del corpo calloso; 2) testa del nucleo caudato; 3) nucleo lenticolare; 4) capsula interna; 5) insula; 6) radiazioni ottiche; 7) splenio del corpo calloso; 8) III ventricolo; 9) talamo; 10) ventricolo laterale; 11) setto pellucido. (Da Fumagalli, Marinuzzi, Nesci, Santoro: *Anatomia macroscopica dell'uomo*, 1973, Vallardi, Società Editrice Libreria).

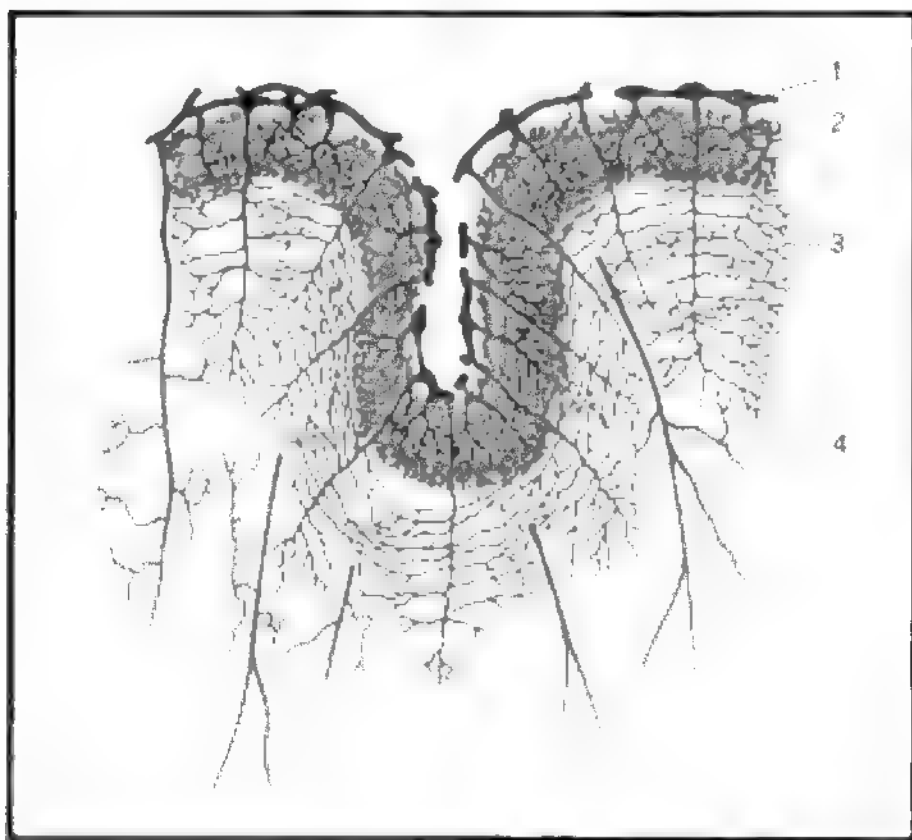


Fig. 4. Arterie nutritizie superficiali brevi e lunghe degli emisferi cerebrali. 1) Rete dell'arteria periferica nella pia madre; 2) arteria breve; 3) e 4) arterie lunghe. (Da Charpy, ridisegnata).

Le arterie che penetrano nel tronco cerebrale possono essere distinte in 4 gruppi: 1) *arterie radicolari*. Provenivano dalle arterie vertebrali, dall'arteria basilare e dal tratto iniziale dei rami che ne derivano. Raggiungono, ciascuna, le radici di un nervo encefalico e si dividono in un ramo periferico, che segue il nervo verso la periferia, e uno centrale che penetra nel neurasse seguendo, fino al nucleo di origine o di terminazione, la radice del nervo corrispondente. 2) *Arterie centrali*. Sono scaglionate lungo la linea mediana ventrale e provengono dalle arterie spinali, dal tronco basilare, dal tratto iniziale delle arterie cerebellari superiori e posteriori. Si affondano nel solco mediano ventrale del midollo allungato, nel solco basilare del ponte e nella fossa interpeduncolare del mesencefalo. Sono particolarmente destinate ai nuclei di sostanza grigia. 3) *Arterie periferiche*. Derivano, tutto intorno al tronco cerebrale, dalle arterie vertebrali, basilare, cerebellari e dai loro rami maggiori, direttamente, o indirettamente per il tramite di una rete anastomotica contenuta nella pia madre; sono destinate principalmente alla sostanza bianca; però quelle dirette, meno numerose, ma più

lunghe, irrorano anche alcuni nuclei. 4) *Arterie corioidee*. Derivano dalle arterie della tela corioidea del IV ventricolo (v. MENINGI) e provvedono al pavimento dello stesso IV ventricolo.

Le vene, che si formano dai capillari forniti dalle predette arterie, seguono queste a ritroso, nello spessore del tronco cerebrale, e fanno capo ad una rete periferica che ha le sue vie di scarico nelle vene spinali (anteriore e posteriore), radicolari, cerebellari laterali, basilari, comunicanti posteriori e anche (quelle della lamina quadrigemina) nella grande vena cerebrale di Galeno.

Il cervelletto è nutrito da 3 arterie per lato: arteria cerebellare inferiore posteriore (ramo della vertebrale), arteria cerebellare inferiore anteriore (ramo della basilare), arteria cerebellare superiore (anch'essa ramo della basilare). I rami di queste arterie formano, nello spazio leptomeningeo, una grande rete, dalla quale deriva una rete più delicata, contenuta nella pia madre. Da quest'ultima si originano le arterie nutritizie che si affondano perpendicolarmente nella sostanza nervosa, dando origine ciascuna, nella corteccia cerebellare, a un fitto gomitollo di capillari, indipendente da quelli vicini, e, nel corpo midollare, a reti capillari a maglie più ampie. I nuclei cerebellari ricevono il sangue specialmente dalle arterie cerebellari inferiori anteriori (v. CERVELLETTO).

Le vene emergenti dal cervelletto si raccolgono in una rete piale, che ha per via di scarico la vena superiore del verme (tributaria della grande vena cerebrale, e del seno retto, e di una vena cerebrale interna), la vena inferiore del verme (tributaria del seno trasverso), le vene cerebellari laterali (tributarie dei seni petroso superiore e trasverso).

Le arterie nutritizie del cervello sono fornite dalle arterie cerebrali anteriore, media e posteriore (tutte ampiamente collegate tra loro mediante il grande cerchio arterioso anastomotico del Willis), e dalle arterie corioidee (v. ARTERIE), e possono essere distinte in periferiche e profonde.

Le arterie periferiche sono fornite dalle arterie cerebrali, corrono nello spazio leptomeningeo e si anastomizzano molto scarsamente tra loro, tanto che, mediante l'iniezione di masse poco fluide diversamente colorate, si possono mettere in evidenza i distretti di distribuzione di ciascuna di esse e anche quelli dei loro rami maggiori. Questo, però, agli effetti pratici ha poca importanza, perché i rami più fini, che corrono nello spessore della pia madre, si anastomizzano abbondantemente, come si può dimostrare con l'iniezione di masse fluide, che, introdotte in una sola arteria cerebrale, si distribuiscono sulla superficie dell'intero cervello. Le reti piali sono 2: una, formata da ramuscoli di 1-0,5 mm di diametro, è a maglie larghe; l'altra, formata da ramuscoli più fini, è molto più fitta. Nonostante ciò, l'occlusione di un ramo di arteria cerebrale può non essere sufficientemente compensata e determinare un focolaio di rammollimento cerebrale. Questa eventualità si verifica più di rado nella parte posteriore del cervello (lobo occipitale) che altrove sia perché detta parte non si trova sulla via più facilmente percorsa dagli emboli, che è quella dell'arteria carotide interna e dell'arteria cerebrale media, sia perché la sua rete piale comunica largamente con la corrispondente del cervelletto. Le arterie nutritizie (che derivano dalle reti piali, entrano perpendicolarmente nella sostanza nervosa e forniscono rami che si distaccano ad angolo retto e non si anastomizzano tra loro) sono brevi e lunghe (fig. 4). Le brevi, destinate alla corteccia, mediante i loro rami formano 3 reti capillari, tra loro comunicanti: una a larghe maglie negli strati superficiali, una media, più fitta,

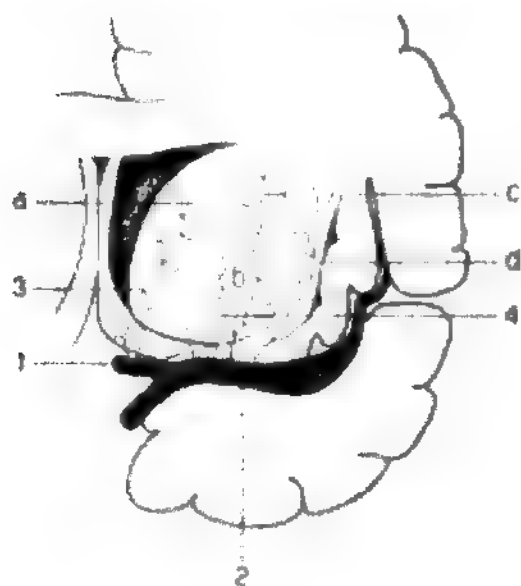


Fig. 5. Arteria striata della base degli emisferi cerebrali. a) Nucleo caudato; b) nucleo lenticolare; c) capsula interna; d) capsula esterna. 1) Arteria cerebrale anteriore; 2) arteria cerebrale media; 3) arteria striata anteriore; 4) arterie striate laterali. (Da Charpy, ridisegnata).

negli strati medi, la terza profonda, a larghe maglie, al limite tra corteccia e sostanza bianca (quest'ultima raccoglie il sangue dalle altre due e dà origine alle vene). Le lunghe, che si alternano con le brevi, attraversano la corteccia, cui danno alcuni rami, poi si affondano nella sostanza bianca per un tratto lungo non più di due volte lo spessore della corteccia. Soltanto alcune, più grosse, scendono più profondamente nel corpo midollare. Esse nutrono anche l'antimuro e il nucleo amigdaloidale.

I capillari della sostanza bianca, più sottili di quelli della sostanza grigia, formano reti a maglie più larghe, allungate nella direzione delle fibre, pertanto parallele alla superficie nelle parti più superficiali, dove prevalgono le fibre di associazione, perpendicolari alla superficie nelle parti profonde, nelle quali prevalgono le fibre di proiezione.

Le arterie nutritive profonde (arterie centrali) nascono direttamente dal cerchio arterioso e dal tratto iniziale delle arterie cerebrali e corioidee e subito si affondano nel nevrasso. Se ne possono considerare 3 gruppi: un gruppo anteriore (arterie striate, fig. 5), che attraversa la capsula interna e il nucleo lenticolare per raggiungere il nucleo caudato; appartiene a questo gruppo l'arteria delle emorragie di Charcot, che più frequentemente delle altre va soggetta a rottura spontanea in seguito a bruschi aumenti di pressione. Un gruppo medio che irrori, oltre al braccio posteriore della capsula interna, il talamo e specialmente il pavimento e le pareti laterali del III ventricolo. Un gruppo posteriore che si suddivide in un sottogruppo posteromediale (arterie dello spazio perforato posteriore) per i nuclei del tegmento del mesencefalo, un sottogruppo posterolaterale per la parte posteriore delle pareti del III ventricolo, e un sottogruppo laterale formato da arteriole che, penetrando lungo i solchi delimitanti i bracci quadrigemini, raggiungono la parte media e posteriore del talamo e il grigio centrale diencefalico. Le arterie centrali, oltre che irrorare i nuclei della base, si spingono nella sottostante sostanza bianca, ma soltanto poche raggiungono la parte più profonda del territorio di distribuzione delle superficiali più lunghe. Ne consegue che una zona profonda del corpo midollare è poco vascolarizzata; essa è sede di elezione di focolai di rammollimento cerebrale nei vecchi.

Le vene che si raccolgono dai capillari forniti dalle arterie periferiche nella sostanza nervosa non sono tra loro anastomizzate. Esse fanno capo ad una delicata rete, che è situata sulla superficie esterna della pia e si scarica nelle vene cerebrali superiori, tributarie del seno sagittale superiore, e inferiori, tributarie della vena cerebrale media e dei seni della base del cranio. Le venule che si formano dai nuclei di sostanza grigia della base del cervello, dalle pareti dei ventricoli e dalla parte centrale del corpo midollare si raccolgono da ciascun lato in 3 vene: vena del setto pellucido, vena terminale e vena corioidea posteriore, dalla cui confluenza si forma la vena cerebrale interna, radice della grande vena cerebrale di Galeno.

Nell'e. non esistono veri vasi linfatici; in passato si è insistito sulla presenza di guaine linfatiche perivasali che sarebbero comprese tra la muscolare e l'avventizia dei vasi sanguiferi, e si scaricherebbero negli spazi leptomeningei. Con tutta probabilità le vie linfatiche sono sostituite dagli spazi perivasali ai quali abbiamo fatto cenno precedentemente.

La struttura e l'ultrastruttura dell'e. sono svolte sotto l'esponente NERVOSO TESSUTO.

Sviluppo e accrescimento

Nella regione cefalica dell'area embrionale, in fasi precocissime dello sviluppo, la doccia neurale e, successi-

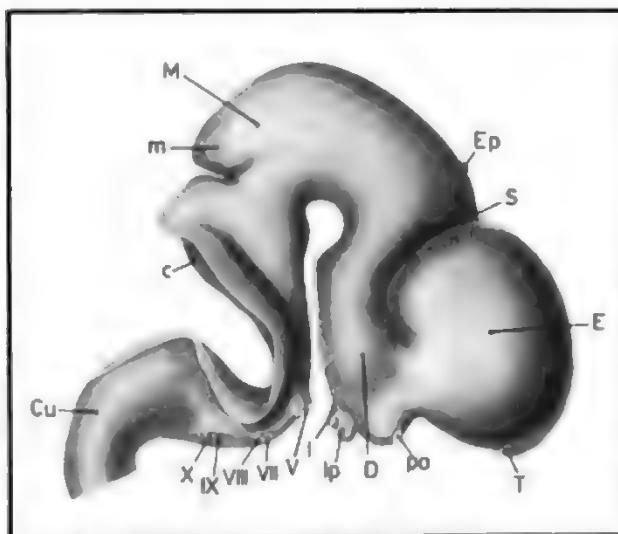


Fig. 6. E. di embrione umano di 19,4 mm visto dal lato destro. c) Cervelletto. Cu) Curva nucale. D) Vescicola diencefalica. E) Vescicola emisferica destra. Ep) Epifisi. I) Infundibolo. Ip) Ipofisi. M) Mesencefalo. m) Tubercoli quadrigemini posteriori. po) Peduncolo ottico reciso. S) Solco tra diencefalo e telencefalo. T) Tubercolo olfattivo. V, VII, VIII, IX, X) Corrispondenti nervi encefalici. A livello del VII paio di nervi cranici si nota la convessità della curva del ponte. (Da Hochstetter, ridisegnata).

vamente, il tubo, che ne deriva per collabimento e concrenza delle sommità dei labbri della doccia, si allargano in 3 tratti successivi, separati da lievi strozzamenti, dando origine alle 3 vescicole cerebrali primitive: anteriore, media e posteriore. Dalla vescicola anteriore prendono poi origine le vescicole ottiche, una per lato. In embrioni di 3 mm di lunghezza, le 3 vescicole sono bene individualizzate e, in corrispondenza di quella media, comincia ad accennarsi una curvatura a concavità ventrale (curva cefalica). Subito dopo un'altra curvatura, pure a concavità ventrale, si manifesta al limite tra la vescicola posteriore, molto allungata, e il midollo spinale (curva nucale). Alquanto più tardivamente, in embrioni di 10 mm, si rende manifesta, lungo la vescicola posteriore, una terza curvatura, ma questa a convessità ventrale, che prende nome di curva del ponte. Col progredire dello sviluppo, il seno delle curve cefalica e pontina si fa sempre più stretto; invece si attenua la curva nucale (fig. 6). Accenniamo brevemente all'evoluzione di ciascuna delle 3 vescicole, tenendo sempre presente che vi si possono distinguere 4 pareti: la ventrale (o lamina basale), la dorsale (o lamina tegmentale) e le laterali, più spesse (suddivise da un solco in: lamina fondamentale, ventrale, e lamina alare, dorsale).

1. *Vescicola posteriore o rombencefalica.* - Un solco trasversale dorsale, residuo del seno della curva del ponte, la suddivide in tratto mielencefalico (caudale) e tratto metencefalico (rostrale). Nel tratto mielencefalico le lamine alari gradatamente si divaricano e la lamina tegmentale, di pari passo, si allarga e si assottiglia, riducendosi alla lamina epiteliale della tela corioidea del IV ventricolo. Nel tratto metencefalico le lamine alari e la lamina tegmentale, ispessendosi gradatamente, danno origine al cervelletto e ai peduncoli cerebellari anteriori, coi veli midollari superiore e inferiore; le lamine fondamentali e quella basale, ispessendosi in misura minore, danno origine ai peduncoli cerebellari medi e al ponte. La cavità di tutta la vescicola rombencefalica diventa il IV ventricolo.

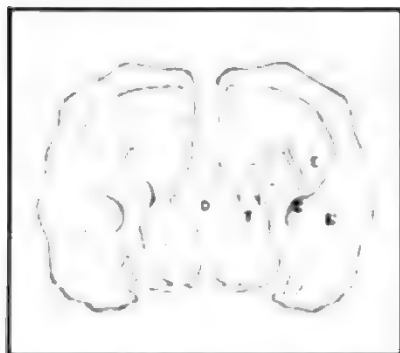


Fig. 7. Sezione schematica frontale dell'e. di un feto umano al III mese. E) Vescicola emisferica, già coneresciuta col talamencefalo (T). D) Vescicola diencefalica. L) Nucleo lenticolare. C) Nucleo caudato.

2. *Vescicola media o mesencefalica.* - Cresce meno delle altre; tuttavia le sue pareti si ispessiscono. Le lamine basale e fondamentali forniscono il corpo del mesencefalo con le basi del peduncolo cerebrale e il tegmento; le lamine alari e quella tegmentale forniscono la lamina quadrigemina; la cavità, ridotta ad un canale, diventa l'acquedotto cerebrale (del Silvio).

3. *Vescicola anteriore o prosencefalica.* - In embrioni di 4 mm presenta già chiaramente manifesto, su ciascun lato, in basso e alquanto in avanti, il diverticolo, diretto in alto, della vescicola ottica; un lieve solco trasversale dorsale accenna alla divisione in vescicola diencefalica (posteriore) e vescicola telencefalica (anteriore). Nella vescicola diencefalica, lamina basale e lamine fondamentali danno origine all'ipotalamo, nella cui parte anteriore una cresta trasversale, la *cresta del chiasma*, delimita assai precocemente l'area del futuro chiasma ottico da quella tuberoinfundibolare. Dalle lamine alari derivano il talamo e il metatalamo; la lamina tegmentale si limita a fornire l'epitalamo con il corpo pineale e la lamina epiteliale della tela corioidea del III ventricolo. È questo il residuo della cavità diencefalica, che, a partire dal III mese di vita endouterina, è attraversata dalla *massa intermedia* determinata dal collabimento di un breve tratto delle facce mediali dei due talami. In embrioni di 8 mm il solco tra vescicola diencefalica e telencefalica si è fatto molto profondo; in seguito la vescicola telencefalica comincia ad espandersi su ciascun lato, fornendo il primo accenno alle vescicole

emisferiche, che gradatamente si accrescono, assumendo proporzioni relativamente enormi, tanto da essere costrette ad abbracciare e inglobare il talamo corrispondente e spingersi poi a ricoprire anche i derivati dorsali delle vescicole media e posteriore. Di conseguenza, il primitivo solco divisorio da verticale si fa orizzontale e sempre più profondo, diventando la grande fessura trasversale di Bichat. Nella parte basale delle vescicole emisferiche, già in feti del principio del II mese si manifesta un ispessimento, che prelude alla formazione dei corpi basale ed epibasale e che poi si accolla alla faccia laterale del diencefalo, fondendosi con esso (fig. 7). Poiché questo ispessimento, col procedere dello sviluppo, non subisce notevole spostamento, la vescicola emisferica nella sua rapida espansione è costretta ad avvolgerlo in avanti, sopra, dietro e sotto; più tardi si espande posteriormente, di modo che la regione del lobo occipitale è l'ultima ad abbozzarsi. Intanto le pareti si ispessiscono, ma il tratto di parete mediale che circonda in alto, e principalmente indietro e in basso, la regione dei corpi basali resta sottile e subisce 2 invaginazioni concentriche, delle quali la più centrale, assai complessa, porta alla formazione di quella sporgenza della parete mediale del corno inferiore del ventricolo laterale, che va sotto il nome di *ippocampo*; la più eccentrica si adagia sotto forma di semplice lamina epiteliale sulla piega della pia madre che, dalla faccia mediale dell'emisfero, penetra nello stesso corno del ventricolo laterale a formarvi il plesso corioideo (v. MENINGI).

Il bulbo olfattivo comincia a manifestarsi in feti del principio del II mese, ma resta molto indietro, nel suo ulteriore sviluppo, in confronto degli emisferi cerebrali.

Le solcature della superficie del mantello cerebrale non appaiono tutte contemporaneamente. In feti del principio del II mese appare la depressione, sporgente nella cavità della vescicola, della fossa laterale. Il fondo di questa depressione darà origine a quel lobo nascosto del mantello cerebrale che viene denominato *insula*. Verso il V mese, si accennano il *solco centrale di Rolando* e le *scissure calcarina, occipito-parietale e limbica* (v. CERVELLO); la comparsa degli altri solchi è più tardiva. Le scissure, cui corrisponde una sporgenza nella cavità ventricolare, sono vere pieghe di tutta la parete della vescicola; gli altri solchi interessano soltanto la superficie e pare che la loro genesi sia in rapporto con l'assessamento delle cellule nella corteccia cerebrale. Ignote sono le cause che determinano la direzione dei solchi. Soltanto per quelli della faccia mediale degli emisferi è accertata una correlazione con lo sviluppo del corpo calloso; infatti, nei casi di assenza congenita di quest'ultimo, hanno andamento radiale, invece che concentrico al corpo calloso medesimo.

Il tratto della parete della vescicola telencefalica, interposto fra quelli che si evaginano a formare le vescicole emisferiche, prende uno sviluppo molto minore. Esso chiude in avanti il III ventricolo, concorrendo alla formazione della lamina terminale, e ne delimita la comunicazione con i ventricoli laterali. Inoltre, dorsalmente e in avanti, si ispessisce, costituendo il *torus transversus*, dal quale si differenziano le formazioni interemisferiche: corpo calloso, commessura ammonica e commessura anteriore (figg. 8 e 9). Il corpo calloso, che inizialmente è brevissimo in senso sagittale, cresce dall'avanti all'indietro, trascinando con sé la commessura ammonica, che diventa lo *psalterium* del fornice. Durante questo spostamento, si determina, tra corpo calloso e fornice, un intervallo che resta occupato dal setto pellucido. La divisione del setto pellucido in 2 lamine, separate dal ventricolo del setto, è secondaria.

Per quanto si riferisce all'accrescimento postnatale, si deve anzitutto notare che l'incremento di massa dell'e.

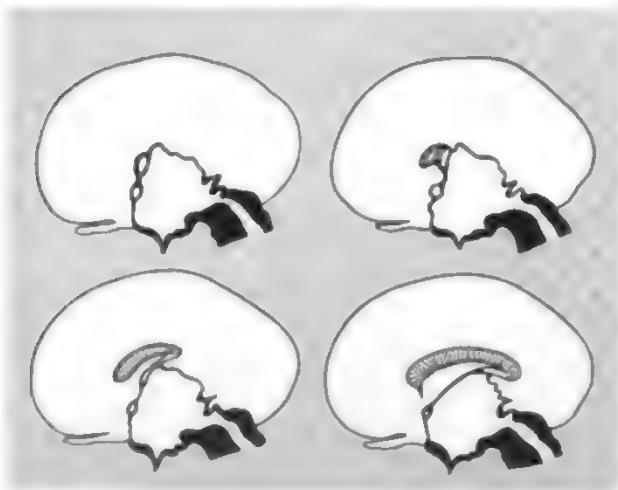
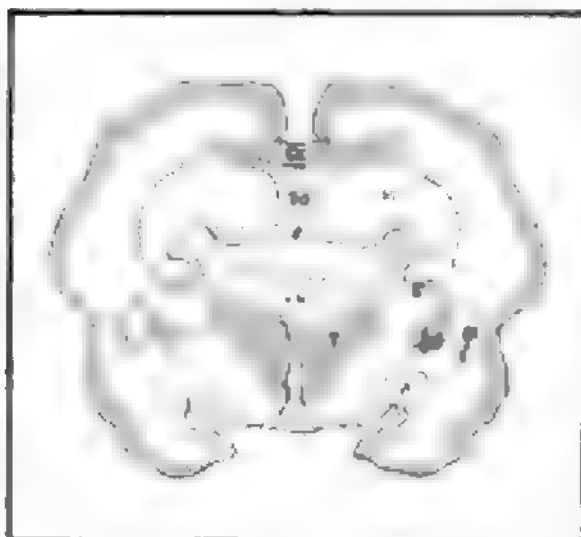


Fig. 8. Schemi che dimostrano 4 stadi successivi dello sviluppo delle formazioni interemisferiche su sezioni mediane. In nero pieno mesencefalo e diencefalo. (Da Chiarugi, ridisegnata).

Fig. 9. Sezione semi-schematica frontale dell'e. di un feto umano al IV mese, allo stesso livello della sezione della fig. 8. VI) Ventricolo laterale. VII) III ventricolo. Cc) Corpocalloso. Sp) Setto pellucido, con le due lamine e il ventricolo compresso. F) Fornice. T) Talamencefalo. C) Nucleo caudato. L) Nucleo lenticolare. Cl) *Clastrum*.



è molto notevole. Alla nascita il peso si aggira sui 320-380 g, a 9 mesi esso è duplicato, a 3 anni è triplicato, a 5 anni raggiunge i valori medi più bassi dell'adulto. Relativamente alla statura, si può ritenere che alla nascita si abbiano 8 g di e. per ogni cm di statura, a 1 anno 12 g, in seguito ancora 8 g.

Alla nascita l'assestamento dei solchi e dei giri, negli emisferi cerebrali, non sembra ancora definitivo; infatti alcuni solchi incostanti appaiono statisticamente più frequenti in soggetti dal 2° al 6° mese, che in soggetti del 1° mese, il che starebbe ad indicare che la loro comparsa è assai tardiva. Differenze si notano anche nella direzione di solchi principali: così, ad es., il solco centrale (di Rolando) che nell'adulto è inclinato sulla verticale di 30-35°, nei bambini è inclinato di 18°. Tali differenze dipendono naturalmente dalle direzioni di accrescimento della massa cerebrale.

Il volume relativo del cervelletto nei neonati e nei bambini piccoli è minore che nell'adulto, tanto è vero che l'organo non fa mai ernia al disotto del foro occipitale, sui lati del mielencefalo, come si verifica di regola nell'adulto. Però il suo accrescimento postnatale, specialmente da parte degli emisferi, è più rapido che per le altre parti dell'e.

Alquanto più tardivo dell'accrescimento di massa è l'assestamento strutturale. Nel cervelletto, alla nascita, la stratificazione della corteccia non è ancora definitiva, la mielinizzazione delle fibre è avanzata nel verme, ma appena iniziata negli emisferi. Nel cervello, alla nascita, la corteccia ha ancora caratteri fetali, più o meno accentuati o seconda delle aree: ad es., è più avanzata in quella visiva e, sebbene in grado un poco minore, nell'area centrale; lo è molto meno nella regione del polo frontale. La mielinizzazione delle fibre nello spessore della corteccia comincia soltanto 3 settimane dopo la nascita e termina verso i 3 mesi. Nel centro semiovale, alla nascita, le fibre di proiezione sono in gran parte mielinizzate, mentre non lo sono, nella maggior parte, le fibre di associazione.

Dal punto di vista funzionale è noto che la motilità si manifesta già nella seconda metà del periodo di gestazione, ma ancora alla nascita essa presenta caratteristiche particolari (così un certo grado di atetosi, la ripetizione in serie di certi movimenti per riflesso a qualunque stimolo, atteggiamenti speciali, come quello o gomiti flessi, avambracci in supinazione e pugni chiusi ai lati della testa durante il sonno), caratteristiche che debbono essere tenute presenti, in quanto la loro persistenza oltre il 3° mese è indice di rallentato o deficiente sviluppo o, almeno, di stanchezza della corteccia cerebrale. Riguardo alle sensibilità, nel neonato sono in atto quella tattile, quella termica, quella dolorifica, quella gustativa, quella olfattiva; il senso stereognostico compare assai più tardi, forse verso i 2 anni; il senso dell'udito entra in funzione poche ore o pochi giorni dopo la nascita, mentre lo è già, almeno parzialmente, il senso vestibolare; quanto

alla vista, alla nascita è presente la reazione alla luce, ma il senso del colore si manifesta soltanto verso il 5°-6° mese. Assai più tardi, naturalmente, si accennano, e via via si perfezionano, quelle attività che, essenzialmente, dipendono dal sistema associativo, quali il linguaggio e il raziocinio.

È notevole che i ventricoli encefalici, relativamente alla massa dell'e., sono più piccoli nel bambino che nell'adulto; la loro capacità definitiva pare venga raggiunta verso i 10 anni. Un notevole aumento, accompagnato da modificazioni di forma, essi subiscono dopo i 60 anni, in relazione con un certo grado di atrofia della sostanza nervosa.

Cenni di anatomia comparata

È opportuno considerare separatamente le varie parti dell'e. Cominciando dalla porzione segmentale del rombencefalo, troviamo che, negli ittiospizi (pesci e anfibi), non è ancora apprezzabile la divisione in midollo allungato e ponte. Vi hanno grande sviluppo i centri terminali primari (ossia i nuclei di terminazione delle radici dei nervi sensitivi) per la sensibilità somatica generica della testa e per la sensibilità specializzata gustativa e stato-acustica. Negli amnioti (rettili, uccelli, mammiferi) si riducono i centri terminali gustativi e statoacustici; acquistano, invece, notevole sviluppo nuovi sistemi, in rapporto con il graduale sviluppo del cervelletto e del mantello cerebrale. Compare soltanto nei mammiferi, o raggiunge le massime dimensioni nell'uomo, il rilievo del ponte.

Il cervelletto esiste in tutti i vertebrati, escluso l'anfiosso (che non è certo sia un vertebrato). Il suo sviluppo non è graduale dalle forme più basse alle più elevate, sembra piuttosto proporzionale all'entità delle masse muscolari dalle quali dipendono i movimenti del corpo in costante equilibrio con l'ambiente. Così è maggiore nei selaci che negli anfibi ed in alcuni rettili. Nei mammiferi compaiono, con funzione nuova, gli emisferi cerebellari, essendo il cervelletto degli altri vertebrati corrispondente soltanto al verme e ai flocculi (v. CERVELLETTO).

Il mesencefalo, passando dai vertebrati inferiori ai superiori, non soltanto rimane stazionario, ma perde d'importanza, in modo che appare via via più piccolo. Nei più bassi è una delle parti più voluminose dell'e., contiene un'ampia cavità e vi si distinguono una parte ventrale (o corpo del mesencefalo) e una dorsale (o *tetto ottico*). Quest'ultimo sporge dorsalmente con un paio di grosse eminenze emisferiche simmetriche, denominate *lobi ottici*, poiché vi terminano le fibre ottiche. I lobi ottici, ancora molto voluminosi negli uccelli, nei mammiferi si riducono ai tubercoli quadrigemini anteriori, mentre compaiono dei veri tubercoli quadrigemini posteriori, preceduti dai *tori semicircolari* dei pesci o dal *corpo posteriore* degli anfibi, dei rettili e degli uccelli, che in molte specie fanno sporgenza verso la cavità mesencefalica. Nei pesci, negli anfibi, nei rettili e anche negli uccelli, il tetto ottico sembra essere un centro associativo e in parte anche integrativo di grande importanza per la vita di relazione. È pure di notevole importanza il corpo del mesencefalo, dal momento che per esso passano tutti gli impulsi per la statica e la cinetica dell'organismo. Nei mammiferi il tetto (lamina quadrigemina) si riduce ad un centro riflessogeno; il tegmento, corrispondente al corpo del mesencefalo, perde più o meno d'importanza, a seconda del maggiore o minore sviluppo del sistema motore piramidale, che, nel mesencefalo, determina la formazione del piede del peduncolo, formazione nuova di questi vertebrati più alti; il tegmento mesencefalico rimane, tuttavia, come centro importante del cosiddetto sistema motore extrapiramidale.

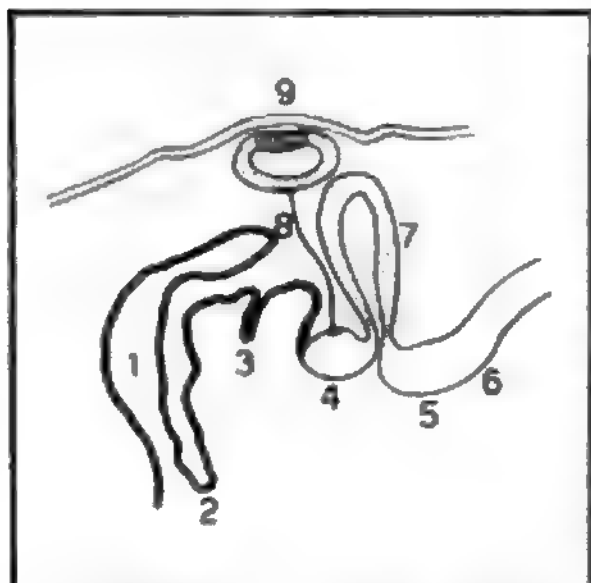


Fig. 10. Schema della sezione mediana del tetto del diencefalo e del telencefalo di un embrione di *Anguis fragilis*. Estremità rostrale a sinistra dell'osservatore. 1) Parafisi. 2) Velo trasverso. 3) Sacco dorsale. 4) Commessura abenulare. 5) Tratto intermedio. 6) Commessura posteriore. 7) Organo pineale. 8) Nervo parietale. 9) Occhio parietale. (Da Berdneck, ridisegnata).

Il diencefalo è poco nettamente delimitato verso il telencefalo in tutti i vertebrati. Nei più bassi resta scoperto nella sua faccia dorsale, data la scarsa espansione del telencefalo. In quelli più elevati, il telencefalo lo copre e si fonde con esso sui lati. In tutti, vi si possono distinguere 3 parti sovrapposte: nel mezzo il talamo, generalmente suddiviso in talamo dorsale e talamo ventrale; sotto al talamo l'ipotalamo; sopra al talamo l'epitalamo. Il talamo viene considerato come il vestibolo della corteccia cerebrale, in quanto sarebbe la stazione di transito e di distribuzione di tutti gli eccitamenti di senso diretti alla volta del telencefalo, esercitando su questi stimoli una sua influenza modificatrice e selettiva. Inoltre, riceve impulsi dalla corteccia cerebrale. L'epitalamo, in gran parte derivato dalla volta della primitiva vescicola diencefalica, consta di varie formazioni di diverso significato funzionale, che, in parte, sono proprie del diencefalo, in parte appartengono alla volta della vescicola telencefalica, e da Studnicka vengono raggruppate sotto la denominazione di *organi parietali*.

Premesso che non tutti gli organi parietali sono presenti in tutti i vertebrati, come tipo per una descrizione generale vengono scelti i rettili, che li presentano al completo (fig. 10). Procedendo in senso caudorostrale sono: 1) la commessura posteriore (formazione nervosa); 2) l'organo pineale (formazione ghiandolare); 3) la commessura abenulare (formazione nervosa); 4) l'occhio parietale (organo di senso); 5) il sacco dorsale (formazione corioidea epiteliale); 6) il velo trasverso (formazione corioidea epiteliale); 7) la parafisi (formazione corioidea epiteliale). Il velo trasverso segna il limite tra gli organi parietali diencefalici e quelli telencefalici. Degli organi parietali, quelli di natura nervosa sono presenti in tutti i vertebrati, e la commessura posteriore di essi si riduce di volume dagli inferiori ai superiori. Sebbene sia situata nel diencefalo, la commessura posteriore collega tra loro formazioni mesencefaliche dei due lati. Sulla sua faccia sporgente verso il ventricolo diencefalico l'ependima si ispessisce a formare l'organo subcommessurale, alquanto enigmatico per quanto riguarda la sua funzione. La commessura abenulare fa parte, insieme ai nuclei delle *habenulae*, di un apparato appartenente alle vie olfattorie centrali.

L'ipotalamo (v.) ha un grande sviluppo nei vertebrati più bassi, nei quali è essenzialmente connesso al telencefalo ed è specialmente in rapporto con le vie olfattive e con centri della sensibilità gustativa. Nei vertebrati superiori è un centro regolatore di attività viscerali e coordinatore di stimoli sensitivi, olfattivi e viscerali. Ad esso sono annessi, in tutti i vertebrati, un organo endocrino, la *neuroipofisi* e, negli ittiospizi, il *sacco vascolare*, organo regolatore del liquido cerebrospinale e forse anche sensoriale.

Ammettendo, come abbiamo detto nei cenni di morfologia generale, che il telencefalo derivi da una vescicola

impari antistante a quella diencefalica, si può ritenere che, originariamente, la parte anteroventrale di tale vescicola sia rimasta sottile, epiteliale, diventando la lamina terminale, mentre il rimanente tendeva a dividersi longitudinalmente in due vescicole, pari e simmetriche, che, espandendosi in avanti, hanno dato luogo ai bulbi olfattivi. Dietro al bulbo olfattivo, il tratto ventrale della parete avrebbe mostrato tendenza ad ispessirsi verso la cavità, costituendo la parte basale; il tratto dorsale, conservatosi più sottile, avrebbe costituito il mantello, o pallio. Questa presunta forma primitiva sarebbe fissata nei petromizonti e in alcuni selaci, nei quali, dietro ai bulbi olfattivi, la vescicola è ancora impari, ma la parte basale, su ciascun lato del piano mediano, si ripiega verso la cavità, dividendosi, in tal modo, in *corpo striato* (la parte laterale, che guarda ancora in basso), e *regione settale* (quella mediale che volge in alto entro la cavità). In olocefali, ganoidi e teleostei parrebbe che la parte mantellare laterale si sia rovesciata gradatamente in fuori e in basso, ispessendosi, fondendosi con lo striato e diventando l'epistriato; la parte settale non si sarebbe ripiegata in dentro, e la parte dorsale del mantello si sarebbe straordinariamente assottigliata, riducendosi ad una membrana (Edinger, Ariens-Kappers). Negli altri vertebrati la parte dorsomediale del mantello volge verso la cavità e viene a saldarsi con la sommità della parte settale, dividendo completamente la primitiva vescicola impari in due vescicole pari (fig. 11). Nei vertebrati più bassi la parte mantellare sarebbe semplicemente un centro riflessogeno prevalentemente olfattivo. Soltanto a partire dagli anfibi, nel mantello si possono distinguere: la parte laterale come *pallio piriforme* o *paleopallio*, la parte mediale come *pallio ippocampico* o *archipallio* e la parte dorsale come *pallio dorsale*, o *somatopallio*, o *neopallio*. Pallio piriforme e pallio ippocampico hanno ancora funzione olfattiva, il somatopallio riceve dal talamo fibre della sensibilità somatica, ma soltanto nei mammiferi prende uno sviluppo considerevole. La parte basale (corpo striato) è intimamente connessa in senso ascen-

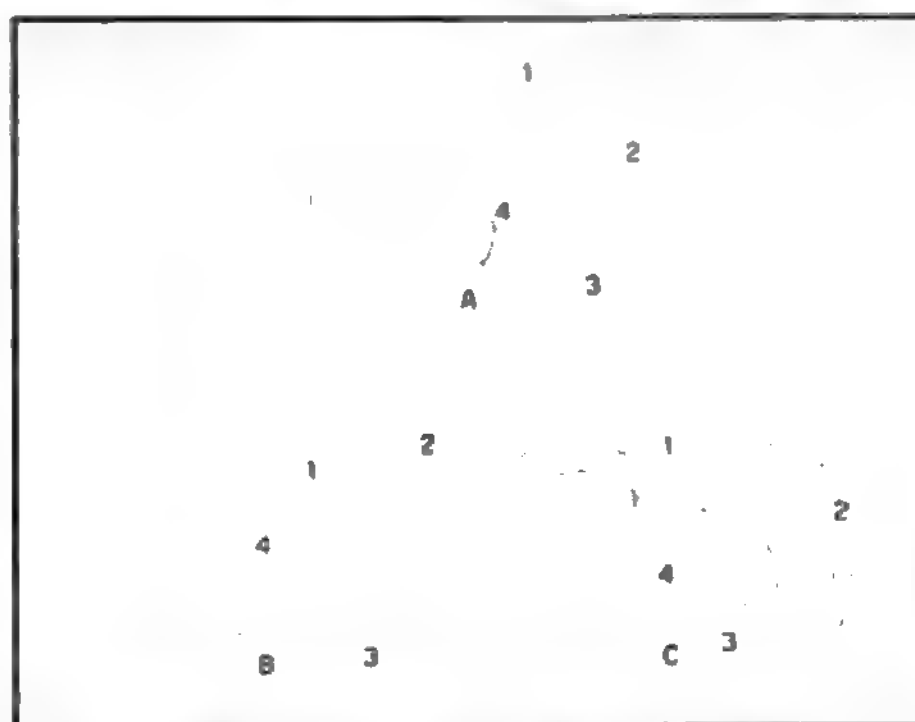


Fig. 11. Schema dei tipi di telencefalo nei vertebrati. A) Disposizione presunta nei petromizonti. B) Disposizione nei rettili, che si riscontra anche in anfibi, uccelli e mammiferi. C) Disposizione nei teleostei (secondo le vedute di Edinger ed Ariens Kappers), che deriverebbe da quella degli olocefali e dei ganoidi. 1) Pallio dorsomediale. 2) Pallio dorsolaterale. 3) Corpo striato. 4) Regione settale. Le tinte grigiochiarie e grigioscure hanno soltanto lo scopo di differenziare le diverse parti e non corrispondono a sostanza bianca e grigia. (Da Beccari, modificata).

dente e discendente col talamo ventrale e col tegmento del mesencefalo; analogamente lo è la regione settale all'ipotalamo. Negli amnioti, al primitivo corpo striato, che è un paleostriato, si aggiunge, derivando dal neopallio, un neostriato; dalla parte del mantello confinante col corpo striato deriva il nucleo amigdaloidale o epistriato.

Nei mammiferi prende notevole sviluppo il neopallio, raggiungendo il massimo nei primati, e, soprattutto, nell'uomo. Bulbo olfattivo, paleopallio e archipallio, che stanno sempre in rapporto con il senso dell'olfatto, variano notevolmente; così pure variano la presenza e il volume della principale commessura tra i due emisferi, ossia del corpo calloso. Si distinguono, perciò, mammiferi *macrosmatici* senza corpo calloso (monotremi, marsupiali), mammiferi *macrosmatici* con corpo calloso non molto grande (sdentati, insettivori, ungulati, carnivori, alcune proscimmie), mammiferi *microsmatici* con grande corpo calloso (primati, uomo).

Nell'e. dei primati e dell'uomo è caratteristico il grande sviluppo del neopallio anche in senso anteroposteriore e specialmente in dietro; infatti, l'estremità posteriore tende ad incurvarsi a concavità ventrale e anche la cavità dei ventricoli laterali si modifica con la comparsa dei corni occipitale e sfenoidale. Nella base degli emisferi cerebrali il nucleo amigdaloidale sembra, in parte almeno, derivare dall'epistriato dei rettili; il globo pallido è considerato come paleostriato; il nucleo caudato e il *putamen*, come neostriato. Oscuro è il significato del claustrum. La superficie del mantello cerebrale, in linea di massima, rimane liscia nelle specie di piccola mole appartenenti agli ordini dei marsupiali, sdentati, insettivori, roditori, chiroterii e anche in alcuni primati, che vengono pertanto indicati come *lissencefali*; si presenta più o meno solcata e piegheggiata nelle specie di grossa mole (*girenencefali*). Per le particolarità della solcatura si distinguono 3 tipi: quello primitivo, quello proprio dei carnivori e degli ungulati e quello proprio dei primati. Tra questi tipi è inutile ricercare le omologie.

Bibliografia

- Chiarugi G., Bucciante L., *Istituzioni di anatomia dell'uomo*, IV, 1968, Vallardi, Milano.
 Crosby E., Humphrey T., Lauer E., *Correlative Anatomy of the Nervous System*, 1962, McMillan, New York.
 Everett N. B., *Neuroanatomia funzionale*, 1973, Universo, Roma.
 Fumagalli Z., *Guida allo studio dell'anatomia dell'uomo*, II, 1971, Vallardi, Soc. Ed. Libreria, Milano.
 Ganong W. F., *Fisiologia medica*, 1971, Piccin, Padova.
 Guyton A. C., *Textbook of Medical Physiology*, 1971, Saunders, Philadelphia.
 Ham A. W., *Istologia*, 1969, USES, Firenze.
 Houssay B. A., *Fisiologia umana*, 1965, Pensiero Scientifico, Roma.
 Langman J., *Embriologia medica*, 1971, Piccin, Padova.
 Lazorthes G., *Le système nerveux central*, 1967, Masson, Paris.
 Mountcastle V. B., *Trattato di fisiologia medica*, II, 1973, Piccin, Padova.
 Netter F., *The Nervous System*, Ciba Collection of Medical Illustrations, I, 1972, CIBA, New York.
 Sobotta J., *Atlante di anatomia dell'uomo*, III, 1969, USES, Firenze.
 Testut L., Jacob O., *Trattato di anatomia topografica*, I, 1967, UTET, Torino.

ANGELO BRUNI*

CIRCOLAZIONE ENCEFALICA

Note di fisiologia

L'e. dell'uomo è una massa di tessuto nervoso che pesa ca. 1400 g nell'adulto e che consuma ossigeno nella misura di 3-3,5 ml/min/100 g di tessuto. L'e. in toto consuma quindi ca. 40-50 ml di ossigeno ogni minuto, il che cor-

risponde quasi al 20% del consumo totale di O₂ del corpo. Per una richiesta di ossigeno così elevata si rende necessario un adeguato apporto di sangue; l'afflusso ematico al cervello è pari a 750 ml/min; ca. il 15% della gittata cardiaca è destinato ad irrorare un organo il cui peso rappresenta solo il 2% del peso totale del corpo.

Questi dati essenziali spiegano perché la rete vascolare encefalica è ricca e abbondante (v. sopra: *anatomia e sviluppo*).

Metodi di misura della circolazione encefalica nell'uomo

Il metodo più diffuso per la misura del flusso encefalico nell'uomo è quello ideato da Kety e Schmidt (1948), basato sul principio di Fick:

$$\text{flusso sanguigno} = \frac{X}{A_x - V_x}$$

dove X = quantità di sostanza (mg) o volume di gas (ml) che esce o entra nel distretto circolatorio; e A_x e V_x = concentrazione arteriosa e, rispettivamente, venosa di detta sostanza o gas.

Nella misurazione della circolazione encefalica Kety fece ricorso al protossido di azoto (N₂O), un gas inerte che gode dell'importante proprietà di avere un coefficiente di ripartizione sangue-tessuto uguale ad 1; il N₂O, cioè, ha la medesima concentrazione nel sangue e nel tessuto cerebrale in condizioni di equilibrio; quando tale equilibrio sia raggiunto, conoscendo la concentrazione del N₂O nel sangue si conosce anche la sua concentrazione nel tessuto cerebrale, e quindi il volume di gas passato nell'unità di tempo in ogni 100 g di tessuto.

Se un soggetto inala 15% di N₂O da una miscela gassosa ossigeno-azoto per 10 min, mentre ad intervalli regolari si raccolgono simultaneamente ogni minuto campioni di sangue arterioso (arteria periferica) e venoso (vena giugulare interna), riportando in un diagramma le concentrazioni di N₂O in funzione del tempo, si ottiene un tracciato qual è quello riportato nella fig. 12, A. Il volume di N₂O passato dal sangue al tessuto cerebrale è noto alla fine di ca. 10 min, quando la concentrazione di N₂O nel sangue venoso è divenuta uguale a quella del sangue arterioso, quando cioè è stato raggiunto l'equilibrio fra sangue e tessuto cerebrale. Il gradiente medio della concentrazione arteriovenosa è calcolato mediante integrazione della superficie compresa fra la curva A e la curva B.

L'equazione che esprime il flusso cerebrale (FC) in ml/min/100 g di tessuto è quindi la seguente:

$$FC = \frac{V_{10} \times S \times 100}{\int_0^{10} (A-V)dt}$$

dove V₁₀ = concentrazione venosa N₂O in equilibrio (a 10 min), S = coefficiente di ripartizione N₂O fra sangue e cervello (1), A-V = differenza arteriovenosa N₂O.

Il flusso cerebrale può essere calcolato anche dalle curve di desaturazione che sono costruite prelevando campioni di sangue arterioso e venoso ad intervalli di ca. 1 min a partire dal momento in cui sia stato raggiunto l'equilibrio fra sangue venoso e tessuto cerebrale (fig. 12, B). In questo caso cambia il solo denominatore dell'equazione che diviene:

$$\int_{10}^{30} (V-A)dt$$

Il metodo di Kety e Schmidt è stato il primo a fornire dati quantitativi attendibili riguardanti l'emodinamica encefalica nell'uomo ed è stato di grande importanza nella conoscenza della fisiologia e della patologia della circolazione encefalica. Esso presenta tuttavia lo svantaggio di misurare il flusso solo in condizioni di equilibrio (*steady state*) e non rivela le variazioni rapide di flusso; inoltre non misura le differenze regionali del flusso nell'ambito dell'e.

Più recentemente l'epurazione di ⁸⁶Krypton o di ¹³³Xenon (Ingvar e Lassen, 1962), somministrati per inalazione o per

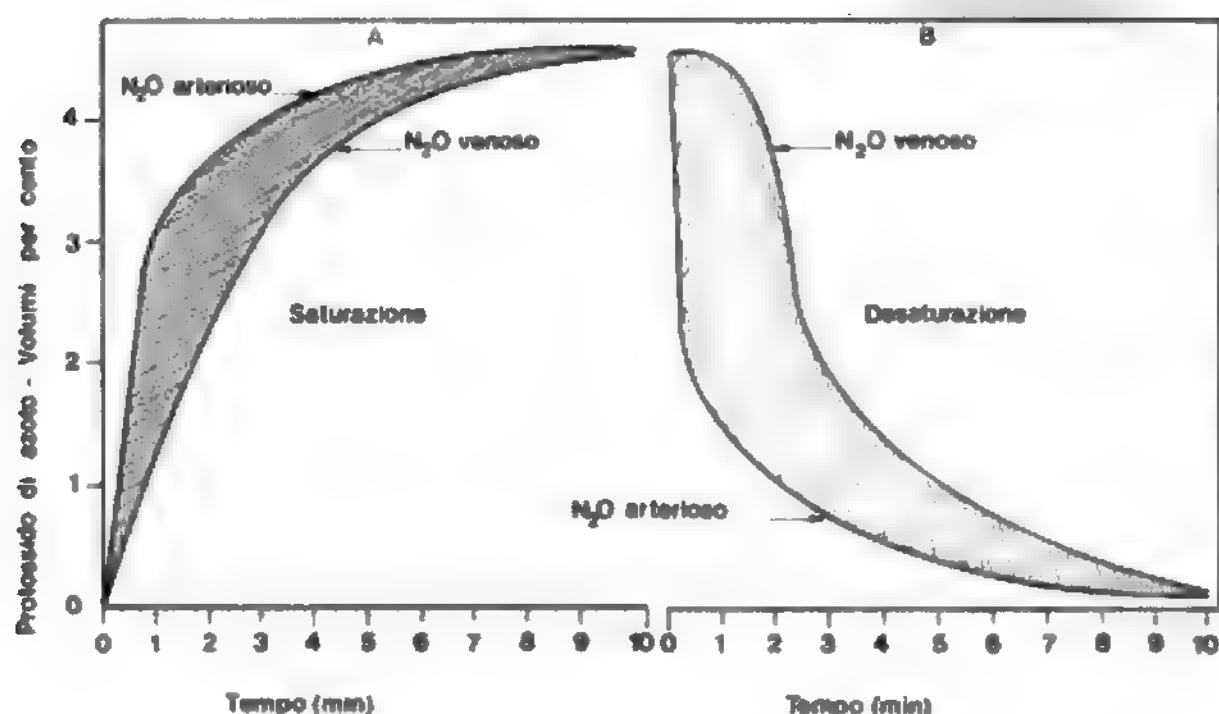


Fig. 12. Concentrazioni del protossido di azoto nel sangue arterioso e nel sangue venoso durante la saturazione (A) e la desaturazione (B). Le aree tratteggiate rappresentano le differenze artero-venose durante un periodo di 10 min di inalazione di N₂O e nei 10 min successivi alla cessazione di somministrazione di gas.

iniezione diretta nell'arteria carotide interna, si è dimostrata molto utile e pratica, sia perché il procedimento di registrazione è meno complesso, sia perché le differenze regionali e le variazioni di flusso possono essere registrate almeno semi-quantitativamente qualora vengano impiegati sistemi di monitoraggio della scintillazione esterna sufficientemente accurati. Inoltre mediante analisi multicompartimentale è possibile misurare separatamente il flusso sanguigno della sostanza bianca e grigia (fig. 13).

Dimensioni vascolari e limiti del flusso encefalico normale

Il sangue diretto all'e. irrorata sia la sostanza grigia, ricca di elementi cellulari, sia la sostanza bianca, composta in massima parte da fibre nervose mieliniche. Nel mammifero le fibre nervose periferiche hanno un consumo di ossigeno di soli 0,3 ml/100 g/min, mentre l'e. in toto ha un consumo di ossigeno 10 volte più elevato, pari cioè a 3,3 ml/100 g/min.

Tenendo presente che la sostanza bianca costituisce ca. il 60% della massa encefalica e la sostanza grigia il 40%, e ammettendo che il consumo di O₂ degli assoni centrali sia uguale o di poco superiore a quello degli assoni periferici, il consumo di ossigeno della sostanza grigia dovrebbe essere di ca. 6-7 ml/100 g/min.

Lo sviluppo dei vasi sanguigni e il flusso sanguigno sono proporzionati al consumo di ossigeno. Nella corteccia e in alcune parti della sostanza grigia del tronco encefalico il numero dei capillari è di 3000-4000 per m² di tessuto e il flusso sanguigno, in condizioni di massima dilatazione vascolare, è di 300-400 ml/min/100 g (Häggendal e Johansson, 1965). Questi valori sono dell'ordine di grandezza di quelli della circolazione coronarica cardiaca.

Nell'uomo a riposo, ove il flusso sanguigno encefalico è di 50-60 ml/min/100 g, l'irrorazione corticale dovrebbe essere di ca. 100 ml/min/100 g, quindi 4-5 volte inferiore a quella che ha luogo in condizione di massima vasodilatazione; ciò implica che i vasi di resistenza cerebrali hanno un considerevole tono basale.

Si ammette che la sostanza bianca abbia un'irrorazione sanguigna 5-6 volte inferiore a quella della sostanza grigia; sotto questo aspetto l'e. può essere considerato come un sistema multicompartimentale.

Regolazione del flusso sanguigno encefalico

Fra tutti i tessuti del corpo l'e. è quello che ha minore tolleranza per l'ischemia. L'arresto del flusso sanguigno per oltre 5 sec determina perdita della coscienza e un'ische-

mia che superi i 3-4 min provoca lesioni corticali irreversibili. Fortunatamente la regolazione della circolazione encefalica è in massima parte sotto la direzione dell'e. stesso. Meccanismi di regolazione locale tendono a mantenere costante la circolazione encefalica in presenza di variazioni della pressione arteriosa.

In certe condizioni l'e. stesso regola la propria irrorazione promuovendo alterazioni della pressione arteriosa. Un aumento della pressione intracranica, ad es., che minaccia di comprimere i vasi cerebrali, induce un aumento della pressione arteriosa che tende a compensare l'effetto della compressione. Questa risposta, descritta da Cushing, è probabilmente dovuta all'ischemia del centro vasocostrittore, e giova a mantenere costante il flusso encefalico in pazienti affetti da tumori intracranici.

Fattori nervosi. - I vasi cerebrali ricevono un'innervazione simpatica dalle fibre che emergono dal ganglio cervicale superiore e che accompagnano la carotide interna e l'arteria vertebrale nella cavità cranica. Le ricerche istochimiche di Falck *et al.* (1968) hanno appurato che i neuroni adrenergici si distribuiscono soltanto alle grandi arterie cerebrali esteriormente all'e. vero e proprio e che solo poche ramificazioni raggiungono i vasi di resistenza. Pertanto si può tranquillamente affermare che una regolazione nervosa vera e propria dei vasi cerebrali in pratica non esiste. Il blocco delle fibre simpatetiche dirette all'e. non modifica sensibilmente la resistenza vascolare. È bensì vero che la stimolazione sopramassimale delle fibre vasocostrittrici può ridurre il flusso cerebrale, ma l'aumento di resistenza è solo del 20-30% (Krogh, 1964) e probabilmente esprime variazioni del lume dei vasi di medio calibro. Non si conoscono con sicurezza fibre vasodilatatrici cerebrali, e se esse esistono avrebbero ben scarsa importanza.

Considerando il funzionamento e la distribuzione generale della regolazione nervosa dei vasi sanguigni è chiaro che giova alla circolazione encefalica l'essere sottratta all'influenza di fibre vasocostrittrici. Infatti, quando la pressione arteriosa tende a cadere per effetto di un'emorragia o di un collasso ortostatico, insorge un riflesso generalizzato di vasocostrizione che riduce il flusso a molti distretti circolatori e riporta la pressione arteriosa verso i livelli normali. Se a questa risposta riflessa di origine baro- e chemocettiva partecipassero anche i vasi cerebrali, l'irrorazione encefalica non ne riceverebbe alcun vantaggio. Grazie all'assenza dell'innervazione simpatica cerebrale,

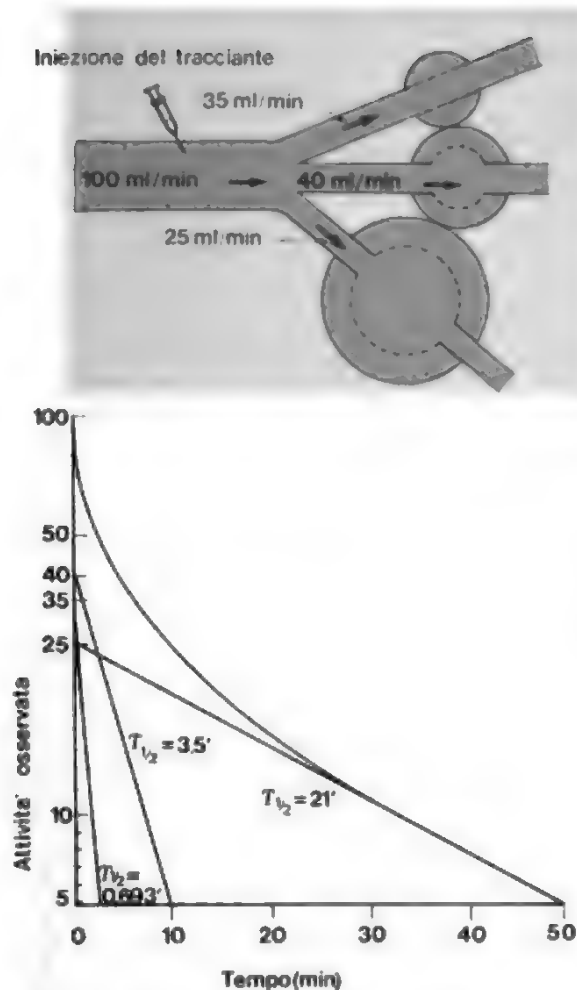


Fig. 13. La figura mostra l'impiego di un metodo di epurazione, dopo somministrazione topica di un indicatore mediante iniezioni dirette, nell'analisi del flusso sanguigno in un sistema multicompartmentale. In un tessuto perfuso in modo costante ed uniforme, ove la concentrazione del tracciante sia virtualmente 0, la sua eliminazione esponenziale dal tessuto è descritta dalla formula (1): $c_t = c_0 \cdot e^{-kt}$, ove c_t e c_0 sono le concentrazioni tessutali ai tempi t e 0; k è la « costante di epurazione », strettamente legata al flusso sanguigno e può essere determinata dalla seguente formula (2):

$$k = \frac{\ln 2}{T_{1/2}}$$

ove $T_{1/2}$ è il semitempo del calaggio in minuti ed è calcolato da una linea retta riportando l'equazione (1) su carta semilogaritmica. Il flusso sanguigno Q è calcolato in ml/min/100 g dalla formula: $Q = k \cdot s \cdot 100$ ove s indica il coefficiente di ripartizione del tracciante, diviso per il peso specifico del tessuto. La curva del grafico è scomposta nei tre singoli componenti che corrispondono alle tre zone diversamente irrorate.

la ripartizione della gettata cardiaca si modifica in favore del flusso cerebrale: la « tassazione » grava su altri organi meno vitali del tessuto nervoso.

Fattori locali. - I vasi cerebrali presentano in alto grado il potere di « autoregolazione », quello cioè di conservare il flusso entro certi limiti costante di fronte a variazioni della pressione arteriosa (fig. 14). Come in altri organi, l'autoregolazione è l'effetto combinato di alterazioni della pressione trasmurale, che evocano reazioni di segno opposto nel tono miogeno intrinseco della muscolatura vascolare, e di modificazioni chimiche locali.

La caratteristica più saliente della circolazione encefalica è la sensibilità dei vasi di resistenza alla tensione dell'anidride carbonica del sangue arterioso (P_{aCO_2}). L'inalazione di CO_2 al 7% raddoppia il flusso sanguigno cerebrale; per converso, una diminuzione del P_{aCO_2} prodotta da un periodo di iperventilazione causa una diminuzione del flusso cerebrale anche del 50%. Severinghaus *et al.* (1966) per primi hanno dimostrato che il CO_2 non è il fattore *primario* che regola il tono dei vasi di resistenza; il CO_2 , in virtù della sua liposolubilità, attraversa prontamente la barriera ematoliquorale, e modificando l'equilibrio tra CO_2 e HCO_3^- aumenta la concentrazione idrogenionica (H^+) tessutale. Il CO_2 non ha diretto accesso alla muscolatura liscia vascolare; il tono miogeno di questa è soggetto alla regolazione dell'acidità extravascolare. È noto che un'intensa iperventilazione volontaria (strumenti a fiato, certi giocattoli per bambini) induce capogiri e anche perdita della coscienza; ciò è dovuto in parte alla vasocostrizione cerebrale da ipocapnia e in parte all'alcalosi ematica (effetto Bohr) che sposta a sinistra la curva di dissociazione dell'Hb; questi fattori insieme contribuiscono a ridurre l'erogazione di ossigeno ai neuroni cerebrali.

Come si è detto prima, i vasi cerebrali presentano un'eccellente autoregolazione a livelli normali, o quasi, di P_{CO_2} , ma ad elevati livelli di P_{CO_2} i vasi di resistenza si dilatano e l'autoregolazione cessa: il rapporto pressione-flusso diventa lineare (fig. 14).

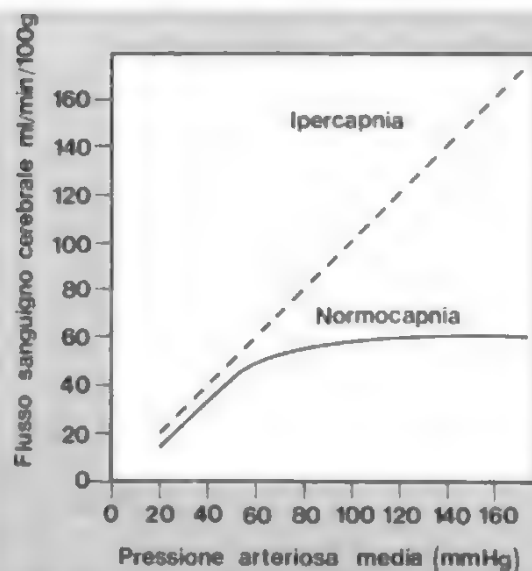


Fig. 14. Rapporto fra pressione arteriosa e flusso sanguigno cerebrale. L'autoregolazione del flusso è operante a livelli normali di P_{CO_2} (normocapnia) ma è abolita a livelli elevati di P_{CO_2} (ipercapnia).

Quando in un soggetto la pressione arteriosa scende sotto i 60 mmHg, i vasi cerebrali, già massimalmente dilatati dall'accumulo di CO_2 tessutale, non sono più in grado di compensare gli effetti dell'ipotensione, e subentra la sincope.

I vasi cerebrali sono sensibili alle variazioni della pressione parziale di ossigeno del sangue; essi si dilatano quando il PO_2 arterioso scende al di sotto del normale livello di 100 mmHg e si costringono quando, per effetto, ad es., d'inalazione di ossigeno puro, il PO_2 sale oltre i valori normali. Il segno della risposta dei vasi cerebrali

alla concentrazione dell'O₂ arterioso è quindi uguale a quello dei vasi coronarici cardiaci, l'intensità della risposta nei primi è però inferiore a quella che ha luogo nel circolo coronarico.

In un uomo che respiri ossigeno puro a 3,5 atmosfere il Po₂ sale a 2300 mmHg, ma il Po₂ venoso cerebrale è soltanto di 75 mmHg, il che sta ad indicare la comparsa di una risposta vasocostrittrice. L'aggiunta di CO₂ al gas inspirato porta il Po₂ a 1000 mmHg in conseguenza dell'azione vasodilatatrice dell'anidride carbonica (Lambertsen *et al.*, 1953).

È ben noto che le alte pressioni di ossigeno inattivano il metabolismo aerobico delle cellule inibendo la conversione dell'ac. piruvico ad acetilcoenzima A e la conversione dell'ac. α-chetoglutarico a succinilcoenzima A. La risposta vasocostrittrice cerebrale dovrebbe quindi proteggere le cellule da tali effetti, ristabilendo l'equilibrio fra l'erogazione e il consumo di ossigeno. Non è ancora noto peraltro, e il quesito si pone anche nella regolazione del circolo negli altri distretti vascolari, se l'ossigeno arterioso agisca direttamente sulla muscolatura liscia dei vasi o indirettamente a seguito delle successive modificazioni del metabolismo tissutale.

Rapporto fra attività corticale e flusso sanguigno

Per molto tempo si è affermato che il cervello ha la singolare proprietà di mantenere costante il flusso sanguigno e il consumo di ossigeno. L'attività psichica, l'ansia, il sonno, le variazioni di temperatura e i farmaci vasodilatatori non avrebbero un effetto significativo sul metabolismo delle cellule nervose e sulla loro irrorazione (Berne e Levy, 1967).

Negli ultimi tempi si sono moltiplicate le osservazioni sperimentali dalle quali è emerso che l'attività neuronica si accompagna ad un aumento del consumo di ossigeno e ad un corrispondente maggior afflusso di sangue. Per primo Schmidt, registrando il flusso con termocoppie, dimostrò che l'illuminazione di una retina con ripetuti lampi di luce provocava iperemia soltanto nella corteccia visiva. Kety *et al.* (1960) iniettavano gas radioattivi inerti e, mediante autoradiografia di sezioni istologiche, videro che negli animali svegli le aree corticali sensorie, visive e auditive contenevano una concentrazione del gas molto superiore che altrove; l'anestesia aboliva queste differenze regionali di ripartizione del flusso. La « reazione di risveglio », evocata in un preparato *encéphale isolé* di gatto, determina un aumento del 50-100% del flusso ematico corticale.

Risposte vasodilatatrici regionali sono state constatate, mediante registrazione esterna di scintillazione gamma, a seguito di stimoli di vario tipo, sensoriali, emotivi, psichici (Ingvar e Risberg, 1967). Mediante monitoraggio esterno della epurazione di ¹³³Xe inalato (tecnica non invasiva) Townsend *et al.* hanno messo in evidenza che il flusso sanguigno, nelle regioni temporali, precentrali e occipitali della corteccia, diminuiva del 6-14% nel passaggio dalla veglia al sonno ad onde lente, mentre aumentava del 3-12% rispetto ai valori di controllo nel corso del sonno desincronizzato.

Circolazione encefalica e pressione intracranica

L'c. e il midollo spinale sono avvolti dal liquido cefalorachidiano e sono con esso rinchiusi in un contenitore rigido, costituito dalla scatola cranica e dal canale vertebrale.

Nell'uomo in posizione distesa il liquido cefalorachidiano ha una pressione di circa 10 cm H₂O e questa è uniformemente distribuita in tutto lo spazio occupato dal S.N.C. Il liquido cefalorachidiano preme sui vasi encefalici e agisce su questi come una « resistenza di Starling »; la pressione che promuove il flusso sanguigno encefalico è rappresentata in questo caso dal gradiente di pressione fra arterie cerebrali extracraniche e liquido cefalorachidiano e non dal gradiente di pressione fra

arterie e vene extracraniche, in quanto la pressione in queste vene è sicuramente inferiore alle pressioni del liquido cefalorachidiano. È questo un regime di flusso (detto a *waterfall*), simile a quello che ha luogo nei vasi della retina (sottoposti a una pressione endoculare di ca. 20 cm H₂O) e nei vasi delle regioni del polmone nell'uomo eretto.

La presenza del liquido cefalorachidiano protegge la circolazione encefalica quando l'uomo passa dalla posizione clinostatica a quella ortostatica, e viceversa. Nell'uomo in posizione eretta, infatti, la pressione intracranica discende ben sotto il livello della pressione atmosferica mentre nella parte più bassa del canale vertebrale la pressione del liquido cefalorachidiano è ben superiore a tale valore: la pressione idrostatica nei vasi del S.N.C. (negativa nelle parti soprastanti al cuore e positiva nelle parti sottostanti) viene esattamente compensata dall'analoga pressione idrostatica che esiste a uguali altezze nel liquido cefalorachidiano.

Grazie all'azione compensatrice del liquido cefalorachidiano la circolazione encefalica presenta una stabilità non inferiore a quella che si ha a livello di qualsiasi altro letto vascolare.

In alcune situazioni patologiche (per lo più formazione di tumori cerebrali) la pressione intracranica tende ad aumentare progressivamente; peraltro, nello stesso tempo, aumenta la pressione arteriosa per effetto di una stimolazione meccanica del centro vasomotore bulbare, talché il gradiente pressione arteriosa-pressione liquido cefalorachidiano rimane costante e il flusso sanguigno encefalico non subisce variazioni. Quando la pressione intracranica supera il livello di 50 cm H₂O la pressione arteriosa non sale al pari di quella intracranica, il flusso encefalico scende a livelli incompatibili con le esigenze del metabolismo cerebrale, e i soggetti entrano in coma.

Quando un individuo è colto da collasso circolatorio, cioè da un'improvvisa caduta della pressione arteriosa, accompagnata per lo più da perdita di coscienza, si raccomanda di solito di disporre il soggetto in posizione *distesa* al fine di fare affluire il sangue al cervello. La raccomandazione è giusta ma è errata spesso l'interpretazione. Molti infatti ritengono che il sangue defluisca più facilmente dal cuore ai vasi cerebrali se la testa è situata allo stesso livello del cuore o un poco più sotto, per forza di gravità; ma il meccanismo per cui la posizione clinostatica favorisce la circolazione cerebrale è un altro: nel soggetto disteso in piano, infatti, specialmente se in preda a shock, e quindi a perdita dei riflessi vasomotori di origine ortostatica, il ritorno venoso al cuore e la conseguente gettata cardiaca sono ben più elevati che nello stesso individuo in posizione eretta; di conseguenza è più elevata la pressione arteriosa, ed altresì il gradiente di pressione: arterie-liquido cefalorachidiano, che è il solo fattore responsabile del flusso sanguigno encefalico.

Permeabilità dei vasi capillari dell'encefalo

I vasi capillari dell'c., al pari dei vasi capillari della retina (immaginosamente definita da Cajal « sistema nervoso centrale proiettato all'esterno »), sono costituiti da sottili tubi del diametro di 3-7 μ, rivestiti da cellule endoteliali dello spessore di ca. 1 μ, unite fra loro da *giunzioni strette*, ove le estremità sono embricate, sovrapposte, cioè, e sporgenti verso il lume capillare. Salvo che in aree molto limitate, non esistono quei « pori » del diametro di ca. 40 Å e ancora meno quelle fenestrate attraverso le quali hanno luogo i processi di *filtrazione* dell'acqua e dei soluti dal sangue al liquido interstiziale o viceversa.

Le sostanze liposolubili, quali ad es. l'ossigeno e l'anidride carbonica, passano liberamente, per un processo di *diffusione*, attraverso l'intera superficie dell'endotelio capillare nella direzione del gradiente di pressione parziale

MODELLO DEL SISTEMA DI BARRIERA EMATOENCEFALICA

(Da Broman e Steinwall, 1967)

I. SOSTANZE LIPOSOLUBILI (O ₂ , CO ₂)	diffusione passiva	nessun effetto barriera
II. SOSTANZE IDROSOLUBILI		
1) Nutrienti (glicoso, aminoacidi, etc.)	transfer specifico* sangue-S.N.C.	effetto barriera
2) « Prodotti di rifiuto », ioni organici (sostanze coniugate, indicatori coloranti, PAH, etc.)	transfer specifico* S.N.C.-sangue	effetto barriera
3) Soluti non metabolizzabili e privi di carica elettrica (inulina, saccaroso, mannitolo, etc.)	non transfer specifico	effetto barriera « passivo »

* Mediato da vettori specifici - capacità di trasporto limitata dalla saturazione del vettore - inibizione dei vettori a causa di fattori tossici o di azioni competitive

o di concentrazione. Gli scambi di acqua e di sostanze idrosolubili attraverso i capillari encefalici e retinici presentano caratteristiche che sono specifiche del tessuto nervoso e che non hanno l'eguale in alcun altro territorio capillare. È stato perciò coniato il termine « barriera ematoencefalica » (BBB = *blood-brain barrier*) per definire questa condizione di relativa impervietà della parete capillare encefalica. Analogamente, è stata accertata l'esistenza di una barriera ematoretinica nell'occhio.

Pertanto le sostanze « nutrienti » quali il glicoso e gli aminoacidi passano senza difficoltà dal sangue al tessuto nervoso. Si ammette che esistano nelle cellule endoteliali dei vettori specifici, di natura simile a quelli dei tubuli renali, adibiti al trasferimento di questi indispensabili costituenti chimici dal sangue al liquido interstiziale. Altri vettori specifici provvederebbero al trasporto dei prodotti del metabolismo, o prodotti di rifiuto, degli ioni organici, sostanze coniugate, coloranti, ac. *p*-aminoippurico (PAH), etc., dal tessuto nervoso al sangue.

Molte sostanze vasoattive non possono attraversare la barriera ematoencefalica e perciò non hanno accesso ai muscoli lisci dei vasi di resistenza cerebrali: questo spiega la relativa inefficacia dei farmaci vasodilatatori cerebrali. Le catecolamine e i loro precursori si accumulano nelle cellule endoteliali dei capillari cerebrali, ove peraltro esistono in elevata concentrazione monoaminossidasi e DOPA-decarbossilasi, che provvedono alla rapida demolizione di tali composti. Questo è un altro aspetto della complessa funzione della barriera ematoencefalica.

La barriera ematoencefalica è trattata sotto la voce NERVOSO SISTEMA.

Bibliografia

- Berne R. M., Levy M. N., *Cardiovascular Physiology*, 1967, Mosby, St. Louis.
 Betz E., *Physiol. Rev.*, 1972, 52, 595.
 Folkow B., Neil E., *Circulation*, 1971, Oxford Univ. Press, New York.
 Kety S. S., in McMichael J. ed., *Circulation*, 1958, Blackwell, Oxford, p. 324.
 Kety S. S., *The Physiology of the Cerebral Circulation*, in *Vascular Diseases of the Nervous System*, in *Handbook of Clinical Neurology*, XI/1, 1972, North-Holland, Amsterdam, New York.
 Lassen N. A., *Physiol. Rev.*, 1959, 39, 183.
 Purves M. J., *The Physiology of the Cerebral Circulation*, 1972, Monographs of the Physiol. Soc., Cambridge Univ. Press, Cambridge, Mass.
 Sokoloff L., in Fulton G. P., Zweifach B. eds., *Factors Regulating Blood Flow*, 1958, Amer. Physiol. Soc., p. 79.
 Sokoloff L., *Pharmacol. Rev.*, 1959, 11, 1.

ANTONIO C'EVESI

Note di farmacologia

Salvo poche eccezioni, non esistono farmaci capaci di agire in modo selettivo o specifico sui vasi cerebrali. Di conseguenza gli effetti che molti farmaci esercitano sulla circolazione cerebrale sono la risultante di due azioni ad effetto opposto: quella locale sui vasi cerebrali e quella sistemica sui vasi extracerebrali. Un farmaco vasocostrittore provoca vasocostrizione sistemica e quindi ipertensione arteriosa che può portare ad aumento del flusso ematico cerebrale, ma determina anche vasocostrizione cerebrale che tende a ridurre il regime circolatorio cerebrale. Un vasodilatatore può aumentare il flusso ematico cerebrale con la sua azione locale, ma tende a ridurlo con la sua azione sistemica. Il prevalere del meccanismo sistemico o di quello locale cerebrale dipende in parte dalle proprietà intrinseche del farmaco, ma anche dalla reattività del circolo cerebrale al farmaco stesso. Gli effetti cerebrovascolari che i farmaci esercitano in condizioni normali scompaiono quando le condizioni circolatorie cerebrali diventano critiche per una ipotensione sistemica, per una compromissione del sistema arterioso afferente, per la comparsa di uno stato ipossico e/o ipercapnico sistemico o locale. Se la perdita di reattività è diffusa all'intero albero circolatorio cerebrale prevalgono gli effetti dell'azione sistemica del farmaco (favoriti in questo dall'attenuazione o dalla scomparsa dell'autoregolazione cerebrale che si verificano nelle stesse condizioni). Se la perdita di reattività si limita a zone cerebrali circoscritte si realizzano i fenomeni di furto e di controfurto intracranico: la vasodilatazione che persiste nelle zone integre sottrae sangue alle zone non reattive; la vasocostrizione devia al contrario il sangue dalle zone reattive a quelle non reattive.

Sul piano farmacodinamico si possono distinguere quattro gruppi di farmaci attivi sulla circolazione cerebrale.

1) *Farmaci imparentati* (per meccanismo mimetico, antagonista o potenziante) coi mediatori chimici (adrenalina e noradrenalina, acetilcolina) o con gli ormoni locali o autacoidi (istamina, 5-idrossitriptamina, polipeptidi vasoattivi): gli effetti vascolari cerebrali di questo gruppo di farmaci sono generalmente modesti e, nel caso degli antagonisti o dei potenzianti, del tutto assenti per la mancanza, generalmente ammessa, di un efficace controllo nervoso o ormonale locale del circolo cerebrale. Alcuni farmaci di questo gruppo trovano impiego terapeutico in affezioni cerebrovascolari diverse con un meccanismo d'azione che resta ancora aperto alla discussione (α - e β -bloccanti adrenergici negli accidenti cerebrovascolari acuti; antagonisti della 5-idrossitriptamina nell'emicrania).

2) *Sostanze dotate di azione mlotropia diretta*: appartiene a questo gruppo un largo numero di vasodilatatori, dei quali solo alcuni (papaverina, ciclandelato, exobendina, idralazina) sono in grado di determinare un certo aumento del flusso ematico cerebrale. Una posizione del tutto particolare occupano invece le xantine (teofillina, caffeina) le quali, contrariamente a quanto avviene in altri distretti circolatori, determinano a livello cerebrale una vasocostrizione riferibile ad azione diretta il cui meccanismo resta da chiarire. L'utilità di impiego dei farmaci di questo gruppo nella terapia dell'insufficienza circolatoria cerebrale è tuttora oggetto di ampio dibattito.

3) *Farmaci che influenzano primitivamente l'attività funzionale del S.N.C.*: all'esistenza di un efficace controllo locale su base metabolica del regime circolatorio cerebrale si attribuisce la diminuzione o, rispettivamente, l'aumento del flusso ematico cerebrale prodotto da farmaci che depressono (barbiturici) o stimolano (analettici, stricnina) l'attività funzionale e quindi anche metabolica del parenchima cerebrale. Si sottraggono a questa regola gli anestetici generali gassosi o volatili, alcuni dei quali (protossido d'azoto) non modificano il flusso ematico cerebrale mentre altri (alotano) ne determinano addirittura un paradossale aumento.

4) *Farmaci che influenzano le caratteristiche fisicochimiche del sangue*: dato il ruolo preponderante del pH liquorale nella regolazione locale della circolazione cerebrale e data l'esistenza di una barriera ematoencefalica, le modificazioni del flusso ematico cerebrale indotte dagli agenti alcalinizzanti e acidificanti dipendono dagli effetti che questi esercitano sul pH del liquor. Il bicarbonato di sodio, che non supera la barriera ematoencefalica, provoca un aumento del flusso ematico cerebrale per la paradosa acidosi liquorale che determina malgrado l'alcalinizzazione ematica. Gli inibitori dell'anidrasi carbonica (acetazolamide) portano ad un'acidosi ematica e liquorale che è responsabile dell'aumento del flusso ematico cerebrale indotto dalle dosi elevate di questi composti. L'origine acidotica della vasodilatazione cerebrale indotta con questi mezzi ne rende opinabile l'utilità terapeutica.

Dall'esistenza della barriera ematoencefalica dipende il richiamo di acqua dal tessuto cerebrale al sangue operato da soluzioni iperosmotiche di urea, fruttosio, mannitolo, glicerolo. Non è chiaro, viceversa, attraverso quale meccanismo queste sostanze determinino un aumento del flusso ematico cerebrale (emodiluizione, diminuzione della capacità per l'ossigeno del sangue, riduzione della pressione intracranica, iperosmoticità del liquido extracellulare cerebrale). Alla riduzione dell'edema cerebrale e, secondariamente, all'aumento del flusso ematico cerebrale si attribuiscono i benefici effetti di questi agenti nella terapia degli accidenti cerebrovascolari acuti.

AMILCARE CARPI DE RESMINI

ENCEFALOCELE

F. *encéphalocèle*. - I. *encephalocèle*. - T. *Enzephalozele*. - S. *encefalocèle*.

Gli encefaloceli non sono altro che ernie a livello del cranio con la presenza, nel loro sacco, di sostanza cerebrale, ricoperte o meno dallo strato periostiodurale e talvolta in larga comunicazione con i ventricoli (encefalocistoceli). I soli meningoceeli sono rari a livello del cranio. Quanto al luogo di elezione, gli e., in genere, compaiono lungo i punti di contatto di più ossa del cranio (ad es.: sutura sagittale), ovvero lungo le linee di saldatura delle due parti simmetriche di uno stesso osso (frontale, occipitale).

Clinicamente si possono avere idiozia, epilessia, paralisi, turbe del linguaggio. La diagnosi, in genere, è facile. Può essere difficile nei piccoli e. bilaterali o a livello della regione nasorbitaria e nel caso di e. intranasali. La diagnosi differenziale con gli ematomi è facile. Gli ematomi, infatti, compaiono in genere lungo i parietali a distanza dalle suture, tendono a riassorbirsi presto, non presentano assenza della sostanza ossea sottostante, e non sono pulsanti. La diagnosi differenziale con un emangioma congenito, che presenti anch'esso mancanza della sostanza ossea sottostante, è più difficile. Il meningocele può essere transilluminato al contrario del meningoencefalocèle. Talvolta lo strato di sostanza cerebrale può essere così sottile da non rappresentare più un ostacolo alla transilluminazione. In tal caso (si tratta sempre di encefalocistocèle) la ventricolografia toglierà ogni dubbio.

Il trattamento chirurgico è indicato solo nei casi in cui la sintomatologia di deficit sarà lieve. È controindicato nei casi di idrocefalo o di assenza di grandi parti di sostanza nervosa.

V. anche: CRANIO (IV, 1376).

RED.

ENCEFALODISPLASIE

F. *encéphalodysplasies*. - I. *encephalodysplasias*. - T. *Enzephalodysplasien*. - S. *encefalodisplasias*.

Termine proposto da K. Wilson per indicare i difetti congeniti di sviluppo dell'encefalo. Tale termine, benché con significato più restrittivo, è entrato ormai in uso per indicare quei difetti di sviluppo che non sono associati ad imperfetta chiusura del tubo neurale (Ford, Bucy e Grinker), e precisamente quei difetti che interessano primariamente la corteccia. Da parecchi AA. è rilevata la complessità ed eterogeneità dell'argomento. Riesce infatti molto difficile, dal punto di vista anatomopatologico, interpretare se queste malformazioni siano dei puri difetti di sviluppo congenito o la conseguenza di processi intrauterini di natura infettiva, ■ comunque distruttiva, soprattutto quando i reperti si hanno dopo molti anni di vita. È noto, infatti, che, mentre molti casi che presentano tali malformazioni si accompagnano ad una concomitante sintomatologia oligofrenica, altri, invece, risultano reperti autoptici accidentali riscontrati in cervelli sino allora presunti normali.

K. Wilson, pur usando il termine di encefalodisplasia in senso lato, lo restringe nella trattazione a quelle malformazioni che sono troppo eterogenee per essere inquadrare in modo sistematico e distingue le eterotipie, le alterazioni macroscopiche delle circonvoluzioni (agiria, pachigia o macrogiria, microgria, etc.), i gravi difetti ■ perdita di sostanza cerebrale (ciclopia, ipoplasia limitata ad un emisfero cerebrale o ad ambedue gli emisferi) e i difetti cerebrali circoscritti (poroencefalia).

V. anche: DISRAFIE; ENCEFALOPATIE FETALI E INFANTILI; NERVOSO SISTEMA, *malformazioni*.

RED.

ENCEFALOGRAFIA

F. *encéphalographie*. - I. *encephalography*. - T. *Enzephalographie*. - S. *encefalografia*.

SOMMARIO

Generalità (col. 1757). - Tecnica (col. 1757): *Encefalografia frazionata*. - *Cisternografia opaca*. - *Cisternografia con radioisotopi*. - *Encefalografia patologica* (col. 1764): *Malformazioni cerebrali*. - *Atrofie cerebrali*. - *Idrocefalo*. - *Processi espansivi*.

Generalità

La prima dimostrazione radiografica delle cavità ventricolari cerebrali contrastate con aria risale al 1913, in occasione di un rilievo casuale in un grave traumatizzato cranico. L'uso dell'aria per scopi diagnostici è merito di Dandy che dapprima (1918) la introdusse direttamente nei ventricoli per puntura diretta (v. VENTRICOLOGRAFIA) e l'anno successivo mediante puntura lombare, allo scopo di completare lo studio delle cavità ventricolari con quello degli spazi cisternali e dei solchi. Quasi contemporaneamente gli stessi studi venivano condotti in Germania da Bingel (1921) e a lui si debbono le dizioni tuttora in uso di «encefalografia e pneumoencefalografia». In questo accenno storico non si possono dimenticare i contributi di Davidoff e Dyke (1937) sull'e. normale; di Davidoff e Epstein (1950) su quella patologica, né l'opera di Robertson (1949) che contemporaneamente alla scuola svedese di Lindgren e collaboratori hanno portato la tecnica dell'indagine e l'interpretazione delle immagini ad un grado di eccezionale perfezione. Grazie a questi AA. si è passati dalla «e. totale» ottenuta con l'introduzione incontrollata di notevoli quantità di aria in sostituzione del liquor cerebrale alla semplice cisternografia proposta da Belloni e alla e. frazionata.

Tecnica

Anche con l'impiego di quantità ridotte di aria l'indagine comporta sempre disturbi ed è dolorosa. Per questi motivi il paziente adulto deve essere preventivamente sottoposto ad una preparazione farmacologica che ne attenui la componente emotiva e ansiosa, eviti la comparsa di collassi e renda sopportabile il dolore. Nei bambini e negli adulti che non sono in grado di collaborare, l'indagine va eseguita in anestesia generale con intubazione endotracheale. In passato la stasi oculare era una controindicazione assoluta all'esame, attualmente l'impiego di sostanze antiedematose (mannitolo) e l'introduzione di piccole quantità di aria (5 cm³) fatta senza estrazione di liquor evitano il pericoloso impegno acuto delle tonsille cerebellari nel foro occipitale e permettono l'esame anche in presenza di tumori emisferici e della fossa posteriore. Con i moderni apparecchi dotati di amplificatore di brillantezza e di circuito televisivo si può seguire direttamente la progressione del contrasto o il suo arresto che comporta l'interruzione dell'esame. L'e. deve essere eseguita in ambiente specializzato poiché v'è sempre la possibilità di complicazioni gravi, non sempre facili da controllare e non sempre transitorie. Ne derivano come norme fondamentali che, in ogni caso, il suo impiego deve avere una valida giustificazione clinica e che per tutta la durata dell'esame il paziente deve essere sotto il controllo del medico che conduce l'indagine: di regola un neuroradiologo. L'introduzione di aria può essere fatta per via lombare o sottoccipitale; quest'ultima via viene ora riservata ai soli casi in cui, per qualsiasi motivo, non riesca la puntura bassa.

Encefalografia frazionata

L'indagine, che ha ormai soppiantato le altre, consiste nello studio selettivo del sistema ventricolare, delle cisterne e dei solchi con l'impiego di modeste quantità complessive di aria o di ossigeno (25-35 cm³). Il metodo, che è semplice ma va eseguito con grande accuratezza, si basa sul principio idrodinamico della differenza di peso fra il gas introdotto per via lombare e il liquido cefalorachidiano in base al quale, con una serie successiva di posizioni impresse al capo, si ottiene lo scopo di inviare il contrasto in un determinato settore del cervello e di esplora-

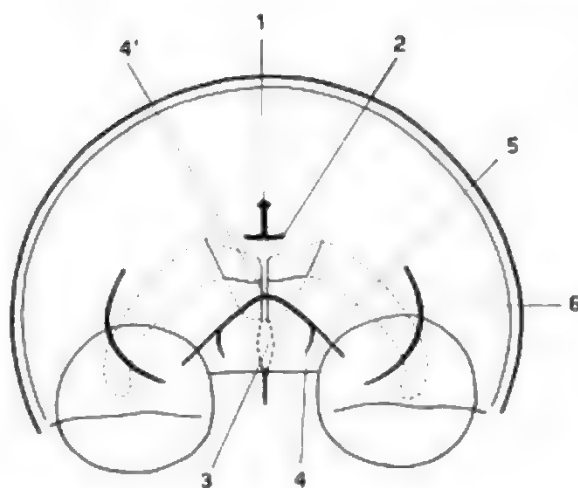


Fig. 1. Schema delle cisterne cerebrali: 1) aria nel *sulcus cinguli*; 2) cisterna del corpo calloso; nello spazio fra 1 e 2 aria raccolta nel solco interemisferico; 3) terzo ventricolo; 4) e 4') parte peripeduncolare e parte centrale della *cisterna ambiens* (o cisterna di Galeno); 5) aria sottotentoriale; 6) cisterna silviana (parte profonda).

arlo in modo assai dettagliato. Gli spostamenti dell'aria e la sua distribuzione sono documentati dalle radiografie eseguite in serie dopo ogni introduzione di contrasto in quantità non superiore a 5-10 cm³. L'uso di un craniografo e, meglio ancora, degli apparecchi autocentrati, è assai utile poiché facilita l'esame e limita all'indispensabile i movimenti da imprimere alla testa del paziente riducendone la sofferenza ed evitando la dispersione della poca aria iniettata.

S'inizia con lo studio della fossa posteriore e a tale scopo il capo del paziente che è seduto viene mantenuto

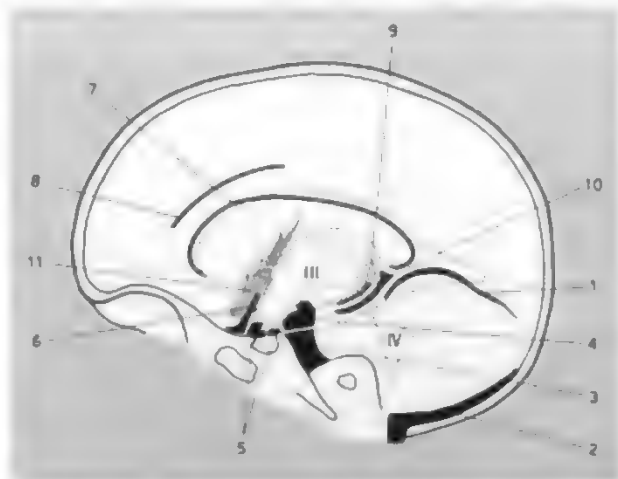


Fig. 2. Schema delle cisterne cerebrali: 1) e 2) cisterna cerebellare superiore ed inferiore o cerebello-medullare o *cisterna magna*; 3) cisterna pontina; 4) cisterna interpeduncolare; 5) cisterna chiasmatica; 6) cisterna della lamina terminale; 7) cisterna del corpo calloso; 8) aria nel *sulcus cinguli*; 9) parte peripeduncolare e 10) parte centrale della *cisterna ambiens* (o cisterna della vena magna di Galeno); 11) cisterna silviana (parte superficiale).

in anteflessione. Dopo essersi assicurati che il contrasto si è distribuito nel modo desiderato nel IV ventricolo, nell'acquedotto, nella cisterna magna e in quelle degli angoli pontocerebellari, si procede all'iniezione degli altri spazi subaracnoidi. A tale scopo si deflette la testa del paziente rovesciandola all'indietro in modo che l'aria iniettata per l'ultima volta prima dell'estrazione dell'ago (5 cm³) si porti anteriormente nelle cisterne della regione sellare e da qui nei solchi emisferici.

Il paziente viene posto in posizione supina e successivamente prona. In ciascuna di queste posizioni vengono eseguite alcune radiografie in proiezioni diverse, la cui descrizione dettagliata esula dalle finalità della presente opera. Esse hanno lo scopo di permettere, alla fine dell'esame, la ricostruzione completa delle cavità ventricolari e degli spazi subaracnoidi. L'impiego della stratigrafia (encefalostratigrafia) applicata soprattutto allo studio della fossa posteriore e della regione sellare è di

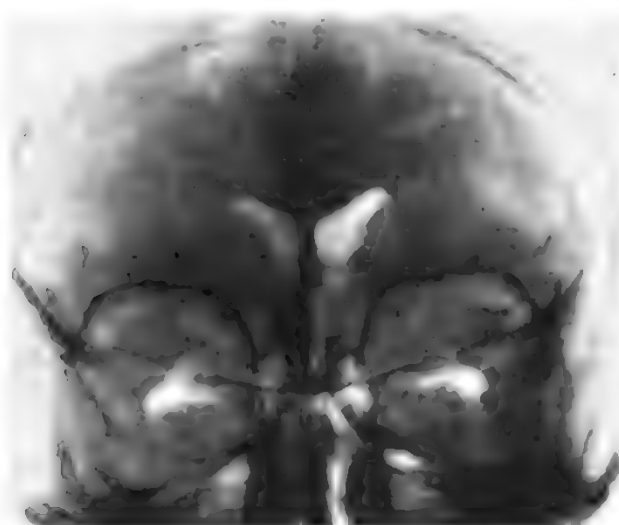


Fig. 3. E.: normale riempimento delle cavità ventricolari e di ambedue i corni temporali che si proiettano nelle orbite.

grande utilità e trova un uso corrente nella pratica. Cancellando le sovrapposizioni ossee e quelle dell'aria raccolta nei ventricoli e negli spazi subaracnoidali si possono porre in evidenza dettagli che non appaiono o che sono poco evidenti nelle radiografie convenzionali.

L'anatomia delle cavità ventricolari e delle cisterne è schematizzata nelle figg. 1 e 2 e riprodotta nelle successive (figg. 3 e 4). L'aria riproduce le immagini note dai testi di anatomia.

Ai fini pratici l'impiego di alcune misurazioni serve a stabilire dei criteri di valore non assoluto, utili tuttavia a determinare un limite fra normale e patologico.

Quoziente di Evans: serve a stabilire se l'ampiezza dei ventricoli laterali è superiore al normale. Si ottiene dividendo il diametro trasversale massimo dei corni ventricolari anteriori per il diametro trasverso massimo interno del cranio. I valori normali sono compresi fra 0,20-0,25; oltre 0,30 la dilatazione è da ritenere patologica.

Linea di Lysholm: serve a valutare gli spostamenti dell'acquedotto che, in condizioni normali, si deve trovare a livello del punto di incontro fra terzo anteriore e medio di una linea tracciata fra l'apice del dorso sellare e il lambda.

Linea di Twining: serve a valutare gli spostamenti del quarto ventricolo il cui centro deve sovrapporsi alla metà della linea tracciata dal tubercolo anteriore della sella alla protuberanza occipitale interna.

Anche in condizioni normali vi sono alcune varianti che possono essere erroneamente interpretate. Tale è una modesta asimmetria dei ventricoli laterali non del tutto rara a livello dei corni frontali ma soprattutto occipitali ove la differenza di forma e lunghezza delle due cavità può essere notevole. Prive di significato patologico sono pure le radiazioni del corpo calloso caratterizzate dal profilo ondulato della parte anteriore di una o ambedue le volte ventricolari e la coartazione dei recessi superolaterali dei corni frontali. Ma la causa più frequente delle asimmetrie ventricolari è di natura tecnica ed è legata alla disuniforme e disordinata distribuzione dell'aria all'interno del cranio, un errore che deve essere evitato.

Cisternografia opaca

Questa tecnica già nota in passato ha trovato un crescente impiego negli ultimi tempi. Essa si propone la diagnosi delle lesioni della fossa posteriore, in particolare di quelle poco voluminose che possono sfuggire alle abituali indagini neuroradiologiche. Ciò vale in particolare per i

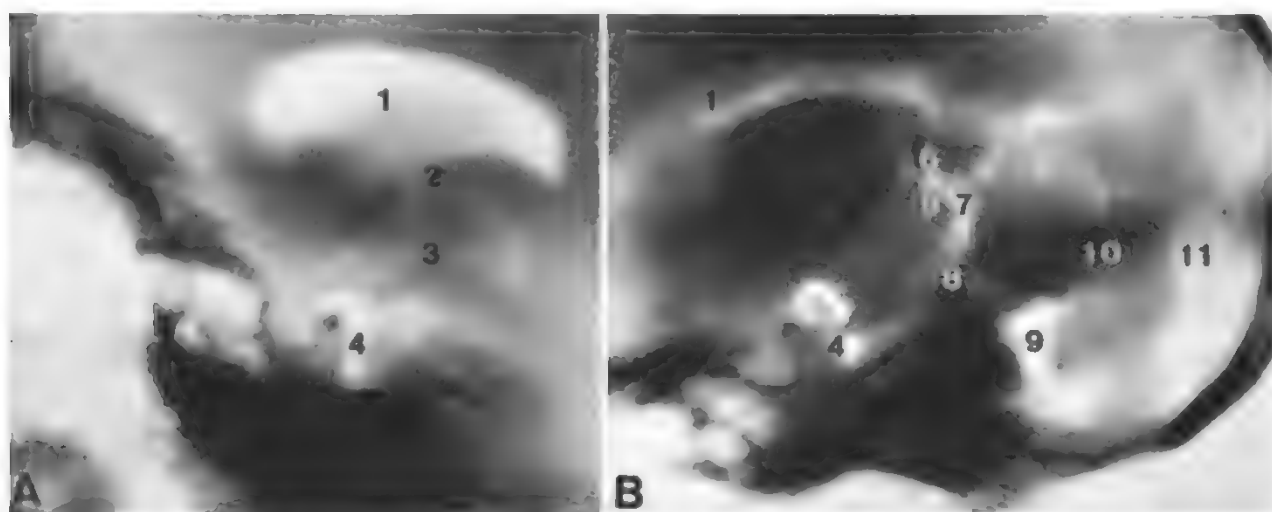


Fig. 4. Stratigrafia della parte anteriore (A) e posteriore (B) di una c. normale. Essa dimostra il potere analitico dell'indagine. 1) Ventricolo laterale; 2) forame di Monro; 3) terzo ventricolo; 4) cisterna prepontina; 5) tubercoli quadrigemelli; 6) cisterna ambiens; 7) cisterna della vena magna di Galeno; 8) acquedotto di Silvio; 9) quarto ventricolo; 10) cervelletto; 11) cisterna magna o cerebello-medullare.

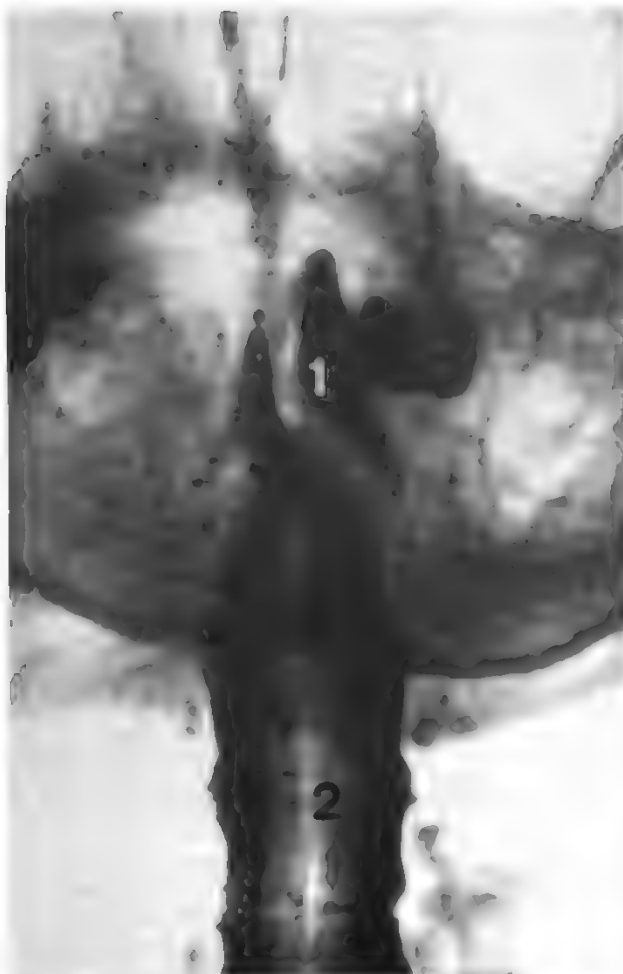


Fig. 5. L'arteria vertebrale e la basilare (1) lasciano una netta impronta sull'olio iodato penetrato all'interno del cranio. L'esile arteria spinale anteriore è indicata con il numero 2.

neurinomi dell'acustico e i tumori del foro lacero posteriore.

In questa sede essa viene ricordata per la ricchezza di informazioni e di immagini anatomiche che può fornire. L'olio iodato iniettato per via lombare (2-6 ml), sotto il permanente controllo scopico o dell'amplificatore di brillantezza, viene raccolto e distribuito nell'angolo pontocerebellare dei due lati. Il controllo diretto è necessario per evitare che il mezzo opaco penetri nella fossa media ove si disperderebbe e non sarebbe più recuperabile. Con la cisternografia opaca si possono identificare le formazioni anatomiche della regione occipitovertebrale: le cisterne prepontina e dell'angolo pontocerebellare; il sistema arterioso vertebrobasilare (fig. 5); parte di quello venoso (vene petrose e collaterali). Si possono anche avere informazioni dirette su alcuni nervi cranici: il VI e i suoi rapporti con l'arteria cerebellare anteriore inferiore, il VII e l'VIII nervo, data la possibilità di riempire con contrasto il meato acustico interno.

GUIDO LOMBARDI

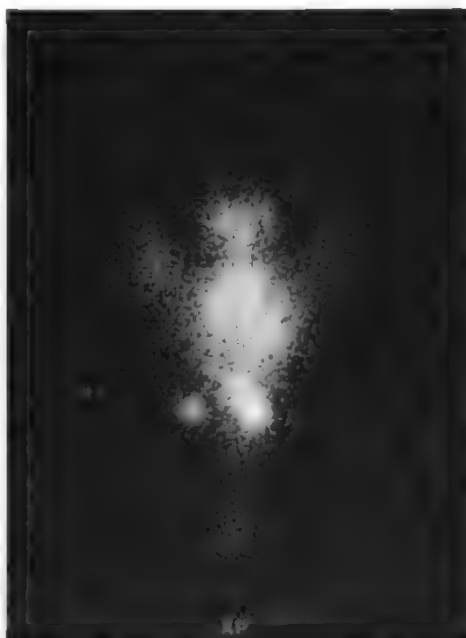
Cisternografia con radioisotopi

La cisternografia radioisotopica consiste nella documentazione seriale nel tempo (di solito alla 2^a, 4^a, 6^a e 24^a ora) della migrazione di un radioisotopo iniettato negli spazi subaracnoidei lombari per studiare la circolazione liquorale.

La metodica, messa a punto e codificata da Di Chiro nel 1964, consente di documentare dapprima l'immagine mieloscintigrafica nel canale rachideo e successivamente le cisterne encefaliche, *magna*, prepontina, *ambiens*, silviane, sellari e presellari; gli spazi subaracnoidei della volta si iniettano in una fase ancora successiva. Normalmente il radiofarmaco non penetra nel sistema ventricolare anche se la sua fugace comparsa in questa sede non è da considerare patologica, soprattutto nei bambini.

Il successo dell'indagine dipende in gran parte dalla perfetta esecuzione della puntura lombare: l'iniezione parzialmente epidurale o comunque scorretta porta ad errori di diagnosi. Le immagini cisternografiche sono tecnicamente migliori quando l'isotopo è iniettato per puntura sottoccipitale.

Fig. 6. Cisternografia radioisotopica in un caso di fistola liquorale nasale. A sinistra in proiezione anteroposteriore e a destra in proiezione laterale destra, 21 h dopo somministrazione del tracciante. La freccia più grande indica il battuffolo di cotone nella narice, le frecce più piccole il tragitto della fistola e il deflusso dell'isotopo nella coana.



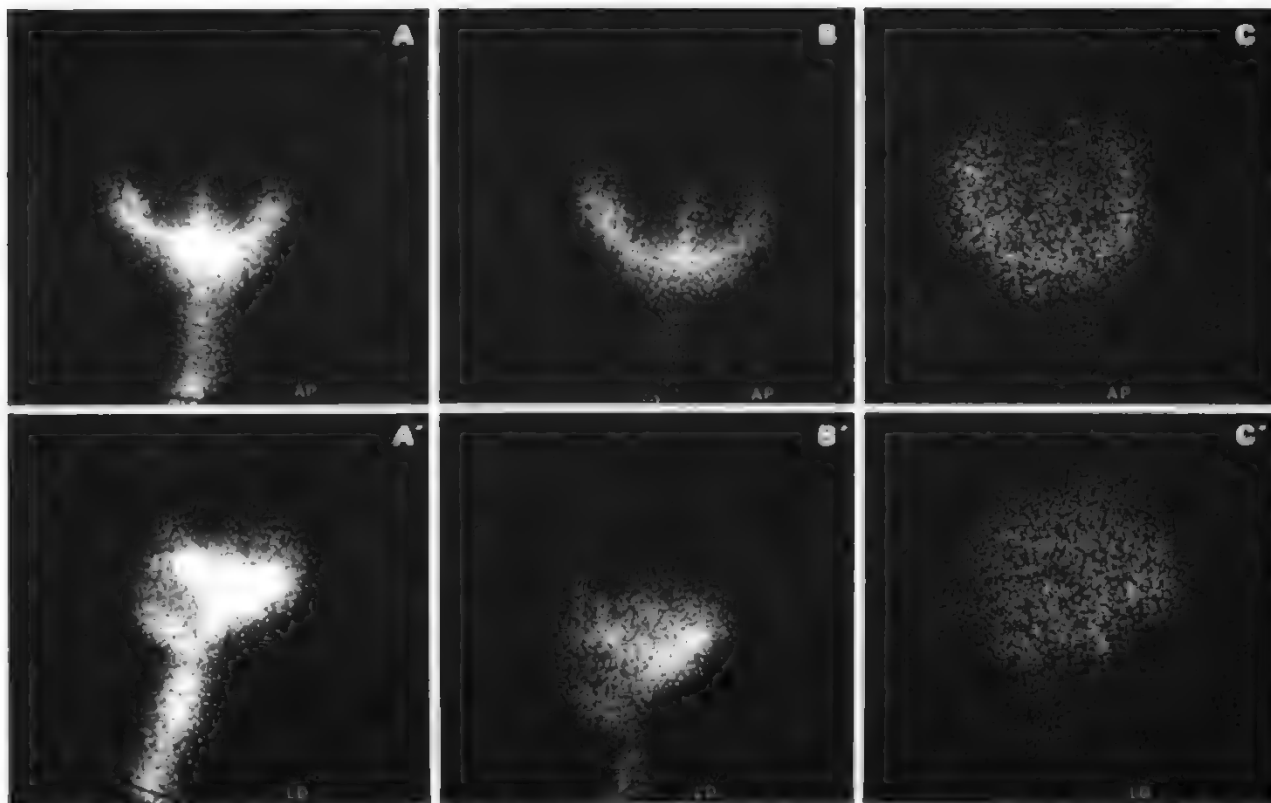


Fig. 7. Cisternografia radioisotopica normale di un bambino di 2 anni, in proiezione anteroposteriore (A, B, C) e laterale (A', B', C'), rispettivamente dopo 2 h, 6 h e 24 h dalla iniezione lombare del radioisotopo. Inizialmente si ottiene l'immagine del canale rachideo e delle cisterne della base, successivamente si iniettano gli spazi subaracnoidei della volta.

Sono preferiti gli isotopi a breve dimezzamento fisico, rapida eliminazione biologica, facile reperibilità. La dietilentriammina dell'ac. pentacetico e altri chelanti marcati con ^{99m}Tc , ^{106}Yb , ^{67}Ga e ^{111}In hanno praticamente sostituito la sieroalbumina umana marcata con ^{131}I che dava reazioni meningitiche asettiche.

Strumenti di registrazione sono la scansione lineare convenzionale o la camera a scintillazione; l'utilizzazione di computer per l'elaborazione dei dati è utile ma non indispensabile.

L'impiego clinico della cisternografia radioisotopica è indicato nella valutazione e classificazione degli idrocefali comunicanti e non comunicanti dei bambini e degli adulti, nella valutazione della dinamica e del riassorbimento liquorale in diverse malattie neurologiche senza idrocefalo, nella ricerca delle fistole liquorali (fig. 6), nella valutazione della funzionalità degli *shunts* chirurgici.

Nell'idrocefalo ostruttivo la dinamica liquorale del radioisotopo può essere normale o vi può essere ostruzione delle vie liquorali a livello delle cisterne basali per compressione secondaria all'aumento della pressione endocranica.

L'idrocefalo comunicante consiste essenzialmente di due tipi fondamentali, dovuti l'uno ad un processo focale o generalizzato di atrofia del parenchima cerebrale, l'altro ad un difetto di riassorbimento del liquor. L'idrocefalo atrofico è caratterizzato dal ritardo della progressione e del riassorbimento del radioisotopo, che rimane a lungo negli spazi subaracnoidei della volta dilatati, che si evidenziano con un caratteristico aspetto a calotta. L'idrocefalo da difetto di riassorbimento liquorale è definito dal persistente riempimento ventricolare e dalla mancata

visualizzazione degli spazi subaracnoidei della volta. Questo è il quadro dell'«idrocefalo normotensivo» descritto da Akim.

Difetti della dinamica liquorale possono essere riscontrati negli esiti delle emorragie subaracnoidee, in rapporto a condizioni di edema cerebrale, negli esiti di traumi cranici, nelle infezioni del sistema nervoso e delle meningi, negli esiti degli interventi chirurgici. Cavità poroencefaliche e cisti aracnoidee possono riempirsi del radioisotopo anche quando non sono state dimostrate con l'e.

La cisternografia radioisotopica è, inoltre, il metodo elettivo per la ricerca delle fistole liquorali: la dimostrazione è strettamente legata alla posizione del paziente durante la scansione ed è integrata dal conteggio eseguito su un batuffolo di cotone precedentemente introdotto nella cavità dove sbocca la fistola. Per un giudizio sulla funzionalità degli *shunts* chirurgici l'isotopo può essere iniettato nel sistema ventricolare attraverso il serbatoio.

Il livello plasmatico raggiunto dal radioisotopo iniettato nel liquor costituisce un ulteriore possibile elemento per completare lo studio della dinamica liquorale.

Bibliografia

Harbert J.C. et al., *Cisternography and Hydrocephalus (A Symposium)*, 1972, Thomas, Springfield.
James A.E. jr. et al., *J. Canad. Ass. Radiol.*, 1972, 23, 157.

ANGELO PASSERINI

Encefalografia patologica

Le indicazioni all'e. sono molteplici e talmente vaste che non di rado essa viene eseguita a sproposito, al di fuori di ogni reale necessità. In questo paragrafo sono state raggruppate le affezioni per le quali l'indagine o non è so-

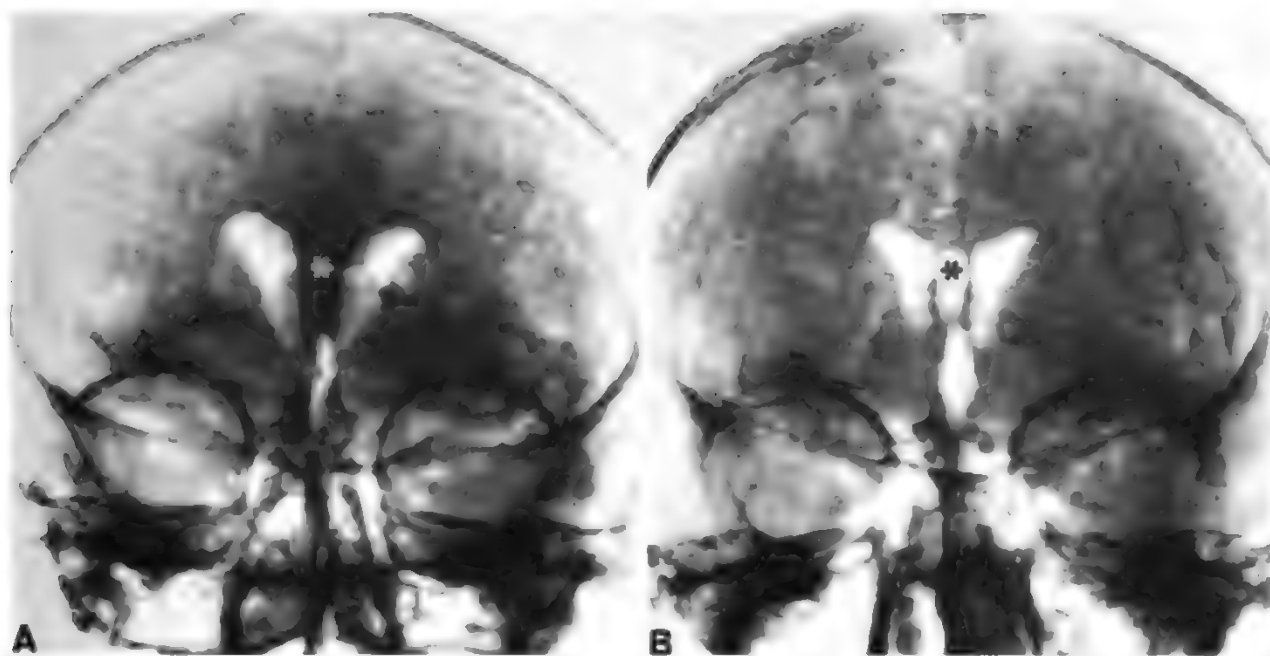


Fig. 8. Cisti non comunicante (A) e cisti comunicante (B) del setto pellucido (*).

stituibile o rappresenta un utile complemento di altre indagini.

Malformazioni cerebrali

Sono numerose, spesso complesse e fra loro associate. Qui verranno accennate solo quelle che si osservano nel corso dell'e. con maggiore frequenza o che sono di facile evidenza.

1. *Cisti del setto pellucido.* - È così denominata per la sua localizzazione nella parte posteriore del setto pellucido. È la malformazione che con maggiore frequenza si osserva all'e. La si osserva nel 5% delle autopsie e non ha alcun significato patologico. Ve ne sono due forme: una detta «comunicante», perché l'aria vi penetra liberamente, e una detta «esclusa», perché il contrasto la delimita solo all'esterno, per la mancanza di qualsiasi comunicazione coi ventricoli laterali circostanti (fig. 8).

2. *Agenesia del corpo calloso.* - L'assenza del corpo calloso può essere parziale o totale. Essa è spesso associata ad altre malformazioni del cranio (ipertelorismo, encefalo-meningocele, palatoschisi, etc.), del sistema nervoso (atrofia del cervelletto, agenesia del setto pellucido, lipoma del corpo calloso, etc.) o del sistema vascolare cerebrale. Il quadro encefalografico è caratteristico e si ripete con scarse varianti (fig. 9).

3. *Ventricolo unico.* - In conseguenza della mancata separazione della parte anteriore dei ventricoli laterali (fig. 10) si ha la formazione di una cavità centrale unica (ventricolo ciclope).

Atrofie cerebrali

L'e. è elettivamente indicata per lo studio delle lesioni atrofiche corticali, ventricolari o associate. Da un punto di vista pratico si possono distinguere le atrofie dei primi anni di vita da quelle che compaiono nell'adulto e per ambedue i gruppi vale la suddivisione in forme localizzate e diffuse.

Le atrofie dei primi anni di vita comportano abitualmente la deformazione secondaria del cranio attraverso



Fig. 9. Agenesia del corpo calloso.

un meccanismo di adattamento e di compenso al vuoto esistente (cranio cerebropatico). Sono le cosiddette cerebropatie infantili che possono essere la conseguenza di un danno cerebrale insorto nel corso della gravidanza; durante il parto per cause meccaniche o circolatorie; in conseguenza di un processo infettivo o per cause ignote. Il quadro encefalografico è caratterizzato dalla dilatazione e deformazione di varia entità ed estensione di una o più cavità ventricolari alle quali non necessariamente si possono associare l'atrofia corticale o alterazioni aracnoidiche (fig. 11). L'atrofia che compare nell'adulto non si ac-

compagna ad alterazioni secondarie del cranio (fig. 12). Anche in questa epoca della vita le sue cause sono molteplici, ma alcune ricorrono con più frequenza.

1. *Affezioni cerebrovascolari.* - L'atrofia è il segno encefalografico indiretto della loro esistenza. Nessuna età ne è indenne, però prevalgono nell'età matura in cui la malattia tende a generalizzarsi e a cronicizzarsi. Di regola l'occlusione di numerosi piccoli vasi porta ad una diffusa dilatazione, simmetrica o asimmetrica, delle cavità ventricolo-

lari mentre l'occlusione delle principali arterie intracraniche provoca di preferenza un'atrofia selettiva che colpisce il territorio nervoso dipendente dal vaso interrotto (fig. 13).

L'atrofia cerebellare merita un cenno a parte poiché ben di rado può essere sospettata in base ai dati clinici. Data la grande varietà di forma e di ampiezza delle cisterne della fossa posteriore, la sua diagnosi encefalografica può essere considerata attendibile solo quando coesistano la dilatazione del IV ventricolo (non secondaria ad ostacoli delle vie liquorali), la dilatazione delle cisterne posteriori e il rimpicciolimento delle strutture cerebellari.

2. *Traumi cranici.* - Nei traumi acuti l'indagine di elezione è l'arteriografia mentre l'e. è insostituibile nello studio dei loro postumi, non solo per l'interesse clinico dei rilievi ottenuti ma anche come criterio valutativo nel caso di implicazioni medicolegali. L'e. permette di individuare la sede e l'estensione del danno subito dal cervello anche se non esistono rapporti costanti e proporzionali con l'entità e sede del trauma craniocerebrale. Gravi fratture possono comportare nessuna alterazione encefalografica o alterazioni modeste, mentre può accadere il contrario nei traumi chiusi (fig. 14). Inoltre, la lesione encefalografica non sempre corrisponde topograficamente alla sede del trauma o della frattura, ma può apparire in sedi diverse e anche dal lato opposto per il noto meccanismo delle lesioni da contraccolpo.

3. *Altre cause.* - Cause meno frequenti di atrofia sono le lesioni sifilitiche, le malattie neurologiche croniche (sclerosi multipla, encefaliti, etc.) e le affezioni croniche di natura tossica o infettiva. In alcune malattie degenerative l'atrofia è tipicamente corticale (malattie di Pick, di Alzheimer).

La poroencefalia è una variante delle atrofie cerebrali (fig. 15). Essa è caratterizzata da una cavità spesso voluminosa che si forma nella sostanza nervosa in seguito ad alterazioni distruttive o degenerative; di regola comunica ampiamente con un ventricolo. In ogni periodo di vita,



Fig. 10. Ventricolo unico (ventricolo ciclope).

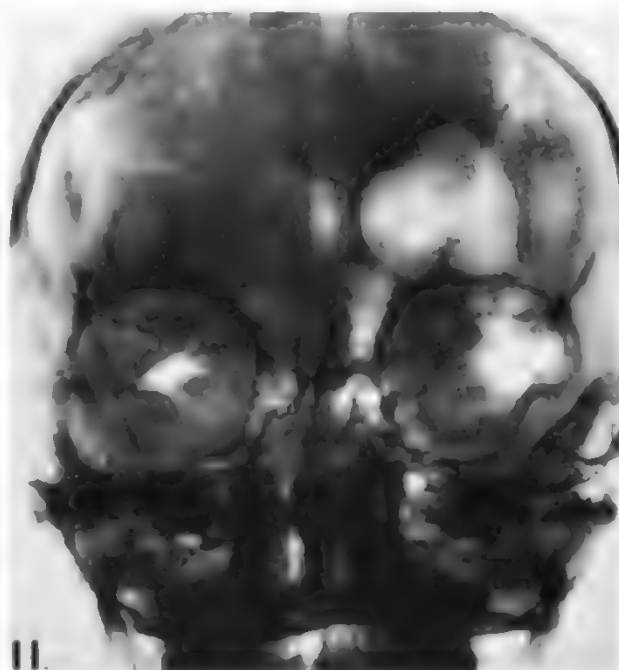
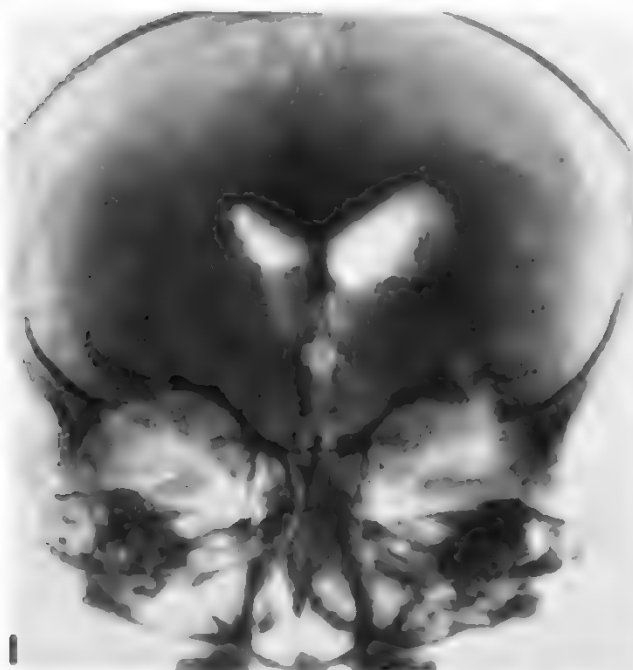


Fig. 11. Cerebropatia dell'infanzia a 2 anni (I) ed a 8 anni (II). La dilatazione inizialmente modesta del ventricolo laterale sinistro si aggrava col passare degli anni e, per la comparsa di fibrosi, i ventricoli appaiono stirati verso lo stesso lato dell'atrofia.

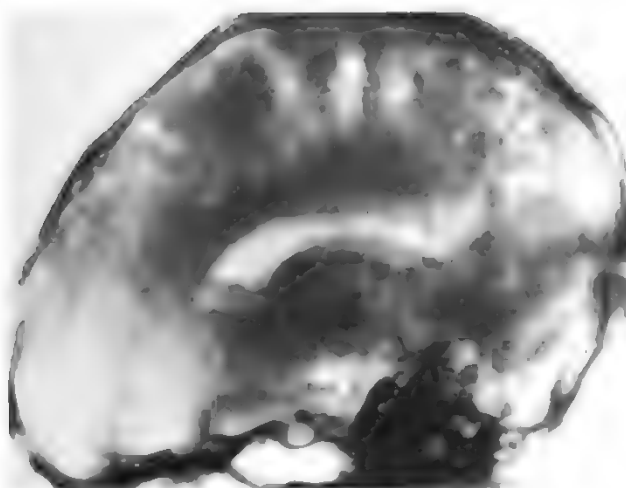


Fig. 12. Grave atrofia, senza causa apparente, dei solchi cerebrali in giovane di 18 anni.

al contrario di quanto generalmente si ritiene, l'atrofia cerebrale è associata all'epilessia con una frequenza che è nettamente superiore a tutte le altre cause potenziali (Robertson). Né va dimenticato che nel vuoto creato dall'atrofia si può celare una neoplasia cerebrale.

Idrocefalo

È caratterizzato dalla presenza di una quantità eccessiva di liquor nelle cavità ventricolari, che vanno incontro ad una progressiva dilatazione; è infatti raro che l'affezione si stabilizzi spontaneamente. L'idrocefalo può essere non comunicante o comunicante. Nel primo, il mancato riassorbimento del liquor è dovuto ad un ostacolo meccanico che ne blocca il deflusso e che può essere di natura tumorale, infiammatoria o malformativa. Lo studio di questi casi va condotto con la ventricolografia o con l'arteriografia.

Nell'idrocefalo comunicante il mancato riassorbimento liquorale è conseguenza di un'aracnoidite esito di meningite che ha interessato la volta emisferica e la base cranica. La malattia colpisce di preferenza i bambini (fig. 16) ma non è del tutto eccezionale negli adulti specie dopo episodi di emorragia subaracnoidea che sono causa di estese aracnoiditi. L'e. e la cisternografia con radioisotopi sono le indagini di elezione per la loro diagnosi e per la scelta dei casi da sottoporre ad un intervento di derivazione possibilmente in fase precoce prima che il cranio del bambino abbia raggiunto dimensioni mostruose e prima che il cervello sia danneggiato oltre ogni ragionevole limite di recupero anche parziale. In questi pazienti il riempimento massivo delle cavità cerebrali è assai pericoloso per la gravità del danno nervoso già in atto e per la lentezza con cui l'aria viene riassorbita. In pratica, ai fini diagnostici, 20-30 cm³ di aria iniettati con la tecnica dell'e. frazionata sono sufficienti per dimostrare le pervietà delle vie liquorali, l'entità dell'idrocefalo e l'occlusione degli spazi subaracnoidei.

Processi espansivi

Per quanto riguarda lo studio dei tumori si rinvia alla voce ENDOCRANICI TUMORI. Vi sono naturalmente altre lesioni che provocano spostamenti e deformazioni ventricolari di tipo tumorale. Più che dai dati encefalografici la loro natura va desunta, e non sempre con successo, dai dati clinici, anamnestici, di laboratorio e, dal punto di

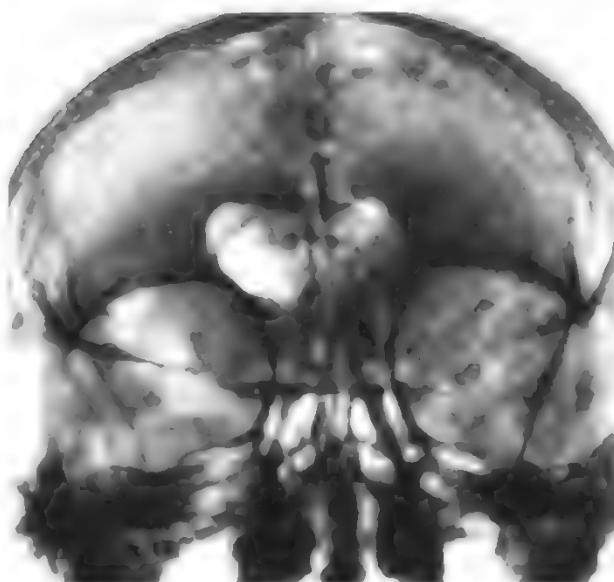


Fig. 13. Trombosi della carotide interna destra con sfiancamento tardivo del ventricolo laterale corrispondente.



Fig. 14. Grave ectasia del ventricolo laterale sinistro (*) in traumatizzato cranico chiuso.

vista radiologico, col ricorso ad altre indagini: arteriografia, scintigrafia, etc.

L'e. eseguita a breve distanza dall'insorgenza di episodi vascolari acuti o dopo traumi recenti dimostra spostamenti ventricolari di notevole entità, che però regrediscono spontaneamente. Come tumori si comportano gli ematomi intraparenchimali che col passare del tempo tendono ad incapsularsi e che si possono anche svuotare nelle cavità ventricolari, con le quali poi comunicano (fig. 17). Abbastanza caratteristico è il quadro encefalografico degli ematomi cronici subdurali. Per la loro uniforme distribuzione attorno alla volta emisferica e per la lentezza della loro evoluzione essi spostano in blocco i



Fig. 15. Il ventricolo destro, dilatato posteriormente, comunica (freccia) con una voluminosa sacca poroencefalica (*). Vi è anche un'atrofia cerebellare per grave dilatazione della cisterna magna (1).

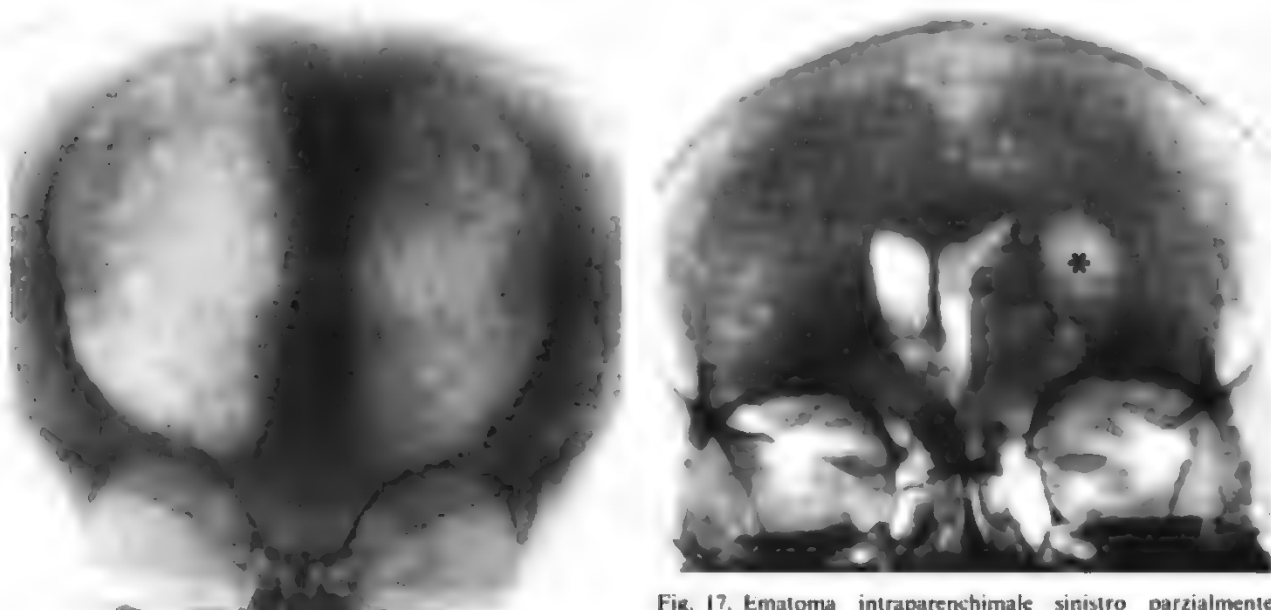


Fig. 16. Grave idrocefalo comunicante a 2 mesi di vita.

Fig. 17. Ematoma intraparenchimale sinistro parzialmente svuotato e comunicante col ventricolo. L'aria penetra nella cavità (*). I ventricoli sono spostati a destra.

ventricoli verso il lato opposto senza deformarli (fig. 18). In qualche caso l'aria riesce anche a disporsi in una sottile falda lungo la membrana dell'ematoma delimitandolo in parte. Quadri di tipo tumorale provocano gli ascessi e anche alcune facomatosi, come la sclerosi tuberosa, quest'ultima sospettabile quando siano presenti le tipiche calcificazioni.

Lo pseudo *tumor cerebri*, in passato studiato con la ventricolografia, ora che il suo quadro clinico è meglio noto è diventato dominio dell'e. Nonostante la gravità della stasi oculare e la frequente presenza di una paralisi

del VI paio, i pazienti sono in ottime condizioni generali e non presentano segni di sofferenza neurologica a focolaio. In questi casi l'e. è di regola negativa e le cavità ventricolari piccole.

La descrizione dei rilievi encefalografici in condizioni normali e patologiche e le modalità tecniche non hanno subito variazioni nel corso degli ultimi anni e sono ancora valide. Rivoluzionati sono i mezzi della loro dimostrazione con l'impiego della tomografia assiale computerizzata (T.A.C.). La sensibilità di questi apparecchi e il loro potere analitico sono tali che, *senza contrasto gassoso*,



Fig. 18. Ematoma cronico subdurale destro: ventricoli cerebrali spostati uniformemente verso il lato opposto senza grossolane deformazioni.

si possono ottenere le stesse immagini e le stesse informazioni evitando qualsiasi disturbo al paziente. Per questi motivi l'impiego dell'e. convenzionale è destinato a ridursi progressivamente e in modo rilevante come già avviene nei centri che dispongono di questa apparecchiatura (V. TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA).

Bibliografia

- Davidoff L. M., Dyke C. G., *The Normal Encephalogram*, 1946, 2 ed., Lea, Philadelphia.
 Davidoff L. M., Epstein B. S., *The Abnormal Pneumoencephalogram*, 1950, 1 ed., Lea, Philadelphia.
 Decker K., *Klinische Neuroradiologie*, 1960, Thieme, Stuttgart.
 Hastings-James R., *Radiology*, 1969, 92, 1065.
 Lindgren E., *Radiology*, 1939, 31, 161.
 Lindgren E., *Acta Radiol.*, 1948, suppl. 69.
 Lindgren E., *Roentgenologie*, in Olivecrona H., Tönnis W. *Handbuch der Neurochirurgie*, II, 1954, Springer, Berlin.
 Lysholm E., Ebenius B. et al., *Acta Radiol.*, 1935, suppl. 26.
 Lombardi G., *Radiology in Neuro-ophthalmology*, 1967, Williams & Wilkins, Baltimore.
 Newton T. H., Potts D. G., *Radiology of the Skull and Brain*, 1971, Mosby, St. Louis.
 Orley A., *Neuroradiology*, 1949, 2 ed., Thomas, Springfield.
 Robertson E. G., *Encephalography*, 1941, 1 ed., Macmillan, Melbourne.
 Robertson E. G., *Pneumo-encephalography*, 1967, 2 ed., Thomas, Springfield.
 Ruggiero G., *L'encéphalographie fractionnée*, 1957, Masson, Paris.
 Sassaroli S., *Neuroradiologia*, 1950, 1 ed., Abruzzini, Roma.
 Schinz H. R., Baensch W. F. et al., *Lehrbuch der Roentgendiagnostik*, 1951, 5 ed., Thieme, Stuttgart.
 Solé-Llenas J., A. Wackenheim A., *Diagnóstico neuroradiológico*, 1967, 1 ed., Toray, Barcellona.
 Taveras J. M., Wood E. H., *Diagnostic Neuroradiology*, 1964, Williams & Wilkins, Baltimore.

GUIDO LOMBARDI

ENCEFALOMALACIA: V. ENCEFALOPATIE VASCOLARI.

ENCEFALOMIELITI: V. ENCEFALITI.

ENCEFALOPATIE DISMETABOLICHE: V. LEUCODISTROFIE; ENCEFALOPATIE FETALI E INFANTILI, *disturbi congeniti del metabolismo, leucodistrofie dismetaboliche*; FENILCHETONURIA; OLIGOFRENIE; TESAUROMOSI.

ENCEFALOPATIE FETALI E INFANTILI

F. *encéphalopathies foetales et de l'enfance*. - I. *fetal and infantile encephalopathies*. - T. *Foetus- und Kind-Encephalopathien*. - S. *encefalopatias fetales e infantiles*.

SOMMARIO

DEFINIZIONE E GENERALITÀ

col. 1774

ENCEFALOPATIE FETALI E INFANTILI EREDITARIE
col. 1774

Disturbi congeniti del metabolismo (col. 1776): *Disturbi congeniti del metabolismo protidico*. - *Disturbi congeniti del metabolismo glicidico*. - *Disturbi congeniti del metabolismo lipidico*. - *Altri disturbi congeniti del metabolismo*. - *Leucodistrofie dismetaboliche* (col. 1781). - *Malattie ereditarie a tipo abiotrofico-degenerativo* (col. 1781). - *Malattie ereditarie di natura tumorale* (col. 1781). - *Malattie ereditarie di tipo malformativo* (col. 1781). - *Altre gametopatie* (col. 1784).

ENCEFALOPATIE FETALI E INFANTILI NON EREDITARIE
col. 1784

Encefalopatie conseguenti a embriopatie o fetopatie da infezioni (col. 1785). - **Encefalopatie per embriopatie o fetopatie da intossicazioni** (col. 1787). - **Encefalopatie per embriopatie o fetopatie da radiazioni ionizzanti** (col. 1788). - **Encefalopatia da malattia emolitica del neonato** (col. 1788). - **Encefalopatie da trauma da parto** (col. 1789). - **Encefalopatie da ipossia cerebrale** (col. 1790). - **Encefalopatie da cause postnatali. Paralisi cerebrale infantile** (col. 1791).

PREVENZIONE E CURA DELLE ENCEFALOPATIE FETALI E INFANTILI
col. 1793

Terapia (col. 1793). - **Prevenzione** (col. 1794).

DEFINIZIONE E GENERALITÀ

Con la denominazione di encefalopatie fetali e infantili [e. f. i.] si designano svariate categorie di malattie, acquisite o congenite, ereditarie o non, che si manifestano più spesso fin dalla nascita o nei primi giorni o mesi di vita, e che hanno in comune come carattere principale un danno anatomofunzionale a carico del S.N.C.

Considereremo per prime le e. f. i. di natura ereditaria, e tra esse in particolare quelle legate ad anomalie congenite del metabolismo; seguiranno le malattie da interessamento materno-fetale, poi quelle perinatali, ossia inerenti al meccanismo del parto e alle circostanze della nascita; e per ultimo, quelle che colpiscono il neonato dopo i primi giorni di vita, e per il periodo dei primi anni dell'infanzia.

Riguardo al momento d'azione della *noxa*, si sogliono distinguere cause *progametiche*, ossia già determinate all'atto dell'unione delle cellule sessuali o *gameti*; e cause *metagametiche*, agenti ad amfimixi già avvenuta; in questo caso si parlerà di *blastoforia* (v.) se la *noxa* agisce sul prodotto del concepimento entro le prime 6-8 settimane, o di *embrioforia* (v.) se agisce sul feto già conformato. Questa distinzione è importante per il principio della *localizzazione cronogena delle noxae*: l'embrione umano è particolarmente sensibile nel periodo di passaggio tra la vita embrionale e quella fetale, cioè fra la 6ª e la 12ª settimana del concepimento, come hanno dimostrato i danni, non soltanto cerebrali, ma anche a carico degli organi del seno, del cuore, etc., prodotti dalla rosolia materna (fig. 1).

ENCEFALOPATIE FETALI E INFANTILI EREDITARIE

Non tutte le modalità con le quali si presentano le malattie ereditarie del sistema nervoso, come di altri organi, sono semplici da osservare e facili da spiegare.

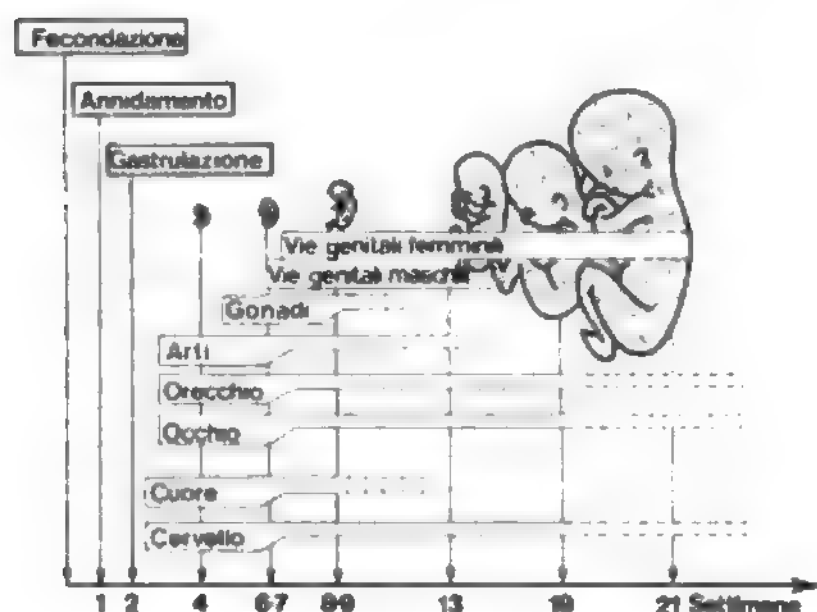


Fig. 1. Rappresentazione schematica delle varie fasi della morfogenesi. L'età di inizio della differenziazione morfologica è la più sensibile alle noxae esterne, e quella che produce le lesioni più gravi. L'organotropismo delle noxae è soprattutto in funzione del momento del loro attacco al prodotto del concepimento. (Da Zunin, modificata).

Nella doppia elica del DNA, che costituisce il substrato biochimico dei geni, le variazioni (*mutazioni*) alla base delle malattie ereditarie possono essere di tipo diverso, dallo scambio di una base pirimidinica con un'altra (come in certe molecolopatie emoglobiniche), all'aggiunta (*trisomia*) o *deletion* (deficienza) di più o meno lunghi segmenti di materiale genico. Raramente tali variazioni si rendono visibili all'esame morfologico dei cromosomi (*cariotipi*): il loro effetto si manifesta con anomalie della sintesi proteica e/o della formazione di enzimi specifici di determinati passi del metabolismo intermedio. Si distinguono così geni *strutturali*, preposti al controllo delle sequenze di aminoacidi che formano le proteine, e geni di *controllo*, che intervengono nei vari tempi delle fasi metaboliche per mezzo di enzimi specifici; enzimi che sono anch'essi di natura proteica.

La classica distinzione mendeliana in geni *dominanti*, *recessivi* e *legati al sesso* (ossia inerenti al cromosoma X) va intesa con un certo relativismo, nel senso cioè che, se i primi si manifestano anche negli eterozigoti (DR), e i secondi solo negli omozigoti (RR), è però anche questione di gradi. Infatti si può ammettere che di regola i dominanti omozigoti (DD) risultano affetti in modo più grave di quelli eterozigoti (DR); d'altra parte gli eterozigoti recessivi (dr), se si presentano come clinicamente indenni, sono però spesso portatori di anomalie biochimiche e/o del ricambio, che rimangono a livello subclinico. Si può così stabilire, in via di massima, una graduatoria di questo tipo:

$$DD > DR > RR > dr$$

nella quale i primi tre membri rappresentano le espressioni cliniche e l'ultimo quelle latenti (biochimiche).

Le malattie ereditarie dominanti presentano vari gradi di *penetranza* (incidenza fra i fenotipi portatori del carattere) e di *espressività* (intensità delle manifestazioni nel singolo fenotipo). La misura della penetranza è in relazione con la metodica usata: potrà risultare bassa se si fonda soltanto sugli aspetti clinici, apparenti, ma potrà aumentare se ci si rivolge anche a quelli nascosti, funzionali e/o biochimici. Inoltre il grado di penetranza dipende anche dalle influenze ambientali e persino dall'influsso di altri geni, magari localizzati in altri cromosomi (*geni modificanti*, *isoalleli*). A seconda dell'intensità di questi influenzamenti l'azione del gene dominante può risultare anticipata e intensificata, oppure smorzata e ritardata, financo all'età adulta.

Si pensa oggi che nel corso delle generazioni l'effetto di questi isoalleli possa gradatamente attenuare l'espressività del gene, fino a renderla efficiente solo in dose doppia (omozigoti): così il carattere ereditario (morboso) da dominante diventa reces-

sivo. Ecco perché molte malattie ereditarie del S.N.C. e periferico, come di altri organi e apparati, sogliono presentarsi, nei diversi ceppi familiari, ora come dominanti, ora come recessive.

Può darsi che un malato di forma dominante abbia i genitori sani. In tal caso si suole ovviamente pensare alla comparsa di una *mutazione genetica*, ma l'ipotesi è statisticamente poco probabile. È molto più facile che nei genitori sani il gene in parola sia poco penetrante o poco espressivo.

Il quadro clinico delle malattie autosomiche recessive, per la loro obbligatoria omozigoticità, risulta di solito più uniforme che in quelle dominanti, e a inizio più precoce. Infatti, sia pure con molte eccezioni, le prime (recessive) sono più frequenti nell'infanzia, mentre le seconde (dominanti) compaiono più facilmente negli adulti. Poiché nelle famiglie odierne il numero dei figli raramente supera i due o tre, e l'incidenza teorica delle malattie recessive è di 1 su 4, in ca. la metà dei casi esse si manifestano in forma sporadica, pur non essendo peraltro del tutto improbabile che due fratelli unici risultino entrambi affetti. Ma se si raccoglie un gran numero di fratelli appartenenti a diverse famiglie affette da una medesima malattia recessiva, si vedrà che, fatte le opportune correzioni relative ai figli unici e ai fratelli premorti, la proporzione del 25% (ossia 1 su 4) rimane salva.

Naturalmente l'incidenza sarà invece molto maggiore se i genitori sono consanguinei, e ciò in misura tanto più marcata quanto più raro è il gene patologico. L'influenza della consanguineità vale peraltro non soltanto per le forme recessive, nelle quali ne risulterà più probabile il fenotipo omozigote RR; ma anche in quelle dominanti, in quanto la maggiore incidenza di omozigoti DD aumenterà la penetranza e l'espressività del gene.

L'eredità legata al sesso, ossia al cromosoma X, quasi sempre in forma recessiva, è allora presente nei maschi, mentre le femmine, di solito indenni (a meno che un padre affetto si accoppi con una femmina portatrice), trasmettono la malattia a metà dei figli maschi. Le figlie saranno tutte portatrici, mentre non si dà il caso di portatori di sesso maschile. Questa forma di trasmissione ereditaria comprende diverse c. f. i. come il daltonismo, la malattia di Lesch-Nyhan (v. sotto) e, in campo affine, la distrofia muscolare pseudoipertrofica di Duchenne (v. DISTROFIE E ATROFIE MUSCOLARI MIOGENE E NEUROGENE).

Disturbi congeniti del metabolismo

I disturbi congeniti del metabolismo [d. c. m.] costituiscono un gruppo di malattie definite da Garrod (1902-1908) come geneticamente determinate, e trasmesse come caratteri mendeliani. Garrod introdusse anche il concetto di *blocco metabolico*, con ristagno di cataboliti a monte della catena metabolica, e difetto a valle (v. sotto).

Oggi si può parlare più propriamente di *blocco enzimatico* e di *enzimopatie ereditarie*. Senonché, in base a quanto oggi ci insegna la biologia molecolare, gran parte delle malattie ereditarie, se non tutte, si possono concepire come enzimopatie, il difetto genico manifestandosi esclusivamente, o quasi, come difetto qualitativo e/o quantitativo della sintesi (programmata dal DNA dei cromosomi nucleari e attuata dal RNA dei ribosomi protoplasmatici), di quelle proteine che costituiscono per l'appunto gli enzimi.

Il caso dei d. c. m. è però particolare, perché per difetto di un singolo enzima viene interessato un punto singolo e specifico del ricambio intermedio, sia nell'interno di singoli apparati cellulari (S.N.C., sistema reticoloendoteliale), sia negli organi specifici del metabolismo (fegato, reni, muscoli), sia in altri organi o negli stessi mezzi interni (sangue, linfa, liquido interstiziale dei tessuti).

L'eredità dei d. c. m. è di solito recessiva, ossia i genitori del malato sono clinicamente sani, ma spesso, come eterozigoti, risultano portatori dell'anomalia metabolica in grado lieve e subclinico. Ciò è molto importante, perché permette in qualche caso la prevenzione della malattia, mediante il *dépistage* prematrimoniale degli eterozigoti.

Come già accennato, i d. c. m. dipendono dall'assenza

o insufficienza di singoli enzimi, che intervengono in fasi determinate e specifiche del ricambio dei carboidrati e grassi, ma soprattutto delle proteine. Per effetto del blocco metabolico che ne consegue, la sostanza non metabolizzata si accumula a monte, mentre a valle vengono a mancare quelle che si sarebbero dovute formare nel seguito della catena metabolica.

Ne possono derivare difetti nella produzione di composti intermedi biologicamente importanti, come *amine biogene* e *neurormoni*, quali la serotonina, la dopamina, le catecolamine, il GABA (ac. γ -aminobutirrico). D'altra parte la sostanza trattenuta in eccesso, perché non ulteriormente metabolizzata, può esercitare un'azione tossica in proprio, oppure può venire degradata per vie diverse dalle solite, con produzione di cataboliti abnormi, più o meno tossici per l'organismo.

Le sostanze trattenute in eccesso possono venire eliminate per via renale, come nelle aminoacidurie. In altri casi il disturbo metabolico può rimanere localizzato in alcuni apparati cellulari del sistema reticoloendoteliale o di quello nervoso centrale, come nelle *tesaurismi*.

I disturbi congeniti del metabolismo di regola sono presenti già alla nascita o nei primi giorni di vita: *a)* con segni renali, come nell'alcaptonuria o nella fenilchetonuria, con o senza iperaminoacidemia, eventualmente con eliminazione o accumulo ematico di metaboliti vari. Solo in alcune forme di questo gruppo risulta accertata la specifica enzimopatia; in altri casi si conosce la corrispondente anomalia del ricambio, ma non si è ancora individuato il livello preciso nella catena metabolica, né il corrispondente difetto enzimatico; *b)* con alterazioni organiche di vario genere, interessanti per lo più o l'apparato tegumentario, o quello metabolico (fegato, reni, etc.); *c)* con disturbi neuropsichici. Questi possono mancare del tutto o presentarsi facoltativamente, come nelle tesaurismi; o manifestarsi costantemente con sindromi complesse di aspetto neurologico (tono muscolare, sindromi cerebellari ed extrapiramidali, convulsioni) e/o psichico (*oligofrenia*). Quest'ultima è spesso isolata, e di grado molto variabile; talora anche, come nella fenilchetonuria, a decorso progressivo, per lo meno fino a una certa età.

Alcune di queste malattie si presentano come sindromi complesse e caratteristiche, ben riconoscibili e nosograficamente inquadrabili; altre si riducono al solo blocco metabolico, magari accompagnate da semplice ritardo mentale, e sono note attraverso descrizioni singole o di poche decine di casi, di difficile inquadramento nosografico e patogenetico. Altrettanto variabile è la prognosi, perché si va dalle forme quasi asintomatiche e ben tollerate, a quelle precoci, gravi e irrimediabilmente mortali. Importantissima è però, per alcune di queste malattie, la possibilità di un trattamento efficace, di tipo dietetico o medicamentoso: terapia che va instaurata precocemente ma che a volte può venir sospesa dopo alcuni anni, quando ormai il metabolismo si è assestato in modo adattativo, così da superare senza danno il difetto enzimatico di base.

Dopo la scoperta, nel 1937, della fenilchetonuria, il capitolo dei d. c. m. si è molto arricchito, mediante indagini compiute soprattutto in ricoveri per oligofrenici, ove essi sono stati rinvenuti con una frequenza valutata oggi intorno a 1-2%, assai maggiore dunque che nella popolazione generale. Oggi va sempre più diffondendosi la pratica dello *screening neonatale* di queste malattie, e ciò permette una migliore valutazione della loro effettiva incidenza sul totale delle nascite nei vari paesi (v. anche: FENILCHETONURIA).

Disturbi congeniti del metabolismo protidico

1. *Fenilchetonuria*. - Insufficienza mentale grave, con ipopigmentazione cutanea e delle iridi. Presenza nelle urine di ac. fenilpiruvico e aumento nel plasma della fenilalanina, da carenza della fenilalanino-idrossilasi. È curabile mediante alimentazione priva di fenilalanina, da continuare almeno fino a 8-10 anni (v. FENILCHETONURIA).

2. *Istidinemia*. - La mancanza di istidasi provoca la comparsa nell'urina di ac. imidazolpiruvico e di altri derivati imidazolici. Si manifesta con incostanti disturbi nervosi (ritardo del linguaggio, convulsioni) (v. ISTIDINEMIA).

3. *Leucnosi o sindrome delle urine allo sciroppo d'acero*. - Per mancata decarbossilazione degli aminoacidi valina, leucina, isoleucina, questi si accumulano nel plasma e vengono eliminati nell'urina, insieme ai corrispondenti chetoacidi, che conferiscono all'urina il caratteristico odore di sciroppo d'acero. L'insorgenza è precoce (nei primi mesi), con rapido decorso verso l'*exitus* in 3-10 mesi. La sintomatologia è quasi esclusivamente nervosa, con grave oligofrenia, convulsioni, rigidità muscolare, opistotono (v. SCIROPPO D'ACERO, MALATTIA DELLO).

4. *Omocistinuria*. - Per difetto della cistationina-sintetasi viene bloccato il catabolismo della metionina in cisteina e cistina, con accumulo di omocistina e metionina nel plasma; donde comparsa di quest'ultima nell'urina, aumento della metionina nel plasma e nell'urina, con diminuzione della cistina. Compare nei primi anni di vita, con decorso progressivo: miopia, cataratta zonulare, distrofia retinica; alterazioni scheletriche e legamentose simili alla sindrome di Marfan; disturbi nervosi (spasticità, emiplegie a patogenesi vascolare) e più raramente mentali (oligofrenia, turbe del comportamento, psicosi). Il disturbo metabolico migliora con dosi elevate di piridossina (v. OMOCISTINURIA).

5. *Malattie del ciclo dell'urea*. - Il blocco di questa via metabolica a causa della carenza di uno degli enzimi interessati può essere legato a varie forme di encefalopatia in cui l'iperammonemia svolge un ruolo senza dubbio determinante (v. UREA, malattie del ciclo dell'urea).

6. *Iperglicinemia, iperlisinemia, idrossiprolinemia* e altre malattie rare.

7. *Convulsioni piridossinodipendenti del lattante*. - Si accompagnano ad alterazioni elettroencefalografiche di tipo epilettico, ma sono insensibili agli abituali anticonvulsivi; cessano invece alla somministrazione di piridossina.

8. *Malattia di Hartnup*. - Compare nella 1^a o 2^a infanzia con alterazioni cutanee similpellagrose, fotosensibilità cutanea. Il dismetabolismo si manifesta con aminoaciduria generale, ma in particolare del triptofano, spiccata indacaturia, senza iperaminoacidemia. Oltre al disturbo renale, si ammette un malassorbimento intestinale del triptofano, e conseguente carenza endogena di nicotinamide. I sintomi neuropsichici (insufficienza mentale + sindrome cerebellare) sono presenti in ca. la metà dei casi. Si ha miglioramento con la vitaminoterapia PP intensiva (v. HARTNUP, MALATTIA DI).

9. *Sindrome di Sjögren e Larsen*. - Esistono anomalie nella eliminazione di aminoacidi, tuttavia atipiche e incostanti. Si manifesta fin dalla prima infanzia con un quadro piramidale bilaterale, prevalente agli arti inferiori, e con un grave difetto mentale. A inizio più tardivo, con decorso progressivo, compare una degenerazione retinica, a sede maculare e perimaculare (v. SJÖGREN E LARSEN, SINDROME DI).

10. *Sindrome oculo-cerebro-renale di Lowe*. - Affine alla precedente, è caratterizzata, oltre che dall'aminoaciduria senza iperaminoacidemia, da glicosuria, albuminuria, iperfosfaturia, per disfunzione del tubulo renale. Clinicamente grave ritardo psicomotorio con areflessia e ipotonia muscolare, ritardi dello sviluppo fisico con osteoporosi similrachitica; cataratta bilaterale con o senza glaucoma; naso a sella, fronte sporgente, orecchie grandi e malconformate, tendenza all'adiposità.

11. *Sindrome di Lesch-Nyhan*. - È una sindrome recessiva legata al sesso. Compare nei primi anni di vita con ritardo mentale, movimenti coreoatetotici e tendenza coatta a mordersi labbra e dita fino alla mutilazione delle stesse. Dipende da un difetto dell'ipoxantina-guanino-fosforibosiltransferasi, e si può diagnosticare *in utero*, con metodo autoradiografico, dalle colture di cellule amniotiche trattate con ipoxantina radioattiva (v. LESCH-NYHAN, SINDROME DI).

ENCEFALOPATIE FETALI E INFANTILI

Disturbi congeniti del metabolismo glicidico

1. *Galattosemia*. - Può essere legata a carenza della gal-1-P-uridiltransferasi o, più raramente, a carenza della galattochinasi; si manifesta con l'aumento nel sangue di galattoso-1-fosfato e di galattoso con glicosuria, albuminuria, aminoaciduria. Si manifesta alla nascita con ittero grave e prolungato, splenomegalia, emorragie cutanee e mucose, anemia, cataratta bilaterale, scarsa resistenza alle infezioni, blanda insufficienza mentale, ipotonia muscolare, irregolarità elettroencefalografiche. È curabile sospendendo l'alimentazione lattica e sostituendola con alimenti privi di galattoso (v. GALATTOSEMI).
2. *Fruttosuria con ipoglicemia*. - Si trasmette come carattere recessivo o anche dominante. L'intolleranza al fruttosio, e quindi allo zucchero (saccaroso) e alle frutta, per effetto di un difetto enzimatico non ancora individuato, si manifesta fin dalla nascita con nausea, sudorazione, tremori, cui seguono ritardo dello sviluppo fisico e psichico, ripugnanza per i cibi dolci e la frutta; fruttosuria, ipoglicemia; fruttosuria con albuminuria e aminoaciduria. La terapia è dietetica, con astensione dal saccaroso e dalle frutta, la cui intolleranza si attenua con l'età.

3. *Glicogenosi*. - Sono un gruppo di malattie in cui, per quanto non vi sia una specifica encefalopatia, si ha spesso un interessamento del sistema nervoso; in particolare nella glicogenosi tipo VII si hanno convulsioni ipoglicemiche, che non rispondono all'adrenalina né al glucagone, e ritardo mentale. Anche nella forma muscolocardiaca (tipo II, malattia di Pompe) si presentano, oltre all'insufficienza cardiaca, spiccata astenia e paresi muscolari (v. GLICOGENOSI).

4. *Mioclonoepilessia progressiva di Unverricht-Lundborg*. - È una malattia ereditaria su base enzimatica, caratterizzata dall'accumulo quasi ubiquitario, nei neuroni cerebrali e rombencefalici, di polisaccaridi (corpuscoli di Lafora). La sintomatologia è convulsiva, con deterioramento mentale progressivo.

Disturbi congeniti del metabolismo lipidico

Il dato patogenetico principale che differenzia queste e. f. i. rispetto a quelle trattate finora è che il blocco enzimatico provoca un accumulo delle sostanze a monte, le quali essendo poco solubili, non possono essere smaltite facilmente dall'organismo. Queste sostanze di natura chimica diversa (ceramidi, gangliosidi, cerebrosidi, sfingomieline, etc.) vengono accumulate specie a livello delle cellule nervose, disturbando gravemente la funzione e la morfologia delle cellule (v. anche: LISOSOMALI MALATTIE).

1. Gangliosidosi.

a) *Gangliosidosi generalizzata o malattia di Landau*; malattia rara, dovuta alla carenza di una β -galattosidasi.

b) *Malattia di Tay Sachs o idiozia amaurotica* dovuta a carenza dell'enzima esosoaminidasi A per cui si ha un accumulo a livello del tessuto nervoso di ganglioside GM₂. Malattia recessiva, prevale nei ceppi ebrei dell'Europa centrale. Compare verso i 6 mesi con arresto e regressione dello sviluppo corporeo e psichico, amaurosi (da degenerazione retinica, con caratteristica macchia rosso-ciliegia al posto della *macula lutea*); segni piramidali, opistotono, megacefalia. Normali i reperti anatomoclinici e biochimici a carico degli altri apparati. Il quadro enzimatico plasmatico è alterato ma non in modo specifico. La durata massima del decorso è di 3 anni. La presenza in circolo di linfociti vacuolizzati può essere utile anche per la ricerca di portatori sani (eterozigoti). Sono state descritte anche forme tardive, giovanili e dell'adulto, nelle quali il decorso è tanto più lungo quanto meno precoce è la comparsa (v. GANGLIOSIDOSI).

2. *Malattia di Fabry o angiokeratoma corporis diffusum*. - È una ceramide-triososidosi, recessiva e legata al sesso; compare solo nei maschi, con inizio nella 2ª infanzia. L'accumulo diffuso di glicolipidi (triosilceramide) nelle guaine perineurali, nelle pareti vascolari, nelle cellule nervose e nei glomeruli renali provoca parestesie, accidenti vascolari cerebrali, disturbi cardiaci e renali; in più opacità corneali, eruzioni maculopapulose all'addome e alle cosce, edemi malleolari, dolori articolari (v. FABRY, MALATTIA DI).

3. *Leucodistrofia metacromatica (sulfatidosi, malattia di Scholz)*. - Dovuta alla carenza dell'enzima arilsulfatasi A,

con accumulo di sulfatidi a livello del tessuto nervoso. Questo materiale presenta il fenomeno della metacromasia (il blu di toluidina colora in rosa il materiale lipideo contenuto nelle cellule oligodendrogliali). La malattia si manifesta in genere a 1-2 anni con paraplegia flaccida, poi spastica, arresto e regressione mentale, atassia, nistagmo, atrofia ottica; in ultimo (3-4 anni) amaurosi, sindrome da decerebrazione, stato demenziale (v. LEUCODISTROFIE, *leucodistrofia metacromatica*).

4. *Malattia di Gaucher*. - Malattia relativamente comune (ne sono stati descritti oltre 1000 casi), è dovuta alla carenza dell'enzima glicocerebrosidasi, ed è caratterizzata dall'accumulo di cerebrosidi a livello del tessuto nervoso. Si presenta clinicamente con una forma acuta, infantile, una forma giovanile e una forma dell'adulto. Mentre nell'adulto decorre cronicamente, in un quarto dei casi infantili si manifesta con interessamento neurologico e morte in pochi mesi, preceduta da spasticità, strabismo, segni bulbari, laringospasmo, quadro di rigidità da decerebrazione. Il decorso è più lungo nelle forme giovanili (v. GAUCHER, MALATTIA DI).

5. *Malattia di Krabbe*. - Rara malattia dovuta a carenze di galattocerebroside- β -galattosidasi con accumulo di galattocerebrosidi nel tessuto nervoso. Ha inizio precoce (entro il 1º anno) e decorso rapido (1-2 anni). Si distingue istologicamente per la presenza nei focolai di demielinizzazione di particolari cellule globoidi ed epitelioidi, di dubbia interpretazione. Può comparire anche in età giovanile (*malattia di Greenfield*) o nell'adulto (*malattia di Ferraro-Jervis*) (v. KRABBE, MALATTIA DI).

6. *Malattia di Niemann-Pick*. - È una rara tesaurismosi lipidica dovuta alla carenza dell'enzima sfingomielinasi, che provoca un accumulo di sfingomielina nel reticoloendotelio del fegato, milza, midollo osseo, linfonodi, nonché nei surreni, polmone, etc., con aumento nel plasma della sfingomielina, del colesterolo e dei fosfatidi totali. Nella forma cronica dell'adulto viene risparmiato il S.N.C., che viene invece gravemente compromesso in quella acuta del bambino, con sintomi analoghi a quelli della malattia di Tay-Sachs, ma con in più epato- e splenomegalia (v. NIEMANN-PICK, MALATTIA DI).

7. *Malattia di Refsum o ereditaria atassica polineuritiforme*. - Malattia recessiva, dipende dall'accumulo nel tessuto adiposo di un acido grasso esogeno, l'*ac. fitanico*. Si manifesta tardivamente con sintomi di polinevrite, retinite pigmentosa, ittiosi cutanea, interessamento cardiaco. Può essere curata con dieta priva di verdure, burro, carni bovine (v. EREDOATASSIE; REFSUM, MALATTIA DI).

Altri disturbi congeniti del metabolismo

1. *Mucopolisaccaridosi*. - Sono malattie dovute all'accumulo di mucopolisaccaridi in diversi tessuti del corpo, con vari gradi di interessamento del sistema nervoso, alcune delle quali considerate in passato sotto il termine gargoilismo (v. MUCOPOLISACCARIDOSI).

2. *Morbo di Wilson o degenerazione epatolenticolare*. - È una rara malattia familiare, recessiva, dovuta alla carenza di ceruloplasmina (v.), una proteina vettore del rame, carenza che provoca nei tessuti un accumulo di rame che si estrinseca anatomicopatologicamente con una cirrosi epatica e con una degenerazione bilaterale del corpo striato e deposizione pericorneale di granuli scuri verdastri (anello di Kayser-Fleischer); clinicamente, da ittero epatocellulare che compare nella prima infanzia, seguito dopo qualche anno dai sintomi nervosi (rigidità progressiva con ipercinesie e decadimento mentale) (v. EPATOLENTICOLARE DEGENERAZIONE).

3. *Cretinismo familiare congenito*. - Come il morbo di Wilson, si differenzia notevolmente dalle enzimopatie precedentemente considerate. Il meccanismo di questi ipotiroidismi ereditari è vario, potendo dipendere sia da assenza di deiodogenasi, con mancata rimozione dello iodio dalla mono- e diiodotirosina, e mancata sintesi della triiodotironina; sia dall'impossibilità di sintesi della tironina a partire dalle tirosine; sia infine da difettosa captazione dello iodio nella cellula tiroidea (v. GOZZI; IPERTIROIDISMI E IPOTIROIDISMI).

4. *Xeroderma pigmentoso, idiozia xerodermica*. - Malattia recessiva con aminoaciduria; peraltro non è ancora dimostrato se quest'ultima sia costante, o soltanto facoltativa. Cute arida e secca, ipercheratosi e iperpigmentazione, fotosensibilità cutanea, telangiectasie a chiazze; alterazioni palpebrali e schele-

triche, ulcerazioni corneali. Sintomi neurologici: atassia, spasticità, convulsioni, ritardo o regressione mentale (v. XERODERMA PIGMENTOSUM).

Leucodistrofie dismetaboliche

Dal gruppo delle malattie demielinizzanti cerebrali (sclerosi diffusa, morbo di Schilder) si sono andate enucleando un gruppo di leucodistrofie ereditarie, su evidente base dismetabolica ed enzimopatica a carico esclusivamente del tessuto nervoso (neuroni e, fra le cellule gliali, particolarmente gli oligodendrociti, direttamente interessati nel metabolismo della mielina). Questo sottogruppo comprende, oltre alla leucodistrofia metacromatica e alla malattia di Krabbe, già considerate fra le malattie del metabolismo lipidico, tutte le forme trattate in dettaglio nella voce LEUCODISTROFIE (*leucodistrofie ortocromatiche*), cui si rimanda.

Malattie ereditarie a tipo abiotrofico-degenerativo

Il termine abiotrofia è una comoda tautologia usata finora per mascherare la nostra ignoranza nell'indicare una congenita tendenza alla degenerazione di punti e sistemi elettivi di cellule e/o fibre nervose, una sorta di invecchiamento e consumo precoce. È probabile, in base a recenti ricerche, che possa trattarsi di difficoltà nello scambio tra nucleo e citoplasma dei neuroni e delle cellule gliali degli RNA messaggeri = *transfer*, con perdita degli RNA protoplasmatici e ribosomali, corrispondenti alla sostanza di Nissl delle cellule nervose. Tali meccanismi, attualmente solo a livello di ipotesi, potrebbero chiarire la patogenesi dei fenomeni abiotrofici.

Elenchiamo le principali malattie di questo gruppo:

- corea cronica ereditaria di Huntington*;
- disbasia lordotica progressiva* (spasmo di torsione congenito);
- rigidità pallidale progressiva* (malattia di Hallervorden-Spatz);
- ptosi palpebrale congenita*;
- oftalmoplegia esterna ereditaria*;
- tremore essenziale familiare*;
- eredoatassia spinale, infantile, tipo Friedreich*;
- eredoatassia cerebellare, giovanile, tipo Marie*.

Malattie ereditarie di natura tumorale

- Angiomatosi del volto e del cervello* (malattia di Sturge-Weber-Krabbe), con calcificazione dei vasi cerebrali ed epilessia);
- glioma* (in realtà retinoblastoma o neuroblastoma) della retina;
- angioreticoloma cistico del cervelletto* (morbo di Lindau);
- neurofibromatosi diffusa periferica e/o centrale di von Recklinghausen*;
- sclerosi tuberosa di Bourneville* (spesso con malformazioni e tumori congeniti in altre parti del corpo).

Malattie ereditarie di tipo malformativo

Sono in massima parte dovute a mancata o alterata chiusura di segmenti più o meno estesi della *doccia neurale* (ectoderma) e dei suoi involucri mesodermici e mesenchimali, o soltanto di questi ultimi.

La doccia neurale si chiude, per formare il *tubo neurale*, a partire da quello che diventerà poi il midollo cervicale; il quale sarà così sede di malformazioni specifiche di tale segmento: *idromielia*, *siringomielia*, *siringobulbia*. Alla parte posteriore, midollare, del tubo neurale, a segmentazione metamERICA di tipo vertebrale, segue un tratto intermedio che si modella su un tipo differente di segmentazione, rappresentato

dalle tasche branchiali e corrispondente al tronco encefalico e ai luoghi d'origine dei nervi cranici. Dal segmento anteriore del tubo neurale avrà invece origine il cervello, propriamente detto (proencefalo) (v. NERVOSO SISTEMA).

Da tale situazione embriologica nasce il concetto di *disrafismo* (v. DISRAFIE), che anche nella sua accezione più rigorosa e restrittiva comprende una lunga serie di malformazioni, dalle più gravi e incompatibili con la vita autonoma come l'*anencefalia* e l'*amielia*, alle più lievi, come la *rachischisi*. Nelle forme più complete vengono interessati tanto i tegumenti e lo scheletro, quanto gli involucri meningei = la stessa organizzazione nervosa, ma vi sono ampie possibilità di forme incomplete.

Si tenga presente che la placca neurale è già formata nell'embrione di 3-4 mm di lunghezza, a partire cioè dalla 2^a-3^a settimana e che una conformazione quasi definitiva del nevrasso nelle sue varie parti è già in atto alla fine del 2° mese (7^a settimana), allorché si passa dalla fase embrionale a quella fetale nello sviluppo intra-uterino.

Si tratta quindi di non più di 4-5 settimane, durante le quali il prodotto del concepimento, o per anomalie genetiche ereditarie (mutazioni), o per irregolarità cromosomiche (trisomia, dislocazioni, mosaici, etc.), o per *noxae* indirette di origine materna (traumi = conseguenti minacce di aborto; infezioni, intossicazioni, malattie generali come anemie e diabete) può subire alterazioni del processo in virtù del quale il tubo neurale va incontro alle sue trasformazioni in encefalo e midollo spinale, coi relativi annessi (occhio, orecchio, gangli spinali). La precisazione dei tre momenti, genetico, cromosomico e materno non è in pratica sempre accertabile, nonostante che le possibilità diagnostiche siano oggi considerevolmente aumentate. Cause diverse possono produrre gli stessi effetti teratogeni: ad es. un'anomalia cromosomica non rarissima, la trisomia del cromosoma 13, produce gravi alterazioni di sviluppo dello scheletro = delle parti molli della faccia, (sindrome di Patau), praticamente identiche alle comuni cheilognatopalatoschisi di natura ereditaria autosomica recessiva. Ma oggi è ben conosciuta l'azione teratogena di agenti esterni come la talidomide, l'infezione rubeolica, l'energia atomica e i raggi roentgen (v. EMBRIOPATIE = FETOPATIE; TERATOLOGIA).

Segue un elenco ragionato delle principali malformazioni cranio-cerebrali e vertebro-midollari, con l'indicazione del relativo tipo di eredità.

1. *Microcefalia vera*. - Malformazione ereditaria autosomica recessiva, abbastanza frequente: da 0,04 a 0,06 per mille parti (valutazione concorde su materiale svedese e giapponese). Costituisce un quadro anatomoclinico caratteristico = ben conosciuto, compatibile con la vita, senza grossolani deficit neurologici e per contro con grado estremo d'insufficienza mentale. Il tutto in contrasto con la *microcefalia spuria*, nella quale si tratta degli esiti delle più svariate encefalopatie embrionali, fetali o neonatali, quasi sempre con sintomi neurologici evidenti.

2. *Idrocefalia*. - In rari casi pare comprovata l'origine genetica primitiva, mentre molto più spesso la malattia è secondaria ad altre encefalopatie fetali, magari a lor volta ereditarie, come in certe erodopatie dismetaboliche. Particolarmente frequente nella toxoplasmosi (idrocefalia con microcefalia).

3. *Disrafismi*. - Comprendono quadri polimorfi, collegati, come già accennato, a difetti di chiusura della placca neurale (v. DISRAFIE).

a) *Anencefalia* (*acrancia*, *exencefalia*), con varietà di grado, ma sempre incompatibili con la vita. Manca anche il rivestimento tegumentario, osseo = durale del cervello, = questo è ipoplasico (*microcefalia spuria*), fino all'*anencefalia vera* e propria.

b) *Encefalocele* (cranio bifido), in forma di tumore cistico

ENCEFALOPATIE FETALI E INFANTILI

sottocutaneo in regione occipitale o alla glabella; più rare le localizzazioni sincipitale, nasofaringea, sfenorbitale. È talora compatibile con la vita, e passibile di cura chirurgica (plastica ricostruttiva). In forma incompleta costituisce il *meningocele* e l'*idromeningocele*.

c) *Spina bifida* cervicale o lombosacrale. Analoga al precedente, si manifesta in forma di *idro-meningo-mielocoele*, completo o incompleto, con molte combinazioni possibili, da quelle più gravi con *amielia* o *diplo-mielia*, incompatibili con la vita, alla semplice rachischisi, da mancata fusione delle lamine trasverse vertebrali, spesso asintomatica.

d) *Siringomielia*, *siringobulbia-idromielia*, *gliosi cervicale*. - Queste diverse denominazioni rispecchiano quadri anatomo-patologici e interpretazioni patogenetiche di malattie abbastanza frequenti sicuramente riducibili a difetti di conformazione del midollo cervicale, anche se su base non ereditaria e a inizio clinico tardivo, in età matura.

e) *Anomalie della cerniera atloccipitale*. - Comprendono diverse forme, per alcune delle quali è ammessa la trasmissione ereditaria in via recessiva:

disostosi cleidocranica (sindrome di Klippel-Feil): vertebre cervicali in numero ridotto e/o fuse insieme, di solito con rachischisi cervicale, con o senza disturbi nervosi;

platibasia e impressione basilare dello scheletro: dipendono per lo più da fusione del dente dell'epistrofeo con l'osso basioccipitale dell'embrione;

malformazione di Arnold-Chiari: ernia congenita del midollo allungato e della tonsilla cerebellare entro il forame occipitale, per trazione verso il basso durante lo sviluppo embrionale, spesso associata con rachischisi e/o idrocefalo ipertensivo.

f) *Anomalie della cerniera lombosacrale*. - Lombarizzazione della vertebra S₁ e sacralizzazione di L₅; sinostosi sacroiliaca; apofisotrasversomegalia delle vertebre lombari. Spesso clinicamente silenti, possono partecipare alla patogenesi di sindromi lombalgiche e sciatalgiche.

4. *Craniosinostosi*. - Nelle sue varie forme, dipende da un avvenimento postnatale, come la precoce saldatura delle suture craniche, ma sicuramente presente, in potenza, già alla nascita, talora su base ereditaria. La sinostosi precoce di una o più suture, con conseguente deformazione craniofacciale, non si accompagna sempre a riduzione della capacità cranica e a sofferenza cerebrale da ipertensione liquorale (forme compensate e non compensate), mentre la conformazione e la struttura dell'encefalo non risultano, per lo più, compromesse. Le craniosinostosi sono più frequenti nei gemelli, e anche ciò depone per un'origine genetica, per quanto in passato si tendesse a invocare cause meccaniche e ostetriche (gemellarità, oligoidramnios, etc.). La forma completa di craniosinostosi (*ossicefalia* o *turricefalia* o *acrocefalia*) interessa tutte le suture, con prevalenza della lambdoidea e delle temporoparietali, e protrusione del bregma. Le forme parziali si verificano a carico della sutura longitudinale (*scafocefalia*, *dolicofefalia*), della sutura frontale (*trigonocefalia*) o della coronaria (*brachicefalia*); se il disturbo di sviluppo prevale da un lato, si ha asimmetria cranica (*plagiocefalia*), con o senza ripercussione sullo scheletro facciale (v. CRANIOSINOSTOSI).

a) *Acrocefalo-sindattilia* (sindrome di Apert): malformazione complessa su base autosomica recessiva, qualche volta dominante; si presenta spesso in forma sporadica. Frequenti disrafie: naso a sella, macroglossia, palato ogivale o palatochisi, ipertelorismo, esoftalmo. La sindattilia interessa spesso anche gli arti inferiori.

b) *Disostosi craniofacciale* (sindrome di Crouzon): ereditaria in forma dominante, o più raramente recessiva. L'acrocefalia si accompagna con bozza frontale sporgente, naso schiacciato e incurvato (da pappagallo), ipertelorismo, strabismo, esoftalmo, ipoplasia del mascellare superiore con impianto irregolare dei denti e prognatismo inferiore, segni clinici e radiografici di ipertensione intracranica, fino all'amaurosi da atrofia dei nervi ottici (v. CROUZON, SINDROME DI).

5. *Malformazioni e anomalie funzionali ereditarie degli apparati sensoriali*:

microftalmo, *aniridia*, *coloboma* e *cataratta congeniti*;

atrofia congenita del nervo ottico (di Leber);

ptosi palpebrale congenita;

oftalmoplegia congenita (da paralisi e aplasie neuromuscolari varie);

nistagmo congenito;

sordomutismo congenito; dipende però spesso anche da encefalopatia materno-fetale (v. sotto).

Altre gametopatie

Si considerano qui alcune sindromi che possono essere di natura ereditaria, ma che più spesso sono dovute ad alterazioni cromosomiche non ereditarie.

La *sindrome di Down* (mongolismo-idiozia mongoloide) rimase un enigma etiologico fino al 1959, quando Lejeune e coll. dimostrarono che si tratta di regola di un'anomalia cromosomica, la trisomia del cromosoma 21.

Più raramente può trattarsi invece di dislocazione del cromosoma 21 su quello 15 dell'ovoblasto. In tal caso il genotipo avrà 46 cromosomi, come di norma, invece dei 47 della maggior parte dei mongoloidi, e sarà anche possibile la trasmissione ereditaria. Inoltre la trisomia può derivare anche da anomalia delle prime mitosi dell'uovo fecondato, per mancata disgiunzione del cromosoma 21; anche qui si avrà uno zigote con 45 cromosomi (letale) e uno con 46, che darà luogo a mongolismo trasmissibile nella discendenza (v. DOWN, SINDROME DI).

Una forma di *microcefalia* può essere sintomatica di diverse anomalie della meiosi, come la trisomia 13-15 o 18.

La *sindrome del «cri du chat»* dipende da delezione del braccio breve del cromosoma 5; si osserva, quasi in tutti i casi, ritardo mentale grave, associato a microcefalia.

ENCEFALOPATIE FETALI E INFANTILI NON EREDITARIE

Comprendono forme morbose di patologia prenatale, perinatale e postnatale, per quanto in concreto una netta distinzione basata sul criterio cronologico della *noxa* responsabile della malattia risulti spesso difficile.

Come abbiamo già visto a proposito della patologia malformativa, molto importante è il periodo fra la 3^a e la 19^a settimana dello sviluppo, durante il quale, mentre da un lato si stabilisce la circolazione placentare, dall'altro l'embrione si va differenziando nei vari tessuti, organi e apparati. In questo periodo l'embrione reagisce alle *noxae* di origine materna (traumi, infezioni, intossicazioni esogene ed endogene) o con l'arresto totale dello sviluppo, il che comporta la morte del prodotto del concepimento e la sua espulsione per le vie naturali (*aborto*); oppure con turbamento della differenziazione e/o sviluppo delle singole parti, in modo tanto più grave quanto più giovane è l'embrione.

Ne risultano *embriopatie*, il cui esito obbligato sono o l'aborto o le *malformazioni*. Queste interessano cervello e cuore a partire dalla 3^a settimana, occhi dalla 3^a in avanti, gonadi e scheletro facciale dalla 4^a-5^a, e via seguendo. I momenti di maggior vulnerabilità per i singoli organi (*localizzazione cronogena*) sono in rapporto coi periodi di inizio e di maggior intensità e rapidità della differenziazione morfologica.

Verso la fine del periodo organogenetico, e cioè dopo la 19^a settimana, le malformazioni da causa esterna si vanno facendo sempre più rare, e le *embriopatie* si trasformano in *fetopatie*, con modalità reattive e difensive, tessutali e funzionali, prima analoghe, poi sempre più simili a quelle dell'organismo maturo. Verso la 15^a-16^a settimana, in seguito ad adeguate stimolazioni antigeniche, compaiono nell'embrione le prime immunoglobuline (anticorpi), e a partire da questo momento si rendono pure possibili

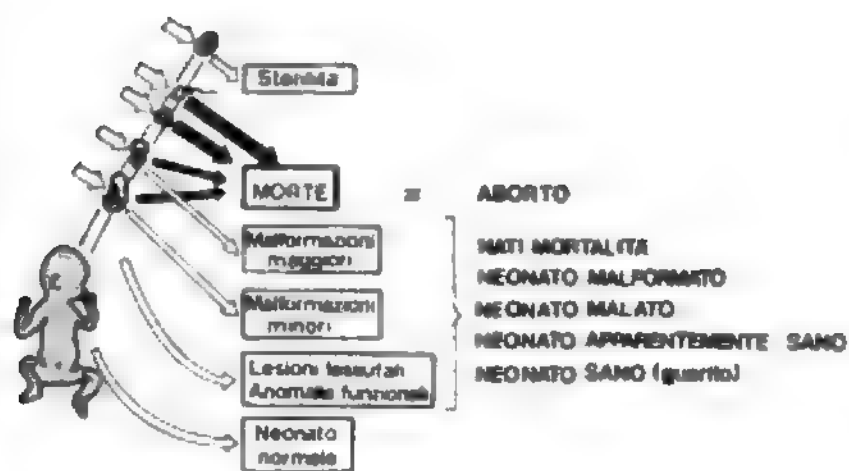


Fig. 2. Azione delle varie noxae sul prodotto del concepimento nei diversi periodi della gestazione. (Da Zunin, modificata).

le prime reazioni tissutali di tipo infiammatorio. A partire dalla 19^a-20^a settimana i processi autonomi di difesa e di riparazione si rendono sempre più efficienti, con possibilità di esiti più o meno evidenti e persistenti fino alla nascita ed oltre, ma anche di completa guarigione prima della nascita. Le possibilità al termine della gravidanza sono dunque le seguenti: 1) morte fetale (aborto); 2) neonato con malattia (traumatica, infettiva, etc.) in atto; 3) neonato con reliquati evidenti; 4) neonato apparentemente sano; 5) neonato realmente sano, in quanto non malato e guarito senza reliquati presenti e futuri (fig. 2). Si spiega così come il neonato possa portare con sé disturbi funzionali come sordità, epilessia, oligofrenia, senza aver presentato alla nascita alcun segno diretto della malattia che l'ha colpito durante la vita endouterina. Di qui l'importanza di una accurata diagnosi retrospettiva, anche allo scopo di stabilire il grado di rischio per successive gravidanze.

Encefalopatie conseguenti a embriopatie o fetopatie da infezioni

Nella patologia infettiva prenatale si suole distinguere una fase materna, una placentare e una fetale. La fase placentare ha assunto notevole importanza man mano che la cosiddetta «barriera placentare» è apparsa sempre meno efficace come potere protettivo verso l'ambiente esterno, rappresentato dalla madre. L'infezione del prodotto del concepimento è sempre espressione di una corrispondente «prima infezione materna», sia per via ematogena, batteriemia, sia per via diretta, ascendente (vulva e vagina) o discendente (peritoneo, tube, retto, vescica urinaria). Le modalità di risposta del feto alla noxa infettiva variano molto con l'età, in rapporto con la graduale maturazione dei poteri di difesa anticorpale e tissutale del feto. Questi sono già in via di organizzazione a metà circa della gravidanza, quando è anche maggiore la permeabilità placentare alle immunoglobuline materne, e il feto è così in grado di resistere abbastanza bene agli insulti infettivi, con modalità e intensità crescenti nei mesi successivi. L'età uterina influisce anche in modo specifico sulla permeabilità e aggredibilità da parte dei vari agenti: ad es. il virus rubeolico attacca l'embrione soltanto fino alla fine del 3° mese; il treponema pallido dal 5° mese in avanti. Varia anche il tempo intercorrente fra la diffusione ematica materna dell'agente infettivo e il contagio del prodotto del concepimento, la così detta «incubazione fetale». Per il virus vaioloso tale periodo varia dalle 11 settimane iniziali alle 3-4 degli ultimi mesi

di vita uterina. Ciò può far sì che un'infezione contratta dalla madre in età embrionale si manifesti in età fetale, il prodotto del concepimento ricevendo in questo caso, contemporaneamente, l'agente infettante e gli anticorpi materni.

Tutto ciò fa sì che, mentre le embriopatie infettive sono quasi sempre letali o malformative, le fetopatie possano anche guarire, con o senza postumi. Può accadere, così, come si è detto, che il neonato sia portatore di disturbi funzionali (sordità, oligofrenia o epilessia) senza mostrare dopo la nascita alcun segno diretto della malattia che l'ha colpito durante la vita endouterina. Da ciò, ai fini di una diagnosi retrospettiva, il valore probatorio della constatazione nel neonato di un tasso elevato di immunoglobuline (IgM e specie di IgA), massime se specifiche per una delle più comuni infezioni materno-fetali.

In ordine successivo di frequenza, le infezioni fetali maggiormente capaci di produrre lesioni del S.N.C. sono le seguenti.

a) La *toxoplasmosi* (2-3%), praticamente ubiquitaria, ma spesso asintomatica. Nel feto il rischio d'infezione aumenta con l'età, dal 20% del 1° trimestre di gravidanza al 50% dell'ultimo; ma contemporaneamente la possibilità d'infezioni gravi diminuisce dal 90% nel 1° trimestre al 25% nel 2°, mentre è praticamente nulla nel 3° (v. TOXOPLASMOSE). Oltre alla grave poliviscerite, che spesso provoca la morte del feto, sono qui particolarmente gravi le localizzazioni encefaliche, che si manifestano con una tetralogia caratteristica: *corioretinite* (90%); *calcificazioni globulari del cranio* (60%); *idrocefalo* (50%); *convulsioni* (25%); senza escludere le possibili paresi e paralisi e le ipercinesie (tremori). L'*idrocefalo* è spesso asimmetrico e/o ostruttivo; può esser precoce, potendo allora costituire causa di distocia, o tardivo; e può accompagnarsi con microcefalia o porencefalia.

b) La *rosolia* (v.) è molto diffusa e assai studiata dopo che, per opera di Grey (1944) e di Swann (1944), se n'è riconosciuto il potere teratogeno. La frequenza (dallo 0,7 al 7% delle gravidanze) viene limitata dal fatto che i 4/5 delle donne in età feconda risultano immunizzate; inoltre la possibilità di contagio del prodotto del concepimento è limitata al 1° trimestre di gravidanza. Se la gestante contrae la malattia entro i primi 3 mesi, si calcola che ciò porti all'aborto in 1/3 dei casi, alla embriopatia in un altro terzo, mentre nel terzo rimanente il neonato risulterà sano. La sintomatologia è caratterizzata, oltre che da malformazioni cardiovascolari, ipoevolutismo somatico, anemia con epatosplenomegalia, dalla frequentissima *sordità* (65%), difficilmente apprezzabile alla nascita se non con i più moderni accorgimenti della tecnica audiometrica; a carico dell'occhio la lesione più frequente (50%) è la *cataratta congenita*, spesso bilaterale; seguono il microftalmo, la *retinite* (40%), il glaucoma (20%). *Oligofrenia* di vario grado si ha in quasi metà dei casi, a comparsa tardiva ma talora segnalata fin dalle prime settimane e dai sintomi concomitanti, o dalle frequenti alterazioni elettroencefalografiche e/o liquorali. Mentre non esiste una terapia efficace, si rende necessaria la profilassi in periodo pregestazionale, mediante vaccinazione con virus attenuato di tutte le giovani donne riconosciute non immuni, che, come abbiamo visto, ammontano a ca. 1/5 delle donne in età feconda.

c) La *sifilide congenita* segue in ordine di frequenza, per quanto in brusca diminuzione dopo la diffusione delle moderne cure. Non presenta attualmente un grande interesse neurologico, se non per la *coriomeningite asintomatica*, che accompagna spesso le fasi attive dell'infezione, e denunciata dall'intensa pleiocitosi linfocitaria del liquor (fino a 200 elementi per mm³). V. anche: SIFILIDE.

d) *Herpesvirus hominis* del tipo I e II, in caso di erpete genitale e vulvovaginite della gestante, può produrre, con un'incidenza da 0,3 a 3%, una fetopatia generalizzata (poliviscerite) o esantematica o localizzata; quest'ultima in forma di meningoencefalite con o senza cheratocongiuntivite e/o corioretinite. Può essere indicato il taglio cesareo a scopo profilattico per il feto.

e) Il *cytomegalovirus* (0,6%) può essere causa di microcefalia da embriopatia, o di fetopatia che si manifesta con una

ENCEFALOPATIE FETALI E INFANTILI

poliviscerite o con un'encefalite che si presenta alla nascita, o più tardi, con postumi neuropsichici (microcefalia [40%], calcificazioni endocraniche periventricolari « ad occhiale » [15%], corioretinite [15%], alterazioni liquorali di tipo infiammatorio, paralisi spastiche [35%]). Non esiste finora la possibilità di un'efficace prevenzione. V. CITOMEGALICA MALATTIA.

f) L'infezione poliomielitica della madre può provocare una fetopatia paralitica presente alla nascita, con paralisi flaccide e atrofiche più o meno circoscritte. Dopo il 3° mese di gravidanza è possibile praticare alla gestante la vaccino-terapia con virus ucciso (tipo Salk).

g) Altre infezioni materne, come quelle da *Listeria monocytogenes*, da *Vibrio fetus*, o da epatite virale nella fase acuta, possono produrre nel feto complicazioni meningitiche pure o meningoencefalitiche.

Encefalopatie per embriopatie e fetopatie da intossicazioni

Le tossicopatie fetali da avvelenamento materno (sia esso accidentale, professionale, terapeutico, intenzionale o voluttuario) possono produrre o un'embriopatia malformativa (tipico l'esempio della talidomide, che però non interessa direttamente il sistema nervoso; ma anche gli ormoni steroidei, androgeni e progestinici, come pure gli antiblastici antifolici, le aminopterine, il metotrexate agiscono in modo analogo), o danni da azione diretta sul feto (cfr. la microgiriadi da CO, dimostrata da Hallervorden). Il feto può anche non essere direttamente interessato, ma risentire delle alterazioni placentari o delle lesioni e disfunzioni indotte dal farmaco nell'organismo materno.

Un posto particolare spetta al tabacco, essendo stato provato che le madri fumatrici producono nati a termine, ma di peso e statura inferiori alla norma, e con soglia di morbidità generica e di mortalità assai minore; non pare invece particolarmente coinvolto il sistema nervoso. Pure da segnalare la *sindrome da astinenza del neonato*, che si verifica dopo la nascita quando la madre abbia continuato fino all'ultimo a drogarsi con oppiacei.

Trascorso il periodo embriogenetico e teratologico, l'organismo fetale risente delle intossicazioni materne in modo analogo a quello maturo, proporzionalmente col grado di sviluppo, tenendo conto anche della fisiologica ipersensibilità del neonato a determinati farmaci, come gli oppiacei.

Riguardo ai danni encefalici, segnaliamo qui sotto, successivamente, le azioni tossiche più o meno elettive sul sistema nervoso, e quelle imputabili a neuro- e psicofarmaci:

a) *ritardo mentale*: vien causato dall'uso dopo la 12ª settimana di gravidanza di KI o di antitiroidei di sintesi, oppure di isoniazide in dosi elevate (per deficit di piridossina);

b) *depressione dei centri bulbari cardiorespiratori*: la producono gli analgesici oppiacei e di sintesi, nonché i sedativi e gli ipnotici di ogni tipo;

c) *sordità neonatale*: può derivare da streptomina somministrata alla madre in dosi terapeutiche.

d) *turbe della coagulazione del sangue*, e conseguente pericolo di vasculopatia cerebrale: derivano dall'uso di parecchi neuro- e psicoplegici, per azione sia sul sistema megacariociti-piastrine (meperidina, prometazina, apronal [Sedormid®], ac. acetilsalicilico), sia sulle altre fasi del processo (salicilici, barbiturici, tiazidi, idantoina);

e) *microsomia neonatale*: è stata rilevata dopo uso o abuso di tranquillanti e stupefacenti in gravidanza;

f) *ipotermia postneonatale* da neuropsicoplegici;

g) *iperbilirubinemia e anemia emolitica neonatale*, con pericolo di encefalopatia, può derivare, in soggetti geneticamente carenti dell'enzima glicoso-6-fosfatodeidrogenasi, per effetto di numerosi farmaci (antimala-

rici, sulfamidici, nitrofuranici, CAF, Vit. K in eccesso) nonché di antipiretici e antireumatici, come salicilici, aminofenazone, fenacetina, etc. Gli stessi soggetti sono anche ipersensibili all'alimentazione con *Vicia faba* (*favismo* [v.]).

Encefalopatie per embriopatie o fetopatie da radiazioni ionizzanti

L'embriopatia da radiazioni ionizzanti (raggi X, radium, cobaltoterapia, radiazioni da esplosioni atomiche e nucleari) si manifesta nelle prime 14 settimane di gestazione, con intensità massima fra la 4ª e la 12ª settimana. Risultano qui particolarmente colpiti l'encefalo (microcefalia, anencefalia, atrofia cerebellare) e gli occhi (microftalmo, cataratta, coloboma, corioretinite); più raramente l'apparato acustico (sordità, microtia, nistagmo), mentre ancora più rare sono le malformazioni cardiovascolari e urogenitali.

La frequenza della microcefalia in gravide che abbiano subito irradiazioni pelviche anche con dosi soltanto diagnostiche, già dimostrata a partire dal 1927 da Zappert, Goldstein, Murphy (1929), Glass (1944), fu clamorosamente confermata da Plimmer nella popolazione giapponese di Hiroshima: su 11 gravide fra il 2° e il 4° mese colpite a meno di 1200 m dallo scoppio, ben 7 (63%) partorirono figli microcefalici. Nella casistica di Murphy, 16 microcefali su 76 gravide irradiate alla pelvi a scopo diagnostico o terapeutico (19%). È ancora incerta l'azione nelle primissime settimane e dopo la 14ª; ma occorre comunque tener presente anche la possibilità che le irradiazioni producano nel prodotto del concepimento sia mutazioni nel genoma delle cellule germinali, trasmissibili nella discendenza, sia modificazioni cromosomiche nelle cellule somatiche, capaci di dimostrarsi carcinogenetiche dopo una latenza più o meno lunga.

Le implicazioni di quanto sopra sono ovvie, e impongono la massima prudenza nell'uso in gravidanza di radiazioni di ogni genere, specie se mirate alla regione pelvica. Queste ultime si dovranno anzi escludere senz'altro, se non in caso di estrema necessità e dopo attento esame della situazione.

Encefalopatia da malattia emolitica del neonato

Nel feto a termine e nel neonato la permeabilità della barriera ematoencefalica (fra corrente sanguigna e tessuto nervoso: neuroni e glia) è molto elevata, con particolare riguardo alla bilirubina. Se questa è in concentrazione superiore alla norma, tende a fissarsi sui neuroni dei nuclei grigi sottocorticali (ittero nucleare): corpo striato, talamo e ipotalamo, *locus niger*, corno d'Ammon, *lamina quadrigemina* e la maggior parte del sistema cerebellare, comprese le olive bulbari. Questa situazione abnorme dura per 15-17 giorni dopo la nascita, perché in seguito la permeabilità della barriera per la bilirubina raggiunge i valori propri dell'adulto. Ma tale lasso di tempo è più che sufficiente perché nel frattempo si stabilisca un'encefalopatia bilirubinemica. Fattori coadiuvanti, che aggravano le alterazioni metaboliche e le conseguenti lesioni neuronali, sono l'ipossia fetale, il trauma del parto, le emorragie e le infezioni del neonato.

L'encefalopatia bilirubinemica è espressione della *malattia emolitica del neonato*, che a sua volta riconosce diverse cause:

a) *cause immunologiche* o per autoimmunizzazione materna (rarissima) o per anticorpi trasmessi dalla madre al feto, appartenenti al sistema Rh o ABO;

b) *anomalie enzimatiche delle emazie*, da carenza di vari enzimi, fra i quali particolarmente importante la

glicosio-6-fosfato-deidrogenasi. Questo enzima, interferendo col ricambio glicidico delle emazie, determina una *ipersensibilità congenita* a molti prodotti biologici e farmacologici, fra cui le proteine della *Vicia faba* (*favismo*: paraplegia), la Vit. K e molti farmaci antinevralgici, sulfamidici, furadantina, CAF, etc.

c) *anomalie molecolari ereditarie dell'emoglobina*: drepanocitosi, sferocitosi, causa di anemia emolitica congenita ■ conseguente iperbilirubinemia.

Fra le varie malattie emolitiche del neonato di gran lunga la più frequente ■ la meglio conosciuta è quella da *isoimmunizzazione materno-fetale all'antigene Rh*.

Molto più raramente l'incompatibilità materno-fetale riguarda non il sistema rhesus (Rh), ma quello ABO o, ancor più raramente, quello di altri gruppi sanguigni.

L'ittero nucleare compare di solito 4-6 giorni dopo la nascita; è ingravescente ■ si accompagna presto con modica epatosplenomegalia e coi primi disturbi neurologici: opistotono, crisi in estensione degli arti, ipotonia muscolare, convulsioni generalizzate, disturbi del respiro e della suzione; nei casi non trattati subito con l'exsanguinotrasfusione la mortalità alla fine del 1° mese supera la metà dei casi. Nei rimanenti il quadro neurologico può regredire, ma torna a manifestarsi dal 4° al 6° mese, con gli stessi sintomi, più coreoatetosi, oftalmoplegia, segni piramidali e cerebellari, oligofrenia, talora coi quadri anatomoclinici dello *status marmoratus* o dello stato dismielinico di C. e O. Vogt (v. EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO).

Encefalopatie da trauma da parto

Per quanto l'incidenza del trauma da parto sia molto diminuita, è ancora discussa la sua importanza per le encefalopatie neonatali, specie per quanto riguarda la patogenesi e le lesioni tardive. Alcuni pochi dati statistici sono comunque significativi. Si sa che dei nati-morti e dei neonati morti nei primi giorni almeno 1/3 presenta segni anatomici di emorragia cerebrale, e la percentuale sale a 80-90 nelle presentazioni podaliche e negli immaturi, dei quali è nota la grande fragilità capillare e venosa. Nel 10% di tutti i neonati il liquor presenta tracce più o meno evidenti di sangue, e il 3% anche segni di interessamento neurologico.

Inoltre l'ipocoagulabilità del sangue del neonato lo espone a lesioni emorragiche, sia che si tratti di ipotrombinemia (da immaturità funzionale del fegato o da ipovitaminosi K), o di deficit del fattore VII (*convertina*). Anche il grado e l'estensione di un'eventuale, e tutt'altro che rara, ipossiemia, hanno la loro importanza, non meno che l'aver sofferto di una o più fra tutte le malattie embrionali e fetali fin qui considerate. Le cause immediate e inerenti al parto e alla sua dinamica sono in complesso in diminuzione, grazie anche all'estensione e ai progressi tecnici della pratica del taglio cesareo. Sono comunque da ricordare, oltre alla prematuranza, il parto prolungato, massime nelle primipare, o precipitoso (più nelle pluri-pare), i difetti pelvici, le presentazioni anomale, specialmente la podalica, gli interventi ostetrici, specie il forcipe alto e il rinvigimento manuale.

Le lesioni corrispondenti interessano in minor grado i tegumenti e il rivestimento osseo del nevrasso: tumore da parto, cefaloematoma esterno, fratture e infossamenti delle ossa craniche, lesioni da stiramento o strappamento di nervi cranici e spinali (facciale, radiale, frenico; plesso brachiale ■ lombosacrale), traumi vertebro-midollari con o senza fratture. Ma importanza molto maggiore, statistica e clinica, sia per le lesioni immediate, sia per i postumi a distanza, spetta alle *alterazioni vascolari e*

alle conseguenti emorragie, cerebrali e meningee. Le più frequenti e gravi sono le *emorragie subdurali*, che si rinven-gono nel 50% dei casi mortali, spesso con lacerazione del tentorio e/o dei seni venosi; si osservano più spesso nei primogeniti, nei macrosomici e macrocefalici, nelle presentazioni podaliche. Le emorragie epidurali (*cefalo-ematoma interno*) sono pure gravi ma molto meno frequenti. Per contro, frequentissime, meno gravi e spesso asintomatiche, sono le *emorragie subaracnoidee* del neonato, specie nei prematuri (anche se non distocici né iposici), nei parti prolungati, nelle presentazioni podaliche. Sono presenti nel 25% dei casi mortali, ma anche, come abbiamo visto, nel 10-12% di tutti i neonati, compresi quelli normali.

Anche più importanti, per la patologia encefalica natale e postnatale, sono le *emorragie intraparenchimali* da trauma da parto. Si distinguono in diffuse e circoscritte, più o meno massive, profonde, subependimali, intraventricolari. Come nell'adulto, queste ultime sono le più gravi, quasi sempre mortali. Si tratta poi spesso, com'è ovvio, di lesioni miste, cerebrali e meningee, con una vastissima gamma di quadri anatomoclinici, sui quali non è qui luogo di diffondersi. Basti accennare che anche in questo campo, come in quello analogo dell'adulto, l'importanza patogenetica delle lesioni vascolari grossolane, sfocianti brutalmente nell'episodio emorragico, va cedendo gradualmente il passo ai fattori funzionali (ipossia) e a quelli extracranici (stenosi e occlusione delle arterie encefaliche a livello del segmento cervicale [v. sotto]).

Encefalopatie da ipossia cerebrale

Il mancato od ostacolato afflusso ai tessuti di sangue arterioso ovviamente riduce la disponibilità tessutale dell'ossigeno, e ne consegue rapida sofferenza fino alla morte locale (necrosi). Anche all'infuori del parto e delle sue complicazioni, l'ipossia cerebrale costituisce il principale meccanismo di azione di molte o quasi tutte le condizioni patologiche per l'embrione ■ per il feto, inerenti a disfunzioni e malattie proprie della gravidanza, dalle minacce di aborto alla placenta previa o precocemente distaccata al polidramnios; dalla prematuranza o postmaturanza alle gestosi varie, alle distocie vere e proprie; dall'ipossia da gemellarità all'attorcigliamento del cordone ombelicale intorno al collo del nascituro.

L'ipossia può essere di diversa origine: *materna*, per diabete, anemie gravi, ipertiroidismo, cardiopatie scompen-sate, tbc polmonare, bronchiectasie; *placentare* (lue; eritroblastosi fetale; placenta piccola, o centrale, o distaccata; lunghezza o brevità del cordone ombelicale; infarti placentari da malattie materne o da postmaturanza); ■ *neonatale*, da mancata espansione respiratoria dei polmoni all'atto della nascita, per danno funzionale del centro respiratorio bulbare (parto in anestesia; emorragia intracranica del feto) o per condizioni polmonari, come malformazioni delle vie respiratorie, infezioni fetali, ossigenoterapia incongrua, aspirazione di liquido amniotico.

Il neonato, specialmente se immaturo, resiste a lungo ad apnee prolungate, ampiamente letali in età più avanzata: fino a un quarto d'ora e oltre. Ma anche in caso di sopravvivenza le lesioni cerebrali si stabiliscono, con gravità proporzionale alla durata dell'ipossia. È poi diverso che questa dipenda da causa nervosa, come nel trauma da parto, o da cause extranervose, che introducono nuovi criteri di valutazione patogenetica e prognostica.

Conseguenze immediate dell'ipossia, specie se con concomitante ipercapnia (accumulo di CO₂ e di ac. lattico, congestione venosa, calo del pH tessutale; in questo caso si ha cianosi e si parla di *asfissia*) sono l'edema e la tra-

sudazione ematica, in forma di *petecchie emorragiche diffuse*, che possono anche dare origine ad emorragie intraparenchimali, meninge, subependimali, periventricolari. Gli esiti dell'ipossia tessutale possono essere di tipo degenerativo (demyelinizzazione), cicatriziale, atrofico, cistico, con esito in atrofia corticale diffusa-nodulare o granulare, o in sclerosi laminare della corteccia, con reazione gliale più o meno estesa e/o compatta. La distribuzione e il tipo di queste lesioni possono essere quanto mai diversi e le lesioni variamente localizzate e diffuse.

Clinicamente, nell'ipossia cerebrale del neonato si distinguono esiti immediati e a distanza. L'irrequietezza o, al contrario, il sopore del neonato, le irregolarità respiratorie con crisi di cianosi, i disturbi del succhiamento e della deglutizione, l'instabilità della termoregolazione e della circolazione cutanea, la facilità alle convulsioni e alle infezioni, tali fatti stanno tutti a denotare, per la durata di almeno 4-6 settimane, la sofferenza cerebrale e generale dovuta all'ipossia durante la nascita. I postumi a distanza consistono essenzialmente in manifestazioni più o meno larvate di paralisi cerebrale infantile, con ritardo psicomotorio, deficit psichico, epilessia. L'ipossia di vario grado alla nascita si trova in oltre i 2/3 dei casi di paralisi cerebrale infantile (Bollea); altri AA. (Schreiber) trovarono che la nascita in stato di ipossia, o asfissia fetale, senza altri segni di lesione neurologica, comporta un livello di quoziente intellettuale inferiore di 10-12 punti a quello di soggetti controllo non ipossici.

Encefalopatie da cause postnatali. Paralisi cerebrale infantile

Nelle prime settimane di vita autonoma l'encefalo non cessa di essere aggredibile da *noxae* varie, sia sopraggiunte dopo la nascita, sia già in atto, o in potenza, al momento del distacco dalla madre. Una netta distinzione fra cerebropatie prenatali, perinatali e postnatali, concettualmente assai evidente, nei singoli casi concreti, come già si è detto, è spesso difficile e deludente. Ciò spiega come ancora 20 anni fa, a proposito di etiologia della *paralisi cerebrale infantile* (p. c. i.), si contrapponevano vedute antitetiche, come quella di Carothers, che vi ammetteva soltanto le cause prenatali e perinatali, e di Benda, che per contro vi escludeva tutte le forme congenite, riservando la denominazione alle sole forme natali e postnatali, includendovi poi tutta la patologia cerebrale di questa età, come i tumori e gli ascessi, nonché le malattie degenerative a carattere progressivo e ad esito letale.

Evidentemente la questione era posta male, anche perché sono molto diversi i punti di vista del pediatra e del neuropatologo. Al primo interessa la situazione in atto del neonato o lattante con segni di danno cerebrale per una delle molte cause fin qui considerate; al secondo quella di un adulto più o meno giovane affetto fin dall'infanzia da una cerebropatia stabilizzata, o anche evolutiva. Sappiamo del resto che parecchie malattie ereditarie, e quindi necessariamente congenite, anche se latenti alla nascita, si manifestano soltanto in età avanzata, come è tipicamente nella corea di Huntington. D'altra parte il neonato conserva per un certo tempo alcuni atteggiamenti propri del feto, come nel caso della barriera ematoencefalica (encefalopatia bilirubinica), della funzionalità epatica, della coagulazione del sangue, del metabolismo degli aminoacidi e dei glicidi, dell'assetto immunitario, etc.

Per tutti questi motivi si deve ritenere che la nascita non possa costituire un termine *quo* troppo rigido e invalicabile. L'ittero nucleare, specie se da isoimmunizzazione materna, è un esempio tipico di malattia «preparata» in periodo prenatale ed esplosa in fase postnatale.

Pare quindi tuttora valido il concetto del vecchio pediatra Feer (1929), secondo il quale il termine «*paralisi cerebrale infantile*» deve indicare gli esiti delle più svariate lesioni non progressive che colpiscono il cervello già prima della nascita, durante la nascita e nelle prime settimane o mesi di vita autonoma. Nella valutazione clinica dei singoli casi rimarranno poi da accertare, quando ciò risulti possibile, la natura, l'intensità, la localizzazione e il tempo di azione della *noxa*, inteso quest'ultimo sia come durata, sia come epoca di comparsa, secondo il principio della localizzazione cronogena.

In passato soverchia importanza, nella genesi delle p. c. i., si era attribuita alle encefaliti infantili. Oggi si sa che da un lato la sindrome «febbre + convulsioni», con o senza altri sintomi cerebrali e seguita da epilessia, appartiene in proprio a quest'ultima, invece di essere espressione di encefalite, come si credeva una volta. Sappiamo anche, d'altra parte, che le polioencefaliti sono estremamente rare, massime nell'infanzia (a parte l'*encephalitis japonica*, che non interessa i nostri paesi); che le leucoencefaliti, dominate dalla demielinizzazione, non sono in realtà vere encefaliti, anche se di comparsa parainfettiva (teoria allergica e autoimmune oggi prevalente); che la demielinizzazione può comparire quale tipo di lesione prevalente anche in malattie vascolari e dismetaboliche. Tutte queste considerazioni riducono notevolmente la causale encefalitica della p. c. i., per quanto il generico fattore infettivo rimanga valutabile intorno al 30-40%, ivi comprese la pertosse, la difterite, le polmoniti, etc. Un altro terzo dipende da lesioni vascolari e ipossiche da parto, un 4-5% da trauma cranico postnatale, il rimanente da encefalopatia bilirubinica e da altre cause più rare e non sempre precisabili.

Il terreno perduto dalla tanto mitizzata «encefalite infantile» è stato guadagnato, negli ultimi decenni, dalle lesioni vascolari, intese in senso più ampio e funzionale, derivante dall'avervi incluso i meccanismi dell'ipossia e dell'asfissia (v. sopra). Queste condizioni di deficitario afflusso di sangue ai tessuti si possono produrre anche in assenza di lesioni vascolari vere e proprie, quali peraltro si possono stabilire in un secondo tempo, per ischemia e necrosi delle pareti vasali, o per processi trombotici, anche partendo da situazioni all'inizio puramente funzionali.

Per terminare, anche in questo campo si assiste oggi alla rivalutazione della patologia vascolare extracranica. Ad es., l'emiatrofia cerebrale può essere determinata dalla trombosi di una carotide al collo, meccanicamente prodotta durante le manovre per l'estrazione manuale o strumentale del feto, seguendo un concetto già sostenuto al principio del secolo da Pandy. Secondo Meyer, nella p. c. i. le trombosi dei grossi vasi arteriosi entrano in scena nel 15% dei casi; né va trascurata la patologia venosa (trombosi venose e dei seni). Anche Penfield e Jaspers, nella patologia dell'epilessia infantile, insistono sulla frequenza delle lesioni vascolari, in confronto con la rarità (3-4%) di quelle infettive. Va peraltro notato che le prime possono a loro volta dipendere da infezioni (embolie in corso di reumatismo articolare acuto, trombosi da scarlattina e morbillo, microlesioni vascolari da pertosse, difterite, etc.).

Tenendo presente che la frequenza delle p. c. i. acquisite è assai minore di quella delle congenite e/o ereditarie, se ne tenta qui sotto una classificazione clinica.

a) *Rigidità congenita con spasmi tonici*: frequente nel 1° mese, spesso rapidamente mortale. Opistotono, spasmi tonici estensori degli arti (decerebrazione) con riflessi del collo. Cachessia, ipertermia, facili infezioni.

b) *Emiplegia spastica congenita* in varie forme anatomiche, spesso da trauma ed encefalopatia da parto.

c) *Emiplegia doppia*.

d) *Monoplegie congenite*, varietà della precedente più o meno spastiche.

e) *Atrofia alterna cerebra-cerebellare*.

f) *Diplegia spastica dei bambini (morbo di Little)*, con atteggiamento a forbice degli arti inferiori, segni piramidali, quasi sempre oligofrenia, spesso epilessia.

g) *Paraparesi spastica congenita*, forma benigna della precedente, eventualmente di origine midollare.

h) *Atassia cerebellare congenita*.

i) *Encefalopatia mioclonica con spasmi in flessione (sindrome di West, piccolo male propulsivo)*.

j) *Piccolo male acinetico e/o mioclonico (sindrome di Lennox)*.

k) *Sindrome H.H.E.* (emiconvulsioni, emiplegia, epilessia). Inizio entro i primi 4 anni con convulsioni febbrili seguite da emiplegia (ritenute una volta segno sicuro di encefalite), con elevata mortalità iniziale. In caso di sopravvivenza, dopo qualche anno di apparente ripresa, ricomparsa di epilessia emilateralizzata o diffusa o psicomotoria, o tipo grande male, spesso con oligofrenia e caratteropatologia. Può essere indicata l'emisferectomia.

Per le malattie di cui ai punti i), j) e k) si rinvia a CONVULSIONI; ELETTROENCEFALOGRAFIA; EPILESSIA.

PREVENZIONE E CURA DELLE ENCEFALOPATIE FETALI E INFANTILI

Nel giro di pochi decenni le e. f. i. hanno radicalmente cambiato le proprie prospettive diagnostiche, patogenetiche, terapeutiche, sociali. Nell'interno del gruppo sono avvenuti e stanno avvenendo importanti spostamenti, con diminuzione delle forme infettive e traumatiche (da parto), e conseguente aumento relativo delle ereditarie, così che queste ultime, nell'ultimo mezzo secolo, sono passate dal 5 al 20% della patologia neonatale. Inoltre per molte di queste malattie si sono acquisite possibilità terapeutiche del tutto insperate, e si profila oggi una strategia preventiva, la quale a sua volta suscita gravi problemi anche di natura morale e sociale.

Terapia

A integrazione degli accenni già forniti nella trattazione che precede, possiamo distinguere gli interventi terapeutici da eseguire sulla madre in corso di gravidanza da quelli applicabili direttamente sul neonato. Opportune correzioni della dieta sono indicate già nella gestante in caso di galattosemia (abolizione del latte) e nella fruttosuria (abolizione del fruttosio e del saccarosio); naturalmente dovranno essere proseguite anche dopo la nascita. Altre misure sulla madre, come la vaccinazione antirubeolica (preventiva) o antipoliomielitica (preventivo-curativa), o il taglio cesareo nell'erpate progenitale e vulvovaginite erpetica, hanno valore più profilattico che curativo.

Ma la terapia è soprattutto attuabile nel neonato, ed è necessario che sia la più precoce possibile, compatibile con le risorse diagnostiche disponibili. Si tratterà anche qui di eliminare prodotti dannosi mediante diete particolari, prive di fenilalanina nella fenilchetonuria, prive di rame nel morbo di Wilson, o di ferro nell'emocromatosi. Altre volte bisognerà evitare certi cibi (fave nel favismo da carenza di glicosio-6-fosfato-deidrogenasi) o certi medicinali (barbiturici nelle porfirinurie); ma in questi casi non si tratta di neonati, bensì di soggetti ormai maturi, come pure nel morbo di Refsum (astensione dalle verdure, burro e carni bovine allo scopo di evitare l'accumulo di ac. fitanico). Altre volte occorre

somministrare prodotti mancanti, come le γ -globuline, e come gli ormoni tiroidei nell'ipotiroidismo congenito. Vitamine e farmaci specifici sono utili in casi specifici come la Vit. PP nella sindrome di Hartnup, la piridossina nell'omocistinuria e nell'epilessia piridossinodipendente. L'essanguinotrasfusione è tassativa nell'isoimmunizzazione materno-fetale, e interventi chirurgici risultano pure indicati, ad es., in svariati quadri disrafici.

Prevenzione

Una efficiente organizzazione profilattica, quale è oggi possibile nel campo delle e. f. i., mira ai seguenti scopi:

a) ridurre il numero dei concepimenti da parte di genitori ad elevato rischio genetico;

b) ridurre la gravità di possibili embriopatie e fetopatie in corso, diminuendo così le probabilità di aborto spontaneo da morte del feto;

c) in caso di sicuro rischio genetico, e quando ciò risulti possibile, interrompere la gravidanza;

d) diagnosticare al più presto le malattie genetiche e/o fetali in corso, allo scopo di diminuire e possibilmente far scomparire la sintomatologia già in atto;

e) prevenire la comparsa dei sintomi nei neonati apparentemente indenni, ma in cui il disturbo metabolico risulti prevedibile a breve scadenza;

f) dedurre previsioni utili per le gravidanze successive, nonché assicurare riguardo alla prole gli esenti da rischio genetico.

La profilassi, secondo tale schema, risulterà di volta in volta prematrimoniale (consulenza genetica), o preconcezionale, prenatale, perinatale o postnatale. I metodi di cui si avvale un così complesso programma di indagine sono molteplici e disparati, implicando attrezzature specializzate e costose, per non dire del personale medico e biologico, che deve essere altamente qualificato. Ne diamo qui sotto una sommaria elencazione:

a) accurata indagine anamnestica dei probandi, sia dal punto di vista del genetista (albero genealogico, etc.), sia da quello ostetrico-ginecologico (parti precedenti, affezioni veneree, etc.);

b) determinazione del gruppo sanguigno dei genitori, con speciale riguardo al fattore Rh;

c) individuazione nei genitori, qualora risulti possibile, dei portatori sani (eterozigoti) di caratteri ereditari morbosi;

d) indagine citogenetica (cariotipo) sui genitori, sulle cellule del liquido amniotico, sul neonato;

e) amniocentesi, eventualmente previa indagine ultrasonica o radiografica sulla gestante;

f) *screening* neonatale, biochimico, istochimico o citogenetico, alla ricerca di anomalie latenti.

L'amniocentesi, oggi messa a punto in modo da assicurare una innocuità quasi totale per la madre e per il feto, permette a sua volta svariate indagini:

a) biochimiche: rilievo del solfato di eparitina, proveniente dall'urina fetale, nella polisaccaridosi tipo Hurler; dosaggi degli steroidi, etc.;

b) istologiche: colorazione metacromatica dei fibroblasti da coltura delle cellule amniotiche, nelle malattie di Hurler e Hunter, di Niemann-Pick, di Gaucher, nella mucoviscidosi;

c) carilogiche: corpi di Barr per la previsione del sesso femminile, nelle malattie ereditarie legate al sesso (emofilia, distrofia muscolare progressiva, malattia di Lesch-Nyhan; trisomia 21 nel mongolismo; anomalie dei cromosomi sessuali);

d) enzimologiche: direttamente sulle cellule amniotiche prelevate o su quelle coltivate *in vitro*: deficit di esoso-6

fosfatasi legata al cromosoma X; di esosamidasi A o AB mediante elettroforesi su gel d'amido, da cellule di coltura, rispettivamente nelle malattie di Tay-Sachs e di Sandhoff; ricerche analoghe nella galattosemia, nelle malattie di Pompe, di Lesch-Nyhan, nella malattia con urina a sciroppo d'acero.

Una sistematica indagine preventiva in tutte le gravidanze in corso, secondo le linee sopra indicate, non risulta oggi neppure pensabile, per le difficoltà di carattere finanziario e tecnico-organizzativo. Sarebbero invece da auspicare anzitutto una programmazione razionale delle indagini da farsi nei casi più frequenti e più facili da scoprire, e l'istituzione di dipartimenti paraospedalieri ben attrezzati per gli accertamenti. In questa sede basti avervi accennato, non senza insistere sulla rilevanza filosofica e sociale delle attuali conoscenze sulle e. f. i. Si tende oggi ad esasperare il ruolo dei fattori ambientali, specie quelli di natura psicologica e sociale, nella genesi delle malattie cerebrali e mentali, e dei disadattamenti comportamentali. Tali fattori certamente esistono, e oggi sono assai meglio conosciuti e valutati; ma ciò non toglie all'importanza dell'eredità biologica e di tutte le cause biologiche, qui sopra esaminate, della patologia prenatale e neonatale. Gli uomini né nascono né diventano tutti identici, e anzi in ciò è il sale della vita. Il sociologo e lo psicologo, non meno che il biologo e il medico, non dovrebbero mai perdere di vista la nozione fondamentale che ogni fenomeno vitale, mentale o sociale risulta da un delicato e mobile equilibrio tra fattori determinanti di natura esogena ed endogena, ereditari e ambientali; e che ogni individuo, o fenotipo, deriva ad un tempo dal proprio patrimonio ereditario (genoma) e dalle influenze esterne plasmatiche, o paratipiche; ivi comprese quelle di interesse sociologico, essenziali ma non esclusive, legate all'educazione, alla scuola, al lavoro e alle classi sociali.

Bibliografia

- AA. vari, *Med. Sociale*, 1975, 25, 1.
 AA. vari, *Med. Sociale*, 1975, 25, 215.
 Bollea G., Baldassarre E., *Le oligofrenie dismetaboliche*, in *Quad. Infanzia Anormale*, 1966, Roma.
 Bini L., *Lavoro Neuropsichiat.*, 1954, 14, 3.
 Campailla G., *Lavoro Neuropsichiat.*, 1954, 14, 36.
 Emery A. E. H. ed., *Antenatal Diagnosis of Genetic Disease*, 1973, Churchill & Livingstone, Edinburgh, London.
 Priest G. H., *Antenatal Diagnosis, in Human Cell Culture in Diagnosis and Disease*, 1971, Thomas, Springfield.
 Sansone G., *Genetica umana*, 1973, Minerva Medica, Torino.
 Stevenson A. C., Davis B. C. G., *Genetic Counseling*, 1970, Heineman, London.
 Vignetti P., Ferrante E., *Le malattie da aberrazione cromosomica*, 1971, Minerva Medica, Torino.
 Zappella M., *Infanzia Anormale*, 1966, Suppl. n° 83/84.
 Zunin C., Aicardi G. et al., *Malattie neonatali a insorgenza nella vita fetale*, *Relaz. 35° Congr. Soc. Pediat. Ital.*, in *Minerva Pediat.*, 1972, 24, 1747.

VIRGINIO PORTA

ENCEFALOPATIE TOSSICHE

F. *encephalopathies par intoxication*. - I. *encephalopathies by poisoning*. - T. *Intoxikation-Enzephalopathien*. - S. *encefalopatias por intoxicaciones*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 1796). - **Classificazione** (col. 1797). - **Patogenesi** (col. 1797): *Alterazioni della circolazione cerebrale*. - *Turbe del metabolismo glicidico, lipidico e proteico*. - *Azione sui mediatori chimici*. - *Alterazioni nell'interno della cellula nervosa*. - **Anatomia patologica** (col. 1802). - **Sintomatologia** (col. 1806). - **Decorso** (col. 1807). - **Diagnosi** (col. 1808). - **Terapia** (col. 1808).

Definizione e generalità

Sotto la denominazione di encefalopatie tossiche si comprende un gruppo eterogeneo di affezioni morbose dell'encefalo, di difficile delimitazione e a collocazione nosografica spesso variabile da trattato a trattato, attribuibili a sofferenza aspecifica dell'encefalo dovuta a sostanze tossiche introdotte dall'esterno o prodotte nell'organismo stesso.

Le e. t. si definiscono essenzialmente in base a criteri etiopatogenetici e al quadro anatomopatologico.

Il criterio etiopatogenetico permette di delimitare le e. t. dai quadri di sofferenza encefalica dovuta a traumatismi, elettricità, calore, radiazioni ionizzanti, a processi di natura vascolare e neoplastica, a processi degenerativi primari.

Il quadro anatomopatologico di base non permette invece di per sé la distinzione tra il gruppo delle e. t. e tutte le altre succitate (Bini e Marchiafava): l'alterazione degenerativa della cellula è infatti comune, grosso modo, a tutti questi processi morbosi, ivi comprese le forme degenerative primarie (secondo Bini e Marchiafava è comunque possibile, in quest'ultimo caso, anche una differenziazione morfologica oltre che etiologica, trattandosi di lesioni tipicamente a decorso lento e progressivo con le caratteristiche dei processi atrofizzanti nel senso di Spatz).

D'altro canto il momento degenerativo cellulare non può ritenersi l'elemento unico nel quadro delle e. t., associandosi spesso lesioni circolatorie (emorragie, trombosi, rammollimenti) che nulla hanno di per sé di patogenomicono nei confronti delle encefalopatie vascolari primitive.

Anche nei confronti delle encefaliti propriamente dette i limiti sono mal delineabili e, per molte forme, controversi. I momenti caratteristici dell'infiammazione sono l'esudazione plasmatica, la diapedesi di globuli bianchi, la proliferazione gliale, l'infiltrazione linfocitaria e plasmocitaria della parete vasale, la formazione di istiociti nella parete vasale; accanto a questi elementi tipicamente infiammatori sono talora rilevabili degli elementi spuri, come le emorragie, le necrosi vasali, la necrosi del tessuto nervoso, per cui sono state distinte encefaliti tipiche da encefaliti spurie (Berlucchi).

In altre parole vi è spesso nelle encefaliti la concatenazione di momenti infiammatori e di momenti regressivi senza che sia talora possibile stabilire la primitività dell'un processo rispetto all'altro.

D'altra parte anche nelle e. t. possono rilevarsi delle flogosi secondarie (Bini e Marchiafava), cioè delle reazioni flogistiche ad un processo che primitivamente non è infiammatorio.

Va notato che la storia stessa delle encefaliti è significativa a questo proposito; Berlucchi ricorda come ancora alla fine del secolo scorso non vi erano criteri sicuri per distinguere le lesioni infiammatorie da quelle non infiammatorie: ogni lesione che potesse rappresentare una « reazione » ad un agente esterno rientrava allora nelle encefaliti (ivi comprese le lesioni da trauma).

Molte acquisizioni sono state raggiunte da allora, la nosografia delle encefaliti si è evoluta e assestata, ma « non si può neanche oggi dire che da allora tutti i problemi che solleva la delimitazione delle malattie infiammatorie dell'encefalo siano risolti: ancora oggi esistono malattie che non si sa bene se porre o non porre nell'ambito delle encefaliti, e i limiti del concetto di questa malattia vengono ancora oggi spostati talora nel senso della maggiore estensione, talora in quello della restrizione » (Berlucchi).

Spesse volte, come rileva anche Radermecker, classificare certi stati anatomici « ambivalenti » tra le encefaliti e le encefalopatie resta un problema di apprezzamento personale.

Quanto al significato e ai limiti in cui s'intende impiegare il termine « tossico » è opportuno fare alcune premesse.

Quando si parla di intossicazione, si pensa immediatamente alle sostanze introdotte per errore nell'organismo, e questo è il campo della tossicologia classica, ma non bisogna dimenticare le sostanze medicamentose che, date in eccesso, divengono tossiche (l'intossicazione è divenuta quotidiana e regolata dalla prescrizione medica, osservano Nayrac e Petit). Il ruolo dell'intossicazione si estende ulteriormente quando si precisa il modo di azione di numerose malattie generali: infatti spesso le infezioni divengono delle tossinfezioni, come nel caso del tetano, oppure in alcune malattie si verifica un accumulo nocivo di certi prodotti del metabolismo, come l'intossicazione ammoniacale dell'encefalopatia epatica. Queste intossicazioni endogene possono spesso, nelle loro manifestazioni cliniche, essere sovrapponibili alle intossicazioni esogene classiche; esiste inoltre un gruppo di encefalopatie in cui non è possibile una specificazione etiologica (le cosiddette psicosi tossiche criptogenetiche o amenziali). Infine provoca quadri encefalopatici anche la carenza di alcune sostanze particolari ad azione oligodinamica, necessarie al metabolismo di alcuni tessuti, anche se non è dimostrato che l'assenza di tali sostanze provochi la formazione di sostanze tossiche.

Per queste ragioni sembra opportuno mantenere in questa sede al termine tossico un significato molto ampio.

Classificazione

Viene ora riferito lo schema (tab. I) delle e. t. di Bini e Marchiafava, dove sono elencate le varie forme di e. t. distinte in base alla natura e alla provenienza della sostanza che genera l'encefalopatia.

Patogenesi

Le cause d'intossicazione sono variabili: accidentali, criminose, suicidarie.

Le vie di assorbimento del tossico possono essere quella cutanea, quella parenterale e quella enterale.

Le intossicazioni possono realizzarsi per introduzione acuta, oppure a « lungo termine », mediante l'introduzione ripetuta di piccole dosi.

Si accenna appena ad alcune considerazioni di ordine tossicologico generale: e cioè al fatto che spesso, oltre alla tossicità intrinseca del prodotto, si deve tener conto di una particolare suscettibilità di alcuni organismi verso certi tossici anche a piccole dosi, e all'intervento di fenomeni allergici; ricordiamo infine che fenomeni di mitridatismo sono particolarmente rilevabili con droghe neurolesive.

Il tossico raggiunge il parenchima nervoso eccezionalmente per via diretta durante traumi craniocerebrali aperti o per propagazione di lesioni ossee e meningee vicine.

Le vie abituali attraverso cui il tossico raggiunge il sistema nervoso sono: a) la via transnervosa, per diffusione di tossine lungo i tronchi nervosi e le radici (tetano, difterite, etc.); b) la via ematica (modalità più frequente).

Per quest'ultima è necessario che la sostanza tossica superi la barriera ematoencefalica. Si ammette che tale passaggio possa essere permesso sia per diverse condizioni dell'organismo, sia per particolare natura e struttura chimica della sostanza (Bini e Marchiafava).

TAB. I. SCHEMA DELLE ENCEFALOPATIE TOSSICHE

a) In malattie da microrganismi:

- 1) prevalentemente tossiche: difterite, tetano, botulismo, dissenteria;
- 2) infettive: febbre tifoide, sepsi, erisipela, reumatismo articolare acuto, influenza, tbc, polmonite, pertosse, parotite epidemica, peste, malattie esantematiche;
- 3) parassitarie: malaria;
- 4) da leptospire: morbo di Weil.

b) In malattie somatiche generali o primitive di altri organi o sistemi:

- 1) malattie generali: cachessia (da tumori, senilità, etc.); shock (traumatico, da colpo di calore, anafilattico, etc.); tossicosi durante la gravidanza, parto, puerperio, allattamento (le cosiddette psicosi della fase generativa della donna);
- 2) emopatie (stati anemici, policitemia, leucemia);
- 3) malattie dell'apparato respiratorio (di frequente con diminuzione della capacità vitale);
- 4) cardiopatie (di frequente con scompenso);
- 5) malattie dell'apparato digerente (ad es.: ileo, atrofia gialloacuta, cirrosi);
- 6) malattie dell'apparato urogenitale (di frequente con uremia).

c) In malattie endocrine e del ricambio: morbo di Basedow, mixedema degli adulti, tetania, morbo di Addison, cachessia ipofisaria, iperglicemia diabetica, ipoglicemia e gotta.

d) Carenziali: pellagra, beri-beri, scorbuto.

e) Da tossici esogeni:

- 1) voluttuari: alcol etilico, alcol metilico, paraldeide, etere, cloroformio, oppio e suoi alcaloidi e derivati (morfina ed eroina), cocaina, mescalina, nicotina, LSD, amine risveglianti, etc.;
- 2) industriali: piombo, arsenico, argento, rame, zinco e stagno, manganese, ossido di carbonio, solfuro di carbonio, benzina, ac. prussico, alcuni derivati del benzene (specie anilina e derivati); a questi vanno aggiunti i prodotti in uso in agricoltura e denominati genericamente pesticidi, e infine altri prodotti ad uso domestico come gli smacchiatori e gli insetticidi;
- 3) medicamentosi: barbiturici, bromo, scopolamina, atropina, iodoformio, anfetamina, sulfamidici, antibiotici, alcuni chemioterapici antitubercolari, alcuni antipiretici e analgesici della serie aromatica, indometacina, alcuni ipnotici non barbiturici, neurolettici (specie butirrofenoni), cortisone, etc.;
- 4) alimentari: segale cornuta, *Lathyrus*, vegetali erroneamente ritenuti eduli (bacche di belladonna, cicuta, etc.);
- 5) animali: veleni di serpenti, degli scorpioni, del rospo, etc.

È noto infatti come alcune sostanze abbiano particolare capacità di superare la barriera ematoencefalica in quantità sufficiente a determinare lesioni tossiche. È noto anche come la tossicità e il punto di attacco possano variare per uno stesso elemento a seconda del radicale con cui è in combinazione: così ad es. la tossicità del mercurio (Cerletti) e del piombo (Bini e Bollea) per il sistema nervoso è grandemente aumentata nelle combinazioni con radicali alcolici, fino al punto di determinare lesioni mor-

tali, quasi esclusive del sistema nervoso, mentre gli stessi elementi in altra combinazione producono lesioni predominanti extracerebrali; tra le comuni sostanze che producono e. t. ve ne sono alcune, come l'ossido di carbonio e l'ac. cianidrico, che, si può dire, agiscono esclusivamente sul sistema nervoso; ma per la maggior parte, abitualmente, si trovano lesioni anche in altri organi.

Inoltre l'azione del tossico può essere condizionata da una serie variabile di concause predisponenti o patoplastiche esterne (traumi, malattie intercorrenti, etc.) o legate a fattori endogeni; l'esistenza di fattori patoplastici endogeni, ad es., contribuirebbe a spiegare perché alcuni episodi acuti di intossicazione alcolica possano comparire anche in periodi in cui l'alcol non è assunto, né comunque presente nell'organismo (Bini e Marchiafava).

Non tutte le malattie tardive da intossicazione rientrano però in questo possibile meccanismo patogenetico: ad es. la sindrome tardiva da intossicazione da CO, che può comparire anche a distanza di qualche settimana dopo il superamento della fase acuta; in questo caso sembra meglio sostenibile che si instauri una vasculopatia in modo lentamente progressivo, oppure che gli elementi nervosi lesi siano parzialmente in grado di esplicare la loro funzione prima di andare incontro a fenomeni degenerativi evidenti.

Per quanto riguarda poi il meccanismo d'azione del tossico pervenuto al parenchima nervoso, questo, se è abbastanza noto per quanto riguarda gli effetti clinici, è ancora in gran parte ipotetico per quanto riguarda gli aspetti fisiopatologici.

I tossici agiscono attraverso meccanismi complessi: 1) azione diretta sul tessuto nervoso; 2) azione metabolica; 3) meccanismi allergici; 4) indirettamente attraverso lesioni delle grandi funzioni organiche (ad es. renale).

Schematicamente, con Nayrac e Petit, possiamo distinguere in 4 grandi gruppi le alterazioni cerebrali indotte dai tossici.

Alterazioni della circolazione cerebrale

L'ipossia è il fenomeno meglio conosciuto: molti tossici agiscono modificando il valore dell'irrigazione cerebrale. Ora è noto, in base agli studi di Kety, che il cervello utilizza un quarto dell'ossigeno consumato; questo elevato metabolismo spiega perché siano così imponenti le conseguenze a livello del S.N.C.

Gli esempi classici a fisiopatologia nota dell'intossicazione da ossido di carbonio e da cianuro permettono di illustrare questo aspetto patogenetico. L'ossido di carbonio provoca essenzialmente due importanti conseguenze: la trasformazione dell'emoglobina in carbossiemoglobina, composto incapace di assicurare il trasporto dell'ossigeno, e l'inibizione del sistema citocromossidasi. L'ossido di carbonio provoca dunque un'ipossia anemica per privazione di emoglobina e un'ipossia istotossica per blocco delle reazioni di ossidazione cellulare.

Ugualmente ben noto è il meccanismo d'azione dell'intossicazione da cianuro e derivati cianogeni: lo ione Cn^- è captato dai pigmenti di ferro trivalente della citocromossidasi, che lo blocca sotto la sua forma ferrica, impedendone il ruolo di trasportatore di elettroni: il fermento rosso non può essere alternativamente ferroso e ferrico, e l'ossigeno non è più utilizzato; in questa ipossia istotossica c'è un'assenza quasi completa di desaturazione di ossigeno del sangue venoso. Oltreché per azione diretta a livello del S.N.C. può realizzarsi un quadro di ipossia cerebrale anche secondario a disturbi della ventilazione polmonare o in stati di coma gravi; l'ipossia prolungata provoca a sua volta lesioni soprattutto emorragiche del

sistema nervoso, specialmente a livello dei nuclei grigi centrali e delle regioni sottocorticali.

Oltre all'ipossia si osservano nelle e. t. frequentemente turbe della vasomotilità cerebrale, soprattutto nel senso della vasodilatazione per meccanismi d'inibizione simpatica o eccitamento parasimpatico, come nell'intossicazione muscarinica; i tossici ad azione vasocostrittrice sono rari, ad es. il solfuro di carbonio, in cui all'azione vasocostrittrice si aggiungono secondariamente lesioni cerebrali di tipo arteriosclerotico soprattutto a livello dei nuclei grigi centrali.

Infine si osserva frequentemente l'edema, spesso insorto acutamente in un quadro di tipo vasoparalitico con piccole emorragie da stasi, come nella sindrome maligna di natura tossinfettiva, che insorge nel corso di alcune malattie infettive.

Turbe del metabolismo glicidico, lipidico e proteico

1. *Glicidi.* - Il glicoso è elemento essenziale per la cellula nervosa; il metabolismo glicidico a livello cerebrale è perciò molto attivo. I tossici possono modificare una tappa metabolica, alterare un intermediario o bloccare un sistema enzimatico: ne sono esempi l'encefalopatia ipoglicemica, i quadri tossici indiretti per carenza di tiamina e piridossina.

2. *Protidi.* - Contrariamente all'opinione classica, le sostanze proteiche cerebrali si rinnovano rapidamente (Nayrac e Petit), ma è soprattutto a causa di metaboliti di origine proteica che possono osservarsi fenomeni tossici.

Il ruolo dello ione ammoniacale è considerevole a livello del tessuto cerebrale: la sua presenza in eccesso è tossica; esso deve essere trasformato rapidamente in glutammina non tossica a livello cellulare e poi in urea a livello epatico.

L'iperammoniemia è senz'altro un fattore importante nel quadro dell'encefalopatia epatica; ad un accumulo abnorme di ammoniaca si giungerebbe sia per una mancata sua trasformazione in urea da parte dell'epatocita insufficiente, sia anche per un convogliamento diretto nel grande circolo attraverso circoli collaterali, senza passaggio nel fegato, di ammoniaca prodotta a livello intestinale; quest'ultimo meccanismo sarebbe proprio delle epatopatie croniche, da cui anche il nome di encefalopatia portosistemica o epatoportale.

La maggior parte degli AA. ritiene però che l'esistenza di questi cortocircuiti portosistemici, anche se ampi, non possa di per sé condizionare la comparsa del coma epatico, e ribadiscono il concetto che l'encefalopatia epatica debba correlarsi direttamente alla insufficienza della cellula epatica.

Maggiori incertezze concernono il meccanismo d'azione dell'ammoniaca e le modalità con cui il suo accumulo è in grado di produrre il quadro encefalopatico: un'ipotesi suggestiva è quella che attribuisce all'ammoniaca la capacità di bloccare, se in eccesso, il ciclo di Krebs mediante la formazione di glutammato per aminazione riduttiva dell'ac. α -chetoglutarico, con conseguente ridotta utilizzazione dell'ossigeno e diminuzione della formazione di radicali fosforici ad alta energia.

L'ac. glutammico sarebbe poi a sua volta trasformato, sempre ad opera dell'ammoniaca in eccesso, in glutammina. Nel 1972 è stato rilevato che un indice più fedele dell'ammoniemia, per valutare l'esistenza e la gravità dell'encefalopatia epatica, è il livello della glutammina nel liquor che sarebbe costantemente elevato in questa affezione, in modo direttamente proporzionale alla gravità della compromissione neurologica (Morel e Maroger).

L'aumento dell'utilizzazione dell'ac. α -chetoglutarico poi porterebbe ad un arresto della degradazione metabolica di un altro importante aminoacido, l'ac. γ -aminobutirrico, di cui è stato messo in evidenza il ruolo nella regolazione dell'eccitabilità cerebrale (come inibitore sulla trasmissione degli impulsi nervosi). Il suo ruolo esatto nella patologia tossica è imperfettamente conosciuto, ma si potrebbe ipotizzare che le crisi convulsive che compaiono durante intossicazione da isoniazide ed iproniazide siano imputabili ad un blocco della sua sintesi, blocco che può essere corretto con la somministrazione di piridossina.

3. *Lipidi.* - Il ruolo dei lipidi in tossicologia encefalica è senza dubbio rilevante, basti pensare all'azione elettiva a questo livello degli anestetici generali; ma l'intimo meccanismo d'azione non è noto. Si può supporre che i processi di demielinizzazione, invocati ad es. nella intossicazione da bromuro di metile, siano in rapporto con l'azione tossica sui centri mesencefalici; il benzolo e derivati si fisserebbero a livello dei lipoidi del bulbo e del diencefalo (Nayrac e Petit).

Azione sui mediatori chimici

Numerosi tossici agiscono a livello delle sinapsi centrali interferendo con la liberazione o la distruzione dei mediatori chimici.

1. *Acetilcolina.* - L'acetilcolina (v.) svolge un ruolo primario a livello della trasmissione centrale. Essa viene distrutta dalla colinesterasi ed è sintetizzata dalla colinacetilasi grazie al coenzima A a un apporto energetico. Numerosi tossici hanno un'azione anticolinesterasica: l'eserina, i composti organofosforici come il parathion. L'accumulo di acetilcolina provoca un quadro tossico consistente in convulsioni e arresto respiratorio. D'altra parte, altre sostanze, come la scopolamina, bloccano la trasmissione colinergica provocando un quadro confusionale, allucinazioni, coma.

2. *Catecolamine.* - L'azione dei tossici su questo importante gruppo di mediatori chimici è poco conosciuta. È noto che la dopamina e la noradrenalina (v. CATECOLAMINE), sono concentrate nell'encefalo soprattutto a livello dell'ipotalamo e dei corpi striati; è probabile che un'alterazione del metabolismo delle catecolamine, con formazione dei cosiddetti falsi neurotrasmettitori (octopamina, feniletanolamina) svolga un ruolo importante nella genesi dell'encefalopatia epatica (Fischer e Baldessarini, 1971).

3. *Serotonina.* - Lo studio di alcuni farmaci psicotropi ha messo in evidenza il ruolo della serotonina come mediatore chimico. Il blocco della sintesi della serotonina mediante trattamento con *p*-clorofenilalanina (v.) altera il ciclo sonno-veglia nell'animale. Secondo alcuni AA., alcuni dei più attivi farmaci psicodislettici e allucinogeni (LSD, psilocibina) avrebbero un'azione sul sistema serotoninergico centrale.

Alterazioni nell'interno della cellula nervosa

Anche queste alterazioni sono imperfettamente conosciute, ma è a questo livello che le perturbazioni idroelettrolitiche modificano l'attività cellulare e gli scambi di membrana. Gli scambi minerali nell'interno della cellula sono sotto la dipendenza dell'anidraasi carbonica, sulla quale possono agire numerosi composti chimici, come l'acetazolamide e i neurolettici; in altri casi il tossico agisce a livello cellulare con meccanismo competitivo, sostituendosi ad un normale componente e bloccando così la funzione della cellula.

In sintesi l'aggressione tossica del sistema nervoso può

manifestarsi sia attraverso turbe metaboliche o ipossia, sia direttamente attraverso un'azione elettiva sulla giunzione neuronale o sulla cellula.

Qualunque sia il meccanismo d'azione, dopo una fase funzionale di durata variabile, compaiono le lesioni, che potranno essere reversibili o irreversibili, a seconda anche del settore colpito, e lasciare o meno dei postumi.

Un altro aspetto interessante di questo capitolo è dato dal fatto che numerosi tossici hanno un punto di attacco elettivo, ben preciso per certe parti del sistema nervoso: come esempi sono dimostrativi quelli classici delle necrosi bilaterali e simmetriche del nucleo pallido in alcuni casi di intossicazione da ossido di carbonio e manganese.

Un modello importante e particolarmente significativo a questo proposito sono le cosiddette intossicazioni ricercate del sistema nervoso, ottenute con l'uso dei farmaci psicotropi, in particolare con i neurolettici. Complicanze neurologiche di tipo extrapiramidale vengono riscontrate con la clorpromazina, la reserpina, le fenotiazine piperaziniche, i butirrofenoni, e queste complicanze mostrano una grande somiglianza con i sintomi del parkinsonismo postencefalitico. Studi di neurochimica hanno messo in evidenza che tutte queste sostanze agiscono a livello del sistema nigrostriatale, interferendo con il *turn-over* della dopamina.

In sintesi la patologia tossica del S.N.C. è un campo ancora mal esplorato e senza dubbio ricco di avvenire; le conoscenze fisiopatologiche restano troppo frammentarie: la frequenza dei tossici che provocano manifestazioni allergiche, il carattere facoltativo di certe manifestazioni tossiche lasciano supporre che le intossicazioni non facciano altro che rivelare delle anomalie costituzionali (Nayrac e Petit).

Anatomia patologica

La maggior parte delle e. t. è caratterizzata da un'azione diretta sul parenchima nervoso. L'aspetto macroscopico dell'encefalo non è caratteristico, si limita ad una più o meno evidente iperemia dell'encefalo, talora associata a edema o rigonfiamento cerebrale.

Dal punto di vista istologico, in questo caso, le lesioni sono esclusivamente di tipo degenerativo a carico degli elementi parenchimatosi.

Le cellule nervose presentano tutte le forme e i gradi delle lesioni degenerative elementari, dal pallore neuronale di Nissl fino alla scomparsa dell'elemento cellulare, generalmente per fagocitosi gliale (neuronofagia); un altro aspetto istologico è il rigonfiamento acuto delle cellule nervose: i neuroni appaiono aumentati di volume, pallidi con nucleo ingrossato; assone e dendriti risaltano in maniera particolare. L'alterazione cellulare è aspecifica ed è probabilmente conseguente ad uno stato di acidosi del *milieu* intracitoplasmatico dovuto all'ipossia tessutale; questa lesione può evolvere verso la colliquazione cellulare (« grave malattia cellulare di Nissl »): la cellula degenera completamente e viene in genere fagocitata.

Le lesioni delle fibre mieliniche sono meno frequenti e meno gravi, di tipo aspecifico, e appaiono sotto forma di impallidimento o di rigonfiamento della guaina mielinica. Possono riscontrarsi detriti di parenchima, o sotto forma di residui proteici fagocitati nella glia astrocitaria, oppure negli spazi avventiziali basali, oppure ancora con l'aspetto di focolai distruttivi di necrosi, particolarmente frequenti nel pallido (intossicazione da CO e Mn) (Bini e Marchiafava).

Gli elementi gliali presentano contemporaneamente sia lesioni produttive che regressive, spesso miste (iperplasia e ipertrofia nucleare, trasformazione ameboidale, picnosi e degenerazioni nucleari).

La distribuzione di queste lesioni è diffusa con predominanza nella corteccia. Si possono trovare zone in cui le lesioni degenerative gravi sono particolarmente accentuate; non rara la lesione grave del settore di Sommer e del subicolo del corno d'Ammon (Bini e Marchiafava).

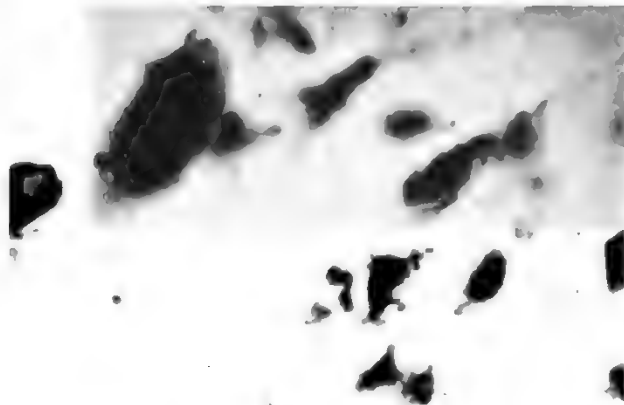


Fig. 1. Malattia grave di Nissl. Corteccia cerebrale. *In alto*: incrostazioni del reticolo pericellulare. *In basso*: presenza di ombre cellulari. Metodo di Nissl. (Osservazione Bini).

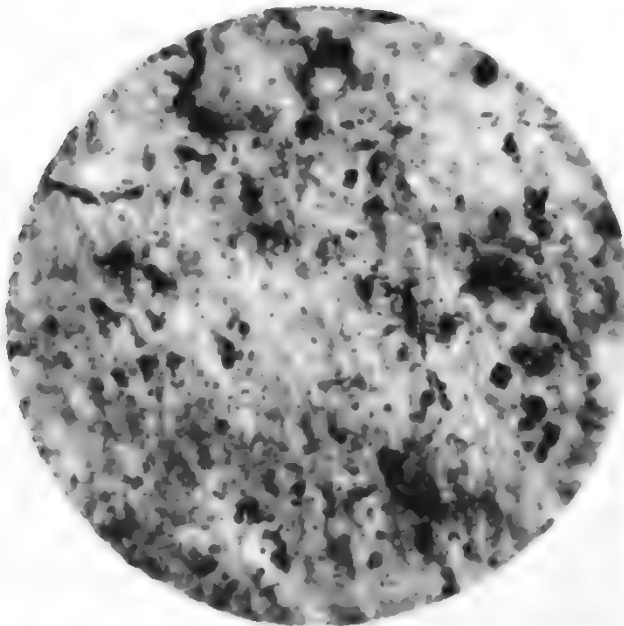


Fig. 2. Dendriti in degenerazione grassa nella glia ameboide; da un focolaio della sostanza bianca. Metodo Scharlach per i grassi. (Osservazione Bini).

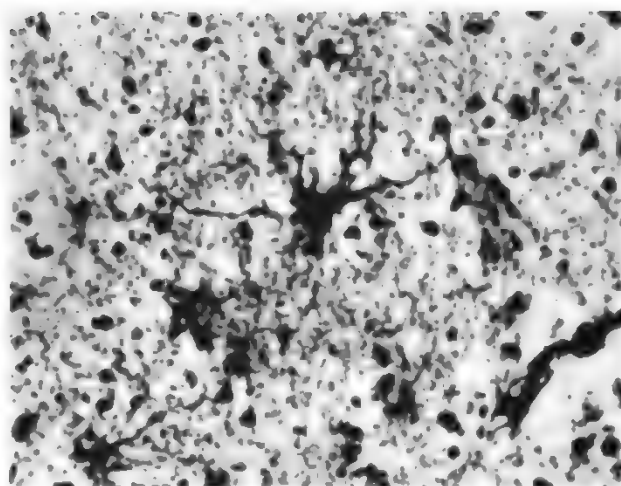


Fig. 3. Glia ameboide in clasmotodendrosi; zona infundibolare. Metodo Hortega per la glia. (Osservazione Bini).

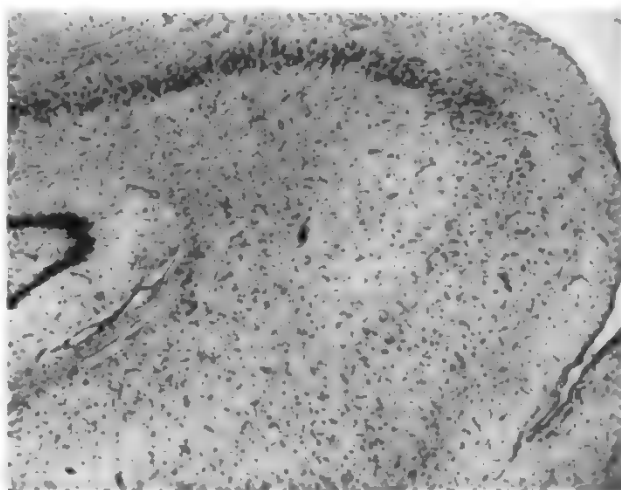


Fig. 4. Scomparsa delle cellule piramidali nel settore di Sommer e nel subicolo. Metodo di Nissl. (Osservazione Bini e Marchiafava).

In alcuni casi può essere dominante invece la partecipazione dei vasi; si osservano allora fatti emorragici, in genere microscopici, talora fino all'aspetto della porpora cerebrale. Le lesioni dei vasi vanno dalla semplice congestione perivascolare alla tumefazione degli endoteli capillari, alla dilatazione degli spazi di Virchow-Robin per essudazione plasmatica che può invadere anche il parenchima, fino alle emorragie anulari e puntiformi per diapedesi (Bini e Marchiafava).

Raramente le emorragie confluiscono fino a dare focolai emorragici grossolani.

Nelle intossicazioni croniche reperti di particolare rilievo riguardano l'estesa degenerazione grassa delle cellule nervose e particolari aspetti di alterazioni vasali con il quadro delle pseudoencefaliti produttive (Bini e Marchiafava).

La partecipazione delle meningi non è importante e si realizza sotto forma di congestione, infiltrazione edematosa, raramente proliferazione e infiltrazione di elementi connettivali giovani.

Le lesioni infiltrative a tipo di flogosi secondarie si trovano in maniera evidente solo in alcuni focolai necrotici e in alcune zone con lesioni di tipo pseudoencefalite produttiva (Bini e Marchiafava).

In sintesi le alterazioni anatomiche che si riscontrano nella maggior parte delle intossicazioni sono aspecifiche; in qualche

Fig. 5. Dilatazione dei capillari con spiccato rigonfiamento degli endoteli; corno d'Ammon. Metodo di Nissl. (Osservazione Bini e Marchiafava).

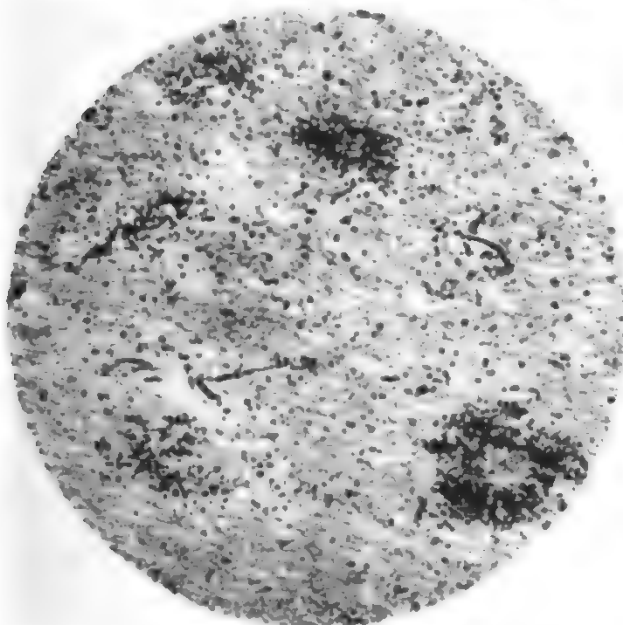
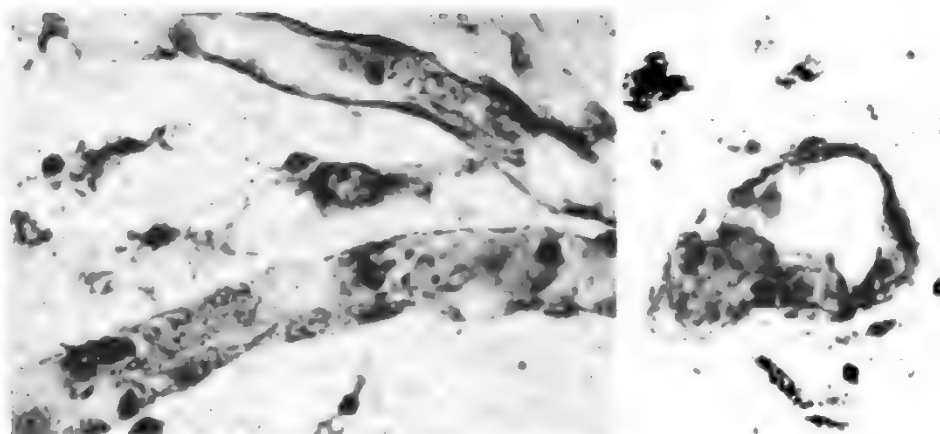


Fig. 6. Emorragie puntiformi ed anulari nella sostanza bianca. Metodo ematossilina-eosina. (Osservazione Bini e Marchiafava).

caso per la loro costante comparsa in determinati distretti encefalici possono essere definite « caratteristiche » (Gullotta); ad es. la necrosi ischemica bilaterale del *globus pallidus* nell'avvelenamento acuto da ossido di carbonio e talora in quello da barbiturici, la degenerazione del pallido interno nel manganismo cronico, l'imponenza delle calcificazioni cerebrali osservabili in stati di disfunzione tiroidei e paratiroidi, il quadro a focolai di demielinizzazione nell'encefalopatia pancreatica acuta, etc.

L'esempio più classico di lesione anatomica caratteristica ma aspecifica nelle intossicazioni è quello dell'alcolismo (encefalopatia di Wernicke, malattia di Marchiafava-Bignami).

Sintomatologia

Vengono qui riferiti i sintomi generali di più frequente riscontro nelle affezioni tossiche dell'encefalo; i quadri specifici verranno descritti alle singole voci.

La sintomatologia delle e. t. è in grande prevalenza psichica. In molti casi le manifestazioni psichiche sono le uniche esistenti; se esistono sintomi neurologici, più o meno evidenti e precoci, compaiono anche disturbi psichici.

Sintomo cardinale delle sindromi psichiche dell'e. t. è il disturbo organico di coscienza (v. CONFUSIONE MENTALE).

A seconda della fase della malattia, della carica e della natura del tossico e, in linea secondaria, di fattori patoplastici individuali, si distinguono diverse sindromi mentali.

Secondo le classiche distinzioni di Bonhoeffer ed Ewald

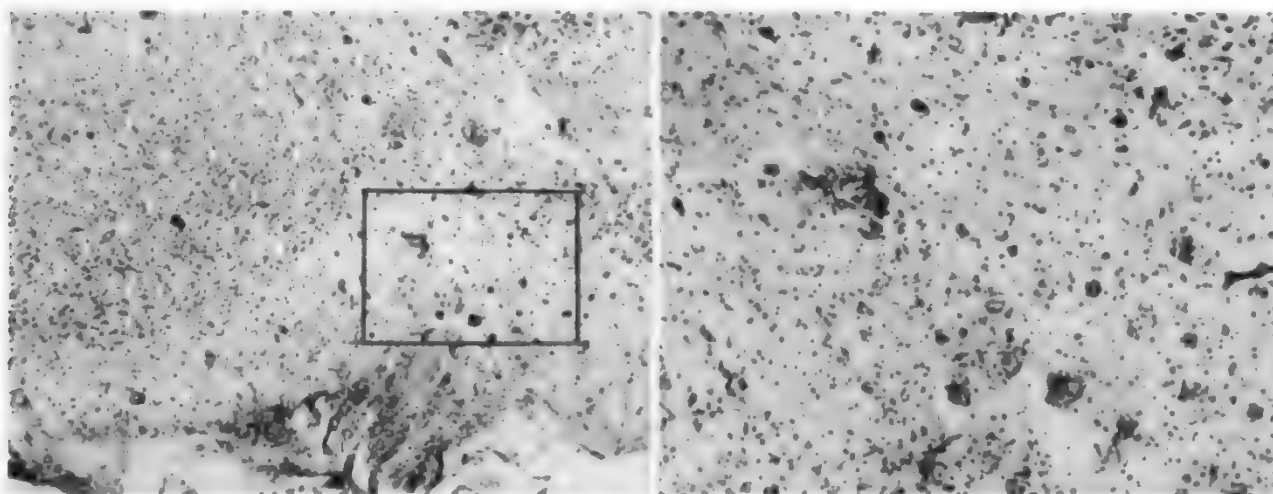


Fig. 7. Corpo mammillare in un caso di *delirium tremens*; scomparsa di cellule ed alterazione produttiva dei piccoli vasi. A destra: ingrandimento della zona limitata dal rettangolo. Metodo di Nissl. (Osservazione Bini e Marchiafava).

ENCEFALOPATIE TOSSICHE

le sindromi organiche psichiche delle e. t. vengono così distinte:

- a) crepuscolare organica;
- b) confusionale delirante;
- c) amenziale;
- d) allucinosica;
- e) catatonica.

Si osservano inoltre stati postpsicosici a decorso molto più prolungato, che in genere seguono le succitate sindromi acute e subacute, ma che, in alcuni casi, possono rappresentare tutto il quadro morboso.

Questi sono distinti in:

- a) sindrome amnestica a tipo Korsakow;
- b) sindrome nevrasteniforme organica o sindrome di debolezza organica iperestesica emotiva.

Sono state descritte sindromi di tipo depressivo o ipomaniacale che possono aprire il quadro morboso o precedere la guarigione delle psicosi confusionali.

Si ammette, in questi casi, che la carica tossica, anche molto lieve, agisca soprattutto su fattori individuali di predisposizione. Per i particolari di tutti i quadri morbosi su citati, si rimanda alle singole voci.

Oltre alla sintomatologia psichica possono essere presenti manifestazioni epilettiche con discreta frequenza (intossicazioni da segale cornuta, picrotossina, pentametilentetrazolo, composti organofosforici, isoniazide, iproniazide, cicloserina, etc.).

La sintomatologia neurologica può essere più o meno imponente e duratura, in rapporto alle varie cause morbose; in alcuni casi può essere del tutto assente. Le lesioni piramidali sono rare, rare le compromissioni dei nervi cranici e di solito limitate all'interessamento del III e del II paio (nevrite ottica da composti arsenicali pentavalenti), oppure compromissione uditiva (streptomina) o anestesia trigeminale da tricloroetilene.

In casi particolari possono rilevarsi sindromi extrapiramidali anche imponenti, come nelle intossicazioni da ossido di carbonio e manganese, e anche da neurolettici.

Tremori e discinesie possono comparire nelle intossicazioni da mercurio, bromuro di metile, neurolettici.

Sindromi cerebellari possono realizzarsi per opera del cloruro di metile e degli idantoinici; il piombo e il solfuro di carbonio danno luogo prevalentemente ai quadri di encefalopatia vascolare.

Comuni sono i sintomi vegetativi, sudorazione, ipertermia, disturbi respiratori, etc., che in alcuni casi possono addirittura dominare il quadro ed essere la causa diretta della morte, ad es. nel *delirium tremens*.

In questi casi sono comuni anche gravi alterazioni umorali (iperglicemia, ipercloremia, iperazotemia) indipendenti da quelle che possono rilevarsi per lesioni tossiche di altri organi (soprattutto il rene e il fegato).

Il liquor invece è abitualmente normale; solo in casi particolarmente gravi può riscontrarsi un leggero aumento delle sostanze proteiche e degli elementi cellulari, del tutto aspecifico.

L'esame elettroencefalografico non mostra alcun reperto patognomonico; è sempre profondamente alterato nelle forme acute (presenza di attività delta a prevalenza anteriore) in modo proporzionale al disturbo della coscienza; il tracciato evolverà poi verso la normalizzazione oppure no, parallelamente al quadro clinico.

Decorso

Il decorso è molto variabile, in funzione sia del tossico che delle modalità e delle vie di assunzione, nonché di altre caratteristiche individuali.

Sono possibili forme a decorso acutissimo (inizio brutale,

evoluzione rapida che può portare a morte anche in pochi giorni), caratterizzate dall'insorgenza improvvisa di uno stato di confusione e di eccitamento delirante (delirio acuto).

Più frequentemente le e. t. hanno un decorso subacuto o lento, della durata di qualche giorno o qualche settimana, che finisce con la guarigione senza esiti. Possono osservarsi quadri subacuti che possono avere la durata di molti mesi e, specie nelle forme d'intossicazione cronica, passare ad una sindrome postpsicosica che può prolungarsi per qualche anno, e anche essere inguaribili soprattutto se complicati da altri processi vasculopatici e involutivi.

All'intervento di questi processi si fa infatti risalire (Bini e Marchiafava) la possibilità che l'e. t. dia luogo ad esiti permanenti, tipo Korsakow e pseudoparalitico.

A questo proposito va citato anche il problema delle psicosi di tipo paranoide o schizofrenico, che si impiantano successivamente a sindromi psichiche da e. t.: da alcuni AA. sono considerate forme schizofreniche processuali, in cui l'evento lesivo tossico ha agito semplicemente come elemento scatenante.

Vi sono però alcuni AA. che ammettono l'esistenza di una vera malattia cronica di tipo schizofrenico, provocata direttamente dalla e. t., la cosiddetta pseudoschizofrenia tossica, nettamente distinta dalla vera schizofrenia.

Diagnosi

La diagnosi di e. t. si basa sul rilievo del disturbo organico di coscienza nelle sue varie forme cliniche descritte, che si presenta nel contesto o di una malattia generale ben precisa o comunque di sintomi generali tossici o tossinfettivi, anamnesticamente individuabili, oltre che nella possibilità di identificare, ad es. nel caso dei tossici esogeni, il tossico stesso nei liquidi organici e di rilevare altri sintomi caratteristici di esso in altri distretti dell'organismo.

La diagnosi differenziale va posta con manifestazioni epilettiche di altra origine, con alcune forme schizofreniche processuali (soprattutto catatoniche) e con le encefaliti.

Con le encefaliti la diagnosi differenziale può essere particolarmente difficile. Schematicamente nelle encefaliti si rileva un inizio più rapido, un decorso più tumultuoso, una sintomatologia generale e cerebrale più intensa, la presenza di segni a focolaio in maggior numero e più netti.

Nelle e. t. dominano i sintomi mentali, mentre i sintomi a focolaio circoscritti, soprattutto se con localizzazione al tronco dell'encefalo, sono patognomonici delle encefaliti.

Fanno eccezione però alcune forme di delirio acuto, in cui il quadro può iniziare in modo apoplettiforme, con accessi convulsivi e con sintomi di decerebrazione; in questi casi, se il decorso è rapidamente mortale, solo l'esame anatomopatologico può essere risolutivo.

La diagnosi specifica di ogni singolo quadro encefalopatico tossico può farsi in base ai dati umorali e alla sintomatologia generale di altri organi e con la ricerca diretta dell'agente causale, microbico o tossico.

Si ricorda infatti che pur essendovi quadri anatomopatologici abbastanza caratteristici e costanti per determinati agenti etiologici, non esistono quadri specifici patognomonici in campo di tossicologia encefalica.

Terapia

Il criterio terapeutico fondamentale è ovviamente quello di eliminare o neutralizzare l'agente tossico o tossinfettivo causale, e in questo campo i provvedimenti terapeutici specifici variano da causa a causa.

Oltre ai provvedimenti specifici sono opportuni trattamenti generali sintomatici volti a favorire le funzioni degli emuntori (ipodermoclisi e flebotomi, diete opportune) e a sostenere la funzione cardiocircolatoria.

Quando se ne presenti la necessità è opportuno sedare eventuali sintomi irritativi di funzioni neurologiche e psichiche.

Bibliografia

- Bini L., Marchiafava G., *Encefalopatie tossiche*, in *Enciclopedia Medica Italiana*, 1954, Sansoni, Firenze.
 Berlucchi C., *Le encefaliti*, in Introzzi P., *Trattato italiano di medicina interna*, parte XII, 1964, Istituto per la Collaborazione Culturale, Roma.
 Fischer J. E., Baldessarini J. E., *Lancet*, 1971, II, 75.
 Gullotta F., *Compendio di neuropatologia*, 1971, Piccin, Padova.
 Mincklers E., *Pathology of the Nervous System*, 1971, McGraw Hill, New York.
 Nayrac P., Petit H., in *Encyclopédie médico-chirurgicale, Neurologie*, I, 1964, Ed. Techniques, Paris.
 Radermecker J., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1956, suppl. 5.

AMELIA BOLCIA TANTARA

ENCEFALOPATIE VASCOLARI

F. encéphalopathies vasculaires. - 1. *vascular encephalopathies.* - 2. *vaskuläre Enzephalopathien; Gefäßenzephalopathien.* - 3. *encefalopattias vasculares.*

SOMMARIO GENERALE

ENCEFALOPATIE VASCOLARI A FOCOLAIO	col. 1809
ARTERIOSCLEROSI CEREBRALE	col. 1861
ANEURISMI CEREBRALI	col. 1869
EMATOMA INTRACEREBRALE	col. 1880
CHIRURGIA VASCOLARE ENCEFALICA	col. 1884

ENCEFALOPATIE VASCOLARI A FOCOLAIO

SOMMARIO

PREMESSA	col. 1810
CENNI DI ANATOMIA DELLA CIRCOLAZIONE CEREBRALE	col. 1810
ANATOMIA PATOLOGICA	col. 1814
Rammollimento ischemico (col. 1816): <i>Aspetto macroscopico.</i> - <i>Aspetto microscopico.</i> - <i>Topografia.</i> - Rammollimento rosso (col. 1819): <i>Aspetto macroscopico.</i> - <i>Aspetto microscopico.</i> - <i>Topografia.</i> - Emorragia (col. 1821): <i>Emorragia cosiddetta capsulare o nucleare o profonda.</i> - <i>Emorragia della sostanza bianca emisferica o superficiale.</i> - <i>Emorragia talamica.</i> - <i>Emorragia del mesencefalo.</i> - <i>Emorragia del ponte e del bulbo.</i> - <i>Emorragia del cervelletto.</i>	
PATOGENESI	col. 1827
Patogenesi del rammollimento cerebrale (col. 1827): <i>Infarti con occlusione trombotica o embolica accertata.</i> - <i>Infarti senza occlusione arteriosa dimostrata.</i> - <i>Altri fattori patogenetici dell'ischemia cerebrale.</i> - <i>Patogenesi specifica del rammollimento emorragico.</i> - <i>Patogenesi dell'apoplessia transitoria</i> (col. 1835). - <i>Fisiopatologia del circolo cerebrale nella fase acuta dell'apoplessia</i> (col. 1835). - <i>Patogenesi della cosiddetta emorragia capsulare o nucleare</i> (col. 1838). - <i>Patogenesi dell'emorragia della sostanza bianca emisferica (frontale, parietale, temporale, occipitale)</i> (col. 1839). - <i>Patogenesi delle emorragie in altra sede (talamo, mesencefalo, ponte, bulbo, cervelletto)</i> (col. 1839).	
SINTOMATOLOGIA E DIAGNOSI	col. 1839
Apoplessia transitoria (col. 1842).	

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELL'APOPLESSIA CEREBRALE DA EMORRAGIA E DA RAMMOLLIMENTO

col. 1843

Diagnosi differenziale tra apoplessia e altri quadri morbosol (col. 1843). - Diagnosi differenziale tra emorragia e rammollimento (col. 1844). - Diagnosi in rapporto alla sede (col. 1848): *Emorragia cerebrale a sede tipica.* - *Ematoma intracerebrale o emorragia a sede atipica localizzata nella sostanza bianca emisferica.* - *Emorragia talamica.* - *Emorragia cerebellare.* - *Rammollimento cerebrale.*

TERAPIA

col. 1851

Assistenza e terapia generali (col. 1851). - *Terapia farmacologica* (col. 1853): *Terapia dell'edema cerebrale.* - *Terapia farmacologica delle lesioni ischemiche.* - *Terapia farmacologica dell'emorragia cerebrale.* - *Terapia chirurgica delle emorragie* (col. 1855). - *Terapia chirurgica delle ischemie* (col. 1855). - *Terapia preventiva chirurgica dell'insufficienza cerebrovascolare* (col. 1856). - *Profilassi medica e terapia preventiva dell'apoplessia cerebrale* (col. 1856). - *Rieducazione e riabilitazione dei soggetti portatori di esiti di lesioni vascolari cerebrali* (col. 1859).

PREMESSA

Le lesioni vascolari cerebrali a focolaio sono state per anni ritenute malattie di facile interpretazione patogenetica e di scarso interesse per gli studiosi.

Da alcuni decenni, invece, l'interesse si è rinnovato e attualmente esse sono ritenute malattie di difficile interpretazione patogenetica costituendo il capitolo di patologia del sistema nervoso più studiato, che conserva tuttavia molte incognite.

L'apoplettico cerebrale deve pertanto essere considerato un ammalato difficile, dal punto di vista sia diagnostico che terapeutico.

Nuove conoscenze tuttavia sono state in questi ultimi anni ottenute e tra queste ricordiamo:

a) le nuove acquisizioni relative alla fisiologia e alla fisiopatologia del circolo cerebrale (v. col. 1836) e in particolare quelle dedotte dallo studio del flusso ematico cerebrale regionale;

b) il contributo che allo studio patogenetico e anche all'indirizzo terapeutico delle sindromi da ipossia è stato portato dallo studio arteriografico dei tronchi sopraortici e in particolare modo della carotide e della vertebrale (v. col. 1828);

c) il contributo che alla conoscenza della patogenesi delle sindromi ischemiche con esiti permanenti è stato portato dalle discussioni relative all'apoplessia transitoria e insufficienza cerebrovascolare;

d) la possibilità di diagnosi differenziale tra emorragia a sede tipica (la cosiddetta emorragia capsulare) e la emorragia a sede atipica, localizzata nella sostanza bianca emisferica: la prima tuttora di prognosi infausta salvo rare eccezioni, la seconda suscettibile di intervento chirurgico con alta percentuale di esiti positivi;

e) lo sviluppo che va assumendo, e che con tutta probabilità nel prossimo avvenire si accentuerà sempre di più, la terapia preventiva delle encefalopatie vascolari a focolaio;

f) l'importanza che ha assunto la rieducazione neuromotoria, se condotta con la dovuta arte, ai fini di attenuare gli esiti delle lesioni vascolari a focolaio.

CENNI DI ANATOMIA DELLA CIRCOLAZIONE CEREBRALE

Arterie. - Il cervello riceve sangue attraverso quattro grosse arterie: le due arterie carotidi interne e le due arterie vertebrali. Sia il circolo carotideo che quello vertebrale s'originano dall'arco aortico.

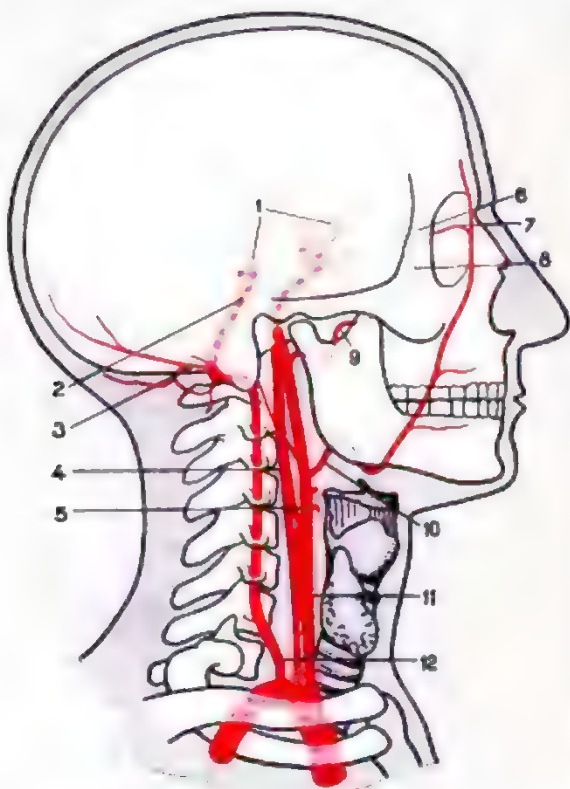


Fig. 1. Rappresentazione schematica dei grandi vasi del collo. 1) Poligono di Willis; 2) tronco basilare; 3) arteria occipitale; 4) carotide interna; 5) carotide esterna; 6) arteria oftalmica; 7) arteria nasale; 8) arteria etmoidea; 9) arteria mascellare interna; 10) arteria facciale; 11) carotide comune; 12) arteria vertebrale. (Da G. Lazorthes).

La carotide interna nasce dall'arteria carotide comune, che all'altezza della cartilagine tiroidea si biforca in carotide interna ed esterna. In corrispondenza della biforcazione la carotide comune presenta una dilatazione di calibro variabile da un soggetto all'altro: il seno carotideo. L'arteria vertebrale è un ramo dell'arteria succlavia (fig. 1).

A destra, carotide comune e succlavia prendono origine dall'arco aortico mediante un tronco comune (tronco o arteria anonima), mentre a sinistra s'originano, indipendentemente l'una dall'altra, direttamente dall'arco aortico.

Le carotidi interne dei due lati sono di calibro in genere uguale (7-8 mm); le due arterie vertebrali raggiungono i 5-6 mm, ma sono spesso di calibro differente, essendo la sinistra in genere maggiore della destra (Lazorthes, 1961; Loeb, 1962).

I rami collaterali principali della carotide interna sono tre: l'arteria oftalmica che s'origina dalla porzione intracavernosa, l'arteria corioidea anteriore e l'arteria comunicante posteriore, che s'originano dalla porzione intracranica. I rami terminali sono rappresentati dall'arteria cerebrale anteriore e dall'arteria cerebrale media.

Le arterie cerebrali anteriori sono anastomizzate fra loro per mezzo dell'arteria comunicante anteriore, che mette in comunicazione i circoli carotidei dei due lati.

L'arteria vertebrale decorre nel collo attraverso i forami vertebrali delle vertebre cervicali e quindi con un arco a convessità posteriore perfora la membrana atlantoccipitale e penetra nel cranio attraverso il forame occipitale.

I rami collaterali principali dell'arteria vertebrale sono: nel tratto cervicale le arterie vertebro-mollari, destinate ai corpi vertebrali, alle radici e ai segmenti cervicali del midollo spi-

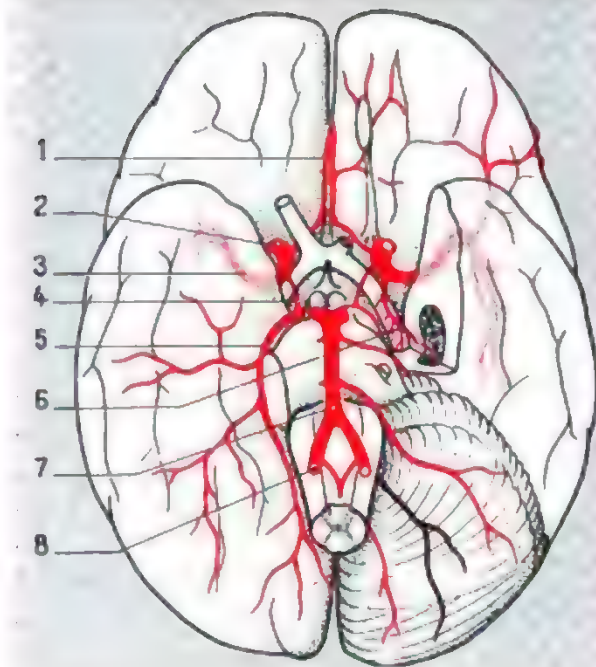


Fig. 2. Rappresentazione schematica dei vasi della base del cranio. 1) Arteria cerebrale anteriore; 2) carotide interna; 3) arteria cerebrale media; 4) arteria comunicante posteriore; 5) arteria cerebrale posteriore; 6) arteria corioidea anteriore; 7) tronco basilare; 8) arteria vertebrale. (Da J. Cambier e M. Masson).

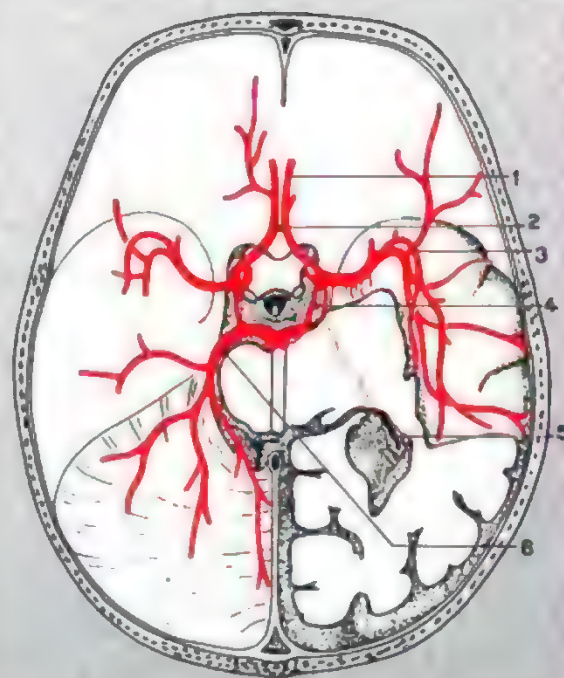


Fig. 3. Poligono di Willis. 1) Arteria cerebrale anteriore; 2) arteria comunicante anteriore; 3) arteria cerebrale media; 4) arteria comunicante posteriore; 5) arteria corioidea anteriore; 6) arteria cerebrale posteriore. (Da J. Cambier e M. Masson).

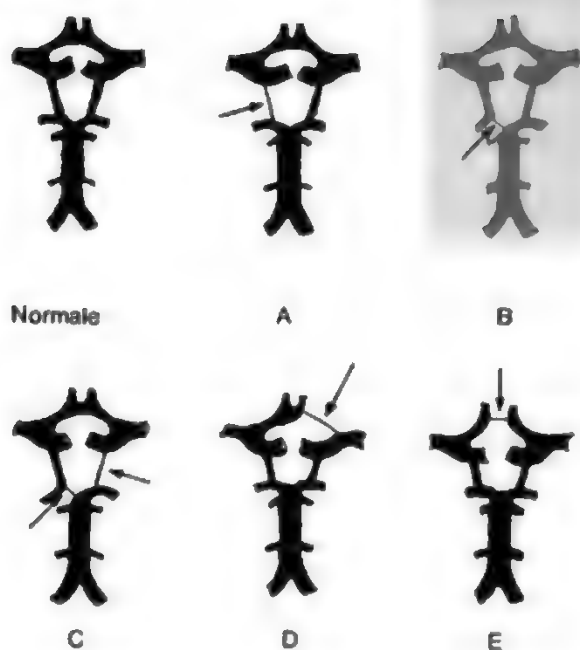


Fig. 4. Rappresentazione schematica di alcune anomalie del poligono di Willis riscontrate in una casistica di 51 soggetti con lesioni vascolari cerebrali. A) Ipoplasia uni- o bilaterale dell'arteria comunicante posteriore (17 casi); B) ipoplasia uni- o bilaterale del segmento iniziale dell'arteria cerebrale posteriore (15 casi); C) ipoplasia dell'arteria cerebrale posteriore, associata a ipoplasia dell'arteria comunicante posteriore controlaterale (7 casi); D) ipoplasia del segmento iniziale di un'arteria cerebrale anteriore; ambedue le cerebrali anteriori dipendono da una delle due carotidi interne (4 casi); E) ipoplasia dell'arteria comunicante anteriore (8 casi). (Da Fazio e coll., 1965, modificata).

nale, e rami per i muscoli cervicali e nucali; nella porzione intracranica, l'arteria spinale anteriore e l'arteria cerebellare posteroinferiore.

Dalla giunzione delle arterie vertebrali dei due lati prende origine l'arteria basilare (lunga ca. 4 cm) che decorre ventralmente al ponte, e al suo estremo distale dà origine alle due arterie cerebrali posteriori che, attraverso le arterie comunicanti posteriori, sono anastomizzate con le carotidi interne (fig. 2).

Nella maggioranza dei soggetti le arterie cerebrali posteriori ricevono il sangue dell'arteria basilare; in una minoranza di soggetti, piuttosto consistente (20% dei casi), conservano nell'adulto la disposizione funzionale embrionale e pertanto bilateralmente o più spesso da un solo lato ricevono sangue attraverso la comunicante posteriore dalla carotide.

I rami collaterali della basilare sono per ciascun lato l'arteria cerebellare anteroinferiore e l'arteria cerebellare superiore, e inoltre numerose arterie pontine di piccolo calibro e l'arteria uditiva interna.

Sistemi anastomotici. - L'arteria basilare, le due cerebrali posteriori, le due comunicanti posteriori, le due carotidi interne, le due cerebrali anteriori e l'arteria comunicante anteriore formano un sistema anastomotico completo alla base del cervello noto come poligono di Willis (fig. 3).

Le arterie che costituiscono il poligono di Willis rappresentano il principale ma non l'unico sistema anastomotico tra le diverse arterie cerebrali. Numerosi rami collaterali infatti permettono la comunicazione fra i diversi sistemi, sia intra- che extracranici.

Il valore funzionale del sistema anastomotico ha un importante peso nella patogenesi delle lesioni vascolari cerebrali da ipossia perché in caso di occlusione di una grossa arteria i rami anastomotici, se ben sviluppati, sono in grado di rifo-

nire rapidamente il territorio normalmente irrorato dall'arteria occlusa, e quindi di ridurre, o addirittura di abolire, gli effetti dell'occlusione (circolo collaterale o di supplenza); tuttavia non si deve mai dimenticare che il numero, la sede e il calibro dei rami arteriosi che costituiscono i sistemi anastomotici possono essere molto diversi da soggetto a soggetto, oltre che per fattori acquisiti, quale ad es. l'arteriosclerosi, anche per fattori congeniti, e che conseguentemente diverse sono da soggetto a soggetto le possibilità di compensi in caso di occlusione di un'arteria cerebrale.

Come esempio ricordiamo che il sistema anastomotico più importante, cioè il poligono di Willis, è sviluppato in modo normale solo nel 50% ca. dei soggetti. Nei casi restanti uno o più rami del poligono possono essere congenitamente mancanti o estremamente sottili (ipoplastici) e, di conseguenza, il loro valore funzionale può essere minimo o anche nullo (fig. 4).

Territori di distribuzione arteriosa. - L'irrorazione del parenchima avviene secondo uno schema generale valido per tutto il sistema nervoso: a) attraverso i rami arteriosi centrali, destinati alle strutture nervose profonde; b) attraverso rami arteriosi periferici i quali decorrono in superficie e si diramano in numerose arterie di calibro minore, che penetrano nel parenchima, irrorando le strutture nervose più superficiali (Lazorthes).

La delimitazione dei territori di irrorazione delle diverse arterie ha un valore approssimativo per l'esistenza delle variazioni morfologiche della rete vasale.

Vene. - Il drenaggio venoso del cervello avviene attraverso un gruppo di vene profonde che confluiscono nella grande vena di Galeno e nel seno retto, e in un gruppo di vene superficiali o corticali, che confluiscono nel seno sagittale superiore e nei seni della base.

Le anastomosi fra vene superficiali e profonde sono molto numerose e ampie. I seni venosi principali: seno retto (profondo) e seno longitudinale superiore (superficiale), confluiscono nel torcolare di Erofilo, o confluyente dei seni, donde prendono origine i seni trasversi destro e sinistro, che decorrono sulla superficie interna dell'osso occipitale e, attraverso il forame giugulare, si continuano con la vena giugulare interna.

ANATOMIA PATOLOGICA

Le lesioni anatomiche che stanno alla base dell'apoplessia cerebrale sono l'emorragia cerebrale e il rammollimento cerebrale.

L'emorragia a sua volta viene suddivisa in emorragia a sede tipica o profonda — la cosiddetta emorragia capsulare o dell'arteria di Charcot — e in emorragia a sede atipica o superficiale, o della sostanza bianca emisferica, detta anche «ematoma intracerebrale» (oltre ad altre emorragie meno frequenti quali la talamica, la pontina, la bulbare, la cerebellare). Questa suddivisione, come diremo, è molto importante dal punto di vista fisiopatogenetico, ma soprattutto dal punto di vista terapeutico e prognostico, come verrà sottolineato in seguito.

Il rammollimento cerebrale, a sua volta, viene suddiviso in rammollimento ischemico e in rammollimento emorragico: pure questa suddivisione è importante ai fini terapeutici.

Oltre queste entità anatomiche dobbiamo prendere in considerazione l'apoplessia transitoria, o insufficienza cerebrovascolare, che in questi ultimi anni ha acquistato un posto preminente negli studi sulle lesioni vascolari cerebrali.

Le interpretazioni relative alla patogenesi dell'emorragia cerebrale, sia con riferimento all'emorragia a sede tipica, sia con riferimento a quella a sede atipica, appaiono oggi molto meno complesse rispetto alle interpretazioni relative alla patogenesi del rammollimento cerebrale. Per le lesioni emorragiche cerebrali è infatti ormai accettata, dopo lunghe ma ormai antiche polemiche, l'equazione: emorragia = rottura vasale; per l'infarto o rammollimento, invece, dopo altrettanto lunghe ma ancora attuali polemiche, è

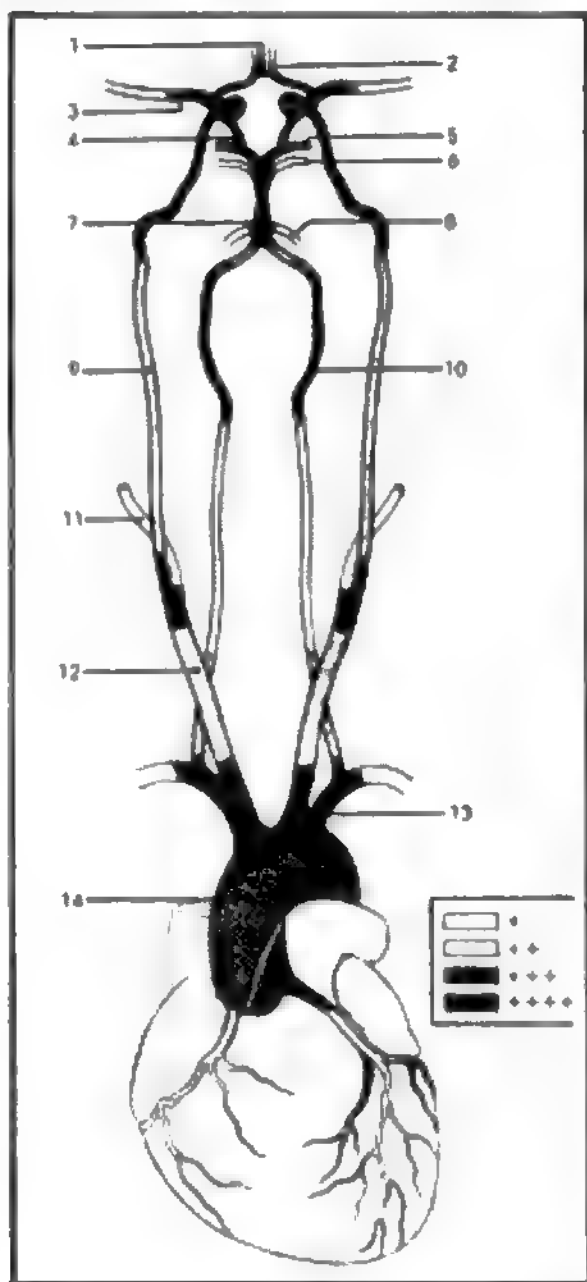


Fig. 5. Principali localizzazioni del processo arteriosclerotico in corrispondenza dell'arco aortico e delle arterie extracraniche e intracraniche. 1) Arteria comunicante anteriore; 2) arteria cerebrale anteriore; 3) arteria cerebrale media; 4) arteria comunicante posteriore; 5) arteria cerebrale posteriore; 6) arteria cerebellare superiore; 7) arteria basilare; 8) arteria cerebellare anteroinferiore; 9) arteria carotide interna; 10) arteria vertebrale; 11) arteria carotide esterna; 12) arteria carotide comune; 13) arteria succlavia; 14) arco aortico.

tuttora discutibile l'equazione: rammollimento = occlusione vasale. È per questo motivo che noi ci soffermeremo maggiormente sui problemi relativi alla fisiopatologia e patogenesi del rammollimento cerebrale che non su quelli relativi alla emorragia. Merita comunque sottolineare che, se dal punto di vista patogenetico vi sono nette differenze tra emorragia e rammollimento cerebrale, non altrettanto si può dire dal punto di vista etiologico. Il processo patologico che in una larga maggioranza dei pazienti precede e predispone alla genesi sia dei rammollimenti che delle emorragie cerebrali, è infatti costituito dall'arteriosclerosi dei vasi cerebrali.

La distinzione tra le modificazioni vasali, espressione del naturale processo di invecchiamento, e i gradi più modesti di modificazioni patologiche non è facile. Il processo di invecchiamento vasale è caratterizzato da assottigliamento della parete, frammentazione della membrana elastica interna, diminuzione di spessore dell'avventizia, sostituzione connettivale del tessuto muscolare della tunica media. Questo processo non va confuso con l'arteriosclerosi, che comporta alterazioni macro- e microscopiche diverse a seconda del calibro dei vasi. Nelle arterie al di sotto dei 2 mm di diametro l'arteriosclerosi assume l'aspetto di arteriolosclerosi iperplastica, eventualmente associata a ialinosi, mentre nelle arterie di maggior calibro il processo più tipico è l'aterosclerosi, che consiste in una trasformazione fibrosa dell'intima, con proliferazione di tessuto connettivo, necrosi della media e successiva deposizione di colesterina.

Il vaso arteriosclerotico diviene tortuoso e aumenta di lunghezza; il lume può essere dilatato in tutto il decorso dell'arteria o in porzioni circoscritte del vaso (dando origine ad aneurismi fusiformi), ma più spesso il lume vasale è ristretto da placche ateromatose in modo irregolare e discontinuo. Il lume residuo non di rado ha una sezione inferiore anche del 50% a quello dell'arteria integra (stenosi aterosclerotica).

L'arteriosclerosi cerebrale è un processo che può iniziare in età giovanile, prima dei 40 anni (Rash e Baker, 1961) per divenire più diffuso e intenso in età avanzata. I rilievi autoptici dimostrano che il processo arteriosclerotico sia dei piccoli vasi intracerebrali che delle arterie extra- e intracraniche di maggior calibro è presente nell'80-90% dei pazienti deceduti per apoplezia cerebrale, cioè con una frequenza maggiore rispetto ai soggetti della stessa età deceduti per altre cause (Baker, Dahl e Sandler, 1963).

Le sedi vasali ove più frequentemente si osservano ateromi che riducono il lume arterioso (stenosi aterosclerotiche) sono rappresentate dai punti di biforcazione e di curvatura delle arterie e in particolare: 1) origine della carotide interna al collo; 2) sifone carotideo; 3) arterie vertebrali sia all'origine, sia nella porzione vertebrale intracranica; 4) arteria basilare soprattutto in prossimità della biforcazione; 5) arterie cerebrali anteriore, media e posteriore (fig. 5). La cerebrale media è di gran lunga la più colpita delle tre arterie cerebrali (Fazio *et al.*, 1965; Loeb e Meyer, 1965; Marshall, 1965). Questa elencazione riguarda solo le sedi più importanti, ma qualsiasi arteria cerebrale, specie all'origine di rami collaterali, può presentare placche aterosclerotiche.

Occasionalmente, altri processi patologici delle arterie rappresentano il fattore patogenetico di un disturbo circolatorio cerebrale (Baker, 1962): a) arterite a cellule giganti: si manifesta dopo i 50 anni, colpisce qualsiasi arteria extra- e intracranica, ma soprattutto l'arteria temporale superficiale (arterite temporale); b) tromboangioite obliterante o malattia di Winiwarter-Buerger, la cui esistenza a livello delle arterie cerebrali è discussa; c) alterazioni infiammatorie delle arterie che accompagnano processi flogistici degli spazi subaracnoidei e delle meningi: meningite purulenta o tubercolare e sifilide meningovascolare; d) arteriti localizzate prodotte da emboli micotici; e) arterite luetica e panarterite di Heubner; f) panarterite nodosa.

Rammollimento ischemico

Il focolaio di rammollimento ischemico che, come vedremo, ha una topografia relativamente corrispondente ad un determinato territorio vascolare, può presentare caratteristiche macroscopiche diverse per intensità dei processi necrotici, da caso a caso. Questa diversa intensità dei processi di necrosi dipende, in parte, dall'intervallo di tempo intercorso dal momento in cui si è manifestato il processo patologico a quello in cui è avvenuta la morte del paziente; in parte da altri fattori non ancora precisati ma dovuti, verosimilmente, alla diversa gravità dell'alterazione circolatoria.

Aspetto macroscopico

Macroscopicamente le prime manifestazioni patologiche consistono in pallore e appiattimento delle circonvoluzioni; queste manifestazioni sono tosto seguite da edema e da rammollimento della sostanza cerebrale.

Nei casi in cui la lesione è più grave il focolaio si presenta di aspetto lievemente gelatinoso, di colore tendente al giallastro, di consistenza diminuita; l'edema della sostanza cerebrale può essere ora più o meno intenso, ora limitato esclusivamente al focolaio, ora, invece, esteso a tutto l'emisfero e, a volte, anche all'emisfero controlaterale.

Quando infine il processo patologico è ancora più avanzato, si osserva che il tessuto cerebrale ha perso il suo normale aspetto strutturale e si presenta di aspetto madido, sbriciolato, granuloso, e il focolaio appare, nel suo complesso, nettamente delimitabile dalle regioni circostanti rimaste sane; l'edema del tessuto cerebrale, che è spesso di grado molto accentuato, determina un aumento di volume e di peso dell'emisfero in cui ha sede il focolaio.

Nei casi che non hanno evoluzione mortale avvengono per

prima cosa l'attenuazione e la scomparsa dell'edema e, in secondo tempo, la progressiva eliminazione del tessuto necrotico, per cui, dopo un periodo di alcune settimane o mesi, si può osservare che l'area rammollita è stata sostituita da una zona depressa con formazione cistica contenente liquido e, più tardi ancora, semplicemente da una sottile zona di tessuto giallastro, granulare, cicatriziale.

Aspetto microscopico

Le prime manifestazioni microscopiche consistono semplicemente in una netta diminuzione di contenuto di sangue nei piccoli rami arteriosi e nei capillari, e inoltre in un'alterata colorabilità dell'area interessata, rilevabile con i comuni metodi istologici per le cellule e per le fibre. In uno stadio più avanzato l'aspetto dell'area rammollita appare invece chiaramente alterato: il tessuto nervoso è completamente disintegrato e sostituito da composti granulari con presenza di cellule granuladipose. La distruzione del parenchima è poi seguita da fenomeni reattivi ectodermici e mesodermici, questi ultimi caratterizzati da proliferazione di tessuto connettivo con formazione di nuovi vasi. Dai capillari sopravvissuti nell'interno del focolaio e dalla zona periferica alla lesione i fibroblasti invadono l'area necrotica.

Anche la glia incomincia a proliferare e larghe cellule di glia protoplasmatica, mescolata con una fine rete di tessuto connettivo, penetrano nell'area di rammollimento dove, gradualmente, sostituiscono il tessuto distrutto con una densa cicatrice gliale.

Topografia

Il rammollimento cerebrale ischemico, nella maggioranza dei casi, presenta una topografia corrispondente al territorio di irrorazione di un determinato ramo arterioso.

Questa identità tra topografia del rammollimento e territorio

di irrorazione dei rami arteriosi è nella realtà vera soltanto relativamente. Recenti studi di fisiologia e di fisiopatologia della circolazione cerebrale hanno dimostrato infatti che per meccanismi dinamici non raramente il rammollimento interessa una sola parte di un territorio arterioso (ad es. rammollimento negli ultimi strati, alla punta, al centro, secondo la documentata teoria di Zülch) o anche territori di confine tra un ramo arterioso e l'altro (ad es. confine tra cerebrale media e cerebrale posteriore). È vero tuttavia che, nella maggioranza dei casi, e specie nel rammollimento più grave, la su ricordata corrispondenza topografica è una realtà.

E poiché l'irrorazione arteriosa cerebrale, pur potendo presentare variazioni individuali, conserva, in genere, caratteristiche topografiche, se non identiche, moltosimili nei diversi individui, anche i rammollimenti cerebrali si ripetono con caratteristiche topografiche relativamente sovrapponibili.

Il rammollimento cerebrale si osserva con maggior frequenza nel territorio dell'arteria cerebrale media: in questo caso può interessare tutta l'area di irrorazione dell'arteria cerebrale media, ma più frequentemente interessa soltanto l'area irrorata da diramazioni di questa arteria. I principali rammollimenti nell'ambito della cerebrale media possono, pertanto, venire così distinti: rammollimento silviano totale superficiale e profondo (fig. 6); rammollimento silviano profondo (*putamen*, metà del pallido, settore della capsula interna interposto tra *putamen* e testa del nucleo caudato, terzo superiore della testa del nucleo caudato); rammollimento parziale del territorio silviano profondo (fig. 7); rammollimento silviano superficiale totale; rammollimento silviano superficiale anteriore (territori irrorati dai rami: orbitofrontale, del solco prerolandico, del solco rolandico, del solco interparietale); rammollimento silviano superficiale posteriore o parieto-temporo-piega curva (territori irrorati dai rami: parietale posteriore, della piega curva, temporale posteriore).

Altro rammollimento relativamente frequente è quello del-



Fig. 6. Rammollimento silviano totale: superficiale e profondo. (Osservazione Fazio).

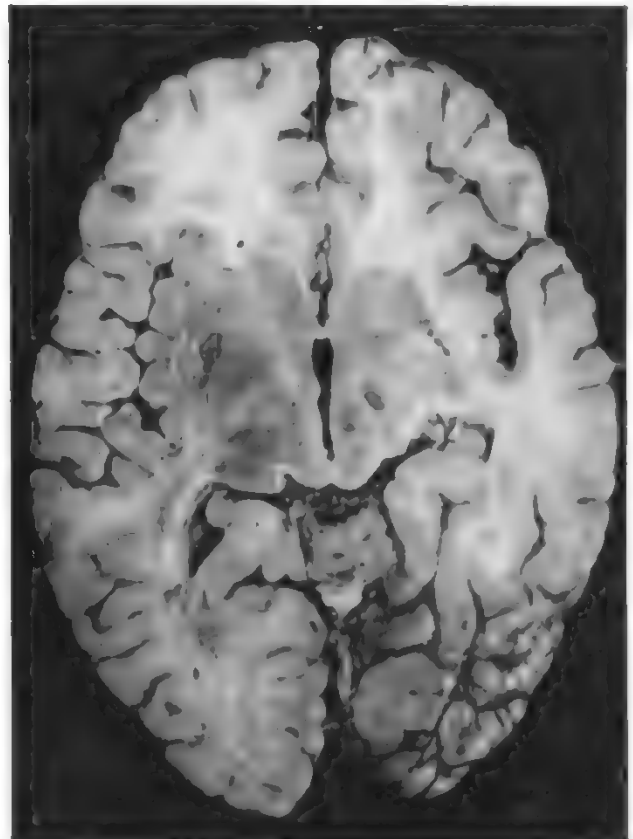


Fig. 7. Rammollimento nel territorio dei rami profondi della arteria silviana. (Osservazione Fazio).

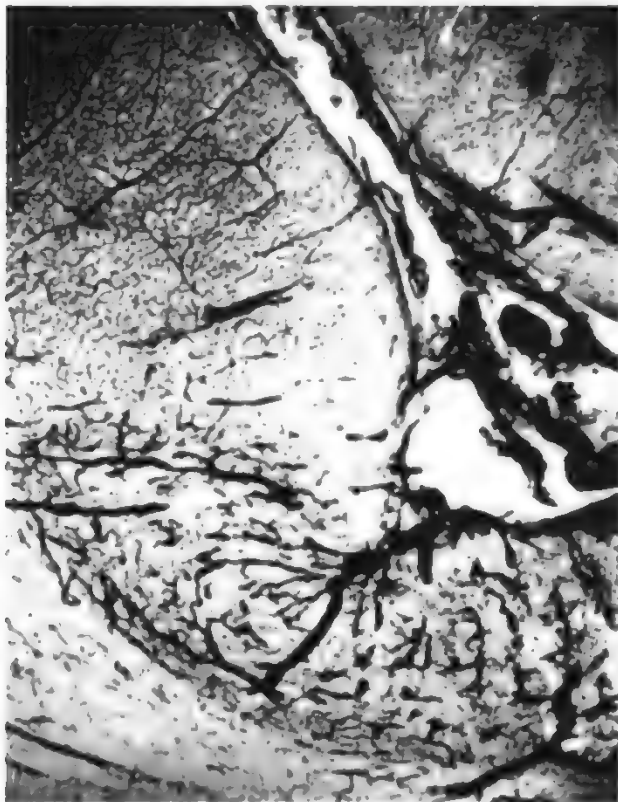


Fig. 8. Rammollimento rosso. Regione corticale. *In alto*: rete vasale di aspetto normale. *In basso*: disordine circolatorio con stasi (metodo alla benzidina). (Osservazione Fazio).

l'arteria corioidea anteriore che interessa l'*uncus* dell'ippocampo, la parte posteriore del nucleo dell'amigdala, parte della *benderella* ottica, la punta del *globus pallidus*, i 2/3 inferiori della capsula interna, la parte del talamo ottico confinante con la capsula interna.

Meno frequenti sono i rammollimenti che interessano in tutto, o in parte, i territori irrorati rispettivamente: dall'arteria cerebrale anteriore, dall'arteria cerebrale posteriore e dalle varie diramazioni dell'arteria vertebrale e dell'arteria basilare, che provvedono all'irrorazione del bulbo, del ponte, del cervelletto, del mesencefalo.

Rammollimento rosso

Aspetto macroscopico

Il rammollimento rosso è costituito da un focolaio di rammollimento nel quale le formazioni di sostanza grigia presentano, ora totalmente, ora soltanto parzialmente, carattere emorragico sotto forma di fitte picchiettature emorragiche confluenti, mentre le formazioni di sostanza bianca presentano carattere ischemico.

Già all'esame macroscopico è possibile rilevare che l'infarcimento emorragico è molto precoce e precede il rammollimento del tessuto cerebrale. Nel rammollimento rosso, anche nei casi sopravvissuti parecchi giorni, la necrosi non raggiunge mai quel grado avanzato che si può osservare nel rammollimento bianco e che porta alla friabilità e allo sbriciolamento del tessuto nervoso; per questo motivo nel rammollimento rosso, l'aspetto generale della struttura del tessuto è sempre conservato.

Aspetto microscopico

L'esame microscopico permette di stabilire che le condizioni circolatorie che stanno alla base del rammollimento rosso sono diverse da quelle che stanno invece alla base del rammolli-

mento ischemico. La primitiva peculiarità che distingue il rammollimento rosso da quello ischemico è la vasodilatazione venosa capillare e delle arteriole con stasi in determinati territori di sostanza grigia, sia dei nuclei della base sia della corteccia (fig. 8). Là dove la stasi è più intensa avviene, poi, la fuoruscita dai vasi di globuli rossi e, più tardi ancora, la necrosi degli elementi del tessuto nervoso. Le emorragie conservano sempre il carattere perivascolare e petecchiale (fig. 9), e possono essere limitate a qualche piccola zona, oppure estese anche a tutta la sostanza grigia compresa nel focolaio. Le lesioni degenerative degli elementi nervosi sono qualitativamente simili a quelle che si osservano nel rammollimento ischemico, ma, generalmente, di grado meno elevato; le cellule granulodipose sono presenti, ma in quantità solitamente modesta. L'edema della sostanza cerebrale, sebbene meno intenso, può essere presente con le stesse caratteristiche topografiche già segnalate per il rammollimento ischemico.

Topografia

La topografia complessiva del rammollimento rosso (parte emorragica e parte non emorragica) corrisponde in linea di massima al territorio di irrorazione di determinati rami arteriosi. La parte emorragica considerata isolatamente ha, invece, topografia indipendente dai territori di distribuzione arteriosa e venosa e corrispondente all'anatomia delle formazioni grigie, sia della base, sia della corteccia. Le zone infarcite di sangue sono, infatti, sempre localizzate nella sostanza grigia, sia della corteccia, sia dei nuclei della base. Stabiliti questi dati schematici, è facile dedurre quale può essere il quadro del rammollimento rosso a seconda del territorio di distribuzione arteriosa



Fig. 9. Rammollimento rosso. Regione corticale. Fuoruscita di globuli rossi: stadio iniziale (metodo alla benzidina). (Osservazione Fazio).

interessato; così, ad es., quando il rammollimento si estende al territorio di distribuzione di tutta la cerebrale media (fig. 10) presenta carattere emorragico in corrispondenza di tutte o di parte delle formazioni grigie comprese in detto territorio e presenta, invece, carattere ischemico in corrispondenza delle formazioni bianche interposte fra dette formazioni grigie.

Emorragia

L'emorragia cerebrale clinicamente e anatomopatologicamente più importante, e alla quale si intende abitualmente fare riferimento quando si parla di emorragia cerebrale, nella maggior parte dei casi si manifesta con un voluminoso focolaio intracerebrale dal quale il sangue può spingersi nei ventricoli o anche negli spazi subaracnoidei.

L'emorragia cerebrale, tanto nei casi deceduti a breve distanza dall'insulto apoplettico, come in quelli sopravvissuti parecchi giorni, si presenta con le caratteristiche macroscopiche e microscopiche di una massa di sangue, in parte coagulata e frammista a detriti necrotici (non abbondanti) che si è fatta spazio spostando, comprimendo e, talora rompendo, il tessuto cerebrale.

Nel tessuto circostante al focolaio si osserva edema cerebrale di grado elevato, esteso a tutto l'emisfero e quasi sempre anche all'emisfero del lato opposto. Nei rari casi in cui, senza che venga praticato alcun intervento chirurgico, il paziente sopravvive all'emorragia, si ha in un primo tempo il riassorbimento del siero liberatosi dai coaguli contenuti nel focolaio emorragico e una progressiva attenuazione, sino alla scomparsa, dell'edema cerebrale nel tessuto circostante; in un secondo tempo si manifestano processi di riassorbimento del coagulo e di riparazione parziale con esito finale in una cicatrice lincare, costituita da tessuto sclerotico e pigmentato, oppure da una cavità cistica (fig. 11).

Le dimensioni più comuni del focolaio di emorragia sono paragonabili a quelle di una grossa noce; non sono rare, tuttavia, emorragie più vaste, sino a eguagliare il volume di un'arancia, o più piccole.

Le dimensioni del focolaio di emorragia, come del resto anche la forma, presentano variazioni, oltre che in dipendenza di fattori imprecisabili, variabili da caso a caso, anche in rapporto alla sede dove ha luogo l'emorragia; così, quando l'emorragia si manifesta in piena sostanza bianca emisferica, ha generalmente dimensioni notevoli e forma rotondeggiante.

Il confine tra il focolaio di emorragia e il tessuto circostante è, in un primo tempo, piuttosto indistinto mentre, in un secondo tempo, in seguito alla formazione di processi reattivi, diviene più netto. Alla periferia del focolaio maggiore non è raro osservare la presenza di altre piccole emorragie a carattere diapedetico e anche di una ristretta zona di tessuto rammollito; tali reperti, che sono stati argomento di discussione nel quadro del problema relativo ai rapporti patogenetici tra emorragia massiva e rammollimento, sono oggi riconosciuti di genesi secondaria al focolaio primitivo. Può accadere che il focolaio di emorragia compatta sia situato all'interno di un ampio focolaio di rammollimento: si tratta, in questo caso, che secondo la nostra casistica è di piuttosto rara osservazione, di un'emorragia che si è manifestata in un preesistente, di solito recente, focolaio di rammollimento (rammollimento emorragiparo).

L'emorragia cerebrale ha alcune sedi di predilezione, in ognuna delle quali spesso si ripete con caratteristiche anatomiche, e anche cliniche, molto simili nei diversi casi.

Con finalità di chiarezza espositiva, utile a scopi clinici, indicheremo ora le caratteristiche:

a) dell'emorragia cosiddetta capsulare o nucleare o profonda che è l'emorragia di gran lunga più frequente e che nella quasi totalità dei casi ha oggi ancora esiti infausti;

b) dell'emorragia della sostanza bianca emisferica o superficiale (detta anche ematoma intracerebrale), che è meno frequente della prima ma il cui riconoscimento diagnostico da parte del medico curante è molto importante; si tratta infatti di un'emorragia che ha una sua partico-



Fig. 10. Rammollimento rosso nei territori superficiali e profondi dell'arteria silviana o cerebrale media. (Osservazione Fazio).

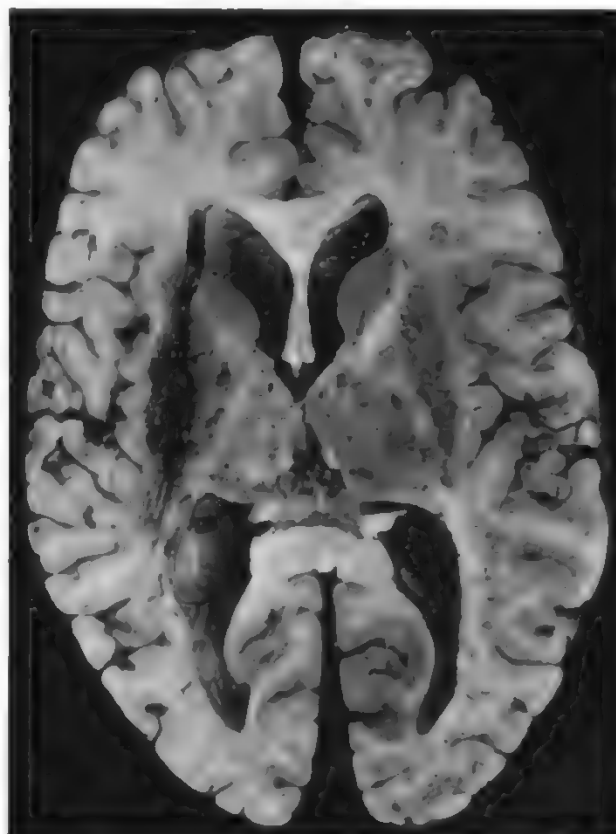


Fig. 11. Emorragia cosiddetta capsulare o nucleare o profonda in fase di cicatrizzazione. (Osservazione Fazio).

lare patogenesi (in genere in rapporto con malformazioni vascolari), una sua particolare sintomatologia clinica e che quando viene diagnosticata in tempo, e conseguentemente asportata chirurgicamente, ha una prognosi nella maggioranza dei casi favorevole.

Daremo infine breve indicazione relativa ad emorragie di diversa localizzazione, quali la talamica, la mesencefalica, la pontina, la bulbare, la cerebellare.

Emorragia cosiddetta capsulare o nucleare o profonda

L'emorragia con centro di diffusione in corrispondenza della regione laterale del *putamen* (emorragia cosiddetta capsulare o nucleare) è l'emorragia cerebrale che, per la sua grande frequenza, può essere definita come l'emorragia cerebrale a sede tipica. Ha punto di diffusione in corrispondenza della regione laterale del *putamen* e, pur potendo presentare variazioni di dimensioni e di forma, si ripete, tuttavia, in diversi soggetti con caratteristiche topografiche tanto simili da permetterne una descrizione schematica, anche se di valore non assoluto.

È situata (fig. 12) tra il lenticolare e l'*insula* e, più precisamente, interessa la parte esterna del *putamen* donde si estende, con topografia indipendente da quella arteriosa, alle formazioni situate superiormente, inferiormente e lateralmente. La parte mediale del *putamen*, il pallido, gran parte del braccio anteriore e di quello posteriore della capsula interna, la testa del caudato e il talamo sono solitamente risparmiati dall'emorragia e spostati medialmente con conseguenti modificazioni di forma e di sede del sistema ventricolare. Le formazioni situate lateralmente al *putamen* sono, invece, distrutte sino alla corteccia dell'*insula*, che è generalmente conservata e spostata all'esterno. In senso anteroposteriore l'emorragia si estende dal margine posteriore del corno ventricolare anteriore fino al corno ventricolare posteriore. La maggior estensione ha però luogo sopra, sotto e lateralmente al *putamen*, nella sostanza bianca dei lobi parietale, temporale e, talora, anche occipitale, che, in molti casi, risultano ampiamente invasi dal focolaio emorragico che



Fig. 12. Emorragia cosiddetta capsulare o nucleare o profonda. (Osservazione Fazio).

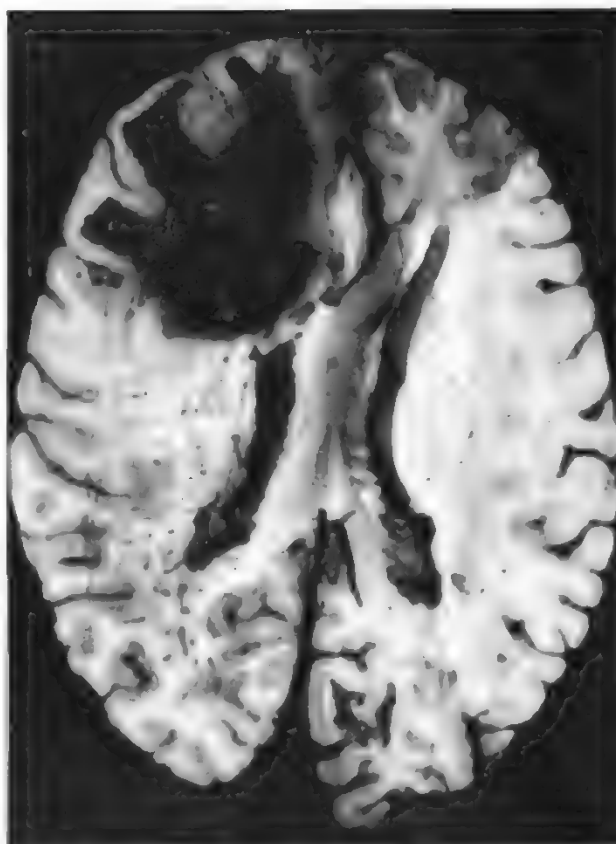


Fig. 13. Emorragia frontale. (Osservazione Fazio).

può raggiungere, così, anche i confini della sostanza grigia corticale.

La rottura della corteccia, con conseguente invasione meningea, in questo tipo di emorragia, è eventualità rara, ma possibile. Molto frequente è, invece, l'invasione ventricolare per rottura più o meno ampia delle pareti ventricolari, specie in corrispondenza del corno frontale, di quello temporale e di quello occipitale; è possibile l'eventualità di contemporanea invasione ventricolare nel corno frontale e in quello occipitale. Quando la comunicazione tra il focolaio emorragico e il ventricolo manca, oppure è di scarsa entità, l'emorragia acquista forma più globosa con maggior estensione in senso trasversale e provoca più accentuati spostamenti delle formazioni cerebrali circostanti. Talora lo spostamento di massa determinato dal focolaio è tale da ripercuotersi, oltre che sul sistema ventricolare, anche sulle formazioni centrocerebrali dell'emisfero opposto.

Emorragia della sostanza bianca emisferica o superficiale

Le emorragie della sostanza bianca emisferica sottocorticale sono meno frequenti rispetto a quelle localizzate in corrispondenza dei nuclei della base; hanno, tuttavia, notevole importanza per le loro peculiarità cliniche e per l'interesse chirurgico che, sotto il nome di ematoma intracerebrale, hanno suscitato.

Le emorragie della sostanza sottocorticale si osservano con maggior frequenza nella regione frontale (fig. 13) e in quella temporoccipitale, ma anche in regione parietale e in regione occipitale posteriore (fig. 14). Hanno dimensioni sempre notevoli, paragonabili a quelle di una noce o anche di un mandarino e, poiché si sviluppano in un ambiente strutturalmente omogeneo, assumono caratteri di un vero ematoma di forma rotondeggiante e di limiti netti con il circostante tessuto nervoso. In molti casi sono prive di comunicazione, sia con gli spazi sottoaracnoidei, sia con quelli ventricolari; in altri casi



Fig. 14. Emorragia occipitale. (Osservazione Fazio).

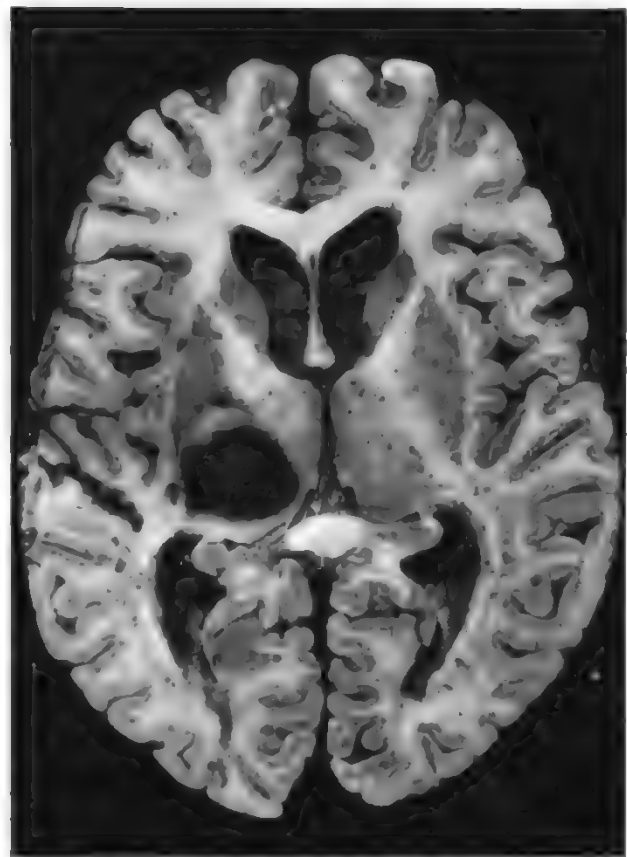


Fig. 15. Emorragia talamica. (Osservazione Fazio).

determinano, invece, la rottura della corteccia, oppure delle pareti ventricolari, con conseguente invasione ineningea o ventricolare. Danno sempre luogo a modificazioni di forma e a spostamenti del sistema ventricolare che, pur presentando, in rapporto alla sede del focolaio, caratteristiche diverse da caso a caso, appaiono molto simili a quelli determinati da masse tumorali ad uguale localizzazione.

Emorragia talamica

Anche l'emorragia talamica che, tra le emorragie localizzate in corrispondenza dei nuclei della base, è forse relativamente frequente (sebbene molto meno di quella cosiddetta capsulare), si ripete con caratteristiche topografiche simili. Nella maggioranza dei casi ha aspetto compatto, forma rotondeggiante, dimensioni paragonabili a quelle di una nocciola (fig. 15); può essere limitata al talamo, ma, più spesso, interessa la regione esterna del talamo con parte del braccio posteriore della capsula interna e si estende in alto sino alla parete ventricolare; non determina evidenti spostamenti del sistema ventricolare e non presenta ampia invasione emorragica dei ventricoli, ma soltanto modesta e localizzata imbibizione ematica delle loro pareti. In altri casi l'emorragia talamica è, invece, meno circoscritta ed ha dimensioni notevolmente maggiori; interessa, oltre a gran parte del talamo e del braccio posteriore della capsula interna, anche la parte media e posteriore del corpo del caudato verso l'alto, parte del pallido e il ginocchio della capsula interna verso l'avanti, la parte posteriore del putamen verso l'esterno; determina, inoltre, spostamento del sistema ventricolare e presenta invasione ventricolare.

Emorragia del mesencefalo

Le emorragie della regione quadrigemina sono rare e praticamente non sono mai limitate esclusivamente a detta regione.

Le emorragie della regione tegmento-peduncolare sono meno rare ed hanno una diversa topografia in rapporto al vaso da

cui hanno origine. Bisogna tenere presente, pertanto, che il peduncolo riceve i rami paramediani che provengono dalle arterie cerebrali posteriori e dalla comunicante posteriore, e i rami laterali che provengono dalle coroidee anteriori e dalla cerebellare superiore. Quando sono interessati i rami paramediani si avrà un'emorragia peduncolare interna, superiore e inferiore; quando invece sono interessati i rami laterali si avrà un'emorragia peduncolare esterna. L'emorragia talamo-peduncolare è dovuta a lesioni dei rami dell'arteria cerebrale posteriore che attraversano il peduncolo diretti al talamo ottico.

Non è raro il caso che le emorragie mesencefaliche si facciano strada verso l'ependima e invadano il sistema ventricolare (Ayala).

Emorragia del ponte e del bulbo

Le emorragie del ponte (fig. 16, *in alto*) sono di dimensioni varie da caso a caso, ma, in genere, non molto grandi; sono spesso multiple e bilaterali; tendono a estendersi lungo l'asse longitudinale del tronco dell'encefalo, in modo che lo stesso focolaio interessa oltre al ponte, anche il bulbo, oppure il mesencefalo.

Le emorragie del bulbo sono rare e soltanto in casi eccezionali sono limitate ad esso; generalmente sono secondarie a focolai emorragici di sede encefalica oppure si estendono al ponte o al midollo spinale (Ayala).

Emorragia del cervelletto

L'emorragia cerebellare è molto meno frequente dell'emorragia cerebrale. Tra le arterie cerebellari quella del nucleo dentato è particolarmente soggetta a lesioni che determinano emorragie; la rottura del suo tronco principale determina un focolaio emorragico che interessa pressoché tutto un emisfero cerebellare, la rottura di una delle sue collaterali determina un focolaio di dimensioni più limitate. Rare sono le emorragie esclusivamente vermiiane e rarissime quelle limitate alla sola corteccia cerebellare.

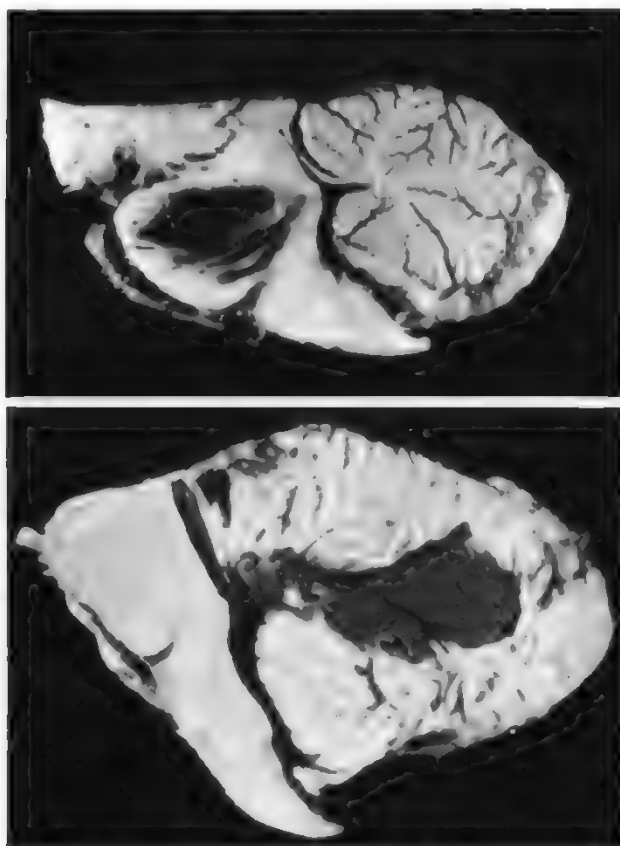


Fig. 16. In alto: emorragia del ponte. In basso: emorragia del cervelletto. (Osservazione Fazio).

Anche nell'emorragia cerebellare (fig. 16, in basso) si può avere inondazione del IV ventricolo oppure degli spazi sub-aracnoidei (Ayala).

PATOGENESI

Patogenesi del rammollimento cerebrale

Dalla metà dell'800 fino a pochi decenni or sono si riteneva dimostrato che l'occlusione arteriosa fosse il fattore essenziale — vale a dire necessario e sufficiente — per la genesi di un infarto cerebrale. Le arterie cerebrali erano considerate come arterie terminali, ognuna con un suo ben delimitato territorio di distribuzione (Conheim, 1872). Da qui derivò la classificazione degli infarti in rapporto al ramo arterioso del quale si dava per scontata l'occlusione, e l'affermazione che l'occlusione di ogni singolo ramo arterioso dava origine invariabilmente ad un rammollimento in una sede ben precisa, con una sintomatologia altrettanto caratteristica che ne permetteva la diagnosi.

Oggi sappiamo per documentazioni arteriografiche, e anche anatomiche, che nel 40-50% dei casi di rammollimento cerebrale il ramo arterioso afferente al territorio rammollito risulta pervio.

Sappiamo anche che l'occlusione totale di un'arteria destinata all'afflusso ematico di una parte del cervello può restare del tutto asintomatica, oppure dare luogo ad una sindrome clinica di carattere transitorio. Ad es., sia la legatura chirurgica della carotide (che, sino a non molti anni or sono, si praticava come terapia degli aneurismi cerebrali), sia la sua trombosi spontanea, possono essere

sopportate senza alcun sintomo soprattutto in soggetti giovani. In tali casi evidentemente il circolo collaterale anastomotico può funzionare in modo adeguato e sufficiente, riuscendo a mantenere l'irrorazione del parenchima a valle dell'occlusione. Ciò si avvera soprattutto per l'occlusione dei vasi del collo, poiché a valle di questi il poligono di Willis può offrire un sistema di vie di supplenza molto valido: si calcola che il 2% ca. dei soggetti di età superiore ai 50 anni sia portatore di un'occlusione di un'arteria carotide interna senza sintomatologia clinica corrispondente. Anche nei casi di infarto non sempre l'area necrotica occupa tutto il territorio di distribuzione dell'arteria occlusa (rammollimenti terminali, al centro, alla punta, di confine, descritti da Zülch, 1961). In casi rari un infarto può addirittura trovarsi in un'area cerebrale distante dal territorio di distribuzione dell'arteria occlusa. Pertanto è evidente che, anche nei casi con occlusione arteriosa, altri fattori, che discuteremo in seguito, svolgono un ruolo patogenetico molto importante.

Suddividiamo schematicamente gli infarti cerebrali (rammollimento bianco o rammollimento rosso) in due gruppi:

a) infarti con occlusione trombotica o embolica accertata dell'arteria afferente;

b) infarti nei quali, all'esame arteriografico oppure a quello autoptico, l'arteria afferente è risultata, sia nei suoi rami intracranici sia in quelli prossimali (arterie del collo), pervia.

Questa suddivisione piuttosto arbitraria viene fatta al solo scopo di facilitare la nostra esposizione relativa alle molteplici e complesse cause che possono determinare un infarto cerebrale.

Infarti con occlusione trombotica o embolica accertata

L'arteriografia cerebrale, eseguita in pazienti che presentano un'apoplezia da poche ore o da pochi giorni, dimostra che nel 50% ca. dei casi d'infarto cerebrale l'arteria afferente al territorio ischemico è totalmente occlusa. Nel 25% ca. dei casi l'occlusione è a livello dell'arteria cerebrale media (CM): nel 20-25% è occlusa la carotide interna, al collo (cioè all'origine della carotide interna dalla comune) o più raramente a livello del sifone carotideo; infine le occlusioni dell'arteria basilare, della cerebrale anteriore (CA) e della cerebrale posteriore (CP) rappresentano ca. il 5% dei casi. Queste cifre hanno un valore indicativo variando sensibilmente nelle diverse casistiche.

La causa più frequente di occlusione è un processo trombotico, che si manifesta generalmente in corrispondenza di placche ateromatose e si localizza quindi alle sedi preferenziali dell'arteriosclerosi.

Le occlusioni emboliche, in apparenza, sembrano essere più rare delle occlusioni trombotiche, ma dobbiamo ammettere che la distinzione tra occlusione da trombo e occlusione da embolo non è sempre possibile, anche perché spesso un'occlusione embolica è secondaria ad un processo trombotico più a monte (trombo carotideo con embolizzazione secondaria della cerebrale anteriore o della cerebrale media).

Sino a pochi anni fa, causa di emboli cerebrali erano ritenute soprattutto le cardiopatie emboligene, quali endocardite batterica subacuta, trombo murale da infarto miocardico o da fibrillazione atriale.

Fra le altre cause meno frequenti di emboli erano riportati gli interventi di chirurgia cardiaca, i processi tromboflebitici, le fratture delle ossa lunghe, che danno luogo ad emboli grassosi, infezioni e tumori polmonari, disbaropatie (cassonismo) e interventi di chirurgia toracica che possono provocare emboli gassosi.

Oggi invece la teoria embolica non fa più riferimento soltanto agli emboli di partenza cardiaca, o comunque preaortica, ma considera la possibilità che sulla superficie irregolare di un'arteria aterosclerotica come l'aorta ascendente e i tronchi sopraortici, soprattutto la carotide, possa avvenire la formazione di un trombo costituito da un'aggregazione di piastrine e fibrina (trombo bianco) o di un trombo rosso o cruorico, che successivamente si frammenta e si distacca dalla parete arteriosa, con conseguente embolizzazione dei rami cerebrali distali di calibro più ristretto (fig. 17).

Altra possibilità è quella che la superficie di una placca ateromatosa — e anche qui vale sempre l'esempio dell'aorta o della carotide — si ulceri e che successivamente dalla superficie ulcerata dell'ateroma vengano rimossi emboli colesterinici destinati a chiudere piccoli vasi distali. Ad es., questi emboli sono stati osservati da Miller-Fisher a livello delle arterie retiniche nel corso di episodi di amaurosi transitoria.

Dobbiamo ora chiederci perché in alcuni casi di occlusione trombotica totale di un ramo arterioso, particolarmente della carotide, manchi, come abbiamo detto in precedenza, ogni sintomatologia e perché invece in altri casi apparentemente simili si manifesti un rammollimento cerebrale.

Abbiamo già osservato come la mancanza di sintomatologia si verifichi quando il circolo collaterale anastomotico è in grado di funzionare in modo sufficiente per mantenere l'irrorazione del parenchima a valle dell'occlusione. Un esempio tipico, che serve come paradigma, è quello ben noto dell'occlusione della carotide interna compensata totalmente dal circolo collaterale attraverso il poligono di Willis.

Ma non in tutti i casi esistono le condizioni per un compenso collaterale completo attraverso il poligono di Willis. Noi sappiamo, infatti, che per fattori contingenti soltanto nel 50% dei soggetti il poligono di Willis è ben sviluppato e in grado di redistribuire equamente il flusso ematico a tutto il cervello, qualora una branca afferente pre-williana sia ostruita; nell'altro 50% dei casi il poligono di Willis è difettoso in uno o più dei suoi rami, che possono essere ipoplasici e comunque di calibro inadeguato. Che questo fattore congenito sia importante nella patogenesi dell'apoplezia cerebrale è dimostrato dal fatto che in individui deceduti per apoplezia cerebrale le anomalie del poligono di Willis sono presenti nell'80% dei casi e non nel 50% dei casi, come su un test campione. In molti casi, evidentemente, l'occlusione di una carotide non può essere compensata sufficientemente dal circolo collaterale, e sarà seguita da un rammollimento cerebrale.

Abbiamo fatto l'esempio della trombosi della carotide compensata da un poligono di Willis congenitamente regolare, ma è evidente che altri molteplici fattori, congeniti o acquisiti, possono portare il loro contributo nel favorire oppure nell'ostacolare la formazione di un circolo collaterale.

Basterà ricordare che:

a) la circolazione anastomotica dell'encefalo, oltre che dal poligono di Willis, è favorita da almeno altri tre sistemi che essi pure si diversificano da soggetto a soggetto: 1) anastomosi fra i segmenti extracranici delle arterie cerebrali (ad es., arterie tiroidee, occipitali); 2) anastomosi fra i segmenti extracranici e intracranici delle stesse arterie (ad es., arteria oftalmica, trigeminale primitiva); 3) anastomosi cerebromeningee (o della convessità) e intracerebrali: fra rami dell'arteria cerebrale media e anteriore, fra cerebrale media e posteriore, fra cerebrale anteriore e posteriore (figg. 18 e 19);

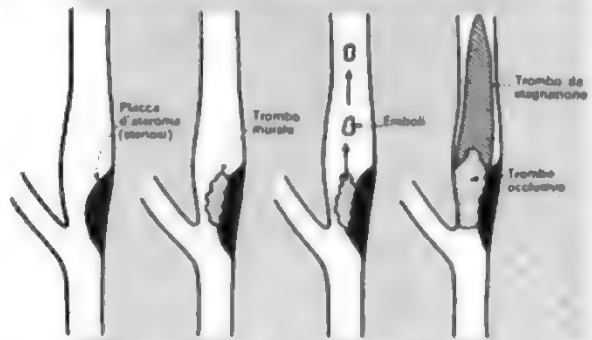


Fig. 17. Possibili conseguenze della formazione di una placca ateromatosa a livello del segmento iniziale della carotide interna. (Da J. Cambier e M. Masson, ridisegnata).

b) fattori acquisiti, come stenosi da processo arteriosclerotico, possono impedire la formazione di un circolo collaterale valido, anche in casi in cui i sistemi anastomotici sono, dal punto di vista congenito, validi;

c) in un soggetto nel quale si sia manifestata un'occlusione carotidea bene compensata da un circolo anastomotico, e quindi senza alcuna sintomatologia clinica, un'apoplezia cerebrale si può manifestare improvvisamente, anche ad alcuni anni di distanza, allorché l'insorgenza di uno o più cofattori acquisiti (bene esemplificati da una brusca ipotensione arteriosa in un paziente con elasticità vasale compromessa dall'arteriosclerosi) fa crollare il funzionamento del circolo collaterale.

Infarti senza occlusione arteriosa dimostrata

Abbiamo detto che nel 40-50% dei casi di rammollimento ischemico, oppure emorragico, l'arteria afferente risulta pervia. La mancanza di occlusione ad un esame arteriografico eseguito qualche tempo dopo l'ictus, oppure

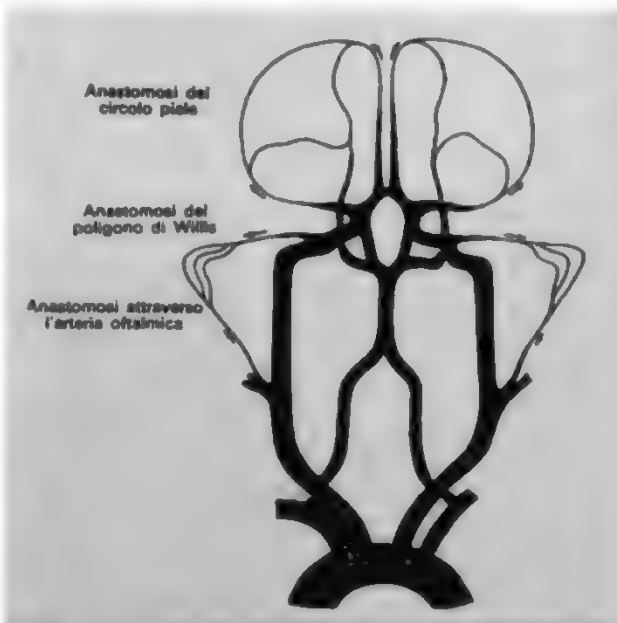


Fig. 18. Rappresentazione schematica dei principali sistemi anastomotici del circolo cerebrale. (Da J. Cambier e M. Masson).

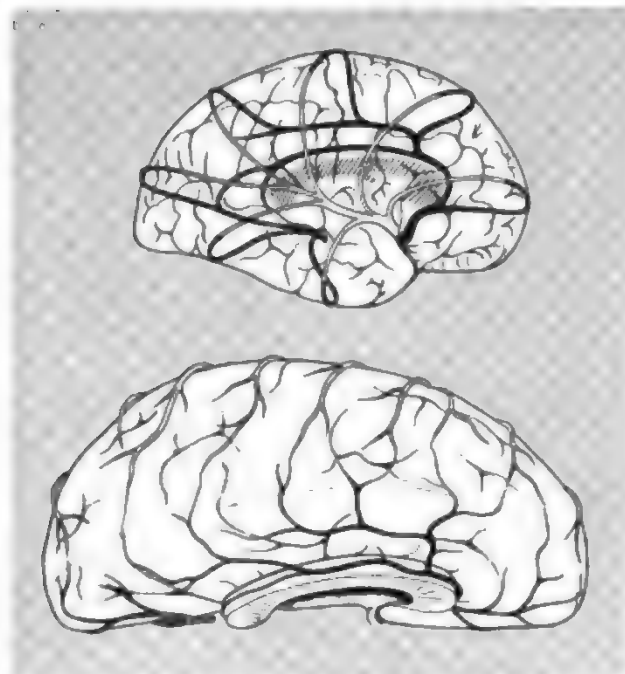


Fig. 19. Rappresentazione schematica delle anastomosi corticali delle 3 arterie cerebrali: veduta superiore (di 3/4) e veduta laterale di un emisfero cerebrale. In nero: arteria cerebrale anteriore; in bianco: arteria cerebrale media; in punteggiato: arteria cerebrale posteriore. (Da G. Lazorthes).

all'esame anatomico, non è però elemento tale da escludere con sicurezza l'esistenza di un'occlusione presente al momento dell'ictus.

I sostenitori dell'ipotesi patogenetica «rammollimento = occlusione arteriosa», per spiegare questi casi, propongono la seguente ipotesi:

- a) trombi o emboli recenti vengono frammentati, rimossi o riassorbiti dall'attività fibrinolitica del plasma che nei giorni successivi all'ictus aumenta spontaneamente oltre valori normali (Meyer *et al.*, 1963); per questo motivo i trombi non sono più rilevabili al momento dell'esame;
- b) a causa di un'emorragia nella parete dell'arteria al di sotto di una placca ateromastica, oppure a causa di un edema acuto subintimale, può essersi determinata al momento del fatto acuto un'occlusione arteriosa improvvisa, ma reversibile.

Un altro fattore patogenetico, al quale è stato dato notevole valore, è rappresentato dalla presenza di ateromi stenosi dei grossi vasi al collo e intracerebrali. È stato dimostrato che una riduzione superiore al 50% del calibro dei grossi vasi è presente in almeno un terzo dei casi di apoplezia, nella metà dei quali un restringimento stenotico di pari grado si osserva in più di un'arteria contemporaneamente (Baker *et al.*, 1963). Questa stenosi vasale avrebbe un significato analogo, seppure più ridotto, a quello di un'occlusione: si tratta, cioè, di stenosi che rendono il circolo più vulnerabile, nel senso che un abbassamento della pressione, oppure l'aumento di richieste periferiche, non possono essere compensati prontamente e in modo adeguato.

Tuttavia nella casistica di ogni A. vi sono numerose osservazioni di rammollimenti non riconducibili ad alcuno dei meccanismi finora elencati.

In altre parole, lo studio anche più attento indica che la trombosi, l'embolia, l'arteriosclerosi stenosiante, seb-

bene siano in causa in una gran parte dei casi di apoplezia da rammollimento, non sono presenti nella totalità dei casi. Inoltre, come già abbiamo detto, sappiamo che con l'eccezione della chiusura improvvisa di una grossa arteria cerebrale post-willisia (ad es., la cerebrale media), la stenosi e anche l'occlusione completa non sono sempre sufficienti, da sole, per spiegare la genesi del rammollimento.

Altri fattori patogenetici dell'ischemia cerebrale

È necessario quindi considerare quali altri fattori possano svolgere un ruolo patogenetico nell'ischemia cerebrale.

1. *Spasmo vasale.* - Quando la patogenesi del rammollimento cerebrale era vista con indirizzo totalmente meccanico, lo spasmo cerebrale era stato preso in grande considerazione come ottimo mezzo per giustificare la sorpresa della dimostrazione di infarti senza occlusione arteriosa. Oggi, tuttavia, gli studiosi dell'argomento ritengono che lo spasmo vasale abbia poca o nulla importanza nella genesi dei focolai di ischemia cerebrale. Fa eccezione, nel senso che è dovuta sicuramente ad uno spasmo del tratto di arteria a valle dell'aneurisma, l'ischemia cerebrale a focolaio che può talvolta complicare un'emorragia subaracnoidea.

È vero anche che, quando un'arteria cerebrale viene stimolata meccanicamente o chimicamente, come è stato provato anche in ricerche sperimentali nell'animale (Rothenberg e Corday, 1961), e nell'uomo durante interventi neurochirurgici, può instaurarsi una contrattura della parete arteriosa che rallenta o arresta il flusso di sangue nel lume del vaso. Questo fenomeno però è possibile solo nelle arterie di calibro maggiore, fornite di una spessa tunica muscolare, e certamente è difficile da ammettere se la parete è indurita dal processo arteriosclerotico.

2. *Morfologia del circolo collaterale.* - Abbiamo già ricordato l'importanza delle anomalie del poligono di Willis e degli altri sistemi anastomotici per spiegare perché l'occlusione di un vaso arterioso, come ad es. la carotide interna, possa, oppure no, determinare una sindrome di apoplezia cerebrale. In casi limite tali anomalie congenite possono, in concomitanza con altri fattori acquisiti, rappresentare un importante momento patogenetico dell'infarto cerebrale, anche in assenza di un'occlusione totale del vaso arterioso afferente.

Ma dobbiamo qui ricordare che talora paradossalmente può assumere notevole importanza patogenetica anche un eccesso di circolo collaterale, rappresentato dalla persistenza nell'adulto di formazioni vascolari di tipo fetale, quale ad es. la persistenza sino all'età adulta dell'arteria trigeminale primitiva, grande ramo di comunicazione diretta tra la basilare e la carotide, che noi abbiamo riscontrato quale causa di grave disordine emodinamico in alcuni casi di apoplezia cerebrale.

Se il caso della persistenza dell'arteria trigeminale, pur non essendo frequente, è tuttavia conosciuto in letteratura, e quindi può anche essere prospettato nella discussione clinica di un singolo caso, altre anomalie per la loro eccezionalità sono del tutto imprevedibili.

3. *Compressione dall'esterno delle arterie del collo.* - L'arteria vertebrale, nel tratto che decorre tra i processi trasversi delle arterie cervicali, può venire compressa od occlusa, specie durante i movimenti di rotazione brusca e forzata del collo. Ciò avviene in modo particolare in presenza di una osteofitosi dei corpi vertebrali, e di prolapsi discali laterali: questi processi esercitano anche un'azione microtraumatizzante che facilita la formazione di placche e di stenosi aterosclerotiche (Yates e Hutchinson, 1961).

4. *Ipotensione arteriosa e riduzione della portata cardiaca.* - Il meccanismo con il quale questi fattori possono con-

tribuire ad un'ischemia cerebrale è evidente. Tuttavia normalmente il circolo cerebrale è dotato di un'autoregolazione omeostatica molto valida, per cui può far fronte alla caduta della pressione arteriosa con una vasodilatazione e una conseguente diminuzione delle resistenze vascolari. Quanto più rapida e grave sarà la variazione emodinamica sistemica, tanto più difficile sarà il pronto aggiustamento locale (Lassen, 1959), che verrà soprattutto ostacolato dal grado di compromissione preesistente dei vasi cerebrali (arteriosclerosi, trombosi o stenosi dei grossi vasi al collo) e da variazioni morfologiche congenite oppure acquisite del circolo collaterale.

Un esempio importante di lesione cerebrale vascolare causata dall'ipotensione arteriosa è rappresentato dagli infarti cerebrali che insorgono durante la notte o al risveglio, oppure in conseguenza di un episodio sincopale o in concomitanza con un infarto miocardico (sindrome associata coronarico-cerebrale, Chini, 1947) o in conseguenza di un'emorragia gastrica o di altra sede: in sostanza in tutte quelle situazioni che portano a vasodilatazione periferica o alla diminuzione della portata cardiaca e quindi della portata cerebrale (crisi emodinamica degli A.A. inglesi).

5. *Ipertensione arteriosa.* - Anche una crisi ipertensiva può provocare un'ischemia cerebrale focale, con un meccanismo non ben chiarito (Loeb *et al.*, 1961). Inoltre, l'ipertensione di lunga data predispone, al pari dell'arteriosclerosi, all'infarto cerebrale, rendendo più facili e più gravi le conseguenze degli altri fattori che stiamo discutendo. Fra questi è particolarmente temibile l'insorgenza di una caduta pressoria brusca in un soggetto iperteso.

6. *Furto di sangue o emostorno.* - La sofferenza ischemica di una determinata area encefalica per dirottamento del sangue verso altri territori sia extracerebrali che intracerebrali è un fenomeno che, pur svolgendo un ruolo minore rispetto alle cause più frequenti di apoplezia, è stato dimostrato nei seguenti casi: a) *shunts* arterovenosi (fistole arterovenose e angiomi cerebrali); b) furto della succlavia; c) disposizione congenita o acquisita del circolo cerebrale in conseguenza della quale una sola arteria afferente deve provvedere ad un territorio di distribuzione di un'arteria occlusa, verso il quale viene dirottato il sangue da altre arterie pervie, nella cui area di distribuzione normale può verificarsi un'ischemia.

7. *Fattori metabolici.* - Il funzionamento del sistema nervoso dipende da un apporto continuo e sufficiente di glicoso e di O₂. Pertanto l'ipoglicemia (da iperinsulinismo o da eccessiva somministrazione terapeutica di insulina) e l'ipossia (in conseguenza di un'anemia, di un'insufficienza respiratoria o di un difetto cardiaco) possono favorire la genesi dei rammollimenti cerebrali.

8. *Fattori inerenti alla coagulazione e alla viscosità del sangue.* - Un aumento di viscosità del sangue dovuto a poliglobulia è un fattore significativo nella genesi di episodi d'ischemia cerebrale. Anche le variazioni spontanee dell'attività fibrinolitica del sangue in rapporto a stati di malattia o a condizioni fisiologiche hanno importanza patogenetica.

9. *Fattori iatrogeni.* - La consapevolezza dei rischi connessi con l'uso improprio di presidi terapeutici e diagnostici è ogni giorno più necessaria. Fra i tanti esempi, ricordiamo soprattutto come l'impiego di farmaci che provocano un'ipotensione ortostatica di entità rilevante, l'impiego di cardiocinetici e di farmaci regolatori del ritmo cardiaco in pazienti con fibrillazione atriale senza copertura con anticoagulanti, possano essere i fattori scatenanti di un rammollimento cerebrale su base emodinamica o su base embolica. Al contrario, l'impiego di

anticoagulanti e di fibrinolitici nella fase acuta di un'apoplezia da rammollimento, oppure in soggetti molto anziani o con grave ipertensione, possono determinare un'emorragia cerebrale.

I fattori ora discussi riguardano sia la patogenesi del rammollimento ischemico bianco sia quella del rammollimento emorragico rosso.

Di fronte ad un ammalato colpito da apoplezia cerebrale il medico pratico si pone il quesito diagnostico differenziale tra emorragia cerebrale e rammollimento cerebrale inteso in senso ischemico. Il rammollimento emorragico o rosso è una realtà che solitamente non viene affrontata perché disturba chi vuole ad ogni costo vedere i problemi di patogenesi e di terapia in modo netto, ma di cui tuttavia al letto dell'ammalato bisogna tenere conto. Diremo soltanto, per fare un esempio, che la terapia anticoagulante può essere indicata in alcuni casi di rammollimento ischemico ma è controindicata nei rammollimenti emorragici.

Patogenesi specifica del rammollimento emorragico

La patogenesi specifica del rammollimento emorragico non è tuttora conosciuta. Le ipotesi più attendibili sono le seguenti.

1. *Alterazioni del circolo venoso con stasi.* - Nelle trombosi delle vene cerebrali, o in condizioni di insufficienza del cuore destro con scompenso retrogrado congestizio, può manifestarsi un infarto cerebrale con carattere emorragico (Fazio, 1949).

2. *Ischemia arteriosa incompleta o meglio intermittente* (Adams, 1955). - In soggetti giovani con malattie emboligene e arterie cerebrali poco alterate, quindi con buone possibilità di circolo collaterale, spesso si osserva un rammollimento rosso; in pazienti con trombosi di un'arteria cerebrale, le zone periferiche del rammollimento, quelle cioè che possono ricevere più facilmente il sangue per via collaterale, sono frequentemente infarcite di sangue; in animali da laboratorio sono stati provocati rammollimenti rossi mediante l'occlusione embolica di un'arteria, seguita dall'induzione di una pressione arteriosa elevata (Fazio e Sacchi, 1953).

In conclusione si potrebbe dire che quando all'occlusione arteriosa non segue un'ischemia completa, è più facile osservare rammollimenti rossi. A questa affermazione alcuni A.A. aggiungono che il compenso deve essere salutare, cioè intermittente, oppure deve intervenire non immediatamente dopo l'inizio dell'ischemia. Tale situazione si realizzerebbe soprattutto in casi di emboli che si arrestino in un primo tempo in un'arteria e, dopo un intervallo di tempo variabile (in genere non più di qualche ora), si frammentino e si spostino più a valle.

Riassumendo, i fattori patogenetici di maggior rilievo che possono provocare o comunque favorire la formazione di un rammollimento cerebrale (ischemico o emorragico) sono i seguenti:

a) malattie delle arterie, quasi sempre di tipo arteriosclerotico, che determinano stenosi di solito multiple, a livello cervicale, intracranico e intracerebrale;

b) occlusioni trombotiche sia nel settore intra- che in quello extracranico;

c) occlusioni emboliche originate oltre che da cardiopatie emboligene, anche dal distacco di trombi bianchi o rossi da placche aterosclerotiche dei grossi vasi;

d) compressione delle arterie del collo, specie delle arterie vertebrali, facilitata dai movimenti del capo;

e) fattori emodinamici e metabolici generali: da cause cardiache e respiratorie, da squilibri pressori, da variazioni della viscosità ematica;

f) fattori della coagulazione del sangue, che influenzano la formazione e la dissoluzione del trombo;

g) pressione venosa e circolo venoso di ritorno, impor-

tanti soprattutto nei rammollimenti rossi. È opportuno a questo proposito ricordare che il ruolo di una patologia concomitante delle vene cerebrali è stato fino ad ora assai poco studiato e certamente non è trascurabile in un organo dall'equilibrio circolatorio così delicato.

Questi e altri fattori, nella maggioranza dei casi, sono concomitanti e s'influenzano l'un l'altro: per fare un esempio di questa concomitanza si può ricordare ancora una volta come un abbassamento improvviso della pressione arteriosa possa determinare un'ipossia focale e un conseguente rammollimento in quella determinata sede cerebrale in cui preesistevano lesioni arteriose focali tipo stenosi o anche trombosi compensate da un circolo collaterale; o come un'occlusione completa o parziale di una qualsiasi arteria possa o meno determinare una sofferenza ischemica a seconda della disposizione congenita dei rami anastomotici del poligono di Willis, o della concomitanza di altri fattori patogenetici acquisiti.

Patogenesi dell'apoplessia transitoria

Le apoplessie transitorie (*sin.*: attacchi ischemici transitori; attacchi ischemici intermittenti; insufficienza cerebrovascolare) sono sindromi di genesi vascolare ischemica caratterizzate da deficit cerebrali focali (emiparesi, afasia, emianopsia, etc.) che regrediscono completamente in breve tempo, da pochi minuti a qualche giorno, e che spesso si ripetono più volte nello stesso soggetto.

L'apoplessia transitoria deve oggi essere considerata, dal punto di vista sociale, la più importante delle lesioni vascolari a focolaio. L'individuo che ha sofferto di uno o più episodi di apoplessia transitoria è un candidato all'apoplessia con esiti permanenti, ma è anche un soggetto nel quale un cambiamento di comportamento di vita, associato ad adeguata terapia medica e talora anche chirurgica (v. sotto), può evitare, come è ormai dimostrato dall'esperienza, il ripetersi degli attacchi. È per questo motivo che l'apoplessia transitoria nei suoi molteplici aspetti clinici rappresenta il quadro più importante ai fini della prevenzione dell'apoplessia cerebrale.

I meccanismi etiopatogenetici dell'apoplessia transitoria sono analoghi a quelli esposti a proposito del rammollimento. Infatti le differenze patogenetiche fra rammollimenti e apoplessia transitoria sono soprattutto quantitative, potendosi considerare quest'ultima come la manifestazione clinica di un'ischemia cerebrale che non giunge a dar luogo ad un rammollimento, per il rapido ritorno alla normalità della situazione circolatoria o per il buon funzionamento del circolo collaterale.

Episodi di ischemia transitoria avvengono con particolare frequenza in pazienti con stenosi od occlusione delle arterie carotidi o delle arterie vertebrali al collo. L'ischemia in questi casi sarebbe causata da temporanee e improvvise riduzioni della pressione arteriosa e del flusso sanguigno attraverso la stenosi o attraverso le arterie del circolo collaterale (teoria emodinamica), o da embolizzazioni ripetute di frammenti di trombi bianchi o rossi che si formano sulle placche aterosclerotiche dei vasi del collo (teoria embolica).

Fisiopatologia del circolo cerebrale nella fase acuta dell'apoplessia

L'attività funzionale del tessuto nervoso cerebrale comporta un notevole impiego di energia: infatti l'encefalo, che rappresenta il 2% del peso corporeo, riceve circa un sesto della gettata cardiaca e utilizza il 20% dell'ossigeno consumato dall'intero organismo. Il flusso sanguigno cerebrale nell'adulto normale è di ca. 750 ml/min, mentre il consumo di ossigeno è di ca. 50 ml/min (Kety e Schmidt, 1948).

In condizioni normali, il consumo energetico cerebrale viene

mantenuto continuamente ad un livello pressoché costante sia durante lo stato di sonno che durante lo stato di veglia e di attività mentale: riduzioni del consumo di ossigeno avvengono solamente in condizioni patologiche (Schneider, 1961).

Il consumo energetico cerebrale dipende in modo quasi esclusivo e obbligato dal metabolismo ossidativo degli idrati di carbonio. Diversamente da altri organi, il cervello non può mantenere la sua integrità funzionale e strutturale in assenza di ossigeno e glicoso forniti in modo continuo e in quantità adeguata attraverso la via ematica. Infatti, se il flusso sanguigno cerebrale si arresta completamente, entro 10 sec si verifica una perdita di coscienza, ed entro pochi minuti un'alterazione strutturale irreversibile.

Una riduzione del consumo energetico cerebrale fino ad un livello medio pari al 20% del metabolismo normale è ancora compatibile con la vita cellulare. Al di sotto di questo «metabolismo di mantenimento della vita» si ha un danno irreversibile.

Per una riduzione del consumo energetico fra il 50% e l'80% rispetto alla norma, si osservano lesioni strutturali reversibili («metabolismo di struttura»); in tal caso, dopo un periodo di ipossia, la normale funzione del sistema nervoso riprenderà completamente solo dopo un intervallo di tempo necessario per la riparazione dell'alterazione strutturale (Opitz e Schneider, 1963).

Questi dati sono stati recentemente contraddetti da Siesjö (1972). Questo A., sulla base essenzialmente di dati personali, ritiene che i dati di Opitz e Schneider, dedotti dallo studio del pO_2 del sangue venoso, siano validi soltanto in caso di anossia anossica, ma non in quello di anossia ischemica. Difatti, in caso di ischemia, la perfusione del tessuto è disomogenea, con presenza di zone non perfuse. In questo caso il pO_2 venoso sarà espressione solo delle zone perfuse, per cui sarà possibile avere una ischemia (con perturbazioni dello stato energetico tessutale) a pO_2 venoso elevato.

Dal punto di vista clinico una situazione di questo genere corrisponde ai quadri di apoplessia transitoria.

Infine, se il consumo di O_2 cerebrale è ridotto a meno del 50%, non si osserva alcuna modificazione strutturale durante l'anossia, ma solo un deficit di funzione («metabolismo di attività»). Con il restaurarsi della normale condizione di apporto di O_2 si avrà una ripresa immediata della funzione.

Il cervello è dunque estremamente sensibile ad ogni riduzione dell'apporto ematico. Fortunatamente i meccanismi di regolazione del flusso sanguigno cerebrale sono particolarmente efficienti, e consentono una larga autonomia di compenso anche nelle condizioni sfavorevoli di riduzione della gettata cardiaca o della pressione arteriosa (Kety, 1955; Lassen, 1959; Bernsmeyer, 1961; Beretta e Feruglio, 1963; Fieschi, 1967).

I fattori fisici che regolano il flusso cerebrale sono:

a) il gradiente pressorio fra arterie e vene (pressione di perfusione) che dipende soprattutto dalla pressione arteriosa media;

b) la resistenza allo scorrimento del sangue attraverso il letto vascolare, determinata da fattori intravasali (viscosità del sangue), da fattori extravasali (pressione intracranica) e principalmente da fattori vasali (calibro e tono dei vasi).

Le variazioni del tono della muscolatura liscia della parete delle arteriole determinano fenomeni di vasodilatazione o vasoconstrizione, che costituiscono il meccanismo più efficace di regolazione del flusso ematico cerebrale.

Tuttavia il controllo esercitato dal sistema nervoso vegetativo ortosimpatico sul tono vasale cerebrale è, a differenza degli altri distretti vascolari, assente o irrilevante. Invece sono soprattutto gli stimoli locali a determinare risposte vasomotorie cerebrali. Questi stimoli locali sono le modificazioni della pressione, le variazioni della tensione di O_2 e di CO_2 arteriosa, e le variazioni di pH del tessuto.

In particolare, ogni riduzione della pressione di perfusione, ogni diminuzione della tensione di O_2 o aumento della tensione di CO_2 , ogni diminuzione di pH tessutale provocano una pronta vasodilatazione.

Al contrario ogni aumento di pressione, aumento di O_2 , diminuzione di CO_2 o aumento di pH tessutale provocano vasoconstrizione.

Queste variazioni del tono vasale possono essere conside-

rate risposte compensatorie di notevole valore funzionale. Infatti la vasodilatazione favorisce il mantenimento di un flusso adeguato anche quando la pressione di perfusione è ridotta (autoregolazione); comporta un aumento del flusso quando l'apporto di O_2 è insufficiente (ipossia, anemia), o quando si ha un accumulo di prodotti catabolici (acidosi metabolica tessutale) e di CO_2 (acidosi respiratoria).

L'efficienza di questi meccanismi è provata da quanto possiamo osservare in caso di ipotensione arteriosa. Se la pressione arteriosa media di un soggetto normale viene abbassata progressivamente, è solo ad un livello critico, intorno ai 60-70 mmHg, che il meccanismo dell'autoregolazione non è più sufficiente. A questo punto il flusso cerebrale comincia a diminuire, e intorno ai 50 mmHg di pressione arteriosa media possono comparire disturbi clinicamente apprezzabili. Solo quando la pressione media cade sotto i 35 mmHg il flusso si riduce ad un livello insufficiente per mantenere integro lo stato di coscienza.

Al contrario, se la riduzione pressoria si verifica bruscamente, o se vi sono modificazioni patologiche dei vasi arteriosi, la vasodilatazione cerebrale compensatoria non avviene adeguatamente e con sufficiente prontezza. Di conseguenza, compaiono più precocemente i segni clinici dell'anossia cerebrale locale o generalizzata.

La fisiopatologia della circolazione cerebrale nell'apoplezia cerebrale è stata particolarmente studiata in questi ultimi anni.

Tutte le lesioni encefaliche acute, e in particolare l'ischemia cerebrale, sono accompagnate da profondi disordini della circolazione locale. Queste turbe possono precedere l'apoplezia, ma sono soprattutto l'anossia, con la conseguente acidosi metabolica del tessuto, e l'edema cerebrale a determinare secondariamente un serio disordine del controllo vasomotorio (Ingvar, 1967).

I disturbi vasomotori secondari all'anossia sono fattori importanti nell'evoluzione del quadro anatomoclinico. Poterli quantificare può voler dire possedere la base per un approccio fisiopatologico razionale alla terapia delle lesioni cerebrali acute. Le misurazioni del flusso cerebrale regionale con xenon radioattivo hanno innanzi tutto documentato che, anche in assenza di disturbi della canalizzazione arteriosa dimostrabili con l'arteriografia, l'irrorazione dell'encefalo può essere ridotta grossolanamente in corrispondenza del focolaio nei giorni successivi all'ictus. In altri casi tuttavia il flusso regionale può non solo non essere ridotto, ma addirittura risultare superiore alla norma nella regione « ischemica » e nelle regioni adiacenti.

Questo flusso così alto è però poco utile al tessuto, che a causa della grave turba metabolica conseguente alla pregressa ischemia non è in grado di utilizzare il ricco apporto di ossigeno: tanto è vero che in verifiche sperimentali si è constatato che il sangue venoso refluo dal territorio leso è ancora molto ossigenato. Feindell e Perot (1965), Lassen (1966), Fieschi (1966), Waltz e Sundt (1967), hanno descritto questo quadro emodinamico come « sindrome delle vene rosse » o « sindrome del flusso di lusso ». La considerazione implicita in tali definizioni è che in questi casi il proposito di aumentare ulteriormente l'irrorazione cerebrale con mezzi farmacologici o chirurgici, che apparirebbe a priori del tutto logico ed ha impegnato per così tanto tempo l'indirizzo terapeutico, non ha alcuna ragione di essere.

Un secondo aspetto emodinamico importante nei pazienti con lesioni vascolari acute è stato messo in evidenza dagli studi della reattività dei vasi cerebrali a stimoli vasomotori. Infatti l'autoregolazione dei vasi cerebrali e la risposta del flusso cerebrale al CO_2 possono essere esaminati per mezzo di misure di flusso regionale, ripetute in condizioni di riposo e durante variazioni indotte della pressione arteriosa e della tensione arteriosa di CO_2 .

Nella maggioranza dei pazienti studiati nei primi 3 giorni dall'ictus, l'autoregolazione è persa in una o più aree dell'emisfero colpito. Perciò ogni abbassamento della pressione in pazienti apoplettici può provocare una pericolosa riduzione di flusso. D'altro canto, se innalziamo farmacologicamente la pressione arteriosa, possiamo aumentare l'irrorazione cerebrale con risultati che in una parte dei casi possono essere considerati utili dal punto di vista terapeutico (Agnoli *et al.*, 1965,

1968). Però, superata la fase acuta, il circolo cerebrale riassume la posizione privilegiata di un distretto « autoregolato », cioè largamente indipendente dalle variazioni della pressione sistemica.

La perdita dell'autoregolazione, unitamente all'assenza di risposta dei vasi cerebrali ai vasodilatatori come il CO_2 , può essere definita come vasoparalisi, conseguente all'ipossia e all'acidosi metabolica postipossica del cervello. La vasoparalisi regionale può determinare importanti fenomeni emodinamici. Infatti, durante l'inalazione di CO_2 il flusso nella zona malata può diminuire in modo significativo (furto di sangue intracerebrale; Fazio, 1968), mentre al contrario durante l'iperventilazione il flusso può aumentare paradossalmente nella regione della vasoparalisi (fenomeni di controfurto, *countersteal*; Fieschi *et al.*, 1968, 1969).

Si può dunque dire che questi fenomeni fisiopatologici del furto e del controfurto avvengono in un territorio con vasoparalisi quando durante stimoli vasodilatatori la pressione di perfusione locale diminuisce a causa della vasodilatazione nei territori adiacenti, e rispettivamente quando durante stimoli vasocostrittori la pressione di perfusione aumenta per la vasocostrizione che avviene come di norma nei territori adiacenti.

Anche se la frequenza e la rilevanza di questi fenomeni non sono ancora del tutto conosciute, la loro dimostrazione ha messo in evidenza che il trattamento della lesione cerebrovascolare in fase acuta dovrà essere riconsiderato sulla base di queste recenti acquisizioni fisiopatologiche.

Per essere più espliciti, ricorderemo come ancora oggi molte ricerche si indirizzino sui farmaci vasodilatatori: osserviamo però che la sperimentazione di questi farmaci dovrebbe dimostrare l'azione efficace nella fase acuta di sofferenza ischemica del cervello, e non tanto e non solo in condizioni fisiologiche del circolo.

Patogenesi della cosiddetta emorragia capsulare o nucleare

Nell'emorragia nucleare a sede tipica o profonda, l'emorragia avviene, con tutta probabilità, in seguito a rottura improvvisa di un unico vaso arterioso (Berlucchi, 1963; Fazio, 1952; Loeb, 1957) e, comunque, certamente in seguito a lesioni che permettono, da un territorio vascolare molto limitato, la rapida ed abbondante fuoriuscita di sangue, che si fa spazio spostando, comprimendo e talora rompendo il tessuto cerebrale.

I fattori responsabili della rottura del vaso possono essere schematizzati come segue:

a) lesioni anatomiche della parete vasale atte ad interromperne, in qualche modo, l'integrità, favorendo, così, la fuoriuscita di sangue. Queste lesioni sembrerebbero, dal punto di vista etiologico, simili a quelle che favoriscono il rammollimento ischemico: è probabile, perciò, che lesioni a inizio etiologico uguale o simile possano avere una successiva evoluzione morfologica diversa, orientata preferibilmente verso la rottura vasale nell'emorragia, e verso la riduzione del lume vasale o, comunque, della funzionalità circolatoria, nel rammollimento. È probabile che l'interruzione di continuità della parete vasale possa essere favorita anche dalla minor resistenza offerta dal tessuto perivasale in conseguenza di lesioni necrobiotiche parenchimali estese o localizzate e, inoltre, dalle alterazioni della vasomotricità conseguenti, oltre che alle lesioni morfologiche delle varie tuniche vasali, anche alle ancora non ben note alterazioni dei meccanismi nervosi e biochimici che regolano tale funzione;

b) alterazioni della funzione circolatoria generale e locale: ipertensione arteriosa generale, aumenti improvvisi della pressione arteriosa generale e locale da cause varie. Queste alterazioni della funzione circolatoria, oltre ad una azione cronica continuativa, hanno particolare valore, in quanto determinerebbero, se accentuate acutamente, la rottura arteriosa terminale.

In conclusione: la pressione arteriosa molto elevata,

ENCEFALOPATIE VASCOLARI

con crisi ipertensive, associata ad alterazioni su base arteriosclerotica della parete vasale e in una parte dei casi a piccole malformazioni vascolari (soprattutto aneurismi miliari), rappresentano i fattori principali che allo stato attuale possono essere utilizzati per spiegare la patogenesi della emorragia cerebrale cosiddetta primitiva. Manca però una soddisfacente spiegazione sia per i casi, per la verità rari, senza ipertensione arteriosa, senza arteriosclerosi, senza alterazioni aneurismatiche reperibili all'esame angiografico ed a quello autoptico, sia per la constatazione che la rottura vasale avviene con grande frequenza in una sede preferenziale (emorragia a sede tipica).

Patogenesi dell'emorragia della sostanza bianca emisferica (frontale, parietale, temporale, occipitale)

Le emorragie di questa sede si manifestano in soggetti di età media (35-50 anni) non gravemente arteriosclerotici e non ipertesi; nella maggioranza dei casi sono la conseguenza della rottura di malformazioni vascolari (aneurismi o angiomi) intracerebrali congenite o comunque preesistenti da tempo.

Patogenesi delle emorragie in altra sede (talamo, mesencefalo, ponte, bulbo, cervelletto)

Le emorragie di queste sedi hanno una patogenesi non identica ma simile a quella dell'emorragia a sede tipica o profonda (cosiddetta capsulare).

SINTOMATOLOGIA E DIAGNOSI

Hanno fondamentale valore sintomatologico e diagnostico tutte le alterazioni rilevabili con l'anamnesi e con l'esame clinico, che, in base a quanto abbiamo detto sopra, possono incidere sul meccanismo patogenetico; così, in primo luogo: l'ipertensione arteriosa, l'arteriosclerosi, le lesioni cardiache e, inoltre, i traumi cranici, la luce, l'alcol, gli eccessi dietetici abituali, le lesioni epatiche e renali, etc. È opportuno tener presente che queste diverse alterazioni, a seconda delle loro caratteristiche qualitative e quantitative, possono, come si è detto, orientare preferibilmente verso l'emorragia massiva, oppure verso il rammollimento bianco o rosso.

In passato veniva dato molto valore, ai fini anche della diagnosi differenziale tra emorragia e rammollimento, a quei segni, di lieve entità e transitori, che sono indice di alterata funzione del circolo cerebrale e che possono essere riscontrati in una percentuale, in verità non molto alta, dei soggetti colpiti da lesioni encefaliche vascolari a focolaio: anomale sensazioni acustiche e vestibolari, cefalalgia, obnubilamenti di coscienza, disordini mentali, alterazioni della sensibilità a tipo parestesico, etc. In verità tali segni transitori, solitamente definiti come *prodromi*, debbono essere attribuiti alle alterazioni del circolo cerebrale conseguenti all'ipertensione e all'arteriosclerosi: possono essere presenti in soggetti che rimangono poi immuni da lesioni encefaliche vascolari a focolaio, mentre, d'altro lato, possono risultare assenti nei soggetti colpiti improvvisamente da dette lesioni; ai fini della diagnosi differenziale tra emorragia e rammollimento non hanno, comunque, un valore maggiore di quello che può essere attribuito all'ipertensione arteriosa e all'arteriosclerosi cerebrale.

Il modo con cui si manifestano le sindromi da lesioni encefaliche vascolari a focolaio può presentare, da un caso all'altro, diversità veramente spiccate ed essere ora brusco, ora graduale, ora non accompagnato da alcuna alterazione della coscienza, ora, invece, con alterazioni della coscienza lievi, o gravi sino al coma. Le forme ad inizio brusco presentano spesso, ma non sempre, i caratteri della sindrome apoplettica propriamente detta: in questo caso il paziente, in condizione di apparente normalità, perde improvvisamente la coscienza e cade a terra, come fulminato, in stato comatoso più o meno accentuato; l'esame neurologico, pur essendo ostacolato

dal coma, permette, tuttavia, di rilevare la positività del segno bulbomimico dal lato della lesione cerebrale (v. sotto) e la presenza di emiplegia, o di grave emiparesi ipotonica o ipertonica (ipertonica precoce), del lato opposto. In altri casi il brusco inizio è accompagnato da un semplice obnubilamento di coscienza più o meno avvertito dal soggetto, e può anche manifestarsi a coscienza perfettamente integra; non raramente, infatti, accade che il paziente constati egli stesso l'improvviso instaurarsi del deficit neurologico; pure frequente è l'evenienza del rilievo del deficit da parte del paziente al momento del risveglio mattutino. In altri casi ancora l'inizio è graduale e progressivo; i primi sintomi, di solito non accompagnati da gravi alterazioni della coscienza, consistono in segni di deficit neurologico lievi e molto localizzati (ad es.: monoparesi, manifestazioni di tipo disartrico, etc.) che poi, in poche ore, o nello spazio di uno o due giorni, si estendono a tutto l'arto o a tutto il lato e si aggravano anche sino all'emiplegia; non è raro il caso che questa forma ad inizio graduale si complichì, ad un certo punto, con gravi alterazioni della coscienza e raggiunga i caratteri di una vera e propria sindrome apoplettica.

La sintomatologia a focolaio varia quantitativamente e qualitativamente da caso a caso in rapporto all'entità e alla localizzazione della lesione, ma anche in rapporto alle concomitanti alterazioni funzionali di vicinanza e, in particolar modo, in rapporto all'entità dell'edema cerebrale. Nel prendere in esame il quadro sintomatologico si dimostra utile, anche ai fini diagnostici e prognostici, la distinzione in sindromi gravi e non gravi, deducendo il giudizio di gravità soprattutto dallo stato di coscienza e dalle condizioni generali dell'ammalato.

a) Nei casi gravi con i caratteri di sindrome apoplettica propriamente detta e stato comatoso, o subcomatoso, il paziente giace supino, con incontinenza sfinterica, spesso con deviazione coniugata del capo e degli occhi. Spesso sono presenti anche disturbi vegetativi, del respiro, della pressione arteriosa, della termoregolazione, etc., che rappresentano il fattore di maggior gravità per la vita del malato. Le turbe del respiro hanno diversi caratteri: bradipnea, polipnea, respiro periodico, e possono compromettere seriamente l'ossigenazione; oltre a questi disturbi del respiro di origine centrale, è frequente anche l'insorgenza di ostacoli meccanici al respiro, dovuti sia al rilasciamento della muscolatura orofaringea con tendenza della lingua a cadere all'indietro quando il malato è in decubito supino, sia alla presenza di secrezioni nelle prime vie respiratorie, poiché spesso il riflesso della tosse, l'espettorazione e la deglutizione sono ridotti o aboliti.

Il diametro pupillare e le reazioni pupillari alla luce possono essere alterati. La presenza bilaterale di midriasi rigida o di pupille fortemente miotiche (pupille a capocchia di spillo) è considerata segno prognostico sfavorevole, espressione di danno primario o secondario del tronco encefalico. Una midriasi unilaterale con pupilla iporeagente alla luce dipende da una paralisi delle fibre parasimpatiche del nervo oculomotore comune e in genere indica il lato della lesione cerebrale.

Il polso, qualche volta, ma non sempre, è rallentato; la temperatura, immediatamente dopo l'insulto, solitamente è normale, ma, nelle ore successive, può elevarsi modicamente o anche di molto. In questi casi, di solito, esistono emiplegia ed emianestesia, ma il rilievo di tali segni di deficit può presentare qualche difficoltà per la gravità delle condizioni generali e per lo stato di incoscienza del paziente. Generalmente, tuttavia, la positività del segno bulbomimico dal lato del focolaio cere-

brale permette di stabilire immediatamente una diagnosi differenziale con altre sindromi comatose e di localizzare anche il lato della lesione (De Lisi).

Il segno bulbomimico di Modonesi-De Lisi è un segno di notevole importanza clinica sia nelle lesioni vascolari a focolaio sia in altre lesioni a focolaio quali ad es. i tumori. È basato sulla « reazione mimica » al dolore provocata dalla pressione dei bulbi oculari, la quale è assai più viva negli apoplettici che nei normali, e nella grande maggioranza dei casi prevalente dal lato del focolaio emorragico o malacico; onde l'utilità del segno per la diagnosi di lato del focolaio apoplettico emisferico (De Lisi, 1952).

Una più attenta osservazione permetterà poi di rilevare i segni di paralisi del facciale o degli arti di uno dei due lati corporei (v. EMIPLEGIA), mentre, sino a quando perdurano le alterazioni della coscienza, molto incerto rimarrà il rilievo delle alterazioni delle sensibilità.

L'emiplegia anche nelle prime ore dal momento dell'apoplessia non sempre è ipotonica; in alcuni casi infatti, nel corso dell'esame clinico, si osservano variazioni del tono muscolare per cui a momenti di ipotonia si alternano momenti di ipertonìa indicati come ipertonìa precoce.

L'ipertonìa precoce può essere modesta e di difficile rilievo o accentuata fino a provocare un'opposizione passiva a qualsiasi manovra di mobilitazione degli arti.

L'ipertonìa precoce marcata, specie se accompagnata agli arti controlaterali da irrequietudine motoria e negativismo motorio (resistenza offerta dal malato ai tentativi di mobilitare gli arti da parte dell'esaminatore, dovuta a contrazioni muscolari attive) costituisce un elemento di gravità.

b) Nei casi in cui la coscienza è totalmente conservata o solo parzialmente alterata, il rilievo dei segni a focolaio è naturalmente più facile. È possibile l'osservazione di casi con coscienza integra ed emiplegia ed emianestesia totale, ma, generalmente, quando la coscienza è totalmente o parzialmente integra, i segni a focolaio hanno minore estensione e minore intensità. In questi casi è, infatti, frequente la presenza di emiparesi, di grado molto variabile da caso a caso, ma, quasi sempre, caratterizzata da netta predominanza del deficit dell'arto superiore rispetto a quello dell'arto inferiore, mentre possibile, ma rara, è la presenza di una vera monoparesi dell'arto superiore con integrità assoluta dell'arto inferiore.

I disturbi della sensibilità dal lato della emiparesi sono piuttosto frequenti: si tratta di anestesia completa superficiale e profonda oppure di turbe dissociate di tipo corticale (diminuzione del senso di posizione e della discriminazione tattile, fenomeno dell'estinzione) oppure sottocorticali (ipoestesia tattile, dolorifica, termica).

Le turbe della sensibilità sono però difficili da rilevare nel soggetto in coma anche leggero e nei soggetti con disturbi del linguaggio: in questi casi bisogna limitarsi all'applicazione di stimoli dolorifici, mediante l'osservazione delle reazioni mimiche o di allontanamento dello stimolo.

L'evoluzione dei disturbi della sensibilità è in genere più rapida e più favorevole rispetto alle alterazioni della motilità.

I disturbi del campo visivo (emianopsia omonima o a quadrante) non sono sempre rilevabili nella fase acuta dell'ictus. La rotazione preferenziale degli occhi verso il lato sano in pazienti a coscienza conservata è spesso indice di un'emianopsia controlaterale. I disturbi del campo visivo rilevati con sicurezza dal punto di vista semeiotico hanno un notevole valore per la localizzazione della lesione (temporale, parietale, occipitale).

L'esame neuropsicologico del linguaggio, delle funzioni gnosiche, dello schema corporeo e delle prassie non è quasi mai possibile nelle fasi acute dell'apoplessia; indicheremo quindi solo i disturbi più frequenti e grossolani. Il loro rilievo è strettamente condizionato dall'integrità dello stato di coscienza.

I disturbi del linguaggio assumono i caratteri di un'afasia globale o di un'afasia prevalentemente di Broca o di Wernicke. Certe volte il paziente non riesce a pronunciare alcun suono articolato (anartria). Abbastanza spesso vi è una disartria, anche senza veri disturbi del linguaggio.

I disturbi delle funzioni gnosiche che vengono rilevati con più frequenza vanno da una negazione o scarsa coscienza del proprio deficit motorio (anosognosia, anosodiaforia) al mancato riconoscimento di tutto l'emicorpo lesa, con grave disturbo anche dell'orientamento spaziale (emisomatoagnosia).

Fra i sintomi psichici più comuni, vi sono il disorientamento temporale e spaziale, disturbi della memoria, falsi riconoscimenti e confabulazioni, stati di eccitamento e irrequietezza, oppure di apatia e indifferenza, facilità al pianto, modificazioni del ritmo del sonno, e un'importante riduzione della capacità di prestazioni intellettuali.

Apoplessia transitoria

Le caratteristiche cliniche principali dell'apoplessia transitoria (sin.: *attacchi ischemici transitori, attacchi ischemici intermittenti, insufficienza cerebrovascolare*) sono la breve durata dei sintomi (da pochi minuti a qualche giorno), la loro risoluzione spontanea senza reliquati e la tendenza a recidive.

Gli attacchi possono infatti ripetersi anche nel corso della stessa giornata (« attacchi ischemici ricorrenti » o « apoplessia intermittente »); altre volte sono distanziati da intervalli anche di mesi o anni (« apoplessia transitoria » propriamente detta). I sintomi, nella maggioranza dei casi, sono simili in successivi attacchi; possono però anche essere diversi.

Se l'ischemia si verifica nel territorio irrorato della carotide si può avere un'improvvisa cecità all'occhio omolaterale accompagnata da una paresi transitoria e da parestesie agli arti controlaterali (sindrome alterna oculopiramidale). Altre volte si può manifestare una mono- o emiparesi senza altri sintomi; una disfasia, e ancora un deficit del visus isolato a tipo di ambliopia o emianopsia. Se invece l'ischemia si verifica nel territorio vertebrobasilare, la sintomatologia può essere molto più varia e la vertigine da sola, o associata ad altri disturbi, è di gran lunga il sintomo più frequente. Comuni sono i disturbi visivi di tipo emianoptico (per un'ischemia della corteccia calcarina irrorata dalle arterie cerebrali posteriori); emiparesi, disturbi della sensibilità ad un emicorpo, disturbi della coordinazione dei movimenti, diplopia e ptosi, disartria, disfagia, vomito, parestesie e ipoestesia in territorio trigeminale, cefalea prevalentemente nuco-occipitale. Quando l'emiparesi e i disturbi della sensibilità tendono a ripetersi alternativamente ora da un lato, ora dall'altro (emiparesi alternante), oppure si associano a segni di lesioni di nervi cranici controlaterali (sindromi alterne), o a disturbi cerebello-vestibolari, la sede dell'ischemia è certamente vertebrobasilare. L'ischemia transitoria vertebrobasilare talora provoca quello che gli A.A. anglosassoni denominano *drop-attack*, cioè l'improvvisa caduta a terra del paziente senza perdita di coscienza e senza altri segni premonitori o di accompagnamento.

La prognosi può assumere un carattere di gravità, anche se il paziente ha sofferto di un solo fugace episodio. So-

prattutto i pazienti che hanno presentato il disturbo transitorio nel territorio carotideo hanno notevoli probabilità che si manifesti un secondo episodio non più transitorio ma definitivo, cioè un rammollimento, dopo un breve intervallo di tempo, inferiore ad un mese nella metà circa dei casi, poco più di un anno in media.

La prognosi è meno severa nei casi di ischemia transitoria in territorio vertebro-basilare, nei quali l'intervallo fra primo episodio transitorio e secondo episodio con rammollimento è in media di ca. 2 anni, e più facilmente si osservano pazienti con episodi transitori che si ripetono per molti anni e anche per tutta la vita, senza dare mai luogo ad una sintomatologia irreversibile.

Tuttavia, la transitorietà della sintomatologia non deve in alcun caso far scordare che il paziente, che ha sofferto di un'ischemia cerebrale transitoria, è un candidato all'apoplessia con esiti permanenti; è doveroso quindi, dopo queste sindromi transitorie, instaurare quelle misure terapeutiche e preventive che se ben applicate risultano oggi veramente utili, perché pongono il paziente, in un'alta percentuale di casi, al riparo da ulteriori manifestazioni ischemiche.

È per questo motivo che l'apoplessia transitoria nei suoi molteplici aspetti clinici è oggi considerata un campanello di allarme di grande importanza ai fini della terapia preventiva dell'apoplessia cerebrale.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELL'APOPLESSIA CEREBRALE DA EMORRAGIA E DA RAMMOLLIMENTO

Diagnosi differenziale tra apoplessia e altri quadri morbosi

La diagnosi differenziale dell'apoplessia da emorragia o da rammollimento rispetto ad altri quadri morbosi non è difficile nei casi tipici, che sono la maggioranza, e quando il paziente o i familiari sono in grado di fornire dati anamnestici. Infatti i rilievi più importanti sono dati sia dall'esame del malato, sia soprattutto dall'anamnesi. L'esame obiettivo dimostra i segni di una grave lesione neurologica a focolaio, la presenza di una cardiopatia, di ipertensione arteriosa, etc.; l'anamnesi mette in evidenza pregressi disturbi cardiovascolari, attacchi ischemici cerebrali transitori, prodromi a tipo di parestesie, cefalea, etc., e l'insorgenza apoplettiforme (brusca o con modalità rapidamente *ingrediens*) dei segni di deficit neurologico.

Le possibilità che devono essere tenute presenti prima di accettare come certa una diagnosi di apoplessia cerebrale, nel senso comune del termine, sono tuttavia numerose: tumori cerebrali, stati contusivi o commotivi posttraumatici, ematomi epidurali o subdurali, emorragie cerebromeningee da rottura di un aneurisma o di una malformazione arterovenosa, encefaliti o ascessi cerebrali, tromboflebiti dei seni cerebrali, stati di coma da anossia cerebrale diffusa, da encefalopatia ipertensiva, da disordini metabolici (coma uremico, diabetico, ipoglicemico, epatico), da intossicazioni e avvelenamenti e infine, eccezionalmente, un coma epilettico postaccesuale prolungato. Quasi sempre, l'anamnesi e i primi esami permettono di escludere la grande maggioranza delle eventualità ora considerate, per cui la diagnosi differenziale di maggior importanza pratica e di maggiore difficoltà resta quella fra apoplessia cerebrale e lesioni espansive (tumori ed ematomi subdurali). Infatti, sia gli ematomi che i tumori possono presentare un esordio apoplettiforme senza evidenti segni di ipertensione intracranica, e inoltre un ematoma subdurale può essere

preceduto da un trauma cranico di entità tanto modesta da passare inosservato.

D'altra parte alcune lesioni vascolari (soprattutto gli ematomi intracerebrali localizzati nella sostanza bianca emisferica e la trombosi della carotide) possono manifestarsi con un quadro clinico molto simile a quello di un tumore cerebrale, tanto da essere definito con il termine « pseudotumorale ».

Spesso i soli elementi clinici non sono sufficienti per risolvere il quesito diagnostico differenziale senza l'ausilio di ulteriori esami. Fra questi l'elettroencefalografia e l'ecoencefalografia possono già fornire qualche indicazione utile, ma non sono quasi mai esami risolutivi; la gammaencefalografia e la scintigrafia cerebrale permettono invece una diagnosi sicura in una buona parte di ematomi e di tumori. Infine gli esami neuroradiologici con mezzo di contrasto (arteriografia cerebrale e pneumoencefalografia) sono decisivi nel dirimere il quesito diagnostico.

Per quanto riguarda l'importanza nella diagnosi delle vasculopatie cerebrali della nuova tecnica della « tomografia assiale computerizzata » v. col. 1846.

Diagnosi differenziale tra emorragia e rammollimento

La diagnosi differenziale, nell'ambito dell'apoplessia cerebrale, tra emorragia e rammollimento, è particolarmente difficile in quelle sindromi nelle quali il paziente presenta l'aspetto grave con spiccate alterazioni della coscienza (v. coll. 1840 e 1841) mentre in quelle sindromi nelle quali il paziente si presenta sin dall'inizio in condizioni generali non gravi e con coscienza integra e in quelle sindromi nelle quali, dopo un breve periodo di gravità, il paziente ha presentato, nello spazio di poche ore, un notevole miglioramento con ritorno della coscienza e talora anche con precoce regressione dei segni di deficit neurologico, la diagnosi differenziale tra emorragia e rammollimento è, generalmente, facile. Può essere ammesso, infatti, che questi casi, nella gran maggioranza, siano, dal punto di vista anatomico, dei rammollimenti cerebrali ischemici oppure emorragici. Dati clinici desunti soprattutto dall'esame dell'apparato cardiovascolare e dal colore del liquor possono in questi casi permettere di distinguere il rammollimento bianco dal rammollimento emorragico.

Tuttavia una serie di dati clinici e di laboratorio, dedotti dalle varie statistiche, possono aiutare nello stabilire, sia pure con certezza relativa, questa difficile diagnosi differenziale anche nei casi gravi.

1. *Frequenza.* - Di fronte ad un caso di apoplessia vi sono ca. 2 probabilità su 3 che si tratti di un rammollimento. Ca. 1/4 dei rammollimenti sono emorragici (cioè 1/6 di tutti i casi di apoplessia), e 1/4 delle emorragie sono ematomi intracerebrali (emorragia a sede atipica: 1/12 di tutti i casi di apoplessia).

2. *Sesso e età.* - Il rammollimento bianco prevarrebbe nel sesso femminile, l'emorragia ed il rammollimento rosso nel sesso maschile. L'età di insorgenza è più precoce nelle emorragie e nel rammollimento rosso, rispetto al rammollimento bianco.

3. *Disturbi cardiocircolatori e ipertensione arteriosa.* - Sono molto frequenti in tutti i tipi di apoplessia, ma soprattutto nei rammollimenti bianchi (cardiopatie, manifestazioni cliniche di arteriosclerosi, ipertensione arteriosa) e nelle emorragie a sede tipica (ipertensione arteriosa di grado molto elevato).

Nel rammollimento rosso i segni di arteriosclerosi generalizzata possono essere meno accentuati, mentre si osservano con maggiore frequenza uno scompenso retrogrado congestizio o una cardiopatia emboligena.

Infine, nell'ematoma intracerebrale, la situazione cardio-circolatoria e la pressione arteriosa sono spesso normali.

4. *Pregressi disturbi cerebrovascolari.* - Sono presenti nell'anamnesi del 74% dei pazienti con rammollimento bianco, nel 58% dei pazienti con rammollimento rosso e nel 40% dei pazienti con emorragia. Se in anamnesi vi sono ripetuti episodi di deficit neurologico che consentono una diagnosi retrospettiva di attacchi ischemici cerebrali transitori, è molto probabile, ma non certo, che l'ictus sia dovuto ad un rammollimento.

5. *Ora di insorgenza.* - L'emorragia insorge quasi sempre durante le ore diurne e durante l'attività, mentre il rammollimento insorge in 1/3 dei casi durante il sonno o al risveglio.

6. *Modalità di insorgenza.* - Tanto le emorragie che i rammollimenti possono esordire in modo brusco oppure graduale ed essere o meno preceduti da prodromi.

Un esordio brusco seguito da un progressivo miglioramento fa pensare ad un rammollimento piuttosto che ad un'emorragia; lo stesso si può dire per un esordio « intermittente » con episodi di deficit neurologico regrediti più o meno completamente nelle ore che precedono l'ictus. L'esordio con cefalea e vomito è di poco più frequente nelle emorragie.

7. *Stato di coscienza.* - Vi può essere perdita di coscienza sia nei rammollimenti che nelle emorragie. Tuttavia l'abolizione della coscienza all'esordio dell'ictus è più frequente nell'emorragia (70%) che nel rammollimento (30%); nei rammollimenti e nell'emorragia atipica il disturbo di coscienza è spesso meno grave rispetto all'emorragia in sede tipica.

8. *Ipertermia precoce.* - Una notevole elevazione termica nelle prime 24 h si riscontra soprattutto nella emorragia.

9. *Segni di irritazione meningea.* - Insorgono precocemente in un'alta percentuale di emorragie, quando vi sia diffusione di sangue agli spazi subaracnoidei, pur non raggiungendo mai un'intensità paragonabile a quella presente nei casi di emorragia subaracnoidea e di meningite.

10. *Entità e distribuzione del deficit motorio.* - Una emiplegia ugualmente intensa all'arto superiore, alla faccia e all'arto inferiore si osserva con frequenza maggiore nelle emorragie in sede tipica (50%) e nel rammollimento bianco (45%) rispetto al rammollimento rosso e all'emorragia in sede atipica (30-35%). Come si vede, si tratta di differenze poco significative.

Nelle emorragie in sede atipica (soprattutto nelle localizzazioni frontali e occipitali) il deficit motorio può essere molto modesto anche se il quadro clinico nel suo complesso (disturbo di coscienza, ipertensione intracranica) è grave.

11. *Ipertonia precoce degli arti paretici.* - È più facilmente riscontrabile nelle emorragie (70%), ma è presente anche nella metà circa dei grossi rammollimenti.

12. *Negativismo e irrequietudine motoria degli arti controllati alla paresi.* - Presente in ca. 2/3 delle emorragie e in poco meno del 50% dei rammollimenti.

13. *Midriasi omolaterale.* - Eventualmente associata a strabismo e paresi dei muscoli motori oculari innervati dal III e dal VI nervo cranico, è di riscontro più frequente nelle emorragie, specie con inondazione ventricolare.

14. *Altri dati dell'esame neurologico.* - Non forniscono in genere un valido elemento differenziale anche per la difficoltà del loro rilievo in fase acuta. Infatti, almeno il 70% dei pazienti hanno disturbi di coscienza o deficit del linguaggio, che impediscono un approfondito esame del malato.

15. *Polsi arteriosi.* - La diminuzione o l'assenza di pulsazioni di una carotide possono indicare l'obliterazione di questo vaso; la differenza di ampiezza del polso o della pressione arteriosa fra i due arti superiori può far pensare ad una stenosi od ostruzione della succlavia o del tronco anonimo. In questi casi è probabile che la lesione cerebrale sia a tipo di rammollimento.

16. *Ascoltazione sui focolai della carotide e della vertebrale.* - L'eventuale reperto di un soffio può indicare la presenza di stenosi di uno di questi vasi e contribuisce ad orientare la diagnosi verso un rammollimento.

17. *Esame del fundus oculi.* - Può rivelare emorragie retiniche, in caso di emorragia (con netta minor frequenza rispetto alle emorragie meningehe). La constatazione di un'ischemia retinica con cecità-monoculare o il rilievo di una pressione dell'arteria centrale retinica abbassata dal lato opposto agli arti paretici sono patognomonicamente di un rammollimento da trombosi della carotide. V. anche: FUNDUS OCULI.

18. *Elettroencefalografia.* - Non fornisce elementi validi salvo quando la positività del segno della carotide durante compressione (v. CAROTIDE, TROMBOSI DELLA) indirizzi verso la diagnosi di occlusione carotideale.

19. *Ecoencefalografia, gammaencefalografia e scintigrafia cerebrali.* - Non vi è ancora un'esperienza sufficiente per affermare con sicurezza il valore e i limiti di questi esami per la diagnosi differenziale fra rammollimenti ed emorragie; tuttavia, a nostro parere, sono esami atraumatici, diagnosticamente utili. V. anche: ECOGRAFIA, ecoencefalografia; SCINTIGRAFIA.

20. *Esame del liquor.* - Un importante ausilio alla diagnosi, determinante per l'esclusione di un rammollimento ischemico, ci viene fornito dal prelievo di liquor mediante puntura lombare. Con l'avvertenza di limitare l'entità del prelievo a poche gocce di liquor sufficienti per stabilire se contiene sangue oppure no, la puntura lombare è un esame privo di rischi e di notevole valore.

Nell'emorragia cerebrale a sede tipica e nel rammollimento rosso, nella grande maggioranza dei casi, non nella totalità, il liquido cerebrospinale, se estratto dopo almeno 12 h dall'insulto apoplettico, ha colore ematico o xantocromico. Nell'emorragia a sede atipica il liquor può essere ematico oppure xantocromico oppure incolore; e questo a seconda delle caratteristiche topografiche della emorragia atipica. Nel rammollimento bianco il liquor può presentare iperalbuminosi e anche un aumento di elementi figurati, ma non ha mai colore ematico o xantocromico.

21. *Angiografia cerebrale.* - L'angiografia cerebrale deve essere praticata quando s'impone la necessità di precisare la diagnosi ai fini terapeutici: è utile in modo particolare per confermare la diagnosi delle emorragie a sede atipica localizzate nella sostanza bianca emisferica e la diagnosi di stenosi della carotide o di altri rami arteriosi sopraortici; diagnosi queste che possono indirizzare ad un intervento chirurgico (v. sotto: *terapia*). V. anche: ARTERIOGRAFIA (II, 940).

22. *Tomografia assiale computerizzata (T.A.C.).* - Data l'importanza che certamente avrà nei prossimi anni questa nuova tecnica di indagine riteniamo opportuno dire quali sono le informazioni che si hanno sino ad ora nei riguardi della sua utilità diagnostica nelle vasculopatie cerebrali. Le caratteristiche tecniche del metodo saranno esposte in altra parte dell'opera (v. TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA). I dati che esaminiamo in questa sede, comprese le riproduzioni fotografiche, ci sono stati gentilmente concessi dal dott. G. Scollo-Lavizzari e dal dott. R. J. Wüthrich della Clinica neurologica dell'Università di Basilea.

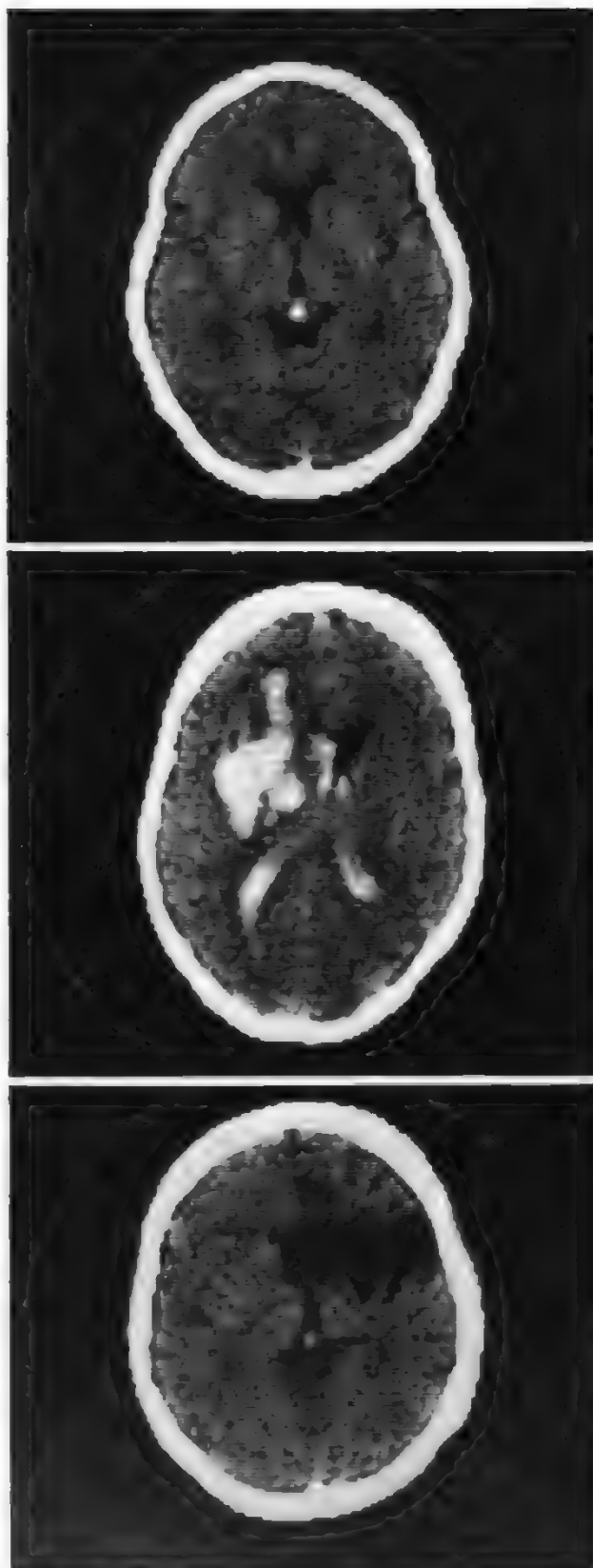


Fig. 20. Tomografia assiale computerizzata. In alto: reperto normale; al centro: emorragia cerebrale; in basso: rammolimento cerebrale. (Da G. Scollo-Lavizzari e R. J. Wüthrich).

La tomografia assiale permette di distinguere con precisione le lesioni anatomiche che stanno alla base dell'apoplessia cerebrale: l'emorragia cerebrale ed il rammolimento cerebrale. Sia l'emorragia che il rammolimento cerebrale, infatti, presentano al T.A.C. degli aspetti totalmente diversi che permettono una diagnosi sicura.

Il sangue stravasato e coagulato ha un valore di assorbimento superiore a quello dei tessuti normali circostanti mentre nel caso dell'infarto, per la presenza dell'edema, si avrà una zona di minore assorbimento che si presenterà come una zona più scura (fig. 20). Mediante il T.A.C. è possibile localizzare anche piccole emorragie in seno ai ventricoli o nell'acquedotto, come anche è possibile valutarne la grandezza e l'estensione. Data l'innocuità del metodo, si possono ripetere gli esami per valutare il decorso dell'emorragia ed il processo di riassorbimento che si verifica nelle prime due-quattro settimane.

Nel caso di infarti cerebrali si nota entro poche ore una zona di minor assorbimento che corrisponde alla regione dell'occlusione vasale. Alcuni infarti si rivelano solo dopo tre-quattro giorni dall'evento.

Nel caso di fenomeni ischemici intermittenti il T.A.C. non presenta possibilità diagnostiche.

Certe difficoltà diagnostiche si possono avere con tumori calcificati (meningiomi, oligodendrogliomi) o con neoplasmi presentanti emorragie e necrosi.

Gli ematomi vicini alla corteccia si evidenziano meno bene di quelli situati nella sostanza bianca o nei gangli della base. Con le tecniche attuali si possono evidenziare ematomi del diametro di 1 cm.

Gli aneurismi e gli angiomi sfuggono all'indagine T.A.C. a meno che non si tratti di malformazioni relativamente grandi e si ricorra alla tecnica di contrasto. Nel caso di stravasi emorragici da rottura di aneurismi, purché lo stravasato sia tale da superare una zona di mm $1,5 \times 1,5 \times 13$, si possono ottenere informazioni preziose di sede e di estensione: emorragie pontine, coaguli nell'acquedotto o nel IV ventricolo con conseguente idrocefalo.

Diagnosi in rapporto alla sede

Esponiamo ora i quadri clinici attendibili di quelle lesioni vascolari cerebrali, che, per la loro frequenza o per la loro possibilità di essere utilmente aggredite a finalità terapeutica, hanno maggior importanza per il medico pratico.

Emorragia cerebrale a sede tipica

Il quadro clinico è quello di un grave ictus apoplettico in un soggetto iperteso, con esordio brusco o rapidamente ingravante, che avviene per lo più nelle ore diurne. I deficit neurologici a focolaio sono sempre rilevanti (emiplegia completa, emianestesia, afasia, etc.) spesso con alterazioni del tono a tipo di ipertonica precoce, fenomeni motori controlaterali, gravi turbe del respiro e dello stato di coscienza, ipertermia.

La puntura lombare, dimostrando liquor emorragico o xantocromico, nella grande maggioranza dei casi permette di confermare la diagnosi.

L'esame arteriografico dimostra la presenza di una lesione espansiva non vascolarizzata con i classici segni di sede. L'evoluzione è rapidamente sfavorevole nella grande maggioranza dei casi: la tomografia assiale computerizzata può individuare i pochi casi con indicazione chirurgica.

Ematoma intracerebrale o emorragia a sede atipica localizzata nella sostanza bianca emisferica

Gli elementi semeiologici che permettono di differenziare questa sindrome da quella propria dell'emorragia

cerebrale a sede tipica sono i seguenti: i soggetti colpiti, generalmente, sebbene non sempre, sono di età più giovane e sono immuni da rilevabili tare vascolari o di altro tipo; il decorso non è quello tipico dell'apoplezia, ma è invece simile a quello del tumore a rapido decorso, oppure ha contemporaneamente alcuni caratteri della sindrome apoplettica vascolare e alcuni caratteri delle sindromi tumorali; le alterazioni della coscienza sono meno gravi e presentano, comunque, durante il decorso della malattia, più spiccate variazioni qualitative e quantitative, che permettono di mettere in evidenza con maggior facilità la presenza di segni neurologici a focolaio: alterazioni psichiche da lesione frontale, alterazioni sensitive da lesione parietale, alterazioni del linguaggio da lesione temporale, alterazioni del campo visivo da lesione temporooccipitale; le lesioni piramidali sono di minore entità e spesso lievi o lievissime; l'ipertonica precoce nel lato controlaterale al focolaio, il negativismo e l'irrequietudine motoria nel lato opposto e, in genere, tutti i segni dovuti ad interessamento del tronco cerebrale, sono di minore intensità o anche del tutto assenti; la cefalea è sempre più intensa e presente durante tutto il decorso della sintomatologia e il dolore alla percussione cranica è più localizzato; la papilla più facilmente presenta segni di turgore venoso e di edema; il liquido cerebrospinale è soltanto lievemente xantocromico e, talora, può anche avere colore e aspetto normali. La diagnosi differenziale tra questo tipo di emorragia e il tumore cerebrale, da quanto si è detto, è, in genere, difficile e spesso non possibile sui soli dati clinici; è però possibile in base all'esame scintigrafico, agli esami con mezzo di contrasto (arteriografia, pneumo- o ventricolografia) o, meglio ancora, all'esame con la tecnica di tomografia assiale computerizzata, i quali, in caso di sospetto diagnostico, debbono essere praticati con urgenza: questo tipo di emorragia, infatti, se asportata dal neurochirurgo, dà, nella maggioranza dei casi, luogo a guarigione spesso con esiti deficitari assenti o modesti mentre, se non viene asportata tempestivamente, può portare a morte il paziente, anche se esistono sicuramente casi di guarigione spontanea.

Emorragia talamica

Nell'emorragia talamica il paziente, oltre ai disturbi motori, presenta alterazioni della sensibilità superficiale e, soprattutto, profonda dal lato opposto alla lesione; anche la sensibilità soggettiva è alterata nel senso che il paziente lamenta spesso dolori vivi, persistenti o parossistici, spontanei, ma anche provocati da stimoli cutanei. Una lieve emiatassia e movimenti di tipo coreico, o atetosico, o tremore statico, a volte completano il quadro (sindrome di Déjerine-Roussy).

L'emorragia talamica determina un quadro clinico immediato meno grave rispetto all'emorragia a sede tipica, ha una evoluzione che si protrae per parecchi giorni con alternanza di miglioramenti e peggioramenti, ma nella maggioranza dei casi ha esito mortale entro un periodo di 10-15 giorni.

Emorragia cerebellare

Le emorragie cerebellari, salvo rari casi con sintomatologia fulminante, presentano sintomi prodromici quali: dolori nuchali violenti, vomito, crisi vertiginose, aritmie cardiache, disturbi dell'equilibrio, nistagmo.

Esistono forme circoscritte senza inondazione ventricolare, che presentano uno stato apoplettico piuttosto lieve che può guarire spontaneamente lasciando esiti quali una emisindrome cerebellare omolaterale con disturbi dell'equilibrio, nistagmo, etc.

Esistono forme più gravi, in genere con invasione ventricolare, che oltre ai sintomi a focolaio, comprese paralisi dei nervi cranici e degli arti con rigidità decerebrata e *cerebellar fits*, determinano ottundimento, subcoma, coma e, salvo intervento chirurgico, morte.

Rammollimento cerebrale

Il tentativo di dedurre dalla sintomatologia clinica osservata in caso di apoplezia cerebrale qual è la zona parenchimale lesa e qual è l'arteria cerebrale nel cui territorio di irrorazione ha sede la lesione, è spesso impossibile per una serie di cause già discusse in precedenza, e che qui ci limiteremo a richiamare:

- a) le arterie cerebrali non sono arterie a carattere terminale;
- b) i loro territori di distribuzione variano da un soggetto all'altro e sono in parte sovrapposti;
- c) il rammollimento spesso non è limitato al territorio di irrorazione di una sola arteria;
- d) in 1/3 dei pazienti con rammollimento si osserva più di una localizzazione (rammollimenti multipli);
- e) segni clinici simili possono essere causati da lesioni in territori diversi.

Pertanto la diagnosi clinica dovrà spesso arrestarsi ad una definizione approssimativa della sede della lesione: emisfero destro o sinistro, metà anteriore o posteriore, territorio sottotentoriale. Solo alcune sindromi presentano elementi clinicodiagnostici ben precisati. Fra questi vi sono, ad es., le sindromi alterne da lesioni del tronco cerebrale, e inoltre una parte dei quadri clinici che corrispondono alla trombosi della carotide interna, e all'occlusione dei tronchi arteriosi sopraortici (sindrome da « furto della succlavia »).

Rammollimenti nel territorio della cerebrale media: rappresentano più del 50% di tutti i rammollimenti cerebrali, sia perché il territorio irrorato dall'arteria è esteso, sia perché le lesioni arteriosclerotiche sono particolarmente frequenti e intense a livello della cerebrale media.

La sintomatologia del rammollimento silviano totale è caratterizzata da emiplegia, emianestesia, emianopsia omonima controlaterale e, per lo più, da stato comatoso.

Se il rammollimento è profondo e parziale, i disturbi della sensibilità e del campo visivo possono mancare.

Il rammollimento silviano superficiale completo è invece quasi sempre caratterizzato anche da disturbi della sensibilità.

Rammollimenti nel territorio della cerebrale anteriore: il quadro clinico è rappresentato da una monoparesi all'arto inferiore, senza aumento del tono muscolare, associata eventualmente ad un'ipoestesia di tipo corticale. L'afasia è rara ma possibile per un interessamento di rami arteriosi profondi destinati alla sostanza bianca sottocorticale. Può insorgere talora una sindrome psicoorganica frontale.

Qualora sia interessato anche il territorio profondo irrorato dall'arteria di Heubner, non si osserva una sindrome della cerebrale anteriore come descritto sopra, ma un'emiplegia spastica che interessa oltre all'arto inferiore anche l'arto superiore e la faccia.

Rammollimenti nel territorio della cerebrale posteriore: il rammollimento totale dà luogo ad emiplegia, emianestesia, emianopsia, afasia, movimenti involontari e in alcuni casi anche dolori di tipo talamico alla metà opposta del corpo. La sindrome completa è però rara.

Il rammollimento profondo parziale può causare solo una sindrome talamica.

Rammollimenti in territorio vertebrobasilare (escluso il territorio della cerebrale posteriore): la sintomatologia

è ricca e varia considerato il numero assai elevato di strutture nervose con funzioni altamente specializzate situate nel tronco dell'encefalo (Loeb e Meyer, 1965).

L'occlusione dell'arteria basilare determina lesioni molto estese. Clinicamente si osserva: coma profondo, alterazioni del respiro, pupille miotiche e non reagenti (pupille a capocchia di spillo), tetraplegia flaccida con assenza dei riflessi osteotendinei e disturbi delle sensibilità, Babinski bilaterale, compromissione uni- o bilaterale di nervi cranici. La prognosi è costantemente infausta e il decorso è di breve durata.

In caso di occlusione non totale si osservano, all'esame anatomico, rammollimenti multipli, vale a dire due o più rammollimenti a livelli diversi, dal bulbo alla corteccia occipitale. Ciò rende ragione del fatto che la sintomatologia è spesso multipla e non corrisponde ad una singola localizzazione lesionale.

I sintomi più frequenti sono:

- a) vertigini obiettive, disturbi dell'equilibrio e nistagmo;
- b) paralisi degli arti a tipo di paraparesi, tetraparesi o emiparesi;
- c) disturbi della sensibilità al tronco e agli arti, parestesie e ipoestesie ad una metà della faccia;
- d) paralisi dei nervi cranici (con diplopia, disturbi della deglutizione, paralisi di tipo centrale o periferico del VII, etc.), spesso controlateralmente ai disturbi della motilità e della sensibilità del tronco e degli arti (sindromi alterne);
- e) paralisi della motilità coniugata dello sguardo;
- f) disturbi cerebellari;
- g) sindrome di Claude-Bernard-Horner;
- h) movimenti involontari a tipo di mioclonie ritmiche o movimenti coreici.

TERAPIA

Il paziente con apoplezia cerebrale in fase acuta, sia ad origine ischemica che emorragica, è un malato grave e pertanto richiede una terapia di urgenza e un'attenta e continua assistenza generale e *nursing* intensivo (fig. 21).

Assistenza e terapia generali

Funzioni respiratorie. - Se il paziente è privo di coscienza, in decubito supino la lingua può ostruire parzialmente le prime vie aeree e pertanto la testa deve essere mantenuta ruotata, o meglio il paziente deve essere posto in decubito laterale. Se si accumulano secrezioni in faringe è necessario procedere ad un'aspirazione, e se questa non è sufficiente, ad un'intubazione endotracheale con assistenza respiratoria meccanica: oggi è superata, nei centri attrezzati, la tracheotomia.

Apparato cardiocircolatorio. - È necessario controllare ripetutamente nelle 24 h la pressione arteriosa e correggere prontamente ogni squilibrio. La riduzione della pressione arteriosa deve essere attuata in modo drastico quando il paziente presenti un'ipertensione grave o severa (v. IPERTENSIONE ARTERIOSA). Meno rapidamente e con maggiore prudenza deve essere perseguito l'abbassamento dei valori pressori nelle forme di grado moderato. Nessun trattamento è richiesto per le ipertensioni di grado lieve. In questi pazienti l'ipertensione arteriosa può essere un fenomeno secondario all'edema cerebrale (e, quindi, all'ipertensione endocranica, effetto Cushing) e all'ipercapnia, per cui si normalizza controllando questi due aspetti e somministrando farmaci ad effetto sedativo. Tra questi può essere utile l'associazione di clorpromazina 50 mg + prometazina 50 mg + petidina 200 mg o quella di alcaloidi deidrogenati della segale cornuta 1 mg + prometazina 50 mg + petidina 200 mg. Queste associazioni (cosiddetti cocktail litici, secondo Laborit) evitano la depressione respiratoria da oppiacei.

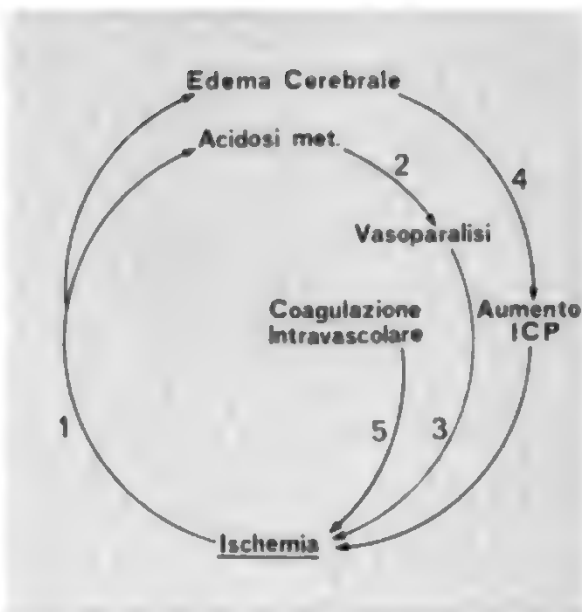


Fig. 21. Aspetti terapeutici fondamentali dell'ischemia cerebrale in funzione della patogenesi. 1) Terapie causali; 2) correzione respiratoria; 3) sostegno pressione; 4) terapie osmotiche; 5) antiaggreganti-antisludge. ICP) Iperensione endocranica.

Se la funzione cardiaca lo richiede, è utile la somministrazione di farmaci cardiotonici, antianginosi e regolatori del ritmo cardiaco (antiaritmici).

Protezione antibiotica. - La somministrazione preventiva di antibiotici a largo spettro è sempre indicata nei pazienti in coma, salvo che in centri di terapia intensiva nei quali l'asepsi del personale e dell'ambiente sia particolarmente curata. In questi casi, la terapia antibiotica è indicata solo quando insorge un fatto infettivo delle vie respiratorie o urinarie.

Controllo degli sfinteri. - Nelle prime ore dopo un ictus è molto frequente una ritenzione vescicale che richiede la cateterizzazione, associata a lavaggi vescicali con soluzioni disinfettanti. È frequente anche una ritenzione di feci.

Posizione, mobilizzazione e protezione della cute. - Per prevenire la formazione di decubiti cutanei è necessario cambiare frequentemente la posizione del malato, mantenere la cute asciutta e pulita, eventualmente impiegare materassi pneumatici o ad acqua antidecubito.

Apporto idrico, elettrolitico e calorico. - È di fondamentale importanza. Si devono somministrare per via parenterale e/o gastrica almeno 2 l di liquidi al giorno. Questo dato ha un valore evidentemente solo indicativo e sarà guidato, in pratica, dal bilancio idrico ed elettrolitico e dai rilievi clinici e di laboratorio, inclusa la misurazione (o il calcolo) dell'osmolarità plasmatica.

3/4 del liquido totale dovrebbero essere costituiti da una soluzione di glicoso al 5% e 1/4 da una soluzione salina isotonica. Qualora sia presente diabete mellito sarà necessario aggiungere insulina pronta (1 U. ogni 4-5 g di glicoso). Non oltre la terza giornata, se il paziente non può deglutire, è indispensabile iniziare un'alimentazione equilibrata con sonda gastrica transnasale.

Sedazione di pazienti agitati. - È possibile che uno stato di irrequietezza dipenda da cause banali, come una posizione viziata mantenuta troppo a lungo, oppure una ritenzione di urine. Escluse queste cause, si possono som-

ministrare piccole dosi di barbiturici (fenobarbital 50 mg, 3 volte al giorno) o le associazioni di sedativi ricordate in precedenza a dosi refratte da 1 fino a un massimo di 2 ml ogni 4 h, oppure di diazepam (10 mg endovena ogni 6 h).

Controllo dei disturbi neurovegetativi. - In questi pazienti è estremamente facile osservare segni clinici deponenti per un'alterata regolazione centrale del sistema neurovegetativo. Il controllo di tali fenomeni è estremamente importante considerato che molto spesso essi sono causa precipua dell'aggravamento del paziente.

Ricordiamo gli aspetti più frequenti: tachicardia, controllabile con β -bloccanti (da evitare nel caso di compromissione cardiaca) o con cardiocinetici; brivido, orripilazione e singhiozzo, controllabili con il metilfenidato (Ritalin®) endovena; ipertermia e sudorazione, già l'uso dei cocktail litici può controllarli e soprattutto se associati ad antipiretici (aminofenazone); spesso però è necessario l'uso di mezzi fisici, quale il raffreddamento cutaneo con spugnature di alcol o borse di ghiaccio.

Terapia farmacologica

Terapia dell'edema cerebrale

Una lesione cerebrale, non importa se ischemica o emorragica, determina rapidamente (entro poche ore dall'insorgenza) un *edema cerebrale*. Quest'ultimo, sia agendo meccanicamente che interferendo con la circolazione cerebrale, è il più importante fattore nocivo e pertanto deve essere rapidamente controllato. V. EDEMA CEREBRALE.

Recentemente, suffragata da dati sperimentali animali, si sta affermando una terapia che dovrebbe essere preventiva dell'edema cerebrale. Ci riferiamo alle sostanze inattivanti le idrolasi acide lisosomiali che vengono liberate dall'ischemia. Queste sostanze, normalmente contenute in forma inattiva nei lisosomi, sono dotate di proprietà aggressive causando alterazioni della permeabilità capillare e quindi edema cerebrale vasogenico. Fra questi inattivatori l'unico usato in pratica è l'inibitore della callicreina (Trasylo®). Considerato che alla genesi dell'edema contribuiscono sostanze vasoattive quali l'istamina, la serotonina e la bradichinina, saranno utili farmaci antiaminici ed antibradichininici.

Quali farmaci agenti su di un edema cerebrale già instaurato, nei primi giorni dopo l'ictus, vengono impiegati correntemente derivati cortisonici (50-100 mg al giorno di prednisone o dosaggi equivalenti di altri preparati per via parenterale), da usare con prudenza in pazienti diabetici, o con ulcera gastroduodenale anche pregressa.

Quando il quadro clinico è di particolare gravità con segni che indicano la presenza di un edema cerebrale ingravescente oppure di una compressione del tronco cerebrale (da ernia temporale transtentoriale) è indicata una terapia d'urgenza con infusione endovenosa di soluzioni ipertoniche (mannitolo). Tale terapia può essere ripetuta al massimo 3-4 volte a distanza di 6-12 h, è controindicata nei casi di emorragia cerebrale o in pazienti con compromissione della funzione renale o con minaccia di uno scompenso congestizio, e deve essere seguita ogni volta dalla somministrazione di soluzioni isotoniche. In casi meno acuti si ottengono buoni risultati anche con diuretici (ad es. furosemide). Nel 1971 Meyer ha proposto, con buoni risultati, l'uso sistematico del glicerolo 5% per via endovenosa. Attualmente soluzioni di glicerolo-ascorbato al 10% vengono largamente impiegate, ma i risultati (come per ogni trattamento dell'ictus) non sono certi né rilevanti.

V. anche: EDEMA CEREBRALE (V, 816); ENDOCRANICI TUMORI; IPERTENSIONE ENDOCRANICA.

Terapia farmacologica delle lesioni ischemiche

Farmaci vasodilatatori. - I farmaci con azione vasodilatatrice periferica non hanno un'analoga azione sui vasi cerebrali. Infatti, la loro somministrazione non produce aumenti significativi della portata ematica cerebrale e del consumo cerebrale di O_2 (Sokoloff, 1959; Gottstein, 1965). La papaverina a dosaggi elevati e l'esobendina (Flussicor®), oltre al CO_2 , sono gli unici tra tali farmaci che esercitano una vasodilatazione cerebrale sicuramente dimostrata. Sulla base di questi dati e di una sperimentazione clinica controllata, è stato proposto di somministrare quotidianamente, nei primi 10 giorni dopo un ictus su base ischemica, 300-450 mg di papaverina per infusione endovenosa lenta.

Tuttavia, alcune considerazioni fisiopatologiche pongono in discussione i vasodilatatori. Difatti, nella situazione di vasoparalisi che segue l'anossia acuta, può avvenire, come si è visto precedentemente, che una sostanza vasodilatatrice agisca solo sui distretti «sani», producendo un effetto paradossale di «furto di sangue intracerebrale» a carico dei distretti in vasoparalisi.

Potrebbero fare eccezione le situazioni di spasmo arteriolare postanossico messe in evidenza sperimentalmente da Waltz; resta però il fatto che l'esistenza di queste varie situazioni (vasoparalisi, oppure ischemia persistente con spasmo arteriolare) andrebbe documentata caso per caso al fine di impostare la corretta terapia.

In conclusione, l'impiego di vasodilatatori nell'ictus cerebrale (e ci riferiamo qui solamente all'apoplezia cerebrale in fase acuta) è nella maggioranza dei casi assai discutibile.

Farmaci ad azione ipertensiva. - La somministrazione di tali farmaci è indicata in pazienti normo-ipotesi, anche quando non vi è stata diminuzione della pressione arteriosa e limitatamente alla fase acuta e a un aumento pressorio di 15-20 mmHg, in quanto, come osservato negli studi di misurazione del flusso sanguigno cerebrale regionale, si può indurre un aumento regionale di flusso (Agnoli e coll., 1965-1968). Ne vengono esclusi, come è ovvio, i pazienti ipertesi che sono la maggioranza.

Riduzione della viscosità ematica e della tendenza all'aggregazione eritrocitaria e piastrinica. - Già ottenuti con una corretta idratazione, tali risultati si raggiungono meglio con infusioni endovenose di destrano a basso peso molecolare (Rheomacrodex® al 10%, 500 ml) (Loeb e Meyer, 1965) e con farmaci antiaggreganti.

Aumento dell'ossigenazione arteriosa. - La somministrazione di O_2 al 100% a pressione atmosferica non ha dimostrato azione favorevole. L'effetto della respirazione di O_2 in camere iperbariche a 2-3 atmosfere avrebbe effetti solo transitori e, d'altra parte, presenta anche inconvenienti producendo un accumulo di CO_2 cerebrale e ostacolando il trasporto ematico e l'eliminazione.

Riduzione delle richieste metaboliche cerebrali. - L'impiego dell'ipotermia nell'apoplezia cerebrale ha avuto scarsa fortuna; solo quando vi sono elevazioni termiche rilevanti ($40^\circ C$) nei primi giorni è consigliabile l'applicazione di borse di ghiaccio alle ascelle e agli inguini, spugnature con alcol ed altri mezzi adatti a ridurre la temperatura corporea.

L'impiego in pazienti irrequieti e febbrili di un cocktail litico ottiene l'effetto combinato di sedare il paziente, controllarne la temperatura ed i riflessi vegetativi e ridurre il consumo di O_2 cerebrale. Recentemente (Agnoli e coll., 1976) è stato proposto l'uso dei barbiturici ultrarapidi.

Terapia fibrinolitica. - L'impiego di preparati ad azione fibrinolitica diretta è attualmente controindicato in lesioni cerebrovascolari di qualsiasi tipo (non ci riferiamo

alla blanda azione fibrinolitica indiretta dei derivati dell'ac. nicotinico) (Fazio e Agnoli, 1973).

Terapia anticoagulante. — Nella fase acuta dell'apoplezia l'impiego di anticoagulanti (eparina e dicumarolici) è controindicato, con una sola eccezione: lesioni di genesi sicuramente embolica in soggetti giovani e non ipertesi.

La sola indicazione sicura degli anticoagulanti è essenzialmente di natura profilattica e deve essere praticata in soggetti che hanno avuto attacchi ischemici transitori (cfr. Fazio e Agnoli, 1973).

Con la terapia anticoagulante si assiste ad una diminuzione e anche ad una scomparsa completa degli episodi transitori e ad una riduzione del rischio di un rammollimento. Gli anticoagulanti però presentano anche controindicazioni e rischi, specie in pazienti ipertesi o anziani, per cui si guarda oggi con interesse alle terapie con inibitori piastrinici o antiaggreganti, di cui diremo a proposito della terapia preventiva.

Terapia farmacologica dell'emorragia cerebrale

Il quadro clinico dell'emorragia cerebrale a sede tipica è sempre drammatico e, nella maggioranza dei casi, mortale. Invece l'emorragia a sede atipica può presentare una prognosi favorevole, se aggredita chirurgicamente e senza ritardi.

La terapia farmacologica che si attua nel caso di una massa occupante spazio insorta acutamente è la seguente:

1) assistenza e terapia generale con particolare riguardo alla regolazione neurovegetativa;

2) controllo dell'edema cerebrale;

3) terapia coagulante: è tradizionale somministrare alte dosi di farmaci coagulanti. Non esiste alcuna dimostrazione che tale provvedimento terapeutico sia in grado di agire su un'emorragia cerebrale in atto;

4) terapia ipotensiva: la causa patogenetica principale dell'emorragia cerebrale è l'ipertensione e spesso la causa scatenante è una puntata ipertensiva. Essenziale è pertanto il controllo dell'ipertensione considerato che questa aumenta lo stravasamento emorragico e d'altra parte l'emorragia cerebrale, come massa occupante spazio, determina un'ipertensione endocranica che, per effetto Cushing, eleva l'ipertensione arteriosa. Sarà necessario usare farmaci a rapida e intensa azione ipotensiva per via venosa quali: clonidina (Catapresan®) associata a fentolamina (Regitin®), trimetefano (Arfonad®), diazossido (v. IPERTENSIONE ARTERIOSA).

Nell'attuazione della terapia è opportuno non dimenticare la possibilità di interazione tra benzodiazepine e antidepressivi tricyclici con clonidina e metildopa.

Terapia chirurgica delle emorragie

L'indicazione all'intervento chirurgico dipende da due condizioni: che si tratti di un'emorragia in una sede chirurgicamente aggredibile e che la situazione generale e vegetativa non sia troppo compromessa. La prima condizione si realizza nella maggior parte delle emorragie in sede atipica della sostanza bianca emisferica e delle emorragie cerebellari (ematoma intracerebrale e intracerebellare). La seconda condizione richiede l'esclusione dell'intervento nei pazienti in coma profondo o con scompenso cardiocircolatorio (Richardson, 1962).

In pratica tale terapia si attua soprattutto in casi di ematoma intracerebrale o emorragia a sede atipica; per quanto riguarda invece l'emorragia tipica, fino ad ora non si è andati oltre qualche tentativo, nella gran parte dei casi con esiti negativi, ma in qualche caso con esito positivo.

Terapia chirurgica delle ischemie

In fase acuta, non vi è praticamente possibilità alcuna

di un trattamento chirurgico dell'ischemia cerebrale. La chirurgia vascolare trova invece campi di applicazione in interventi microchirurgici di rivascolarizzazione in qualche caso selezionato (Conforti, 1976), e soprattutto nella chirurgia preventiva sulle stenosi della carotide e della vertebrale, di cui tratteremo fra poco.

Terapia preventiva chirurgica dell'insufficienza cerebrovascolare

L'esistenza, sospettata prima clinicamente e poi documentata con l'esame arteriografico, di un processo stenotico della carotide, della vertebrale e della succlavia rappresenta, nei riguardi dell'apoplezia cerebrale, un notevole pericolo e ciò sia per i sostenitori della teoria emodinamica, sia per i sostenitori della teoria embolica. Tale stenosi pertanto deve essere asportata, se l'asportazione non comporta un grave rischio operatorio. La terapia chirurgica è indicata quando la stenosi è in sede facilmente aggredibile (quindi soprattutto la stenosi della biforcazione carotidea al collo), e quando il paziente è in grado di sopportare senza danni l'ischemia cerebrale durante l'intervento.

Ricordiamo infatti che la carotide comune e la carotide interna devono venire temporaneamente obliterate dal chirurgo al di sopra e al di sotto della placca, al fine di procedere all'intervento di endoarteriectomia (Siefanini e Fiorani, 1970). È questo dell'ischemia da clampaggio il punto più critico della chirurgia vascolare dell'insufficienza cerebrovascolare: il rischio è stato fino a poco tempo fa oscillante, a seconda delle casistiche, dal 4% all'1,5%, ma ora in seguito a tecniche nuove (Pistolesse *et al.*, 1970; Agnoli *et al.*, 1971; Boysen, 1971), che permettono attraverso lo studio delle pressioni e del flusso cerebrale di escludere i pazienti che potrebbero soffrire per l'ischemia da clampaggio, il rischio è minore. È per questo motivo che la terapia chirurgica dell'insufficienza cerebrovascolare è ora divenuta un procedimento accettato e certamente utile in alcuni casi opportunamente selezionati.

È ovvio che questa terapia va affidata a centri specializzati, non soltanto per le difficoltà dell'atto operatorio, ma anche e specialmente per l'esperienza necessaria al fine di fornire le giuste indicazioni e di disporre dei mezzi adatti per un monitoraggio intraoperatorio del paziente. Il rischio dell'ischemia da clampaggio, cioè del danno ischemico che può conseguire alla oblitterazione temporanea della carotide durante l'atto di endoarteriectomia, può infatti essere evitato solo: a) accertandosi preoperatoriamente del buon funzionamento del circolo collaterale vicariante; b) registrando in continuo la pressione nell'arteria a valle del clampaggio e l'EEG o il flusso sanguigno cerebrale. V. anche: CAROTIDE, TROMBOSI DELLA (III, 1096).

Profilassi medica e terapia preventiva dell'apoplezia cerebrale

La terapia preventiva dovrebbe essere oggi, e sarà certamente domani, l'unica terapia veramente risolutiva nei riguardi dell'apoplezia cerebrale.

Quando, infatti, l'insulto apoplettico si è manifestato con conseguente paralisi permanente, noi potremo con la terapia in fase acuta combattere per evitare la morte e per attenuare gli esiti della lesione, potremo con la rieducazione — indubbiamente utilissima se fatta con la dovuta arte — migliorare le insufficienze della motilità e della parola, ma l'individuo rimarrà sempre più o meno gravemente invalido (unica lesione nella quale la terapia, in questo caso chirurgica, può dare buoni risultati, è l'emorragia a sede atipica).

Negli U.S.A., in Giappone ed in Australia, gruppi di ricercatori hanno confrontato, in determinate comunità, soggetti ipertesi trattati per anni con terapie ipotensive,

con pazienti non trattati adeguatamente. Queste ricerche hanno dimostrato che l'apoplezia cerebrale si è manifestata con notevole maggior frequenza nei gruppi di pazienti nei quali l'ipertensione arteriosa non era adeguatamente controllata dalle terapie.

Del resto tutti gli AA. concordano nell'affermare che in questi ultimi anni vi è stata una notevole diminuzione dell'emorragia cerebrale ■ sembra logico porre in relazione la diminuzione dei casi di emorragia cerebrale essenzialmente con il trattamento farmacologico, ultimamente perfezionato nella sua azione e socialmente largamente esteso, dell'ipertensione arteriosa. La controprova si ritrova nella diminuzione di mortalità riscontrata anche per l'ipertensione stessa.

La nostra esperienza clinica di molti anni dimostra che gli individui arteriosclerotici, diabetici o ipertesi che si curano regolarmente e che modificano a fini profilattici la loro condotta di vita, hanno notevoli probabilità di evitare l'insulto apoplettico. Ma, come abbiamo già detto, i soggetti nei quali la terapia preventiva ha dimostrato in modo particolarmente evidente e spettacolare un'azione positiva sono soprattutto quelli che sono già stati colpiti da uno o più episodi di apoplezia transitoria: soggetti, cioè, nei quali la clinica ha già dimostrato una specifica propensione all'apoplezia cerebrale. Ne consegue che di fronte ad un soggetto che ha presentato un episodio di apoplezia transitoria bisogna praticare tutti gli esami clinici ■ di laboratorio che possono mettere in evidenza i numerosi fattori favorevoli e sfavorevoli agli episodi di insufficienza vascolare cerebrale.

A questo scopo sarà nettamente utile un accurato esame neurovascolare che potrà essere praticato ambulatorialmente, salvo il completamento, in alcuni casi, di altri esami che richiedono il ricovero, come l'esame arteriografico.

L'esame neurovascolare, secondo una felice definizione di Toole, comprende tutti quei provvedimenti diagnostici che possono essere eseguiti ambulatorialmente, a completamento dell'esame clinico generale cardiologico e neurologico, e in particolare: a) osservazione palpatoria e auscultatoria dei polsi periferici, al collo (carotidi, vertebrali) e agli arti superiori: questo esame può indicare la presenza di una patologia stenotica o oclusiva dei tronchi sopraortici (carotidi, vertebrali, succlavie, tronco anonimo); b) registrazione dell'elettroencefalogramma durante attivazione mediante compressione digitale della carotide comune al collo (test della carotide) e durante rotazione + iperestensione forzata del capo o manovra di De Klein (test della vertebrale); c) esame oftalmologico con misurazione della tensione arteriosa retinica (T.A.R.) mediante oftalmodinamometria o oftalmodinamografia. Non sono oggi accettate come realmente espressive altre indagini, come la reografia cerebrale; e non possono essere considerati esami diagnostici, ma piuttosto metodi di studio fisiopatologico e farmacologico, le misure del flusso sanguigno cerebrale con protossido d'azoto o con traccianti radioattivi. La termografia cutanea, la flussimetria Doppler e l'angioscintigrafia hanno invece una discreta attendibilità diagnostica.

Ricordiamo che le sindromi oclusive e stenotiche dei tronchi sopraortici e particolarmente della carotide ■ della vertebrale possono offrire segni clinici caratteristici tali che il loro *dépistage* può avvenire nell'ambulatorio del medico, salvo poi confermare e precisare la diagnosi mediante il ricovero in ambienti specialistici ■ l'esame arteriografico.

Sindromi di furto della succlavia, sindrome alterna ottico-piramidale, amaurosi transitorie, episodi ischemici transitori in territorio carotideo o vertebro-basilare, soffi arteriosi autoctoni, polso differenziale agli arti superiori o al collo, positività elettroencefalografica del test della

carotide e della vertebrale, etc. (Fazio e Fieschi, 1970) sono tutti elementi indicativi di tale patologia.

La terapia consisterà nel correggere nel limite del possibile tutto quanto di patologico è stato rilevato. Segnaliamo, comunque, in forma necessariamente schematica, i provvedimenti che con maggiore frequenza vengono adottati nel corso di questa terapia preventiva:

a) norme igieniche e dietetiche generali dei cardioangiopazienti su base arteriosclerotica. È particolarmente importante il cambiamento del comportamento di vita, specie per quegli uomini e donne che svolgono attività eccessivamente intensa ed ansiogena;

b) regolarizzazione, oggi terapeuticamente possibile, degli squilibri della pressione arteriosa. Per praticare questa regolarizzazione è necessario il controllo quotidiano, mattino e sera, della pressione arteriosa massima e minima, in posizione clinostatica e subito dopo ortostatica: il medico non deve ignorare che in molti casi la causa scatenante l'insulto apoplettico consiste in squilibri, in alto o in basso, della pressione arteriosa;

c) impiego sistematico e protratto, salvo controindicazioni, di terapie anticoagulanti, il cui uso è discusso nell'apoplezia in fase acuta, ma, come già abbiamo detto, è invece accettato come terapia preventiva. In verità, in questi ultimissimi anni la terapia anticoagulante — che anche in trattamento a finalità preventiva non è priva di rischi — è stata meno applicata ed è stata sostituita, in fase di mantenimento, da nuovi farmaci più facilmente maneggevoli, che sono dotati di proprietà antiaggreganti piastriniche e che costituiscono una categoria farmacologica abbastanza eterogenea (v. PIASTRINICI ANTIAGGREGANTI).

Le terapie antiaggreganti hanno aperto un nuovo capitolo ■ molte speranze: a tutt'oggi non si può dire però quanto queste speranze, ben fondate dal punto di vista patogenetico ■ sperimentale, abbiano una sicura rispondenza in dati clinici che dimostrino inoppugnabilmente:

1) l'efficacia certa della terapia antiaggregante nel prevenire tutti i nuovi episodi di attacchi ischemici transitori (TIA), in pazienti trattati rispetto a controlli non trattati;

2) l'efficacia della stessa terapia nel prevenire l'evoluzione di TIA in una lesione più grave e definitiva, quindi nel ridurre infarti cerebrali, emiplegie, mortalità;

3) che tali vantaggi siano superiori ai rischi connessi con qualunque introduzione assai prolungata di farmaci;

4) per quanto tempo, con quali farmaci o associazioni di farmaci ■ a quali dosaggi vadano condotte le terapie antiaggreganti.

L'azione antiaggregante dimostrata *in vitro* da molti farmaci, ma a dosaggi spesso assai elevati, non è necessariamente un'azione clinicamente utile: ad es., per il dipiridamolo (Persantin®), o la nicergolina (v.; Sermion®), da soli non è ancora dimostrata un'azione protettiva sufficiente. Il medico deve essere avvertito di questo nel vagliare criticamente i dati della letteratura, ■ soprattutto deve restare aggiornato perché è assai probabile che presto giungano a conclusione studi controllati che potranno dare guida e certezze maggiori.

I primi dati di uno di tali studi (Fields, 1976) indicano un'azione efficace dell'ac. acetilsalicilico sia nel prevenire gli attacchi ischemici che nel ridurre il rischio di ictus. Un altro farmaco da prendere in considerazione è il ditazolo. Se confermati, tali dati ci indicheranno una terapia medica che potrà essere efficacemente sostituita agli anticoagulanti, ed usata in molti pazienti ■ a rischio ■ di vasculopatie distrettuali. Tuttavia, proprio perché efficace,

tale terapia deve essere preceduta da un accertamento accurato: a) della natura ischemica del TIA; b) della sua genesi tromboembolica; il che non è certamente vero in tutti i casi.

Detto questo, indichiamo uno schema possibile da noi seguito, che consiste nell'associazione di un antinfiammatorio non steroideo (in pratica ac. acetilsalicilico) a dosaggi di 10 mg/kg (600-1000 mg) ogni 24 h, con dipiridamolo (ma è probabile che altre sostanze abbiano una simile possibilità di associazione) ai dosaggi tollerati, che variano da caso a caso da 150 a 300 mg al giorno per via orale. Terapia da protrarre a lungo, diciamo (ovviamente con un'approssimazione dovuta alla nostra attuale ignoranza sugli effetti a lungo termine) per due anni.

Anche la terapia antiaggregante, sia pure in misura minore della terapia anticoagulante, non è priva di rischi di complicazioni emorragiche, specie digestive. Bisogna quindi: a) somministrare i farmaci a stomaco pieno; b) possibilmente in soluzione o sospensione o con forme ritardate; c) con protettivi della mucosa gastrica; d) controllare periodicamente l'emocromo e le feci per svelare emorragie occulte gastrointestinali.

Rieducazione e riabilitazione dei soggetti portatori di esiti di lesioni vascolari cerebrali

In questa fase assumono un ruolo di prim'ordine la cinesiterapia e la logoterapia ovviamente eseguite da personale specializzato per il trattamento dei deficit della motilità e del linguaggio. I vantaggi che si possono ottenere sono rilevanti, e le moderne tecniche rieducative hanno dimostrato come molti emiplegici, anche gravi, possano raggiungere una maggiore o minore autonomia e indipendenza, se correttamente trattati.

Purtroppo ancora oggi l'emiplegico riceve solo le cure mediche indispensabili per risolvere l'episodio acuto ed eliminare il pericolo di complicanze immediate. Medici, personale di assistenza, enti mutualistici, considerano a questo punto terminato il loro compito, perché pochi conoscono i risultati di un trattamento rieducativo, precocemente impostato e correttamente eseguito, spesso senza che sia necessario il ricovero in centri di rieducazione particolarmente attrezzati. Già il trattamento nella fase acuta della malattia deve includere tutti quegli interventi atti a prevenire la comparsa di deformazioni articolari e di schemi motori viziati, che una volta instauratisi sarebbero difficilmente correggibili anche in ambiente specialistico. Occorre che il medico pratico attui questi interventi precoci per facilitare il compito successivo del riabilitatore, tenendo conto delle indicazioni e controindicazioni di essi, sulla base di una conoscenza dei fondamenti sui quali si basa la riabilitazione.

La distribuzione della paralisi e delle variazioni del tono muscolare nelle lesioni piramidali segue schemi ben precisi, per cui è possibile ancora in fase di diaschisi prevedere quali saranno gli atteggiamenti viziati che verranno assunti dal paziente con la comparsa dell'ipertonìa piramidale, e cioè:

- 1) la flessione del tronco verso il lato plegico;
- 2) la flessione plantare del piede;
- 3) l'extrarotazione del femore;
- 4) l'adduzione della spalla e l'intrarotazione del braccio;
- 5) la flessione e pronazione dell'avambraccio e la flessione della mano e delle dita.

Semplici accorgimenti, quali la posizione dei cuscini in modo che capo e tronco siano correttamente allineati, l'uso di sacchetti di sabbia per correggere l'extrarotazione del femore e la flessione plantare del piede, e così via, potranno rendere notevolmente più rapido il necessario processo di recupero.

Altro intervento notevolmente importante durante la fase acuta è la mobilizzazione passiva, che va iniziata fin dai primi giorni e va praticata almeno due volte al giorno. Tutte le articolazioni vanno mobilizzate per tutta l'ampiezza del movimento fisiologico, facendo compiere i movimenti 5-6 volte per ogni articolazione.

Scopo della mobilizzazione passiva è quello di mantenere l'elasticità delle parti molli periarticolari, di provocare la normale produzione di liquido sinoviale, di facilitare il deflusso venoso e linfatico, sempre rallentato negli arti plegici, di prevenire l'osteoporosi, di conservare la « memoria » degli schemi di movimento.

Absolutamente controindicata è l'elettroterapia sia nella fase acuta che nelle successive, data la sua scarsissima utilità pratica e la frequenza con cui determina un aumento irreversibile della spasticità.

Particolare cura in questo periodo iniziale dovrà essere posta alla prevenzione dei decubiti che, specie nelle persone anziane, sono rapidi a formarsi e lenti a scomparire. I frequenti cambiamenti di posizione, l'uso di materassi ad acqua, le frizioni con alcol saranno molto più utili del massaggio che, come l'elettroterapia, è spesso causa di aumento irreversibile della spasticità (Formica *et al.*). È anzi auspicabile che la figura del massaggiatore venga ovunque sostituita da quella del terapeuta della riabilitazione, le cui cognizioni neurofisiologiche e la cui preparazione culturale e psicologica permettono di affrontare globalmente i problemi relativi al trattamento rieducativo del paziente.

Questo trattamento si basa su esercizi fisici che, a seconda dei casi, si propongono di accrescere la forza muscolare, la resistenza alla fatica, la coordinazione e la velocità dei movimenti.

Diverse metodiche vengono a questo proposito suggerite da vari AA., ma tutti sottolineano l'importanza che riveste la frequente ripetizione degli esercizi per brevi periodi durante la giornata.

Contemporaneamente agli esercizi « astratti » di rieducazione motoria si dovrà iniziare la rieducazione funzionale, che ha lo scopo di rendere il paziente autonomo per le necessità della vita quotidiana. L'uso di presidi ortopedici ed opportuni adattamenti degli oggetti di uso comune potranno accelerare il raggiungimento di questi risultati.

Molti sono i casi in cui, accanto al disturbo del movimento o come unica manifestazione, la lesione cerebrale determina un disturbo del linguaggio rappresentato generalmente dall'afasia (v.) nelle sue forme cliniche.

Vignolo *et al.*, Formica *et al.* hanno messo in evidenza con dati statistici attendibili come un'alta percentuale di afasici tragga beneficio dal trattamento rieducativo e come tale beneficio sia tanto maggiore quanto più precoce è l'inizio del trattamento.

Questa, come le altre forme di trattamento rieducativo precedentemente menzionate, è ovviamente di pertinenza specialistica. Quello che ci sembra opportuno qui sottolineare è che l'attività dello specialista è condizionata dalla conoscenza che il medico ha degli scopi e delle possibilità che la riabilitazione offre ai suoi pazienti.

V. anche: RIABILITAZIONE.

Bibliografia

- Agnoli A., Bozzao L., *Recenti Progr. Med.*, 1969, 46, 29.
 Fazio C., *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1949, 1, 8.
 Fazio C., *Sist. Nerv.*, 1952, 4, 260.
 Fazio C., Agnoli A., *Neurology, Int. Congr. Ser. No 319*, 1973, Excerpta Medica, Amsterdam.
 Fazio C., Agnoli A., *Recenti Progr. Med.*, 1973, 6.
 Fazio C., Agnoli A., Prencipe M., *Insufficienza cerebrovascolare*, in *Cardiologia d'oggi*, 1976, Ed. Medico Scientifiche, Torino.
 Fazio C., Fieschi A., *L'apoplezia cerebrale: elementi di fisiopatologia e di terapia*, in *Medicina d'oggi*, 1973, Ed. Medico Scientifiche, Torino.
 Fieschi C., Agnoli A., Battistini N., *Le cerebropatie vascolari*, in *Aggiornamenti clinico-terapeutici*, 1974, Minerva Medica, Torino.
 Fieschi C., Bozzao L., *The Physiology of Cerebral Circulation*, in *Int. Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*, 1972, Pergamon, London.
 Fiorani P., Speranza V. *et al.*, *Arch. Atti Soc. Ital. Chir.* 71° Congr. Torino, 1971.
 Grinker R. R., Sahs A. L., *Neurology*, 1966, Thomas, Springfield.
 Leri A., *Emorragia cerebrale e rammollimento cerebrale*, in Carnot P., Lereboullet P., *Nuovo trattato di medicina e terapia*, 1928, UTET, Torino.

Loeb C., Meyer J. S., *Strokes Due to Vertebro-basilar Disease*, 1965, Thomas, Springfield.
 Minckler J. ed., *Pathology of the Nervous System*, II, 1971, McGraw-Hill, New York.
 Pistolesse G. R., Citone G. et al., *Neurology*, 1971, 21, 45.
 Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, XI, XII, 1972, North-Holland, Amsterdam.

CORNELIO FAZIO, CESARE FIESCHI E ALESSANDRO AGNOLI

ARTERIOSCLEROSI CEREBRALE

SOMMARIO

Generalità (col. 1861). - Patologia cerebrale da arteriosclerosi (col. 1862). - Anatomia patologica (col. 1862). - Sintomatologia (col. 1862): *Paralisi pseudobulbare*. - *Paraparesi spastica da arteriosclerosi cerebrale*. - *Rigidità muscolare arteriosclerotica (sindrome di Foerster)*. - *Esami strumentali* (col. 1867). - *Decorso, prognosi e terapia* (col. 1867).

Generalità

L'arteriosclerosi dei vasi cerebrali è un processo ad alta incidenza statistica e a comparsa relativamente precoce: s'inizia nella terza decade di vita, e oltre i 60 anni solamente il 10% dei soggetti ne sono esenti (Resh e Baker, 1964). Vi è un certo parallelismo con il distretto coronarico, anche se in quest'ultimo le alterazioni sono mediamente più accentuate e precoci rispetto al distretto cerebrale.

La distinzione tra le modificazioni vasali, espressione del naturale processo di invecchiamento, e i gradi più modesti di manifestazioni patologiche, non è facile. Il processo di invecchiamento vasale è caratterizzato da assottigliamento della parete, frammentazione della membrana elastica interna, diminuzione di spessore dell'avventizia, sostituzione connettivale del tessuto muscolare della tunica media. Da ultimo la parete dei vasi perde le sue stratificazioni e diviene uniformemente ialina.

Questo processo non va confuso con l'arteriosclerosi, che comporta alterazioni macro- e microscopiche diverse a seconda del calibro dei vasi. Nelle arterie al di sotto dei 2 mm di diametro l'arteriosclerosi assume l'aspetto di arteriosclerosi iperplastica, eventualmente associata a ialinosi, mentre nelle arterie di maggior calibro il processo più tipico è l'aterosclerosi, che consiste in una trasformazione fibrosa dell'intima, con proliferazione di tessuto connettivo e successiva deposizione di colesterina.

Il vaso arterioso diviene più tortuoso e aumenta di lunghezza; il lume può essere dilatato in tutto il decorso dell'arteria o in porzioni circoscritte del vaso (dando origine ad aneurismi fusiformi), ma più spesso il lume vasale è ristretto in modo irregolare e discontinuo da placche ateromatose. Il lume residuo non di rado ha una sezione inferiore anche del 50% a quello dell'arteria integra (stenosi aterosclerotica). Lo strato muscolare, diminuito di spessore, è sovente infiltrato da granulazioni calcaree, o completamente calcificato.

Le sedi vasali ove più frequentemente si osservano ateromi che riducono il lume arterioso (stenosi aterosclerotiche) sono rappresentate dai punti di biforcazione e di curvatura delle arterie che in particolare sono:

- 1) origine della carotide interna al collo;
- 2) sifone carotideo;
- 3) arterie vertebrali sia all'origine, sia nella posizione vertebrale e intracranica;
- 4) arteria basilare nella sua totalità, ma soprattutto in prossimità della biforcazione a livello delle arterie cerebrali posteriori;

5) arterie cerebrali anteriore, media e posteriore. La cerebrale media è di gran lunga la più colpita delle tre arterie cerebrali (Fazio et al., 1965; Loeb e Meyer, 1965).

Patologia cerebrale da arteriosclerosi

Naturalmente, l'arteriosclerosi cerebrale è alla base delle grandi sindromi vascolari cerebrali (rammollimento, emorragia, attacchi ischemici transitori): infatti, i rilievi autopsici dimostrano che un processo arteriosclerotico avanzato sia dei piccoli vasi intracerebrali che delle arterie extra- e intracraniche di maggior calibro è presente nell'80-90% dei pazienti deceduti per apoplezia cerebrale, cioè con una frequenza maggiore rispetto ai soggetti della stessa età deceduti per altre cause (Baker, Dahl e Sandler, 1963).

In questa voce, tuttavia, considereremo solo alcune sindromi cliniche da «arteriosclerosi cerebrale diffusa» (paralisi pseudobulbare, paraparesi spastica, rigidità arteriosclerotica). Gli altri quadri clinici riconducibili all'arteriosclerosi cerebrale (apoplezia cerebrale; demenza arteriosclerotica; parkinsonismo arteriosclerotico) saranno trattati nelle voci ENCEFALOPATIE VASCOLARI, *encefalopatie vascolari a focolaio*; DEMENZA; PARKINSONISMI.

Anatomia patologica

L'arteriosclerosi cerebrale in queste «sindromi da arteriosclerosi cerebrale diffusa» si manifesta in grado elevato soprattutto a carico delle arteriole, la cui parete è ispessita e omogeneizzata, mentre il lume risulta diffusamente e notevolmente ridotto (arteriolosclerosi). Il cervello è per lo più atrofico, quindi con diminuzione di volume del parenchima e aumento delle dimensioni dei ventricoli cerebrali e dei solchi. Qualche volta la corteccia cerebrale presenta il quadro caratteristico dell'atrofia granulare, causata da piccole retrazioni cicatriziali multiple secondarie a numerosi focolai ischemici corticali.

Altre volte la perdita di sostanza è più consistente, e si realizza il quadro (anatomico e pneumoencefalografico) della poroencefalia.

Più spesso, però, come detto sopra, si osserva un'atrofia cerebrale diffusa.

Al taglio del cervello si osservano lesioni di vecchia data, che possono presentarsi come piccole cavità cistiche (lacune di disintegrazione, stato cribroso) o come piccole cicatrici gliali, là dove vi è stata una proliferazione reattiva della glia che ha rimpiazzato la perdita di tessuto nervoso (fig. 22).

Queste lesioni possono essere anche assai numerose e le loro dimensioni possono raggiungere un diametro di 2-3 mm; le sedi di predilezione sono rappresentate, nell'ordine, dalla sostanza grigia centrale (nucleo lenticolare, talamo e nucleo caudato, nucleo dentato del cervelletto), dal fascio piramidale a livello del ponte e della sostanza bianca degli emisferi, e infine dalla corteccia cerebrale.

L'esame microscopico (fig. 23) dimostra focolai di degenerazione perivascolare o rammollimenti di piccole dimensioni, caratterizzati da rarefazioni e riassorbimento del tessuto nervoso con scarsa reazione macrofagica, noti come «lacune».

Sintomatologia

In rapporto al numero e alla sede dei piccoli focolai ischemici si osservano quadri clinici differenti. Questi in realtà non sono quasi mai puri e distinti uno dall'altro come potrebbe apparire dalla descrizione che segue. Ad es., i quadri della paralisi pseudobulbare, della paraplegia da arteriosclerosi cerebrale e della rigidità degli arteriosclerotici, dei quali parleremo, e del parkinsonismo arteriosclerotico, sono spesso complicati da sintomi di demenza arteriosclerotica.

Infatti, un elemento comune a tutte le varietà cliniche di arteriosclerosi cerebrale è rappresentato dal progressivo deterioramento affettivo e delle funzioni intellettuali (diminuzione di memoria, soprattutto della memoria di fissazione, e disturbi dell'attenzione e dell'apprendi-

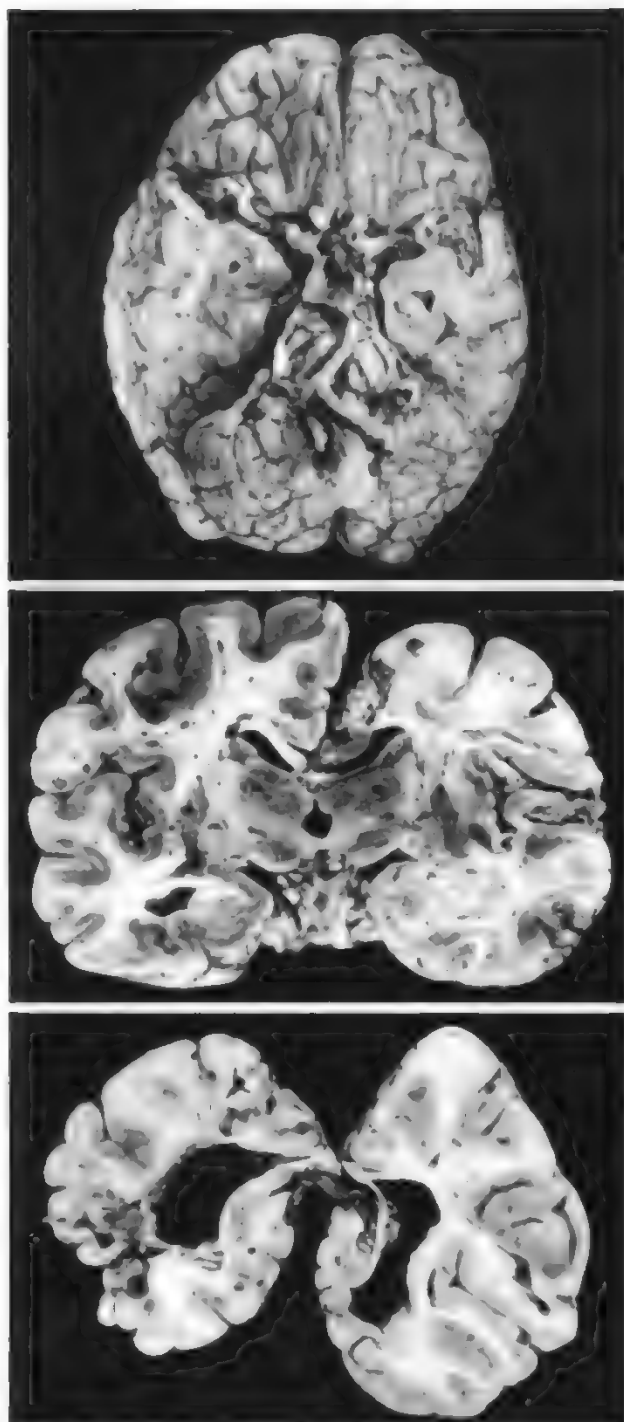


Fig. 22. *In alto*: arteriosclerosi cerebrale. Grave alterazione arteriosclerotica dei vasi del circolo della base; notare la deformazione di calibro dell'arteria basilare e delle due silviane. A livello della regione chiasmatica si notano le carotidi comuni (destra e sinistra) che dopo la sezione rimangono beanti rivelando l'aumento di spessore e la rigidità della parete vasale. *Al centro*: sezione frontale degli emisferi cerebrali subito all'indietro dei corpi mammillari. Sono evidenti focolai di riassorbimento e piccoli focolai di disintegrazione nella sostanza bianca e nello striato. *In basso*: sezione frontale a livello dei lobi occipitali. Notare l'enorme dilatazione dei ventricoli cerebrali, le lacune di riassorbimento e la disintegrazione di larghi tratti di circonvoluzione. (Lab. Istol-Patol. Osped. Psichiat., Roma).

mento), accompagnato spesso da disturbi del sonno, ansia organica con preoccupazioni ipocondriache, depressione del tono dell'umore, più raramente stati di eccitamento ansioso, incontinenza e labilità emotiva che si manifesta con il pianto o riso spastico. Se questi disturbi psichici e del comportamento sono in primo piano, parliamo senz'altro di demenza arteriosclerotica. Ma anche nei quadri dominati da sintomi neurologici le prime manifestazioni cliniche dell'arteriosclerosi cerebrale sono spesso accompagnate da disturbi psichici, con le caratteristiche di stati depressivi o di sindromi nevastenico-ipocondriache.

Il debutto e l'evoluzione dei segni clinici possono essere insidiosi e gradualmente, ma le manifestazioni più propriamente neurologiche sono spesso contrassegnate da ripetuti piccoli episodi acuti o accessuali, come episodi vertiginosi, fenomeni lipotimici e disturbi accessuali dello stato di coscienza (eclissi cerebrali), o da modesti deficit neurologici a focolaio. Queste manifestazioni acute, ma di scarso rilievo, e ripetute, sono note nella letteratura anglosassone come *little strokes*.

Paralisi pseudobulbare

La sindrome pseudobulbare è costituita da disturbi della fonazione, della deglutizione e della mimica, cui si possono aggiungere altri segni di lesione cerebrale, e in particolare segni piramidali agli arti e disturbi psichici. La localizzazione delle lesioni (piccoli focolai di lacune bilaterali) è nel ponte, nella capsula interna, o nella corteccia. Pertanto la lesione è sopranucleare, e questo giustifica il nome dato alla sindrome (sintomi bulbari, ma dovuti a lesioni sopra-bulbari).

Il linguaggio è caratterizzato da disturbi dell'articolazione delle parole (disartria) evidenti soprattutto come elisione o difetti di pronuncia delle consonanti linguali; e da disturbi della respirazione e della fonazione, in conseguenza dei quali il timbro e la intensità della voce risultano alterati (voce monotona e afona). Può infine essere presente palillalia, vale a dire ripetizione iterativa di una o più parole alla fine di una frase.

La deglutizione è inizialmente compromessa solo per i liquidi, che tendono a passare in laringe, provocando accessi di tosse. In stadi molto avanzati della malattia, quando vi è paresi dei muscoli delle labbra, lingua, palato e faringe, la deglutizione diviene impossibile, e il malato deve essere alimentato per sonda.

La mimica è alterata dai fenomeni di pianto e di riso spastico, costituiti da manifestazioni eccessive, prolungate e incoercibili di riso o di pianto, che avvengono spontaneamente o più spesso come risposta esagerata o incongrua ad ogni tipo di stimolo (incontinenza e labilità emotiva).

La diagnosi differenziale va posta con le malattie degenerative del neurone motore come la sclerosi laterale amiotrofica nella sua forma bulbare, e soprattutto con la paralisi labioglossolaringea. Gli elementi diagnostici a favore della sindrome pseudobulbare sono: l'età, in genere avanzata, l'evoluzione caratterizzata frequentemente da piccoli *ictus* successivi; i segni e i sintomi di vasculopatia in altri distretti circolatori, l'assenza di segni a carico del neurone periferico come atrofie e fascicolazioni.

Paraparesi spastica da arteriosclerosi cerebrale

Segni di deficit piramidale agli arti inferiori, associati ad altri sintomi, sono frequenti in tutti i quadri clinici dell'arteriosclerosi cerebrale. Raramente, una paraparesi spastica costituisce la manifestazione clinica dominante, configurando il quadro clinico qui descritto.

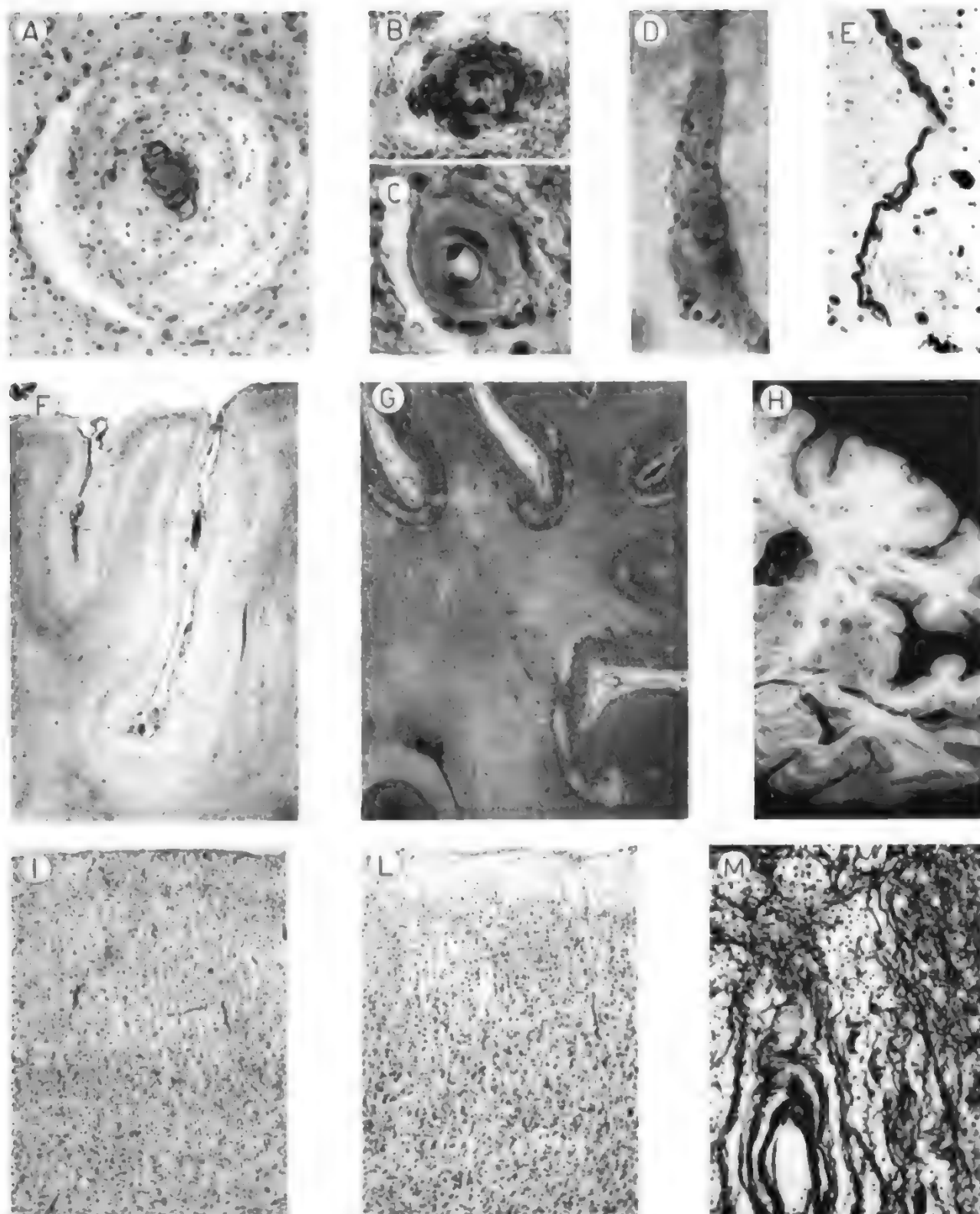


Fig. 23. Arteriosclerosi cerebrale. *A)* Fibrosi adventiziale di un piccolo vaso (metodo Nissl). *B)* Alterazione produttiva di un capillare (metodo ematossilina-cosina). *C)* Ialinosi vascolare (metodo van Gieson). *D)* Lipoidosi in un capillare (metodo Scharlach.) *E)* Fibrosi capillare (metodo Bielchowski). *F)* Scomparsa di elementi cellulari della corteccia nel fondo della circonvoluzione (metodo Nissl). *G)* Estesi focali multipli di spopolamento nel fondo della circonvoluzione (metodo Nissl). *H)* Atrofia arteriosclerotica. *I)* Scomparsa marcata degli elementi nervosi del III e V strato. *L)* Stessa sezione in emisfero quasi indenne (metodo Nissl). *M)* Cicatrice glio-connettivale di una malacia perivascolare (metodo Hortege). (Osservazione Bini).

I segni di deficit piramidale consistono in un notevole quadro di spasticità, con accentuazione dei riflessi osteotendinei e segno di Babinski bilaterale, mentre il deficit di forza appare modesto quando la motilità viene esaminata in modo segmentario a paziente sdraiato. Al contrario i disturbi della marcia sono assai rilevanti: il paziente cammina a piccoli passi, lentamente, sollevando di poco o strisciando i piedi a terra (andatura spastica), con gli arti inferiori leggermente flessi e a basi un poco allargate. Presenta difficoltà a fare rapidi cambiamenti di direzione, impaccio soprattutto quando cammina in discesa e disturbi della statica a tipo antero- e retropulsione. Le sensibilità sia superficiali che profonde sono generalmente in ordine.

La diagnosi differenziale va posta con una paraparesi da lesione del midollo spinale. Sarà soprattutto l'assenza di disturbi delle sensibilità e di segni di localizzazione midollare, e, al contrario, la presenza di qualche altro sintomo di arteriosclerosi cerebrale ad orientare la diagnosi verso questa forma.

Rigidità muscolare arteriosclerotica (sindrome di Foerster)

Questa sindrome è caratterizzata da ipertonia muscolare di tipo extrapiramidale (rigidità); persistenza tonica della contrazione con tendenza al mantenimento di posizioni imposte passivamente (atteggiamenti catalettici degli arti); contrazioni involontarie dei muscoli antagonisti, che si oppongono ai tentativi di mobilizzazione passiva (negativismo o opposizionismo); povertà di espressioni gestuali e mimiche e notevole lentezza dei movimenti volontari spontanei.

Semeioticamente quindi si tratta di una sindrome extrapiramidale: in realtà i quadri puri sono rari, e si osservano più spesso sindromi miste piramido-extrapiramidali, nelle quali un quadro del tipo descritto si accompagna a segni della sindrome pseudobulbare con disturbi piramidali.

La diagnosi differenziale dalla sindrome parkinsoniana si basa soprattutto sull'assenza di tremore e troclea dentata, e sulla frequenza di segni piramidali associati.

Esami strumentali

All'esame del *fundus* si osservano segni di arteriosclerosi delle arterie retiniche (v. FUNDUS OCULI).

Gli esami di laboratorio in genere sono negativi salvo che per i sintomi umorali (dislipidemia, iperuricemia); nel liquor vi può essere un modesto aumento dell'albmina. L'EEG è normale, o presenta alterazioni diffuse di grado modesto: può essere positivo il test della carotide (EEG durante compressione carotidea), ed è frequente un'iperreflettività senocarotidea. Sulle arterie al collo si possono ascoltare rumori di soffio in rapporto alla presenza di stenosi.

La pneumoencefalografia può dimostrare un'atrofia cerebrale diffusa, o più raramente una poroencefalia, e l'arteriografia mette in evidenza un quadro di angiosclerosi (figg. 24 e 25). Quando le arterie (soprattutto il sifone carotideo) sono calcificate, anche la radiografia standard del cranio può rivestire qualche utilità dimostrando le calcificazioni arteriose.

Decorso, prognosi e terapia

Il decorso delle sindromi da arteriosclerosi cerebrale è caratterizzato da un peggioramento progressivo che avviene con piccole *poussées* successive, anche se sono possibili periodi di stazionarietà e transitori miglioramenti. L'evoluzione della rigidità arteriosclerotica è generalmente aggravata da un precoce deterioramento mentale.

Nel giro di qualche anno i pazienti con sindromi di

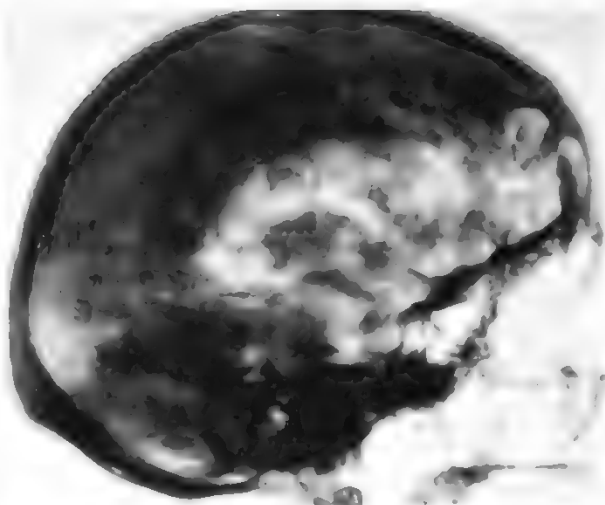


Fig. 24. Pneumoencefalografia frazionata. Dimostrazione di atrofia sottocorticale (idrope ventricolare con espansione dei ventricoli cerebrali per riduzione della sostanza bianca sottocorticale) e corticale (atrofia corticale con allungamento dei solchi e delle scissure cerebrali che sono visualizzate dall'aria).

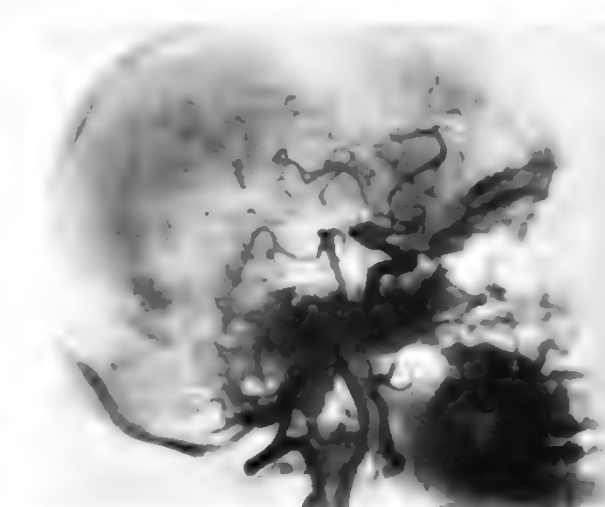


Fig. 25. Angiografia carotidea. Quadro di angiosclerosi diffusa con rigidità vasale e stiramento dell'arteria pericallosa, espressione di idrope dei ventricoli laterali.

arteriosclerosi cerebrale diffusa decedono o per un episodio di apoplezia cerebrale o per cardiopatia ischemica, o per una malattia intercorrente, oppure diventano dei gravi malati cronici.

La terapia farmacologica vasoattiva può sempre essere tentata, ma ha in genere poco successo. Più utile può risultare l'impiego di farmaci ad azione sintomatica: antiparkinsoniani, timoletici, neurolettici o barbiturici in rapporto ai sintomi prevalenti, tenendo conto che in questi pazienti gli psicofarmaci vanno somministrati con posologia ridotta. Si assoceranno poi le prescrizioni farmacologiche, dietetiche e igieniche usuali.

Bibliografia

- Agnoli A., Casacchia M., Principe M., *La senescenza del sistema nervoso centrale. Aspetti fisiologici, neurologici e neuropsicologici*, 1976, Ed. Sandoz.
Benton A. L. ed., *Behavior Changes in Cerebrovascular Diseases*, 1970, Harper & Row, New York.

Fieschi C., Agnoli A., Battistini N., *Le vasculopatie cerebrali*, 1975, Minerva Medica, Torino.
 Toole J. F., Patel A. N., *Cerebrovascular Disorders*, 1967, McGraw-Hill, New York.
 Well C. E. ed., *Dementia*, 1971, Blackwell, Oxford.

ALESSANDRO AGNOLI E CESARE FIESCHI

ANEURISMI CEREBRALI

SOMMARIO

Premessa (col. 1869). - Cenni storici (col. 1871). - Etiopatogenesi (col. 1871). - Anatomia patologica (col. 1872). - Spasmo arterioso cerebrale (col. 1873). - Sintomatologia (col. 1874). - Diagnosi (col. 1875). - Terapia (col. 1876).

Premessa

Il termine aneurisma (v. ANEURISMI) viene impiegato in questo capitolo nel senso più restrittivo ad indicare la dilatazione circoscritta di un'arteria cerebrale. Risultano quindi escluse altre patologie vascolari — quali ad es. le fistole arterovenose acquisite o congenite — che spesso e impropriamente sono comprese nel gruppo degli aneurismi. La delimitazione dell'argomento non è solo dovuta a rigore di terminologia: l'aneurisma arterioso cerebrale

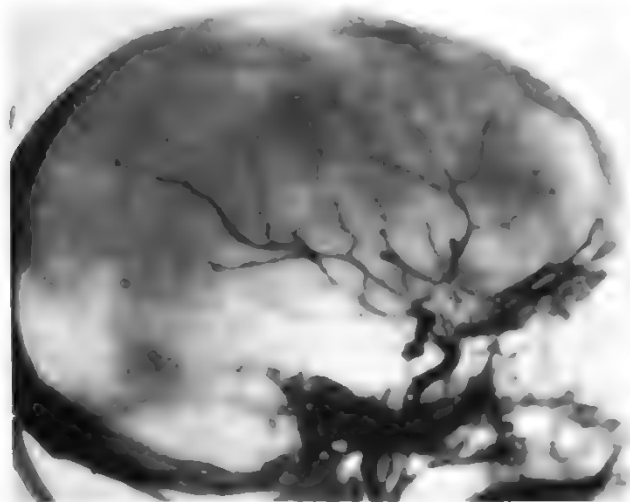


Fig. 26. Aneurisma sacculare della giunzione tra carotide interna e comunicante posteriore.

presenta sintomatologia, decorso, prognosi e indicazioni terapeutiche completamente diversi rispetto alle altre lesioni menzionate e costituisce per così dire un problema a sé stante nella patologia vascolare encefalica.

L'aneurisma cerebrale rappresenta un *locus minoris resistentiae* della parete arteriosa e implica pertanto il rischio di una emorragia che, oltre a compromettere molto spesso tutto il circolo cerebrale, può essere mortale. Alcuni dati sono indispensabili per comprendere l'importanza sociale di questa patologia.

L'ictus cerebrale è oggi una delle più frequenti cause di morte (negli U.S.A. figura al 3° posto) e l'emorragia incide in questo gruppo per il 10%: in più della metà di questi casi un aneurisma è il responsabile dell'emorragia. Più del 60% delle emorragie da aneurisma si verificano tra il 40° e il 60° anno — gli anni di maggiori responsabilità sociali — e pongono in imminente pericolo la vita di un soggetto sino a quel momento in perfetto benessere:

il primo episodio di emorragia ha una mortalità del 10-20%. Spesso, dopo un intervallo di alcuni giorni o settimane, segue una nuova e più grave emorragia, associata ad una mortalità superiore al 40%. Il rischio di un'emorragia recidiva decresce poi in termini statistici dopo questo intervallo critico; ma si calcola che dopo un anno esso sia ancora del 10% o superiore. Poiché la diagnosi di aneurisma si pone nella quasi totalità dei casi dopo la prima emorragia, l'obiettivo terapeutico (leggi trattamento chirurgico) è quello di eliminare o almeno di ridurre il pericolo di ulteriori emorragie. Tale obiettivo può essere oggi raggiunto con un rischio operatorio accettabile.



Fig. 27. Aneurisma sacculare del segmento iniziale della cerebrale media di destra.

Si calcola che nella popolazione generale l'incidenza di aneurismi sia dell'1-2‰. Essa si eleva del 5‰ se si considerano i casi di morte improvvisa e inaspettata. Ovviamente superiore (8-10%) risulta l'incidenza tra pazienti ricoverati in un centro neurochirurgico.

Non vi sono prevalenze di sesso, se non per alcune localizzazioni: così nella donna è più frequente l'aneurisma della carotide, nell'uomo quello della comunicante anteriore.

Gli aneurismi tendono ad avere una localizzazione preferenziale ad alcuni segmenti del circolo arterioso. La più frequente è quella carotidea (30-32%), se si considerano tutte le possibili sedi di origine (dal segmento intracavernoso, alla giunzione con la comunicante posteriore [fig. 26], con l'oftalmica, con la coroidea anteriore, alla biforcazione); altrimenti risulta più elevata la localizzazione alla comunicante anteriore (25-30%). La localizzazione alla cerebrale media (fig. 27) incide per il 15%.



Fig. 28. Aneurisma doppio del sifone carotideo di sinistra; il segmento sopracavernoso della carotide interna ed i suoi rami terminali presentano uno spasmo marcato, indizio di emorragia recente da una delle due lesioni.

quella alla cerebrale anteriore per il 10%. Il rimanente 10% è a carico del territorio vertebro-basilare. Gli aneurismi della comunicante anteriore sono quelli che più frequentemente danno luogo ad emorragia.

In un'elevata percentuale di casi (20%) gli aneurismi sono multipli, localizzati al medesimo (fig. 28) segmento arterioso o a segmenti diversi, anche se uno solo, almeno in una data fase, è responsabile della sindrome clinica.

Cenni storici

Viene attribuito a due italiani, Morgagni (1761) e Biumi (1763), il merito delle prime osservazioni autoptiche di aneurismi cerebrali. Sul piano clinico, malgrado il rapporto tra aneurisma ed emorragia cerebrale fosse intuito già nel 1700, l'aneurisma ha destato scarso interesse sino alla prima metà del 1800, tanto che la prima rassegna della letteratura (Brington, 1851) ne raccoglie solo 52 casi. Successivamente, grazie anche all'impiego della rachicentesi, la diagnosi comincia ad essere posta con una certa frequenza e già prima dell'avvento dell'angiografia si ha notizia di interventi chirurgici. Horsley nel 1890 esplora la fossa cranica media di un paziente con la diagnosi di tumore temporale e rinviene un aneurisma di grosse dimensioni che tratta con la legatura della carotide comune: il paziente sopravvive cinque anni. Dott effettua nel 1931 il primo programmato intervento endocranico per un aneurisma della biforcazione della carotide interna diagnosticato clinicamente: l'aneurisma si rompe durante l'esposizione e viene tamponato con muscolo fresco. La paziente risulta in ottime condizioni a distanza di due anni dall'intervento.

Negli anni successivi, la diagnosi angiografica costituisce la premessa per un trattamento radicale: Dandy occlude nel 1937 il colletto di un aneurisma della giunzione carotide interna-comunicante posteriore. Schwartz opera nel 1948 il primo aneurisma infratentoriale. L'esperienza angiografica sempre più vasta porta alla conoscenza dello spasmo arterioso cerebrale (1950) e ben presto ne emerge lo sfavorevole significato prognostico. I progressi dell'anestesia, l'affinamento della tecnica chirurgica, una migliore conoscenza della fisiopatologia del circolo cerebrale e una più precisa indicazione operatoria rendono possibile l'aggressione di aneurismi vertebro-basiliari (Drake, 1961): s'inizia l'era attuale della chirurgia degli aneurismi cerebrali.

Etiopatogenesi

Trattasi di un problema controverso e ancora aperto. Le arterie cerebrali sono dotate di un'intima e una media più sottili e di una membrana elastica interna più spessa

rispetto alle altre arterie somatiche di eguale calibro. Inoltre la tunica muscolare risulta spesso assente nel punto di biforcazione di un'arteria, segmento in cui di solito originano gli aneurismi. Ciò ha indotto a considerare un difetto congenito della parete alla base della loro formazione. In altri termini, l'intima si incuneerebbe nel difetto congenito della media e ciò produrrebbe una degenerazione secondaria dell'elastica interna sovraddistesa con ulteriore indebolimento della parete. A sostegno di questa patogenesi stanno alcuni fatti, quali la presenza di aneurismi nell'infanzia, la elevata incidenza di malformazioni associate del poligono di Willis, la frequente molteplicità degli aneurismi e la loro localizzazione a volte simmetrica, l'associazione con altre malformazioni vascolari (angiomi, stenosi istmica dell'aorta).

Per altri AA., il rilievo che la membrana elastica interna tolleri senza distendersi pressioni di 600 mmHg fa escludere il difetto della media come ruolo patogenetico e fa assegnare il valore di fattore determinante alle fissurazioni della membrana elastica interna secondarie a processi degenerativi. Che questi abbiano una grande importanza è sufficientemente dimostrato dalla frequenza degli aneurismi in soggetti di età superiore ai 40 anni.

Oggi, anche perché molto spesso nella parete di un aneurisma è difficile distinguere con sicurezza difetti congeniti da processi degenerativi, si tende ad ammettere che entrambi i fattori siano responsabili nel determinare quell'indebolimento parietale che consente all'onda sfigmica di produrre prima lo sfiancamento della parete e poi la sua fissurazione.

Anatomia patologica

Vanno considerati separatamente gli aneurismi e le lesioni secondarie alla loro rottura.

Dal punto di vista morfologico gli aneurismi si dividono in sacculari e fusiformi. I primi, molto più frequenti (90%), hanno l'aspetto di un piccolo impiantato sull'albero arterioso nel punto di biforcazione di un'arteria principale. La loro dimensione è varia, da alcuni millimetri ad alcuni centimetri (aneurismi giganti); ma il diametro medio è di circa un centimetro. In essi si riconosce la sacca, la cupola, che è la parte della sacca più lontana dall'arteria afferente, e il colletto, rappresentato da quel segmento di parete che unisce l'aneurisma all'arteria afferente. La cupola è la parte meno resistente della parete e quella che usualmente va incontro a rottura; mentre il colletto è la parte più resistente: è chiaro il valore di questo dato ai fini del trattamento chirurgico. Ogni aneurisma ha un'arteria afferente e almeno un'arteria efferente, che insieme costituiscono il complesso vascolare dell'aneurisma; in aggiunta, dalla cupola possono emergere una o più arterie aberranti, reperto che è molto frequente per gli aneurismi della comunicante anteriore e che è in rapporto con la complessa embriogenesi di questo segmento arterioso. Le alterazioni istologiche della parete aneurismatica sono marcate: assottigliamento e addirittura assenza della tunica media, diffuse fissurazioni della membrana elastica interna, fibrosi dell'avventizia, ispessimento dell'intima. All'interno dell'aneurisma può esserci una trombosi parziale; la parete può presentare deposizioni calcifiche e modificazioni aterosclerotiche. In questo gruppo di aneurismi sacculari vanno menzionati gli aneurismi micotici e gli ormai rari aneurismi luetici.

Gli aneurismi fusiformi (10%) non sono altro che la dilatazione irregolare e tortuosa di una grossa arteria cerebrale in preda ad un avanzato processo degenerativo aterosclerotico. Si localizzano di preferenza all'arteria basilare e costituiscono piuttosto delle dilatazioni aneurismatiche che degli aneurismi in senso stretto. Sono di solito parzialmente trombizzati e raramente danno luogo ad emorragie; mentre per la loro dimensione sono soliti comprimere strutture nervose adiacenti. Sempre nel gruppo degli aneurismi fusiformi ve n'è una varietà di piccole dimensioni, localizzata di preferenza alla biforca-

zione della cerebrale media, il cui quadro istologico è sovrapponibile a quello degli aneurismi saccolari e che merita una distinzione soprattutto per i problemi chirurgici che essa pone data la mancanza di un colletto.

Le lesioni che si verificano a seguito della rottura di un aneurisma sono in rapporto con l'entità e la sede dello stravasamento ematico; possono essere isolate o associate e sempre comportano una sofferenza cerebrale che si traduce in un reperto di edema cerebrale. Si possono così osservare un'esclusiva emorragia subaracnoidea, emorragia subaracnoidea ed emicefalo, ematoma intracerebrale, ematoma subdurale (per lacerazione dell'aracnoide), ernia cerebrale interna (transfalciale, transtentoriale, tonsillare). Molto spesso poi si rinvencono aree di sofferenza ischemica, generalizzate ma specialmente localizzate al territorio di cui è tributario il vaso sede dell'aneurisma, la cui patogenesi sarà analizzata nel paragrafo seguente. Infine, nei casi osservati ad una certa distanza dall'emorragia, non è infrequente il riscontro di un certo grado di idrocefalo, del tipo comunicante, la cui patogenesi risiede in un difetto del riassorbimento liquorale a livello degli spazi subaracnoidei della convessità, intasati dai prodotti di emolisi della pregressa emorragia.

Spasmo arterioso cerebrale

Costituisce una complicanza di circa la metà dei casi di emorragia subaracnoidea da aneurisma, ed è peculiare di questa patologia non riscontrandosi nelle emorragie subaracnoidee da altra causa. Essa aggrava la prognosi perché comporta per l'encefalo già sofferente un nuovo insulto, quello dell'ischemia cerebrale. Facilmente riconoscibile per il suo aspetto angiografico, lo spasmo si manifesta alcuni giorni dopo l'emorragia, dura per giorni o settimane, regredisce entro un mese. Causa un'ischemia cerebrale — che ha il suo corrispettivo clinico in un peggioramento delle condizioni neurologiche e dello stato di coscienza — perché produce aumento delle resistenze cerebrovascolari, diminuzione del flusso ematico cerebrale, aumento del tempo di circolo cerebrale.

La patogenesi del fenomeno, che entro certi limiti è riproducibile sperimentalmente (fig. 29), è estremamente complessa e risiede in un'iperreattività del vaso sede di aneurisma, oggetto di stimoli vasoattivi costituiti dalle sostanze che si liberano dal coagulo intorno all'aneurisma, per cui si produce una marcata e duratura contrazione della tunica muscolare vasale. Questa patogenesi consente di prospet-

tare sia la possibilità di prevenire lo spasmo (con farmaci antifibrinolitici) che quella di curarlo (con farmaci che inibiscano i recettori della parete vasale); ma siamo ancora nel campo della sperimentazione. Per cui la dimostrazione angiografica di uno spasmo arterioso consiglia di procrastinare l'aggressione dell'aneurisma sino alla risoluzione spontanea del fenomeno: ciò se da un lato riduce la mortalità e la morbidità dell'intervento, dall'altro implica il rischio di una nuova fatale emorragia durante questo periodo di attesa. Allo stato attuale, dunque, lo spasmo arterioso costituisce il limite principale del trattamento dell'aneurisma cerebrale.

Sintomatologia

Escludendo lo sparuto gruppo degli aneurismi asintomatici (2%), reperto accidentale in corso di esami angiografici eseguiti per altra patologia, gli aneurismi si dividono, sotto il profilo della sindrome clinica con cui si manifestano, in sintomatici (9-16%) ed emorragici (90% circa): i primi danno una sintomatologia focale per interessamento di strutture nervose ad essi adiacenti, i secondi una sindrome dipendente dal versamento ematico nell'ambiente circostante. Questa distinzione non è assoluta, dal momento che un aneurisma sintomatico può col tempo divenire emorragico; ma ha un valore clinico perché solo negli aneurismi sintomatici la diagnosi può essere sospettata prima che sia in pericolo la vita del paziente.

Nel gruppo degli *aneurismi sintomatici* prevalgono quelli localizzati alla carotide interna. Un sintomo ritenuto caratteristico è costituito dal dolore periorbitario e/o retroculare omolaterale, la cui genesi è incerta: per alcuni trattasi di un dolore da stimolazione durale riferito alla I branca del trigemino, per altri di un dolore vascolare. Frequente è pure la diplopia, per compressione dei nervi oculomotori. Può esservi anche interessamento delle vie ottiche, con deficit del *visus* e del campo visivo. La sindrome clinica è in rapporto alla sede, alla dimensione e alla direzione dell'aneurisma.

Per gli aneurismi della giunzione carotide interna-comunicante posteriore essa è costituita da una paresi omolaterale del III paio dei nervi cranici cui può eventualmente associarsi una emisindrome motorio-sensitiva controlaterale di modesta entità. Gli aneurismi del segmento intracavernoso della carotide danno luogo alla cosiddetta sindrome del seno cavernoso, consistente in segni deficitari del III, IV, VI e I branca del V nervo cranico. Gli aneurismi della giunzione carotide interna-oftalmica si dirigono spesso medialmente e verso l'alto, passando al di sotto del nervo ottico omolaterale, che risulta quindi sollevato e compresso: l'aneurisma viene ad occupare la sella comprimendo il chiasma dal basso proprio come un adenoma ipofisario con estrinsecazione soprasellare. Si osserveranno quindi amaurosi con atrofia ottica omolaterale oppure deficit campimetrici di tipo altitudinale, spesso bizzarri, che possono giungere ad una vera e propria emianopsia bitemporale. Poiché il disturbo visivo s'instaura spesso acutamente per una sofferenza ischemica del nervo ottico, non è infrequente in questi pazienti l'errata diagnosi di neurite ottica retrobulbare e solo l'interessamento del chiasma indirizzerà la diagnosi. Molto più raramente, un aneurisma della cerebrale anteriore nel suo tratto iniziale o della comunicante anteriore può manifestarsi con segni di interessamento delle vie ottiche: quando ciò accade il deficit campimetrico è a limiti non netti e s'inizia dai quadranti inferiori.

Più complessa risulta la sindrome degli aneurismi della basilare e/o della vertebrale e consiste nell'associazione

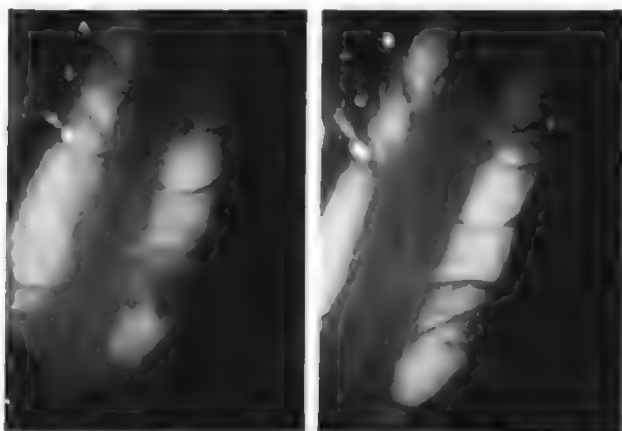


Fig. 29. Dimostrazione di spasmo arterioso da emorragia subaracnoidea sul modello sperimentale costituito dall'arteria basilare di coniglio. A sinistra: arteria basilare, ingrandita 40 volte, dopo l'apertura della cisterna prepontina; a destra: medesimo ingrandimento; l'avventizia dell'arteria è venuta in contatto con sangue subaracnoideo e si è verificata una riduzione del calibro arterioso superiore al 50%.

di segni di compromissione dei nervi cranici pontini e bulbari e delle vie lunghe. Spesso il decorso clinico è a *poussées*, che non sono in rapporto con la rottura dell'aneurisma ma verosimilmente dipendenti da alterazioni circolatorie tromboemboliche nel territorio vertebro-basilare. Questi aneurismi raggiungono spesso dimensioni considerevoli tanto da simulare il quadro di un tumore della fossa cranica posteriore non solo clinicamente ma anche ad un esame pneumoencefalografico.

Il versamento ematico di un *aneurisma emorragico* può verificarsi nello spazio subaracnoideo, nella sostanza cerebrale, nel sistema ventricolare, nello spazio subdurale. Spesso l'episodio emorragico avviene in concomitanza con uno sforzo fisico che comporti un aumento della pressione arteriosa; ma può egualmente accadere a riposo e persino durante il sonno. Il quadro clinico tipico è quello dell'emorragia subaracnoidea, con cefalea accessuale e violentissima («come un senso di scoppio dentro la testa») cui può seguire perdita di coscienza di durata variabile o crisi epilettica. Quando il dolore acuto regredisce, persiste una cefalea sempre marcata con fotofobia e sono presenti rigidità nucale e gli altri segni di irritazione meningeale, nonché un lieve movimento febbrile. L'osservazione del fondo oculare può mostrare precocemente emorragie retiniche. Per il resto, l'esame neurologico può essere del tutto negativo.

La presenza di segni neurologici focali instauratisi precocemente e di un persistente stato di sopore indicano verosimilmente la presenza di un ematoma intracerebrale, tanto più probabile se si obiettivano segni di lesione del tronco encefalico quali deficit del III paio e crisi di decerebrazione ad un emilato, imputabili ad un'ernia cerebrale interna. Una miopia bilaterale associata a coma profondo e a crisi di decerebrazione è un segno di inondazione del sistema ventricolare di infausto significato prognostico.

Qualora i segni neurologici compaiano ad una certa distanza dall'emorragia e si associno eventualmente ad un peggioramento dello stato di coscienza, è probabile che siano in atto disturbi ischemici per la presenza di spasmo arterioso cerebrale. Il quadro clinico dell'ematoma subdurale non si differenzia da quello dell'ematoma intracerebrale e la sua diagnosi sarà solo angiografica.

Un'improvvisa recrudescenza della cefalea costituisce il segno di una emorragia recidiva e ha sempre grave significato prognostico, specie se vi si associa un disturbo cospicuo dello stato di coscienza. La maggiore incidenza di emorragie recidive occorre tra il 12° e il 20° giorno dopo la prima emorragia, intervallo che assegna alla lisi del coagulo perianeurismatico e alla risoluzione dello spasmo arterioso cerebrale il ruolo di fattori patogenetici determinanti.

Diagnosi

Abbiamo visto come l'emorragia subaracnoidea apra la sintomatologia della maggior parte degli aneurismi cerebrali, troppo generici essendo sintomi apparentemente banali quali cefalea e vertigine soggettiva che ricorrono sovente, nell'anamnesi di questi pazienti, nei giorni precedenti l'emorragia. Il quadro dell'emorragia subaracnoidea è sufficientemente caratteristico e una rachicentesi positiva per un'emorragia recente (liquor uniformemente emorragico) o relativamente recente (liquor xantocromico) dirimerà ogni eventuale dubbio. Diagnosticare un'emorragia subaracnoidea non implica necessariamente di formulare la diagnosi di aneurisma, poiché numerose altre cause possono dare luogo alla stessa sindrome clinica. È bene però ricordare che il malato con emorragia subaracnoidea è un caso urgente e procedere subito all'esame

angiografico: solo quando questo sarà negativo si considererà il problema della genesi dell'emorragia. Questa condotta, che purtroppo viene seguita solo in centri specialistici, è giustificata dai seguenti motivi: 1) l'aneurisma è la causa più frequente di emorragia e quindi quella che va esclusa per prima. L'attardarsi in altri esami procrastina il problema diagnostico e terapeutico e grava di un ulteriore ingiustificato rischio di emorragia recidiva il caso; 2) anche se vi è evidenza di una malattia cerebrovascolare ipertensiva, altra patologia responsabile delle emorragie intracraniche, va tenuta presente la possibilità di un aneurisma associato; 3) altri processi patologici, quali angiomi o tumori, possono essere causa di emorragia e l'angiografia è in grado di diagnosticarli; 4) l'angiografia consente di documentare lesioni quali l'ematoma intracerebrale o subdurale, l'ernia cerebrale interna, che pongono l'indicazione ad un intervento tempestivo, indipendentemente dalla presenza o meno di un aneurisma e dal suo contemporaneo trattamento; 5) lo studio angiografico mostra se è presente o meno spasmo arterioso cerebrale e quindi fornisce utili elementi alla definizione del programma terapeutico.

Il problema di una diagnosi differenziale può porsi invece per alcuni degli aneurismi cosiddetti sintomatici in cui segni di focolai multipli ad evoluzione progressiva oppure a *poussées* fanno sorgere il sospetto di un tumore cerebrale o di un'insufficienza cerebrovascolare. A volte può essere dimostrabile radiologicamente una calcificazione della parete aneurismatica, quasi sempre incompleta ma comunque diagnostica data la sua particolare morfologia; ma è sempre buona norma corredare di uno studio angiografico ogni sospetto processo espansivo della base, specie se esiste qualche elemento clinico atipico.

In conclusione, la diagnosi di aneurisma è sempre una diagnosi strumentale e ciò non solo ai fini strettamente diagnostici ma soprattutto perché solo la diagnosi angiografica fornisce tutti quegli elementi (sede dell'aneurisma, presenza del colletto, condizioni emodinamiche a livello del poligono del Willis, stenosi delle grosse arterie cervicali afferenti all'encefalo) indispensabili per programmare un adeguato trattamento. Per questi motivi e per l'elevata incidenza di aneurismi multipli, lo studio angiografico deve essere esteso a tutto il circolo encefalico.

Terapia

Il trattamento è medico e chirurgico. Il primo consiste nel riposo assoluto a letto subito dopo l'emorragia, nella terapia sintomatica della cefalea, dell'ipertensione arteriosa, dell'eventuale insufficienza respiratoria e infine nella graduale ripresa dell'attività fisica. Questo trattamento cosiddetto conservativo non modifica il decorso naturale della malattia e si affida alla speranza che si verifichi una trombosi spontanea dell'aneurisma (evenienza invero eccezionale) o che il coagulo perianeurismatico si connettivizzi aumentando la resistenza della parete nel punto in cui questa si è fissurata. Ha ancora oggi la sua indicazione, sia quando la presenza di spasmo arterioso consiglia di procrastinare l'intervento, sia quando per vari motivi (ad es. età avanzata, espressa volontà di un paziente con stato di coscienza integro) l'intervento non viene effettuato; ma ovviamente persistono tutti i rischi di una nuova emorragia, a breve e a lunga distanza di tempo.

Il trattamento chirurgico può essere diretto o indiretto: il primo è condotto sull'aneurisma, il secondo a distanza da questo e consiste nella legatura della carotide comune o della carotide interna nel suo segmento cervicale.

L'intervento indiretto, che un tempo era l'unico per il trattamento di un aneurisma, ha oggi indicazioni sempre

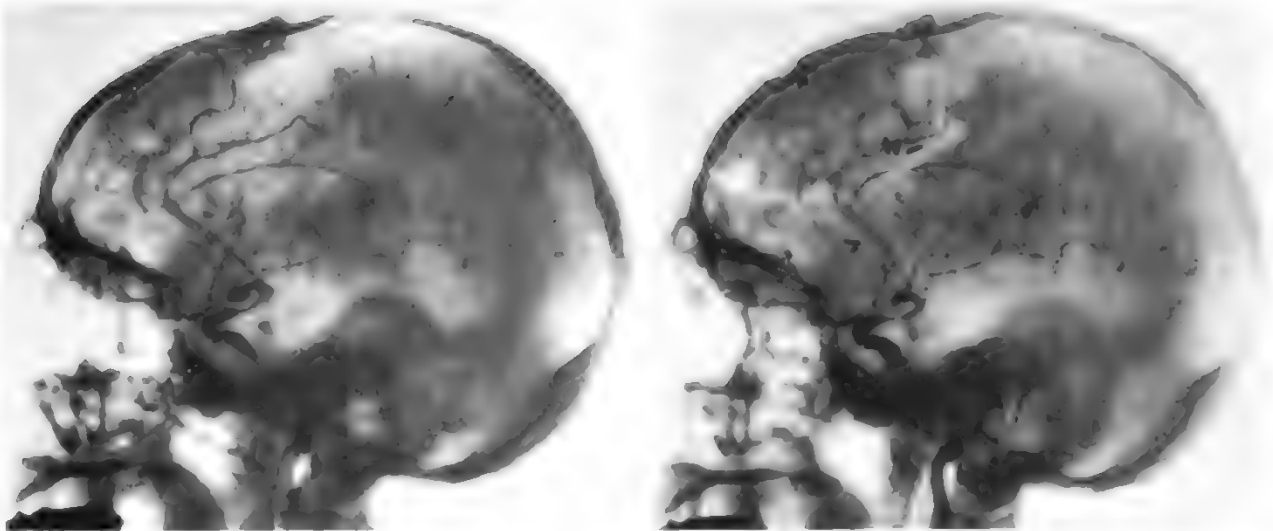


Fig. 30. *A sinistra*: angiografia di aneurisma sacculare dell'arteria comunicante anteriore; proiezione laterale. *A destra*: controllo postoperatorio, la clip occlude il colletto dell'aneurisma.

più ristrette ed è sostanzialmente limitato agli aneurismi della carotide interna non dotati di colletto, di grosse dimensioni, in cui esistono controindicazioni di carattere generale ad una craniotomia. La sua finalità è quella di ridurre la pressione arteriosa a valle della legatura e quindi anche nella sacca aneurismatica, promuovendo una trombosi dell'aneurisma; il rischio è quello di produrre un infarto ischemico nell'emisfero di cui è tributaria la carotide occlusa. Alcuni esami preoperatori (compressione digitale della carotide candidata alla legatura per tempi sempre maggiori durante i quali si osservano le condizioni neurologiche degli arti controlaterali, evidenza angiografica di assenza di lesioni stenotiche nella carotide controlaterale e di un buon circolo crociato tramite la parte anteriore del poligono di Willis) informeranno della possibilità di legare il vaso senza spiacevoli effetti secondari. Inoltre, l'effettuazione della legatura chirurgica, dopo che il vaso è stato gradualmente occluso durante alcuni giorni con *clamps* particolari, rende rara l'insorgenza di una complicanza ischemica; ma va ricordato che in definitiva un grosso vaso afferente all'encefalo viene sacrificato e ciò può essere causa, in concomitanza con lesioni stenotiche degli altri vasi afferenti, di una encefalopatia vascolare in un tempo successivo. Inoltre solo in alcuni casi la procedura promuove la trombosi dell'aneurisma; mentre casi di emorragie recidive da aneurismi così trattati fanno parte dell'esperienza di ogni neurochirurgo. Proprio per questo motivo, un trattamento più sicuro di questi aneurismi della carotide è rappresentato dall'intrappolamento extra-intracranico, in cui cioè la chiusura della carotide interna sopravcavernosa seguita da alcuni giorni la legatura della carotide interna cervicale.

I progressi dell'anestesia e della chirurgia fanno oggi largamente preferire l'intervento diretto, sempre che non esistano controindicazioni di carattere generale. Vari ausili, quali sostanze antiedemigene, iperventilazione, microscopio operatorio, ipotensione controllata, consentono di esporre l'aneurisma ed il suo complesso vascolare con un minimo trauma dell'encefalo, di effettuare la chiusura temporanea di vasi afferenti alla lesione senza rischio di produrre un'ischemia cerebrale irreversibile, infine di isolare l'aneurisma con un minimo rischio di romperlo e di decidere *de visu* il trattamento più adeguato. Oggi

esistono infatti possibilità diverse di trattamento diretto, in rapporto alle caratteristiche della lesione e all'esperienza e preferenza del chirurgo. Esse vengono solo menzionate, gli aspetti tecnici essendo più propriamente di interesse specialistico.

La chiusura del colletto costituisce senza dubbio il trattamento ideale, in quanto esclude dal circolo la lesione (e quindi garantisce contro un'emorragia recidiva) senza alterare l'apporto ematico in alcun distretto cerebrale. Essa viene attuata con *clips* (figg. 30 e 31) ve ne sono di vario tipo) o con legatura in lino o in seta.

Quando l'esclusione dal circolo dell'aneurisma può comportare il rischio di interrompere l'apporto ematico ad importanti zone cerebrali, si ricorre all'avvolgimento della lesione con muscolo fresco o pezzetti di garza. Ciò vale specialmente per gli aneurismi situati alla biforcazione della carotide interna e per gli aneurismi fusiformi del complesso silviano, in cui di frequente i vasi efferenti s'originano a pieno canale dalla sacca aneurismatica, e in genere per gli aneurismi con il colletto troppo largo per una *clip* e in cui la legatura angola e stenotizza vasi afferenti ed efferenti. Lo scopo di questa tecnica è quello di promuovere una fibrosi intorno all'aneurisma che ne rinforzi la parete, processo che, perché sia rispondente allo scopo, richiede un certo tempo durante il quale può verificarsi una rottura dell'aneurisma. Viene quindi adottata per gli aneurismi sintomatici o per quelli che hanno sanguinato almeno un mese prima. Quando l'emorragia è recente ed esistono le condizioni di cui sopra che vietano la chiusura del colletto, si ricorre invece alla tecnica del rivestimento, che consiste nel rivestire l'aneurisma e il suo complesso vascolare rafforzando la parete aneurismatica. Varie sostanze sono a disposizione del chirurgo, con caratteristiche diverse, tutte corredate da un'ampia sperimentazione e dall'esperienza clinica. Esse assicurano la lesione contro un'elevata pressione di rottura a patto che il rivestimento sia completo. Ciò può essere di difficile realizzazione e questo aspetto costituisce il limite principale di questa tecnica. Altra tecnica che ha indicazioni limitate ad alcuni aneurismi della comunicante anteriore è quella dell'intrappolamento locale, in cui si chiudono il vaso afferente e quello efferente dell'aneurisma: la lesione viene esclusa dal circolo pena un'ischemia nel

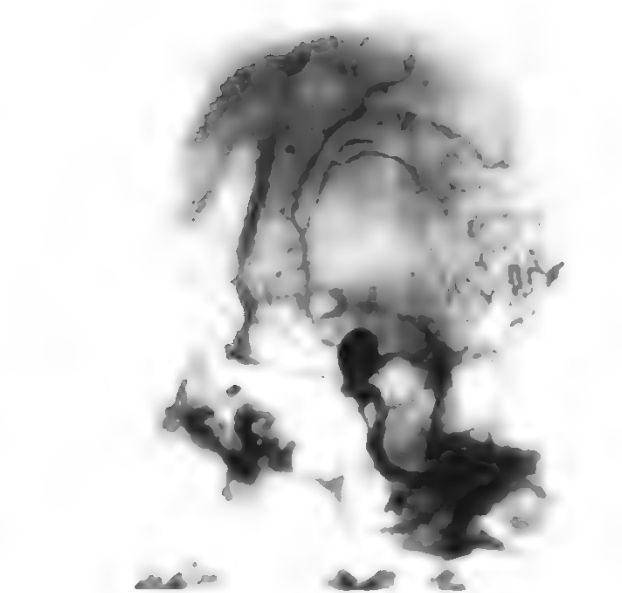
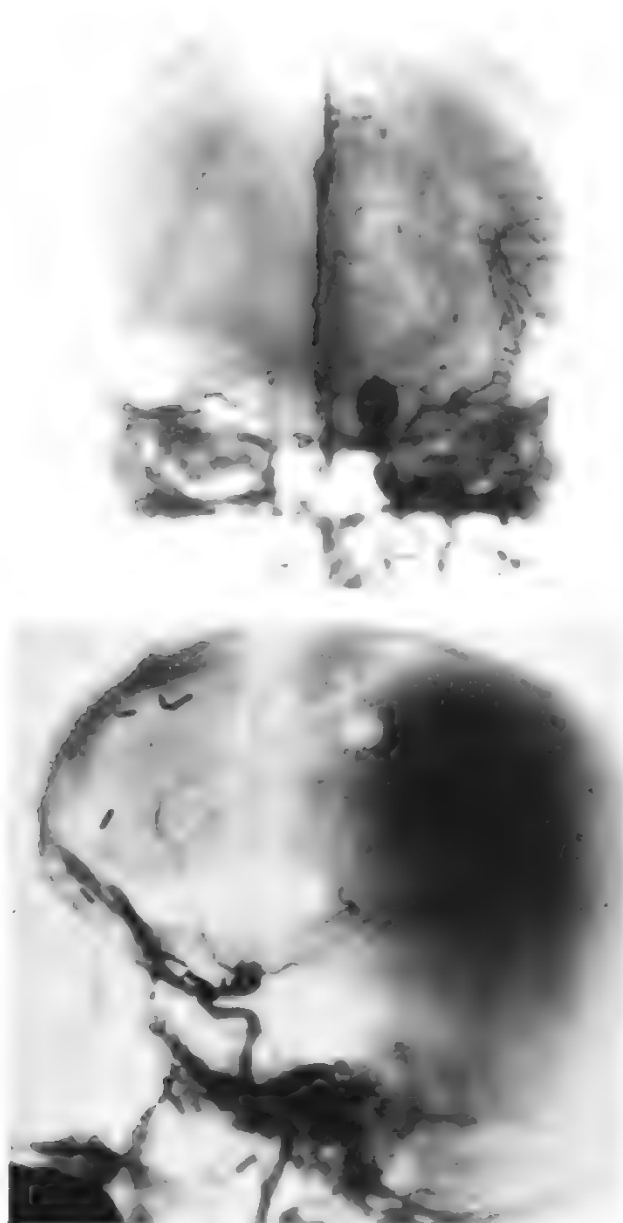


Fig. 31. L'angiografia carotidea sinistra in proiezione antero-posteriore (*in alto a sinistra*) evidenzia un grosso aneurisma del sifone carotideo ma non fornisce ragguagli sulla eventuale presenza di un colletto. Lo studio angiografico nella proiezione obliqua (*in alto, a destra*) dimostra l'aneurisma situato in prossimità dell'origine dell'arteria oftalmica, dotato di colletto. Lo studio angiografico postoperatorio (*in basso, a sinistra*) mostra l'occlusione del colletto dell'aneurisma mediante una clip di Mayfield e la pervietà di tutto il sistema carotideo, inclusa l'arteria oftalmica.

territorio di distribuzione del vaso occluso. Il procedimento viene quindi adottato quando tale territorio non è di eccessiva importanza funzionale; ma talvolta si è costretti ad impiegarlo quando un fragile aneurisma non dotato di colletto si rompe durante le manovre operatorie.

Gli aneurismi giganti non dotati di colletto costituiscono a tutt'oggi un problema aperto malgrado l'adozione di accorgimenti diversi (piloiniezione, tamponamento con muscolo, elettrocoagulazione) miranti a provocare la trombosi dell'aneurisma.

Purtroppo la maggior parte di essi è ancora oggi al di là di ogni possibilità di trattamento.

Bibliografia

Si rinvia alla bibliografia riportata nel capitolo « Chirurgia vascolare encefalica », a col. 1884.

EMANUELE LA TORRE

EMATOMA INTRACEREBRALE

L'ematoma intracerebrale è la conseguenza di una raccolta di sangue nella sostanza bianca degli emisferi cerebrali; a seconda della sede della raccolta ematica possiamo distinguere una localizzazione parietoccipitale o del *carrefour*, una localizzazione frontale e una localizzazione temporale. La causa principale dell'ematoma intracerebrale è la rottura spontanea di malformazioni vascolari che talvolta possono essere di dimensioni così piccole da non essere individuabili né in corso di un esame angiografico né all'intervento chirurgico. In altri casi un trauma cranico può determinare la rottura dei vasi cerebrali normali.

Dal punto di vista anatomopatologico gli ematomi intracerebrali presentano caratteristiche costanti essendo limitati alla sostanza bianca dell'emisfero cerebrale (fig. 32); le loro dimensioni variano dai 2 ai 4 cm di diametro.

I confini verso i tessuti circostanti sono netti, la loro morfologia di tipo rotondeggiante. Nella maggior parte dei casi non vi è comunicazione con i ventricoli e con gli spazi subaracnoidei della corteccia; in casi più rari si può avere la rottura della sostanza corticale o delle pareti dei ventricoli con invasione delle vie liquorali.

L'ematoma intracerebrale colpisce di norma i soggetti di età media, tra i 30 e i 40 anni, a differenza dell'emorragia cerebrale che colpisce soggetti in età più avanzata. L'esordio della sintomatologia può manifestarsi in modo acuto di tipo apoplettiforme, subacuto, o lentamente ingravescente con comportamento di tipo pseudotumorale; infrequentemente la malattia può esordire con crisi convulsive generalizzate. La malattia conclamata può essere preceduta nei minuti o nelle ore precedenti da sintomi clinici talvolta aspecifici quali cefalea e vertigini, talvolta già indicativi di una sofferenza cerebrale focale quali disturbi fascici, parestesie, disestesie. A seconda della modalità d'insorgenza si può avere una fase iniziale caratterizzata da coma profondo, da un progressivo obnubilamento del sensorio associato alla comparsa di segni neurologici focali, da un quadro psicorganico pseudotumorale con nausea, vomito, cefalea e lievi deficit neurologici. Nelle forme ad andamento subacuto e in quelle pseudotumorali i segni clinici focali dipendono dalla localizzazione dell'ematoma. Nelle localizzazioni parietoccipitali si hanno turbe somatopsichiche ed emianopsia laterale omonima; nelle localizzazioni frontali si ha un'emiparesi o un'emiplegia, mentre le localizzazioni temporali causano emiparesi ed emianopsia laterale omonima. Lo stadio iniziale, in un'elevata percentuale di casi, è seguito, nei giorni successivi, da un miglioramento delle condizioni cliniche, soprattutto dello stato di coscienza. Questo miglioramento può durare per alcuni giorni dando luogo a un vero intervallo libero ed è poi seguito, nella maggior parte dei casi, da un nuovo aggravamento dello stato di coscienza e dei segni neurologici. Nei casi non trattati chirurgicamente possiamo osservare due tipi di evoluzione: un'evoluzione favorevole, sia pure con difetto, che si osserva raramente e negli ematomi di piccole dimensioni; un'evoluzione che, dopo il periodo di transitorio miglioramento, porta ad un progressivo peggioramento del quadro clinico sino all'*exitus*. Nell'ematoma intracerebrale i segni meningei sono assenti o scarsi; il liquor è di norma limpido o solo lievemente xantocromico. La comparsa di chiari segni meningei indica la rottura dell'ematoma o verso la corteccia o verso i ventricoli cerebrali; si realizza in questo caso l'emorragia cerebro-meningea; il liquor sarà allora francamente ematico.

La *diagnosi*, soprattutto nelle forme ad andamento subacuto o cronico, è difficile; le neoplasie cerebrali metastatiche possono dare un quadro clinico simile a quello dell'ematoma intracerebrale; un quadro analogo si può avere quando all'interno di una neoplasia cerebrale si verifica un versamento emorragico.

La *diagnosi differenziale* è molto difficile su base clinica, mentre è grandemente facilitata dagli esami strumentali. Tra questi i principali sono la scintigrafia cerebrale, l'angiografia cerebrale e, tecnica di recente introduzione, la tomografia assiale computerizzata (v.). La scintigrafia cerebrale (fig. 33) dimostra la presenza di un'area di captazione patologica circoscritta, di grado non elevato, già evidente 3-4 giorni dopo la comparsa della sintomatologia clinica; l'aspetto scintigrafico è espressione di una sofferenza del tessuto cerebrale circostante all'ematoma, e pur essendo indicativo non è tuttavia patognomonico dell'ematoma intracerebrale. L'angiografia cerebrale (fig. 34) dimostra la presenza di una lesione occupante spazio non

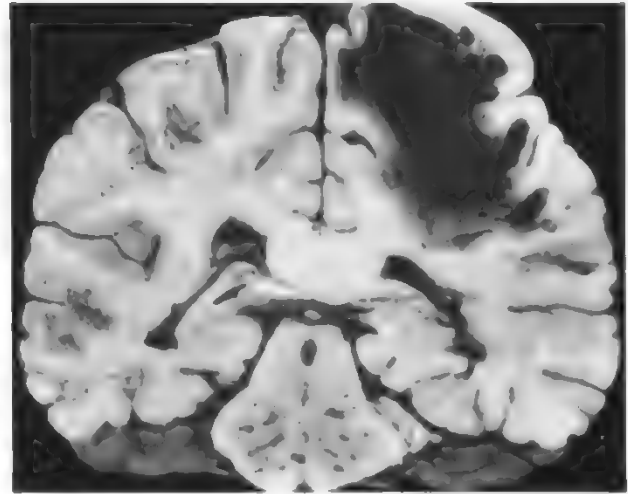


Fig. 32. Ematoma intracerebrale a localizzazione parietale.



Fig. 33. Scintigrafia cerebrale in caso di ematoma intracerebrale a localizzazione temporo-centrale; area di ipercaptazione di grado non elevato nella sede dell'ematoma.

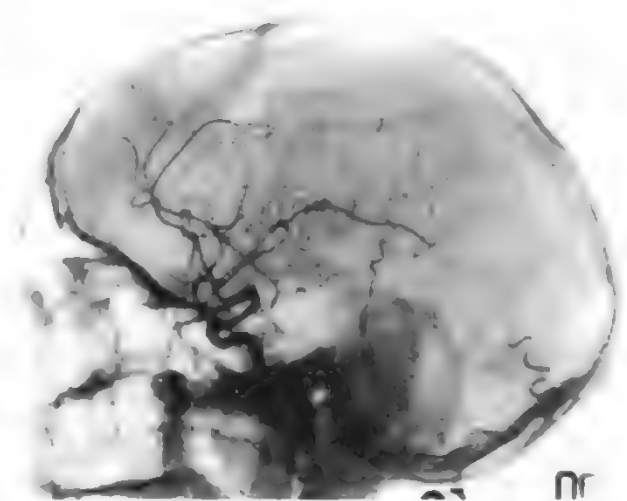


Fig. 34. Angiografia cerebrale in caso di ematoma intracerebrale a sede temporo-occipitale; quadro di lesione occupante spazio nella sede dell'ematoma.

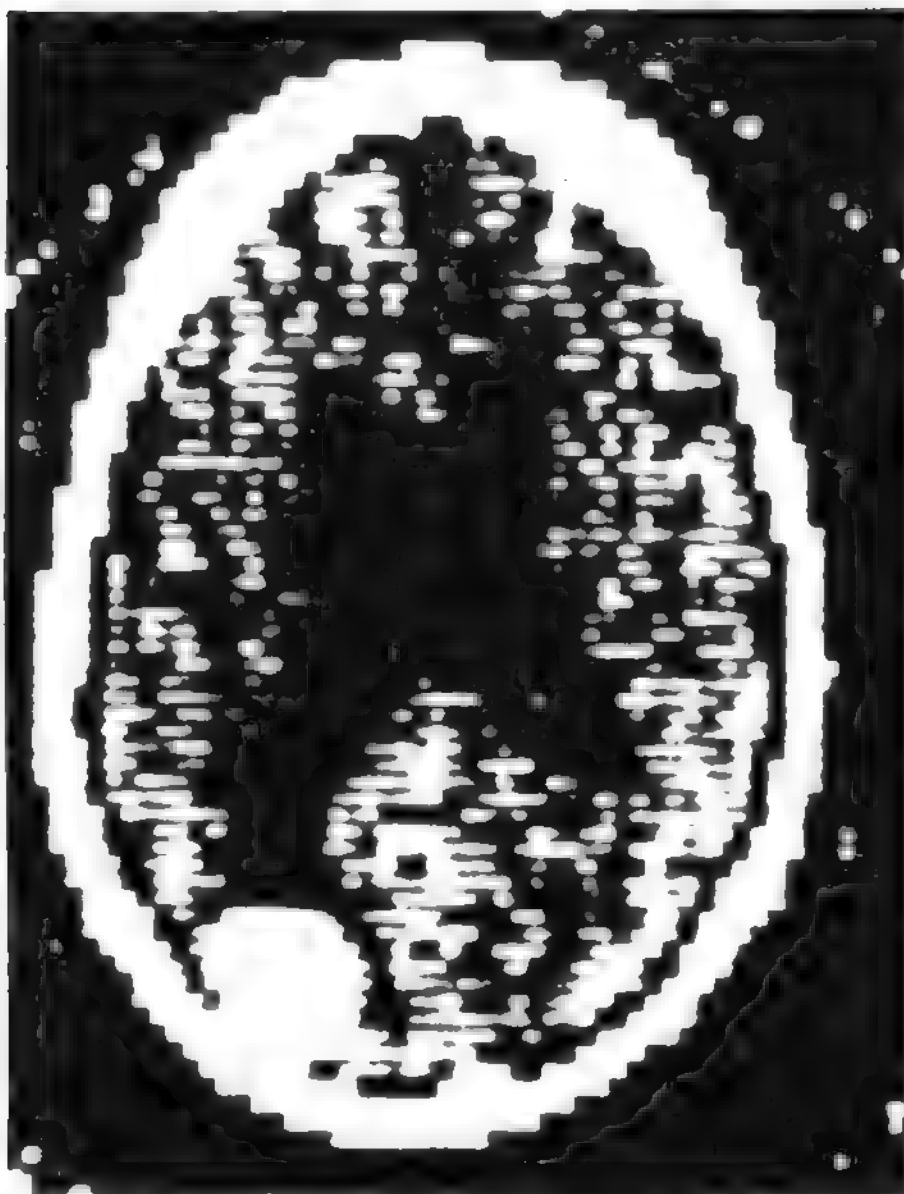


Fig. 35. Tomografia assiale computerizzata in caso di ematoma intracerebrale a sede occipitale; l'esame dimostra la presenza di una zona di aumentata densità radiologica, circondata da una piccola fascia di edema ed associata a dilatazione del sistema ventricolare.

vascularizzata e solo in rari casi è possibile dimostrare la malformazione vascolare responsabile del sanguinamento. Queste due tecniche permettono il più delle volte di formulare una diagnosi di sede, ma non di natura, del processo patologico. La tomografia assiale computerizzata, dimostrando la presenza nell'ambito delle strutture cerebrali di una zona patologica di determinata densità, permette di arrivare, oltre che a una diagnosi di sede, anche a una diagnosi di natura (fig. 35). Al momento attuale, essendo l'impiego della tomografia assiale computerizzata limitato a pochi centri diagnostici, bisogna comunque tenere presente che la maggior parte dei pazienti portatori di ematoma intracerebrale arriva all'intervento chirurgico con una diagnosi di lesione occupante spazio senza che sia possibile precisare con certezza la natura della lesione stessa.

La terapia dell'ematoma intracerebrale è esclusivamente chirurgica e consiste nello svuotamento dell'ematoma e nella chiusura (mediante *clips*) del vaso responsabile del sanguinamento quando sia individuabile. Utile come terapia di attesa la somministrazione di farmaci antiedemigeni a livello cerebrale per prevenire l'insorgenza di un'ipertensione endocranica o ridurre la gravità quando tale sintomatologia è già presente.

Bibliografia

Neurologia, I, 1974, in Introzzi P., *Trattato italiano di medicina interna*, USES, Firenze.
Neurologie, III, in *Encyclopédie médico-chirurgicale*, Ed. Techniques, Paris.

LUKIL BOZZAO

CHIRURGIA VASCOLARE ENCEFALICA

SOMMARIO

Fistola carotidocavernosa (col. 1884). - Displasia arterovenosa (col. 1886). - Lesioni tromboemboliche delle arterie della base (col. 1888).

Le lesioni vascolari intracraniche passibili di trattamento chirurgico sono costituite (oltre che dall'aneurisma arterioso e dall'ematoma intracerebrale — argomenti svolti a col. 1869 e rispettivamente a col. 1880 — dall'ematoma sottodurale, trattato sotto l'esponente PACHIMENINGITE), dalle fistole carotidocavernose, dalle malformazioni arterovenose e dalle occlusioni tromboemboliche delle arterie del poligono di Willis, che qui di seguito trattiamo.

Fistola carotidocavernosa

La *fistola carotidocavernosa* è uno *shunt* arterovenoso che si stabilisce tra la carotide intracavernosa e il seno cavernoso. È nella maggioranza dei casi di origine traumatica; ma può anche essere spontanea, ad es. per la rottura di un aneurisma del segmento intracavernoso della carotide. Una volta stabilitasi la fistola, l'occlusione spontanea del tragitto fistoloso è evenienza eccezionale; mentre l'interessamento del seno cavernoso controlaterale tramite il seno coronarico costituisce la regola. Le conseguenze emodinamiche dello *shunt* sono il difficoltà deflusso venoso del circolo intraorbitario e il « furto » di sangue destinato ad un emisfero cerebrale.

La sintomatologia è assolutamente caratteristica e consiste in un esoftalmo pulsante omolaterale con chemosi palpebrale, rumore di soffio sincrono con il polso con epicentro sul globo oculare e che scompare o si attenua notevolmente con la compressione della carotide, diminuzione del *visus* per compressione del nervo ottico da parte delle vene dilatate e pulsanti o per stiramento del nervo da esoftalmo, diplopia per paresi dei nervi oculomotori. Alcuni di questi segni possono essere presenti anche controlateralmente, e ciò indica l'interessamento del seno cavernoso controlaterale. Non trattata, la lesione porta prima ad amaurosi omolaterale e successivamente a perdita del *visus* controlaterale.

La diagnosi, possibile in base ai dati clinici e al precedente traumatico, viene confermata dall'angiografia carotideale (fig. 36) che visualizza il seno cavernoso e le vene orbitarie simultaneamente al sifone carotideo.

Il trattamento chirurgico di una fistola carotido-cavernosa pone spesso problemi non indifferenti dal momento che la topografia della lesione non consente nella maggior parte dei casi di occludere il solo tragitto fistoloso. Nel passato si ricorreva alla legatura della carotide comune o della carotide interna cervicale. Queste tecniche hanno avuto una discreta percentuale di successo; ma in molti casi non si sono rivelate efficaci nel curare la lesione per la persistenza dello *shunt* ad opera di sangue arterioso proveniente dalla carotide controlaterale tramite la parte anteriore del poligono di Willis o dal territorio vertebro-basilare tramite l'arteria comunicante posteriore. Questa situazione emodinamica ha provocato in molti casi la recidiva della fistola e inoltre segni di ischemia cerebrale. Il trattamento oggi impiegato consiste nell'intrappolamento combinato intra-extracranico della carotide interna, associato ad embolizzazione di muscolo o di altro materiale nella carotide cervicale per occludere anche la fistola. Si procede nel modo seguente: si occlude con una *clip* la carotide sopracavernosa, si espone la carotide



Fig. 36. Arteriografia carotidea destra in proiezione submento-vertice, fase arteriosa precoce. Il contrasto visualizza il seno cavernoso omolaterale, il seno coronarico, il seno cavernoso controlaterale e la giugulare interna controlaterale, documentando così la diagnosi di fistola carotido-cavernosa destra con interessamento del seno cavernoso controlaterale. L'immagine negativa rotondeggiante all'interno di questo seno è dovuta alla carotide interna di sinistra.

interna al collo e la si occlude temporaneamente praticando poi a valle dell'occlusione un'arteriotomia. Si inseriscono a questo punto nel lume arterioso alcuni emboli di muscolo, ciascuno marcato con una *clip*, si avvicinano i margini dell'arteriotomia e si apre temporaneamente la *clamp* che occludeva il vaso in modo che la corrente ematica porti gli emboli sino alla fistola. Un esame radiologico confermerà dalla sede delle *clips* la situazione dell'embolo; in caso di occlusione della fistola si noterà la scomparsa del soffio sulla regione frontorbitaria. L'intervento termina con la legatura della carotide interna cervicale.

Displasia arterovenosa

La *displasia arterovenosa* è una malformazione congenita che rientra nel gruppo degli angiomi, di cui costituisce la varietà più frequente (angioma capillare, angioma cavernoso o teleangectasia capillare costituiscono altre varietà e usualmente comportano problemi chirurgici meno complessi). Nota anche con il nome di aneurisma arterovenoso, è costituita da un convoluto vasale attraverso il quale il sangue arterioso viene cortocircuitato in quello venoso. Circa il 65 % di queste malformazioni si localizzano ad un emisfero cerebrale; il 15% alle strutture mediane e il 20% alla fossa cranica posteriore. Questa displasia ha un'afferenza arteriosa unica o plurima ed uno o più scarichi venosi: tutti questi vasi risultano di calibro aumentato. Nella localizzazione ad un emisfero cerebrale, la malformazione ha un peculiare aspetto « a cuneo » che dalla corteccia si approfonda nella sostanza bianca.

Circa la sintomatologia, se è possibile che malformazioni di questo tipo decorrano del tutto asintomatiche, nella maggioranza dei casi danno segni di sé, sin dai primi decenni di vita. Il sintomo più frequente nella localizzazione sopratentoriale è rappresentato da epilessia. A seconda della sede della displasia possono occorrere crisi jacksoniane, crisi di epilessia temporale, allucinazioni visive limitate ad un emicampo. La patogenesi di questo sintomo, il cui rilievo specie in un soggetto giovane può far sospettare la lesione, è in rapporto con le modificazioni emodinamiche indotte dalla malformazione che causano un'ische-

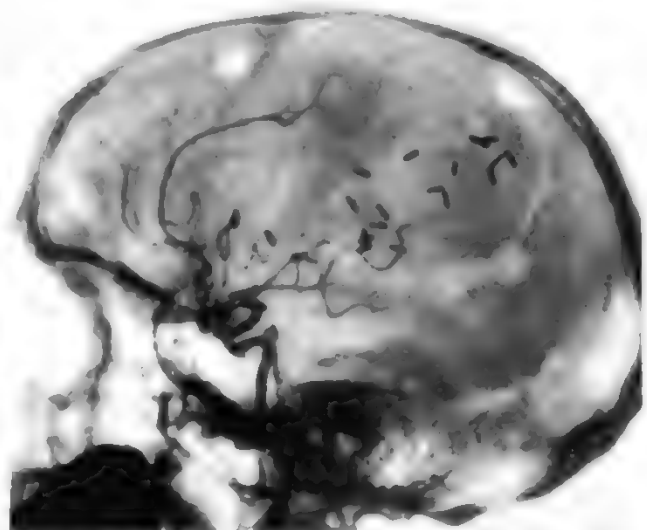
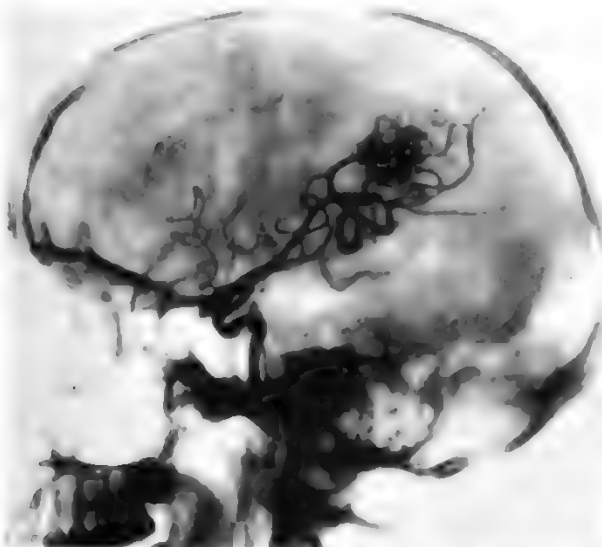


Fig. 37. A sinistra: malformazione arterovenosa parietale sinistra, alimentata da un complesso silviano ipertrofico. Per contro scarsa visualizzazione dell'arteria cerebrale anteriore. A destra: angiografia postoperatoria, che dimostra l'escissione totale della malformazione, l'integrità del complesso silviano il cui calibro è ora normale, ed infine il migliorato circolo nel distretto dell'arteria cerebrale anteriore.

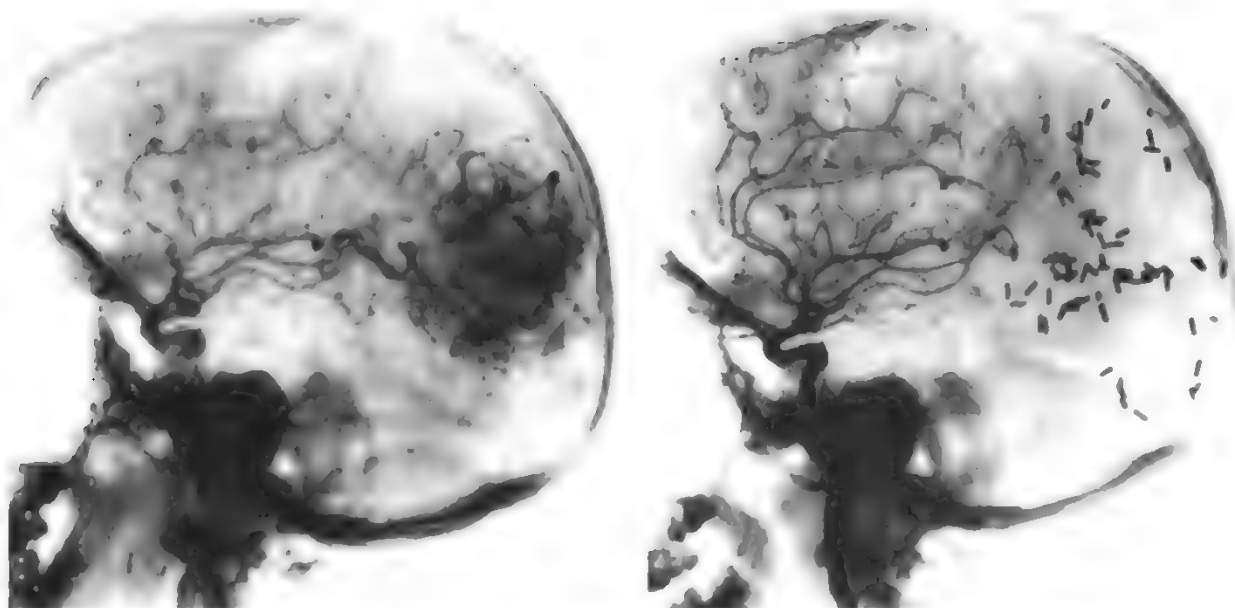


Fig. 38. *A sinistra*: malformazione artero-venosa parieto-occipitale sinistra, alimentata da un complesso silviano ipertrofico. *A destra*: l'angiografia postoperatoria dimostra l'escissione totale della malformazione.

mia di aree corticali adiacenti. Il sintomo più grave è invece in rapporto all'emorragia dalla malformazione, con conseguente emorragia subaracnoidea o intraparenchimale. In linea generale, l'emorragia da malformazione artero-venosa è meno grave di quella da aneurisma arterioso; ma se essa avviene in una sede intraventricolare o paraventricolare ne può risultare un emocefalo rapidamente mortale. Anche se l'incidenza di questa lesione tra i fattori responsabili di un'emorragia subaracnoidea non è elevata (poco più del 20%), la malformazione artero-venosa costituisce una delle principali cause di emorragia nei giovani. Se coesiste un ematoma intracerebrale o intracerebellare, può essere obiettivamente una sindrome deficitaria corrispondente. Altra sintomatologia di una malformazione artero-venosa che abbia causato emorragie e in fase avanzata è quella di un decadimento psichico progressivo con segni di paraparesi spastica. Essa è imputabile ad una progressiva atrofia cerebrale in parte ischemica e in parte dovuta ad un difettoso assorbimento liquorale.

Le malformazioni artero-venose hanno di solito un'evoluzione lentamente progressiva e relativamente benigna e non è raro il caso di un lungo decorso asintomatico anche dopo un episodio emorragico. Nondimeno è ormai dimostrato che l'escissione totale della lesione fornisce le migliori possibilità di evitare emorragie, crisi epilettiche e deterioramento psichico. L'intervento chirurgico, che naturalmente segue un accurato e completo esame angiografico, è indicato in quei casi di malformazione artero-venosa sintomatica in cui il rischio di mortalità e di morbidità è accettabile ed in cui appare possibile effettuare un'asportazione totale. Tecniche meno radicali, quali escissione parziale della malformazione, chiusura di un'arteria afferente, non hanno in genere assicurato buoni risultati; procedure «a cielo coperto», quali la coagulazione stereotassica o l'embolizzazione di sfere di plastica nella carotide cervicale con l'intento di occludere l'afferenza arteriosa, sono attualmente poco più di un esercizio sperimentale. L'escissione totale della malformazione comporta la chiusura di tutte le sue afferenze arteriose e di tutti gli scarichi venosi.

Lesioni tromboemboliche delle arterie della base

Il trattamento chirurgico delle lesioni tromboemboliche delle arterie della base costituisce un capitolo affatto nuovo, appena uscito dalla fase sperimentale. Né allo stato attuale è dato prevederne lo sviluppo, dal momento che anche una terapia medica (fibrinolitica) sembra in grado di fornire soddisfacenti risultati. Alla base di questa chirurgia v'è una tecnica nuova, la microneurochirurgia, che ha portato il neurochirurgo ad avere capacità di azione in una nuova dimensione, quella dei vasi di 2 mm di diametro o di dimensioni minori. Oggi il problema tecnico è risolto. Ad es., è possibile praticare un'arteriotomia di un'arteria cerebrale posteriore, rimuovere l'embolo che l'aveva occlusa e suturare l'arteriotomia ricorrendo eventualmente ad un *patch*; oppure, in caso di lesione trombotica del segmento iniziale dell'arteria silviana, effettuare un'anastomosi terminolaterale tra l'arteria temporale superficiale o l'arteria meningea media e l'arteria silviana a valle dell'occlusione, con successiva evidenza angiografica di una nuova vascolarizzazione del letto arterioso silviano. Ma il punto chiave di questa chirurgia riparatrice delle ostruzioni arteriose è quello della diagnosi precoce, dal momento che è noto che il tessuto nervoso non è in grado di tollerare un insulto ischemico protratto. Allorché sarà maturata l'utilità di un precoce esame angiografico in ogni caso di ictus cerebrale, è probabile che questa chirurgia possa far valere appieno il suo contributo.

Bibliografia

- Drake C. G., *Clin. Neurosurg.*, 1966, 13, 122.
 Fortuna A., La Torre E., *Riv. Neurol.*, 1970, 40, 386.
 Guidetti B., La Torre E., *Acta Neurochir.*, 1970, 22, 289.
 Hamby W. B., *J. Neurosurg.*, 1964, 21, 859.
 Locksley H. B., *J. Neurosurg.*, 1966, 25, 219, 321.
 Olivecrona H., Landenheim J., *Congenital Arteriovenous Aneurysms of Carotid and Vertebral Arterial Systems*, 1957, Springer, Berlin.
 Pool J. L., Potts D. G., *Aneurysms and Arteriovenous Anomalies of the Brain. Diagnosis and Treatment*, 1965, Harper & Row, New York.
 Wilkins R. H., *Neurosurgical Classics*, 1965, Johnson, New York.
 Yasargil M. G., *Microsurgery*, 1969, Thieme, Stuttgart.

EMANUELE LA TORRE

ENCOPRESI

F. encopresie. - I. encopresis. - T. Enkopresis. - S. encopresis.

Definizione

Con il termine encopresi (der. del gr. *kòpros* 'feci', sul modello di *enuresi*) s'intende una condizione caratterizzata da defecazione involontaria, presente dopo l'età di due anni, in assenza sia di malformazioni congenite dell'ano sia di lesioni del sistema nervoso. È stato convenzionalmente posto il limite di due anni, in quanto, generalmente, in tale età viene acquisito il controllo dello sfintere anale, che richiede un'adeguata integrazione neurofisiologica e una strutturazione dell'Io in grado di rinunciare ad una condizione autoerotica e di differire i bisogni istintuali. Tuttavia, dal momento che nell'acquisizione del controllo sfinterico intervengono diversi fattori di ordine individuale, familiare e socioculturale, sarebbe opportuno considerare il limite dei due anni in maniera meno rigida.

Etiopatogenesi

L'e., come ogni altra manifestazione psicopatologica nell'età evolutiva, deve essere concepita come un linguaggio non convenzionale, che spesso maschera un discorso più complesso, nel quale vengono incluse, oltre alle problematiche del soggetto, anche quelle relative all'altro. Pertanto il significato del sintomo deve essere enunciato dal contesto delle dinamiche relazionali fra il bambino e le figure familiari.

Sulla base di quanto affermato l'e. può assumere significati diversi, come espressione sia di un conflitto attuale legato ad una « angoscia del reale » (A. Freud), sia di un conflitto che risale alle fasi precoci della vita e ormai profondamente introiettato. La canalizzazione delle tensioni emotive nel settore sfinterico può essere favorita dalla presenza di e. in altri membri della famiglia (il 15% dei genitori di soggetti encopretici presentavano tale sintomo fra i 7 e i 14 anni secondo le osservazioni di Bellmann), in maniera tale da privilegiare questo canale espressivo, che assume una codificazione intrafamiliare. Anche l'educazione sfinterica svolge un ruolo di grande importanza nei disturbi di tale sfera; infatti un atteggiamento dei genitori disinteressato e discontinuo oppure eccessivamente rigido e coercitivo, soprattutto se in età precoce, accentua il valore fantasmatico conferito dal bambino alle feci e alla defecazione.

In una prospettiva psicopatologica, alla base delle forme di e. transitoria si può riscontrare una reazione regressiva favorita da alcuni avvenimenti ambientali (come ad es. la nascita di un fratello, l'ingresso nella scuola, etc.), che, rielaborati su di un piano fantasmatico, provocano una transitoria disorganizzazione dei livelli maturativi raggiunti.

In altre condizioni il sintomo encopretico fa parte di un'organizzazione nevrotica in via di strutturazione o strutturata, evidentemente a seconda dell'età. Il sintomo nevrotico appare come un tentativo di fragile equilibrio fra l'Io e le esigenze istintuali, in relazione alle dinamiche familiari connesse alla fase edipica. Nella genesi dei conflitti nevrotici appare determinante l'atteggiamento dei genitori. Bellmann, infatti, ha frequentemente riscontrato, nelle famiglie di soggetti encopretici, madri ansiose, emotive e iperprotettrici, mentre Masson ha rilevato, in un'alta percentuale di casi, dei gravi conflitti fra i due genitori. L'e., come espressione di una nevrosi d'ansia oppure ossessiva, può assumere un significato simbolico di sostituto masturbatorio oppure di condotta eteroaggressiva, rimosso dalla coscienza per il timore delle interdizioni. Come ha dimostrato Gauthier, il bambino encopre-

tico non è in grado di canalizzare la propria aggressività nelle attività motorie e utilizza la sfera sfinterica, come mezzo privilegiato per esprimere le proprie pulsioni. Occorre infine considerare che il sintomo nevrotico, oltre ad esprimere simbolicamente un conflitto inconscio, permette un beneficio secondario, rappresentato dal coinvolgimento emotivo del proprio ambiente. Anche nelle gravi distorsioni della personalità, rappresentate dalle psicosi infantili, vi sono spesso dei disturbi a carico della sfera anale. La perdita delle feci, in tali condizioni, può essere legata a profonde difficoltà relative al riconoscimento della propria identità corporea, per cui l'incapacità di delimitare il sé dal non-sé, determina un disinteresse per le feci, non considerate come una parte del proprio corpo (Bettelheim). Frequentemente in relazione alle fantasie inconscie vengono proiettati sulle feci aspetti persecutori interni, per cui la perdita di queste corrisponde ad un tentativo di scindere gli « oggetti cattivi » (Klein) dall'organizzazione dell'Io, attraverso la negazione della loro appartenenza al « me » (Heimann).

Sintomatologia

Riguardo alla frequenza, l'e. si riscontra, secondo Bellmann, nel 2,8% dei bambini di 4 anni e nell'1,5% di 7-8 anni, con una prevalenza del sesso maschile su quello femminile (3:1).

In relazione alle modalità d'insorgenza si distinguono: forme primarie, nelle quali non è mai stato acquisito in precedenza il controllo sfinterico, e forme secondarie, insorte dopo un periodo di controllo sfinterico. Le manifestazioni encopretiche possono essere continue o discontinue e tendono a comparire di giorno, frequentemente associate all'enuresi.

Spesso si verifica un interessamento dell'apparato intestinale, per cui l'e. si può inserire su di un quadro di costipazione intestinale cronica, presente dalla nascita come manifestazione più appariscente. In questi casi si nota, dal punto di vista radiologico, la presenza di un dolico- o megasigma, oppure, ma più raramente, un megacolon generalizzato. La consistenza delle feci è raramente normale, presentando sia i caratteri della stipsi sia quelli della diarrea, che a volte tendono ad alternarsi.

Il bambino vive spesso con molta ansia la propria incapacità di controllare le feci e qualsiasi situazione, connessa alle attività defecatorie, provoca delle reazioni emotive accentuate. L'ambiente familiare viene notevolmente coinvolto dal sintomo del figlio, anche per la probabile percezione inconscia del suo significato aggressivo. Le reazioni possono essere o eccessivamente rigide o di disinteresse ostentato, motivate da un rifiuto a prendere coscienza dei conflitti psicologici del figlio e delle proprie implicazioni, attribuendo il sintomo soltanto ad un'anomalia sfinterica.

Riguardo all'evoluzione, le forme secondarie hanno una prognosi più favorevole; in ogni caso, dopo l'età di otto anni, gli episodi tendono progressivamente a ridursi per poi scomparire. Come ha dimostrato Bellmann, in un gruppo di soggetti encopretici, dopo l'età di sedici anni erano completamente scomparsi i disturbi sfinterici.

Trattamento

La terapia farmacologica non ha determinato risultati significativi, sia che fosse utilizzata per modificare il tono dello sfintere anale sia che (come ad es. l'imipramina) agisse stimolando il S.N.C.

Di maggiore importanza appaiono i trattamenti psicoterapici, il cui scopo non è quello di risolvere il sintomo ma di mobilitare la struttura psicologica del soggetto.

ENCOPRESI

È opportuno provvedere ad un sostegno psicologico della famiglia, in maniera da renderla più consapevole nei confronti delle difficoltà del bambino e farle assumere un atteggiamento maggiormente cooperante.

Bibliografia

- Bellmann M., *Acta Paediat. Scand.*, 1966, suppl. 70.
Benedetti P., Grimaldi S., Zappella M., *Infanzia anormale*, 1965, 83-84, 1967.
Bettelheim B., *La fortezza vide*, 1969, Gallimard, Paris.
De Ajuriaguerra J., *Manuel de psychiatrie de l'enfant*, 1970, Masson, Paris.
Freud A., *Normalità e patologia del bambino*, 1969, Feltrinelli, Milano.
Gauthier Y., *Rev. Neuropsychiat. Infant.*, 1968, 9, 727.
Klein M., Heimann P., Money-Kyrle R., *Nuove vie della psicanalisi*, 1966, Saggiatore, Milano.
Klein M., *La psicoanalisi del bambino*, 1969, Martinelli, Firenze.
Masson O., Perrenoud M., *Rev. Méd. Suisse Rom.*, 1966, 86, 253.

MASSIMO AMMANITI

ENDEMI

F. *endémie*. - I. *endemy*. - T. *Endemia*. - S. *endemia*.

S'intende per endemia la presenza costante, con bassa frequenza, di una forma morbosa in una determinata area: la forma morbosa viene detta perciò endemica per quel territorio (V. EPIDEMIOLOGIA).

RED.

ENDOARTERITE OBLITERANTE: V. TROMBOANGIOTTE OBLITERANTE.

ENDOCARDIO: V. CUORE (IV, 1662).

ENDOCARDITI

F. *endocardites*. - I. *endocardites*. - T. *Endokarditen*. - S. *endocardites*.

SOMMARIO

GENERALITÀ	col. 1891
ISTOPATOGENESI DELLE ENDOCARDITI	col. 1892
FORME ANATOMOPATOLOGICHE DELLE ENDOCARDITI	col. 1896
Endocardite sclerosa (col. 1897). - Endocardite verrucosa (col. 1897). - Endocardite ulcerosa o batterica acuta (col. 1900). - Endocardite poliposa o batterica subacuta (col. 1903). - Endocardite tubercolare (col. 1905). - Endocardite luetica (o valvulite aortica) (col. 1905). - Forme di endocardite cosiddette speciali (col. 1905): Endocardite verrucosa atipica. - Endocardite minima o terminale. - Endocardite da carcinoidi (col. 1907). - Endocardite fetale o congenita (col. 1907). - Endocardite reumatoide (col. 1908). - Endocardite cronica fibrosa o fibroplastica ed endocardite ricorrente (col. 1908).	
CLINICA DELLE ENDOCARDITI	col. 1910
Inquadramento generale (col. 1910). - Endocardite batterica acuta (col. 1911): Etiopatogenesi. - Sintomatologia. - Decorso. - Diagnosi. - Prognosi. - Endocardite batterica subacuta (col. 1913): Etiopatogenesi. - Sintomatologia. - Decorso. - Diagnosi. - Prognosi ed esiti. - Profilassi. - Terapia delle endocarditi batteriche (col. 1927): Terapia etiologica. - La scelta dell'antibiotico. - Condotta pratica del trattamento. - Terapia sintomatica. - Endocardite reumatica (col. 1933): Etiopatogenesi. - Frequenza. - Sintomatologia. - Decorso. - Diagnosi. - Terapia. - Endocardite verrucosa atipica di Libman-Sacks (col. 1935). - Endocardite terminale (col. 1935).	

GENERALITÀ

L'endocardite è la malattia infiammatoria dell'endocardio che, nell'accezione comune, si riferisce all'interessamento

delle valvole di uno o più osti del cuore, ma che può interessare anche l'endocardio parietale, cordale, etc.

L'e. può essere dovuta a varie cause, alcune note, altre imperfettamente conosciute o del tutto ignote.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze non riteniamo possibile dare alle varie forme di e. un ordinamento tassonomico che tenga conto contemporaneamente di criteri etiologici, patogenetici e anatomici. Ci sembra opportuno seguire una classificazione che vorrebbe essere etiologica e pertanto, ripetiamo, imperfetta e provvisoria, la quale va integrata dalla classificazione anatomopatologica illustrata ampiamente nel capitolo dell'anatomia patologica delle e.

Si possono così distinguere:

1) E. con localizzazione di agenti microbici a livello dell'endocardio. Dal momento che in questo gruppo la definizione etiologica è una conseguenza diretta delle indagini emocolturali, si possono distinguere: e. batteriche, da miceti, da rickettsie e da virus, e si può fare un gruppo a parte delle e. ad emocoltura negativa.

2) E. senza localizzazione dimostrabile di agenti microbici a livello dell'endocardio, comprendenti l'e. reumatica, l'e. verrucosa atipica di Libman-Sacks e l'e. terminale.

Nella maggior parte delle e. direttamente provocate da agenti microbici i fattori etiologici sono esattamente individuabili. Si tratta per lo più di batteri e meno frequentemente di altri microrganismi appartenenti a ordini, generi e specie i più diversi, tanto che occorrerebbe riportare estese classificazioni di sistematica microbiologica, se si volesse enumerare compiutamente tutta la serie di agenti etiologici delle e.

Per quanto riguarda l'etiologia delle e. senza localizzazione dimostrabile di agenti microbici a livello dell'endocardio, riteniamo che ci siano sufficienti dati per correlare l'e. reumatica ad una pregressa infezione da streptococco β -emolitico di gruppo A (V. REUMATICA MALATTIA). Per le altre due forme, non si hanno dati etiologici sicuri e la trattazione dell'argomento porterebbe ad esaminare soltanto delle costruzioni ipotetiche, teoricamente assai interessanti e utili quali ipotesi di lavoro, ma di scarso interesse pratico.

Tre fattori fondamentali debbono essere presi in considerazione nella patogenesi delle e.: 1) il fattore microbico o tossinico; 2) la situazione allergico-immunitaria del soggetto; 3) lo stato anatomico dell'endocardio.

Essi hanno una diversa importanza nelle varie forme di e., come vedremo in seguito. Così, ad es., nelle e. a decorso acuto la parte principale spetta al fattore microbico, nelle e. a decorso subacuto si ha una situazione patogenetica in cui tutti e tre i fattori debbono essere considerati, nell'e. reumatica infine ha un particolare significato la situazione allergico-immunitaria del paziente (si consulti la voce REUMATICA MALATTIA).

L'esatta comprensione delle caratteristiche fondamentali del processo endocarditico può essere acquisita soltanto con l'attento studio delle manifestazioni anatomiche macro- e microscopiche, che intervengono a livello delle valvole colpite.

GIUSEPPE GIUNCHI E FRANCO DE ROSA

ISTOPATOGENESI DELLE ENDOCARDITI

Dei diversi fattori da prendere in considerazione nello studio della patogenesi, è soprattutto il fattore che concerne lo stato anatomico dell'endocardio, che è come dire le alterazioni macroscopiche e microscopiche di esso, quello di più stretta e specifica pertinenza della trattazione anatomo-

patologica: non solo sotto il profilo statico della pura morfologia delle lesioni e dei loro diversi aspetti, quanto nel tentativo di risalire, attraverso lo studio delle fini alterazioni istologiche e delle modalità del loro prodursi e divenire, alle cause determinanti e all'intimo meccanismo della loro azione lesiva.

L'istopatogenesi delle *e.* ha originato nel corso degli anni numerose discussioni e opinioni contrastanti, a tutt'oggi non interamente risolte. Di esse pertanto è indispensabile riportare almeno i dati essenziali; tanto più in quanto i pareri discordi investono la stessa natura, infiammatoria o non (*sensu strictiore*), del processo endocarditico e persino la struttura, vascolare o non, dei lembi valvolari.

Seguendo la regola generale, valida per ogni tessuto od organo, le alterazioni anatomopatologiche dell'endocardio sono in qualche modo dipendenti e risultanti, etiologia a parte, dalla sua struttura e situazione anatomica.

Purtroppo neppure nel campo strutturale istologico si può considerare raggiunto un accordo unanime da parte dei diversi studiosi. Infatti, mentre «secondo la maggioranza degli AA. l'endocardio valvolare risulta di un tessuto connettivo privo di vasi» (Bompiani), ricoperto da uno strato endoteliale continuo, altri (fra i quali Ham) descrivono l'endocardio come una membrana a 3 strati, di cui lo strato interno costituito da una sottile lamina connettivale rivestita da endotelio, lo strato medio, più spesso, fatto di connettivo più denso con un certo numero di fibre elastiche, e infine lo strato esterno costituito da connettivo più lasso, con eventuali piccole isole di tessuto adiposo. Quest'ultimo strato, secondo Ham, contiene vasi sanguigni, oltre un tipo particolare di fibre muscolari (cellule di Purkinje, elementi periferici del sistema specifico di conduzione). Quanto alle cuspidi o veli valvolari, esse sono descritte come lembi rivestiti da entrambi i lati da endotelio, con uno strato intermedio di sostegno costituito da connettivo collagene denso, rinforzato da fibre elastiche soprattutto sul versante ventricolare; capillari sono presenti alla base del lembo (dove si rinven- gono anche fibre muscolari lisce), ma non si estendono verso il margine libero della valvola, almeno nell'uomo.

Quindi, l'affermazione che «l'endocardio valvolare è un tessuto connettivo privo di vasi» va ridimensionata, nel senso che nell'endocardio delle valvole i vasi non raggiungono lo strato immediatamente sottoendoteliale, ma si arrestano alla base del lembo, nel connettivo profondo di supporto. In questi termini è chiaro che, pur ammettendo il concetto di flogosi tradizionalmente legata alla presenza di tessuto connettivo vascolare, nulla osta a far rientrare il processo endocarditico fra quelli di natura infiammatoria: e infiammatoria nel senso più largo della patologia generale, di flogosi cioè intesa come reazione a qualunque tipo di stimolo, non obbligatoriamente microbico.

D'altra parte, a dirimere i dubbi di quanti avanzassero tuttora delle riserve sull'inclusione delle *e.* nel novero degli autentici processi flogistici, si possono aggiungere almeno altre due considerazioni. La prima riguarda la presenza nell'organismo di altri tessuti, del tutto sprovvisti di vasi (ad es. cornea, cartilagini), i quali pure vanno incontro a manifestazioni infiammatorie; in secondo luogo se i vasi fossero indispensabili per la localizzazione della flogosi, allora l'*e. parietale* dovrebbe risultare molto più frequente della valvolare, dato che l'endocardio parietale, specialmente quello dei ventricoli, è attraversato da vasi, cosiddetti luminari (o vene-arterie di Tebesio), che addirittura ricevono o versano il sangue direttamente dalle e nelle cavità cardiache. È invece ben noto, e statisticamente confermato, che le *e. parietali* costituiscono solo un'esigua minoranza di tutte le *e.* e inoltre quasi sempre si ritrovano associate a manifestazioni valvolari.

D'altro canto è tanto vero che la collocazione anatomica dell'endocardio, a costituire la sponda del torrente sanguigno, ha importanza preminente nella valutazione del meccanismo istopatogenetico delle *e.*, che è proprio essa a condizionare l'altra caratteristica peculiare di questo processo, cioè l'abituale associazione della lesione valvolare con una deposizione trombotica: la quale finisce anzi per divenire dominante nel determinare l'aspetto morfologico dell'alterazione.

Purtroppo neppure nei confronti di questa componente trombotica dell'*e.* gli studiosi sono tutti d'accordo. Alcuni infatti la considerano un epifenomeno puramente meccanico, indotto dalla soluzione di continuo del rivestimento endoteliale (trombosi endocarditica), altri viceversa, ritenendola elemento essenziale del processo, propongono addirittura d'includerla nella definizione, sostituendo al termine semplice di *e.* quello più completo di tromboendocardite.

Le deposizioni trombotiche si producono per sedimentazione dal sangue circolante, a contatto di valvole alterate, di piastrine e fibrina, cui si aggiungono globuli bianchi e rossi, secondo le modalità strutturali del trombo misto; accompagnano in pratica tutte le forme di *e.*, con la sola eccezione della cosiddetta *e. sierosa*, che peraltro, a parte quella da tentativi sperimentali, va considerata piuttosto o una fase iniziale di altre varietà, o una forma attenuata suscettibile di guarigione con *restitutio ad integrum*; o infine compare in fase agonica sotto forma di «edema del margine libero» dei veli valvolari. Pertanto ci sembra di essere autorizzati a concludere che: 1) la manifestazione trombotica possa e debba essere considerata parte integrante del processo endocarditico, al quale imprime un'impronta particolare e non solo anatomica; e che 2) essa si verifichi non come conseguenza ma in concomitanza delle alterazioni che investono la compagine strutturale dei veli valvolari.

Le prime alterazioni che compaiono in una valvola colpita dal processo endocarditico assumono carattere prevalentemente essudativo, con infiltrazione sierosa più o meno corpuscolata. Questa può restare limitata agli strati superficiali (*endocarditis superficialis* o *sierosa* di Rössle) oppure coinvolgere lo strato profondo (*endocarditis profunda*), fino alla distruzione e ulcerazione del velo valvolare, nei casi nei quali si associ una grave infezione batterica del sangue (*e. ulcerosa*).

Si può quindi fare una prima fondamentale distinzione delle *e.* in *e. batteriche* o settiche ed *e. non batteriche*: delle prime si considerano una varietà acuta e una subacuta; nelle seconde rientrano l'*e. reumatica*, l'*e. verrucosa* atipica di Libman-Sacks e la cosiddetta *e. terminale*, minima o marantica.

In tutte queste forme, pur così diverse sia nell'etiologia che nell'aspetto morfologico delle lesioni, si ritrova un denominatore comune in alcuni elementi peculiari, vere e proprie lesioni elementari, comuni a tutte le varietà di *e.*, seppure con espressioni di ben diversa entità ed intensità. Sono queste lesioni che cercheremo di esporre e delucidare, al fine di dare una base interpretativa, per quanto più possibile unitaria, del modo di reagire dell'endocardio di fronte ai diversi stimoli. Le modificazioni rappresentano la risposta all'azione lesiva della *noxa* o dell'agente microbico, e consistono sostanzialmente di alterazioni degenerative, espressione del danno diretto del tessuto colpito, e di manifestazioni essudative prima e proliferative poi, che esprimono la reazione dell'organismo, evolvente progressivamente e preparante una eventuale riparazione o comunque un tentativo di stabilizzazione del processo. Nel caso dell'endocardio si aggiunge inoltre, come già accennato, la deposizione di materiale trombotico.

Queste lesioni elementari combinandosi variamente determinano i diversi aspetti anatomici e istologici e quindi le diverse forme di *e.* Si potrebbe dire, schematicamente, che nelle *e. abatteriche* (delle quali la varietà più diffusa è quella legata alla malattia reumatica) prevalgono i fenomeni degenerativi e di rigonfiamento del connettivo valvolare (come la cosiddetta degenerazione fibrinoide, caratteristica anche se non patognomonica delle diverse malattie del collagene [v. COLLAGENOPATIE]), mentre nelle *e. batteriche* tendono a prevalere, nella forma acuta, soprattutto le manifestazioni essudative, a tendenza necrotizzante e ulcerosa, e nella forma subacuta o lenta le manifestazioni proliferative e trombotiche.

In particolare, da un punto di vista strettamente istopatogenetico, secondo una concezione più antica il processo endocarditico si inizierebbe sempre con un'alterazione dell'endotelio, di natura volta a volta batterica o tossica, alla quale si associano o conseguono fenomeni distruttivi del tessuto proprio della valvola, oppure in prevalenza stratificazioni trombotiche, che possono o non contenere germi, o infine manifestazioni produttive con formazione di tessuto di granulazione, più o meno tendente all'organizzazione ed eventuale evoluzione fibrosa. A questa concezione tradizionale si tende oggi ad affiancare o contrapporre una più moderna, secondo la quale la flogosi valvolare inizierebbe non con l'ulcerazione dell'endotelio, bensì con una primitiva modificazione del tessuto sottoendoteliale; il processo, che è stato definito di « attivazione » del tessuto stromale della valvola, risulterebbe dal complesso delle reazioni del tessuto mesenchimale indifferente, presente appunto nello strato subendoteliale dell'endocardio.

Questa « attivazione » del tessuto sottoendoteliale e la conseguente « reazione endocardica » s'identificano praticamente con l'infiammazione sierosa e tendono ad essere considerate come il punto di partenza di tutti i processi endocarditici veri e propri. Il cosiddetto « insudato » fibrinoso, che si sviluppa nel contesto della valvola o più genericamente dell'endocardio, può estrinsecarsi in forma di verruca oppure determinare, facendosi strada verso il lume, un'interruzione del rivestimento endoteliale: alla quale consegue l'inevitabile deposizione trombotica in superficie, l'evoluzione in profondità verso la necrosi o l'organizzazione.

È chiaro che la concezione attuale tende a valorizzare soprattutto la reazione dell'organismo e in particolare la modificata reattività del tessuto valvolare, provocata da processi di più o meno lenta sensibilizzazione ed estrinsecantesi secondo le modalità dell'infiammazione allergica (eventualmente allergico-iperergica, come nella forma reumatica). Di fronte a queste due concezioni, diverse non solo nella successione dei tempi ma anche nel vero e proprio meccanismo istopatogenetico, non ci sembra agevole assumere una posizione decisa e definitiva. La seconda appare a nostro avviso risentire di un desiderio di unificare ad ogni costo almeno il *primum movens* di ogni processo endocarditico; e non ci sembra che possano essere accomunati processi così diversi come l'e. acuta ulcerosa e l'e. reumatica, sulla sola base di una primitiva modificazione della reattività del tessuto sottoendoteliale.

Non c'è dubbio che nella prima, specialmente nella varietà detta micotica maligna, il fattore dominante sia rappresentato dall'ulcerazione dell'endotelio, dall'impianto, in corso di una condizione setticemica, di germi virulenti; i quali colonizzano, a volte con le caratteristiche di una coltura pura, su valvole spesso sottili e precedentemente normali, provocando una più o meno marcata necrosi del tessuto valvolare ed un'infiltrazione cellulare, chiaramente reattiva. Completamente diverso appare il quadro istologico dell'e. reumatica, che potrebbe essere assunta a modello del cosiddetto tipo secondario, nel quale cioè la lesione endoteliale consegue, e non solo in senso temporale, alle alterazioni del tessuto connettivo proprio del velo valvolare; la modificata reattività di questo connettivo sarebbe mediata attraverso un processo più o meno lungo di sensibilizzazione allergica dell'organismo.

In sostanza riteniamo sensata e valida la proposta di Kaufmann di distinguere due modalità o « vie di formazione » dei processi endocarditici, una endoteliale, l'altra sottoendoteliale: della prima può essere assunta a modello

l'e. ulcerosa o batterica acuta, della seconda la forma verrucosa, tipica della malattia reumatica. In posizione intermedia fra le due potrebbe collocarsi la forma batterica subacuta o e. lenta, nella quale è probabile si associno le due modalità istopatogenetiche: la sottoendoteliale nella fase preparatoria e nelle lesioni preesistenti, la endoteliale al momento della secondaria localizzazione dei germi.

A proposito dell'e. lenta va inoltre ribadito che si deve ritenere superato il concetto di un meccanismo embolico dell'impianto dei germi, attraverso i vasi neoformati delle lesioni pregresse: non si capirebbe fra l'altro perché i germi dovrebbero raggiungere attraverso i vasi solo le valvole, e non anche il miocardio adiacente, a provocare microascessi.

È molto più semplice ritenere che le lesioni cicatriziali, favorevoli l'impianto dei germi (fra l'altro di regola non particolarmente virulenti), agiscano soprattutto nel senso di aumentare, attraverso il danno valvolare, la possibilità ed entità di vortici irregolari e ripetuti microtraumi.

Che questa ipotesi « meccanica » sia importante e attendibile, almeno nell'e. lenta, lo conferma fra gli altri il dato incontestabile che la forma batterica subacuta si localizza anche nelle valvole sede di vizi congeniti e persino sul contorno di comunicazioni interventricolari tipo Roger, o in un dotto arterioso persistente: è chiaro che in questi casi non può essere invocata una flogosi pregressa, tanto meno l'eventuale presenza di vasi neoformati, ma solo momenti meccanici legati ad alterate condizioni locali di circolo.

Per completezza accenniamo brevemente alle ricerche sperimentali: esse sono state e sono tuttora numerose in questo campo, e i loro risultati confortano alcune delle ipotesi e interpretazioni.

Albertini e Grumbach, usando ceppi di germi selezionati e lavorando su conigli, riuscirono a provocare e, dopo un'unica iniezione endovenosa di coltura, in 130 su 733 animali: la lesione prodotta assomigliava talora al quadro di una forma verrucosa umana, talora a quella poliposa, come essi si esprimono, « a tipo rispettivamente di e. reumatica o di e. lenta ». Entrambe le forme, almeno all'inizio, risultarono di natura batterica e tutte iniziarono con difetto endoteliale. Nel tipo reumatico l'orletto di cocchi, rapidamente incapsulato da un mantello di leucociti e fibrina, veniva circoscritto fino alla completa eliminazione dei germi, mentre la valvola reagiva con processi di organizzazione; nella varietà lenta, invece, i cocchi non venivano incapsulati, l'infezione non era vinta e la reazione con tessuto di granulazione era piuttosto scarsa.

Il risultato finale in definitiva è funzione ed espressione delle capacità di difesa e della reazione dell'organismo contro l'infezione, ma appare dipendere in primo luogo dalla virulenza dei germi.

Fra le ricerche che hanno puntato piuttosto sull'azione favorente del fattore meccanico, possono essere citati i più recenti esperimenti di Highman e Atland, i quali, lavorando su ratti mantenuti per periodi prolungati di tempo a ridotta pressione barometrica, sono arrivati alla conclusione che il cuore sottoposto cronicamente ad iperlavoro presenta una particolare predisposizione al danno valvolare: conclusione confermata dagli stessi AA. in base a ricerche compiute su cani con fistola arterovenosa sperimentale. L'ipertrofia del ventricolo sinistro indotta dallo *shunt* arterovenoso, l'iperlavoro del cuore, l'aumento dell'afflusso sanguigno, presumibilmente associati a modificazioni della pressione intracardiaca, si sono tutti dimostrati fattori favorevoli importanti sull'insorgenza dell'e.; in alcuni casi occorsa persino in forma spontanea, cioè senza previa introduzione endovenosa di germi, probabilmente a seguito di un'accidentale batteriemia intercorrente.

FORME ANATOMOPATOLOGICHE DELLE ENDOCARDITI

Delle diverse classificazioni proposte, volta a volta ispirate a criteri in prevalenza etiologici, o rispettivamente clinici e morfologici, si può dire in sintesi che esse si equi-

valgono nella sostanza anche se differisce il criterio discriminativo. L'unico dato che meriti di essere richiamato è il fatto che mentre gli AA. di lingua inglese tendono a tenere distinta l'e. reumatica includendola nella trattazione generale della malattia reumatica, gli AA. di lingua tedesca la considerano invece, in genere, come modello in senso morfologico della forma verrucosa e in senso etiologico della forma abatterica.

In questa sede ci sembra più coerente seguire un indirizzo basato fondamentalmente sulla morfologia delle lesioni. Premessa la doverosa distinzione topografica in e. parietale ed e. valvolare, di questa, di gran lunga dominante, saranno pertanto trattate successivamente: l'e. sierosa; l'e. verrucosa, con particolare riguardo alla forma reumatica; l'e. ulcerosa o batterica acuta; l'e. poliposa o batterica subacuta, o e. lenta. Saranno poi prese in considerazione: le e. specifiche, tubercolare e luetica; le forme cosiddette speciali, tanto più rare, come la e. verrucosa atipica di Libman-Sacks del lupus eritematoso sistemico (v.) e l'e. terminale o trombotica abatterica; le manifestazioni endocarditiche in corso di carcinoide; la cosiddetta e. fetale o congenita; l'e. reumatoide; ed infine la cosiddetta e. cronica fibrosa e l'e. ricorrente.

Endocardite sierosa

Detta anche semplice, è forma secondo alcuni (Böhmig) molto frequente, secondo altri addirittura priva di autonomia nosografica sufficiente ad autorizzarne la trattazione separata.

Le alterazioni, spesso macroscopicamente non apprezzabili o al massimo limitate ad un lieve aumento dello spessore del velo valvolare (che molti definiscono solo «edema del margine libero»), consistono istologicamente in una modica tumefazione del connettivo lasso sottoendoteliale per una condizione appunto di edema, con insudato povero di albumina e privo di cellule: l'endotelio mostra nulle o scarse modificazioni, mancano sempre germi, stratificazioni trombotiche e manifestazioni di necrosi.

È probabile che questa varietà di e., che abbiamo incluso nella trattazione solo in rispetto di un certo schematismo tradizionale, non rappresenti ancora un vero e proprio processo infiammatorio dell'endocardio, ma esprima solo la prima reazione di esso di fronte a stimoli, tossici o batterici, o anche a semplici modificazioni metaboliche e del contenuto proteico del sangue. Come tale è possibile che l'imbibizione plasmatica che ne costituisce l'unica espressione istologica, accompagnata o non da una lieve attivazione delle cellule mesenchimali, sia suscettibile di completa regressione con *restitutio ad integrum*, di fronte al cessare dell'azione lesiva; oppure rappresenti una prima manifestazione reattiva che prepara il terreno al successivo evolversi del processo infiammatorio, attraverso tutta una gamma di lesioni ingravescenti, fino alla necrosi del tessuto valvolare.

Secondo alcuni AA. essa potrebbe spiegare in esito le forme più lievi della affezione mitralica, quelle che non arrivano a dare alcuna sintomatologia clinica e costituiscono solo reperto accidentale di autopsia.

Per quanto riguarda il cosiddetto «edema del margine libero dei veli valvolari», abitualmente mitralici, siamo personalmente portati a ritenerlo piuttosto un disturbo di circolo terminale, magari associato o sostenuto dalle inevitabili modificazioni chimicofisiche del plasma che intervengono nella fase agonica.

Endocardite verrucosa

Morfologicamente è caratterizzata dalla presenza sui veli valvolari di granuli fini, traslucidi, tradizionalmente (anche

se non altrettanto propriamente) denominati verruche, disposti in genere in serie lineari, a volte stratificati o sovrapposti; il loro colore è bianco con tonalità grigiasta o grigio-rosea, l'aspetto è piuttosto asciutto, le dimensioni abbastanza regolari e uniformi, non superiori ad una capocchia di spillo, di diametro compreso fra 1 e 3 mm (fig. 1).

Le verruche, che divengono più opache man mano che invecchiano, sono piuttosto sessili che peduncolate rispetto alla base d'impianto, cui aderiscono più o meno tenacemente a seconda della loro età: le più recenti risultano abbastanza facilmente staccabili, lo diventano sempre meno con l'avanzare del processo, fino a restare piuttosto saldamente adese nelle forme stabilizzate.

Nell'e. reumatica, che ne rappresenta il prototipo (fino al punto che Anderson considera sinonimi i due termini

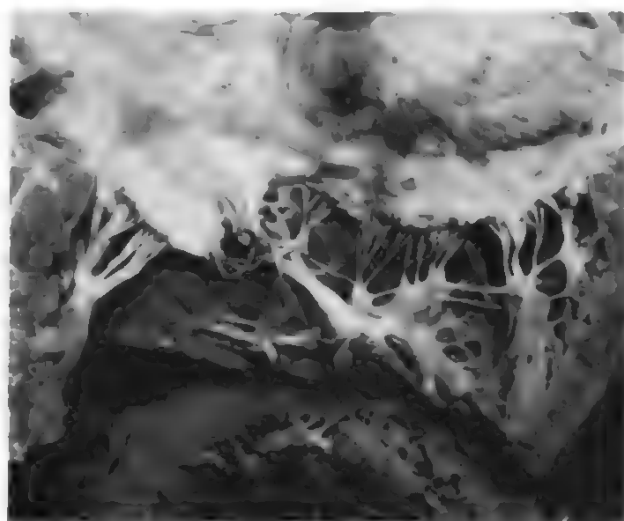
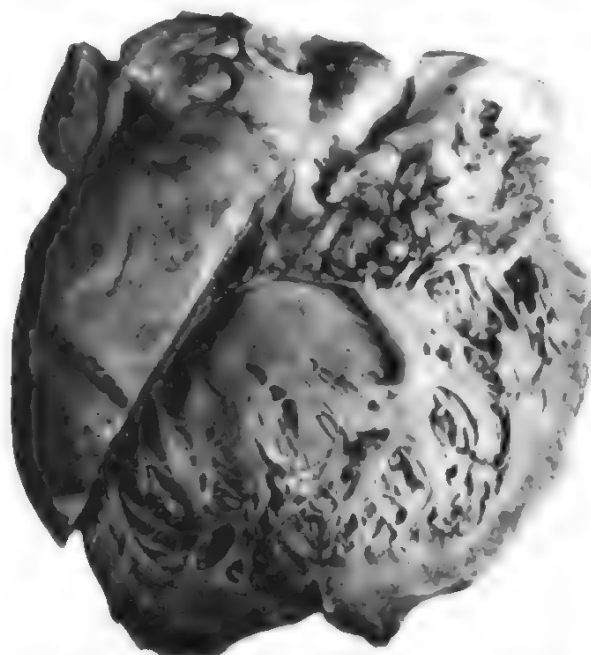


Fig. 1. Due esempi di e. verrucosa della valvola mitrale. (In alto: Ist. Anat. Patol. Univ., Roma; in basso: Ist. Anat. Patol. Univ., Firenze).

parlando di « e. reumatica o e. verrucosa ») ■ che è forma di regola protratta, si dà per caratteristica la mancanza o rarità dei fenomeni embolici, proprio per il carattere di tenace adesività delle formazioni verrucose.

La distribuzione e localizzazione delle verruche è piuttosto costante; prevalgono nettamente sulle valvole della sezione sinistra del cuore, più sulla mitrale che sulle semilunari: si dispongono lungo una linea situata sulla faccia atriale della valvola mitrale e sulla faccia ventricolare delle semilunari, corrispondente non al margine libero ma al cosiddetto margine di chiusura dell'ostio valvolare, che si trova poco più di 1 mm all'indietro. Si considera detta localizzazione un'ulteriore conferma della ricordata teoria meccanica, dal momento che essa coincide con la zona di massimo attrito tra i veli valvolari: nei movimenti di chiusura e apertura degli osti, microtraumi ripetuti favorirebbero, attraverso minime lesioni endoteliali, gli interscambi con la corrente sanguigna ■ l'eventuale penetrazione dei cosiddetti veleni solubili, o comunque della *noxa* responsabile del processo infiammatorio. Nelle sezioni destre del cuore è praticamente solo la valvola tricuspidale ad essere colpita dalla e. verrucosa, la quale di solito si riduce a suo livello ad espressioni anatomiche minime o molto limitate: è questo probabilmente il motivo per il quale i suoi esiti vengono spesso misconosciuti e l'incidenza della localizzazione tricuspideale finisce per risultare statisticamente ■ clinicamente inferiore alla realtà anatomica. Del tutto eccezionale invece deve considerarsi la localizzazione sulle sigmoidi dell'ostio polmonare, se mai sempre, o quasi sempre, condizionata da anormali condizioni fisiopatologiche (vizi congeniti, com'è noto di regola prevalenti nel cuore destro).

Rispetto alla frequenza, risultano colpite nell'ordine dall'e. verrucosa: mitrale, aorta e tricuspidale, sia isolatamente che riunite in gruppo; è facile rilevare che, a conferma di come questa e. verrucosa s'identifichi praticamente con la reumatica, l'incidenza delle localizzazioni corrisponde esattamente a quella dei vizi valvolari, isolati o combinati, che ne rappresentano l'esito abituale. Le descrizioni delle lesioni istologiche riportate dai diversi AA. sono anch'esse praticamente sovrapponibili e valgono sia per l'e. verrucosa che per la reumatica: solo coloro che ritengono di mantenere separate queste due forme di e. valorizzano piuttosto alcuni dati che altri, nell'intento di dimostrare che nella reumatica sussistano alcune peculiarità sufficienti a mantenerla distinta dalla forma verrucosa.

È tuttavia indiscutibile che la maggioranza dei casi ripete l'etiologia reumatica.

Istologicamente le verruche sono costituite da aree circoscritte di degenerazione fibrinoide del connettivo sottoendoteliale; nella loro tendenza a superficializzarsi le verruche determinano una graduale desquamazione dell'endotelio: il materiale fibrinoide protrude attraverso la piccola soluzione di continuo così creata nell'endotelio e venendo a contatto col sangue circolante si ricopre di una deposizione di piastrine ■ fibrina, con l'abituale meccanismo della formazione del trombo. In definitiva, pertanto, le verruche vengono ad essere costituite in parte di tessuto valvolare stromale alterato, in parte di materiale trombotico risultante di fibrina ■ piastrine.

Successivamente si forma nella valvola un vero tessuto di granulazione che, seguendo la sua normale evoluzione in connettivo fibroso, sostituisce progressivamente aree di necrosi e trombi, finendo col trasformare tutta la zona colpita in tessuto cicatriziale. Tenendo presente la distribuzione delle lesioni è facile rendersi conto dell'entità dei danni possibili, dell'inevitabile deformazione dei veli, e quindi degli osti, valvolari: con il conseguente altrettanto inevitabile instaurarsi di un vizio di cuore.

Anche gli AA. che mantengono le forme distinte nella trattazione sono d'accordo sul fatto che si tratti di lesioni istologiche fondamentalmente analoghe, più accentuate

nella reumatica, nella quale le lesioni stesse sono localizzate nelle parti profonde della valvola fino all'*anulus* fibroso e molto spesso si associano a manifestazioni di e. parietale con la caratteristica placca o corpo di MacCallum (v. anche sotto). Tutti d'altra parte sono d'accordo sul dato che a livello dell'endocardio valvolare l'infezione reumatica non raggiunge mai l'espressione istologica, considerata specifica, del nodulo di Aschoff: ed è forse questa una conferma indiretta dell'identità pratica dell'e. verrucosa e reumatica, quasi che le verruche esprimano un modo di reagire uniforme dell'endocardio a un certo tipo ed entità di stimolo, indipendentemente da una specifica etiologia. Non si dimentichi che la stessa etiologia dell'infezione reumatica è ancora lontana dall'essere individuata (v. REUMATICA MALATTIA); si può solo dire che c'è un sostanziale accordo sul fatto che la malattia sia il risultato d'una infezione, localizzata in un'altra parte dell'organismo, da streptococchi β -emolitici di gruppo A (Lancefield).

Endocardite ulcerosa o batterica acuta

Ne sono sinonimi: e. settica, e. maligna, e. micotica, e. batterica necrotizzante, e. distruttrice acuta.

È la forma che presenta il decorso più rapido e grave, quasi inevitabilmente fatale prima dell'era chemioantibiotica; si accompagna di regola a una malattia setticemica o setticopiemica; si contrappone per definizione alle varietà precedentemente descritte di e. abatteriche, proprio per la chiara e diretta etiologia microbica, la quale si esprime nel ricco contenuto di germi che si rinvenivano a livello delle lesioni, spesso quasi in coltura pura.

Completano il quadro i sempre gravi processi distruttivi ulcerosi dei veli valvolari, l'esigua ■ mancante formazione di trombi, la scarsità fino all'assenza dei processi reattivi ed organizzativi.

Kaufmann segnala una forma che chiama « micotica maligna » (ove il termine micotica è usato evidentemente in senso generale ■ non per definire la forma da funghi, che la diffusa terapia antibiotica ha reso non del tutto eccezionale) e considera la varietà più pura, nella quale l'unica modificazione morfologica consiste in un colore sporco dei veli valvolari, dovuto alla presenza di un sottile deposito giallo, untuoso.

Comunque resta sempre condizione essenziale una particolare virulenza dei germi, non disgiunta da una deficienza delle reazioni generali di difesa dell'organismo e della reattività locale del tessuto. In un certo senso è la varietà che si potrebbe definire anergica dell'e. e infatti insorge in prevalenza su valvole indenni, mentre valvole con precedenti lesioni, quindi modificate nella loro reattività, sono suscettibili all'impianto di germi relativamente meno virulenti e quindi all'e. subacuta.

Germi in causa, responsabili della batteriemia generalizzata erano, prima dell'era antibiotica, in genere i piogeni o piogeni facoltativi: soprattutto strepto- e stafilococchi, ma anche colibacilli, pneumococchi, meningococchi, e persino gonococchi (ne sono riportati nella letteratura casi ad andamento tumultuoso, ad esito letale a meno di 20 giorni dal coito infettante). Attualmente la diffusione dell'uso degli antibiotici ha notevolmente modificato la gamma degli agenti etiologici, la cui incidenza si è spostata decisamente verso il campo dei germi antibiotico-resistenti, fra i quali lo stafilococco è venuto assumendo importanza preminente, fino ad essere responsabile, secondo alcune statistiche, di quasi il 40% dei casi. In aumento, in senso relativo, risultano anche le e. da batteri gramnegativi e persino quelle da funghi antibioticoresistenti (in conseguenza di terapie cortisoniche prolungate e di

terapie con immunosoppressori): donde richiamiamo l'opportunità di riservare solo a queste la qualifica di micotiche, ad evitare possibili confusioni.

Nei casi (oggi sempre più numerosi) nei quali l'e. batterica acuta consente una certa sopravvivenza, si manifestano naturalmente ulteriori lesioni: queste vanno dalle estese distruzioni valvolari fino a perforazioni a stampo, con il conseguente instaurarsi d'insufficienze valvolari acute, a volte clinicamente apprezzabili sotto forma di modificazioni del reperto ascoltorio e in particolare di rumori a carattere musicale. Si associano deposizioni trombotiche più o meno estese, che possono assumere aspetto poliposo (fig. 2), con tendenza a coinvolgere le superfici valvolari, le corde tendinee e l'endocardio parietale contiguo e persino l'intima dell'aorta al di sopra delle semilunari e gli orifici d'origine delle coronarie.

È chiaro che man mano che il decorso si protrae si passa insensibilmente verso quadri che almeno morfologicamente ripetono l'aspetto della varietà subacuta, la quale peraltro resta l'e. poliposa tradizionale: questa evoluzione, ripetiamo, si verifica sempre più spesso in virtù delle moderne terapie. Naturalmente le vegetazioni molli e friabili, infiltrate da germi e leucociti, vanno facilmente incontro a distacco e immissione in circolo, con formazione di emboli settici: se l'embolo è costituito esclusivamente da germi, produce nel tessuto od organo in cui s'arresta una localizzazione ascessuale metastatica, apostematosa (classica la «nefrite apostematosa»); se invece è costituito da materiale trombotico, la tromboembolia provoca anche un difetto circolatorio, con il quadro dell'infarto settico o purulento (reni, milza, fegato, cervello e naturalmente polmoni, quando sono colpite le valvole del cuore destro).

Il tessuto valvolare al disotto dei trombi è ampiamente necrotico, spesso in sfacelo purulento: nei casi di e. batterica acuta si realizzano «i gradi più spiccati di distruzione valvolare» (Saphir): si possono verificare falsi aneurismi valvolari acuti con estroflessioni e inversioni dei veli (in direzione del ventricolo per le semilunari; in di-

rezione dell'atrio per le cuspidi venose sottoposte alla pressione sistolica). Detti aneurismi sono considerati in maggioranza aneurismi spuri, cosiddetti trombotici, cioè a parete costituita dal trombo e non dal tessuto valvolare assottigliato e alterato: gli aneurismi veri sono molto più rari e se mai si vedono nelle forme prolungate nel decorso dalla terapia o nell'e. lenta.

Le ulcerazioni possono interessare i margini della valvola, cui conferiscono aspetto dentellato; possono raggiungere l'inserzione, spaccando in due il velo colpito: l'estensione all'endocardio parietale ha coinvolto in alcuni casi anche il miocardio fino a realizzare aneurismi acuti della *pars membranacea septi* o addirittura perforazioni settali con comunicazione interventricolare (morbo di Roger acquisito).

Istologicamente le vegetazioni trombotiche risultano costituite da elementi del sangue, da accumuli batterici che all'ematosilina-eosina appaiono come intense macchie blu scure, in parte anche da materiale necrotico di provenienza valvolare, nel quale è possibile a volte, con le colorazioni elettive, mettere in evidenza frammenti di lamelle elastiche; il tessuto valvolare residuo è edematoso, diffusamente infiltrato di polinucleati neutrofili, in prevalenza provenienti dal sangue circolante, ma in parte, specie quelli situati più profondamente all'esterno della limitante elastica, anche dai vasi endocardici dell'inserzione valvolare. Nei casi fortunati, un tempo quasi sconosciuti, può verificarsi la progressiva sostituzione delle necrosi e dei trombi da parte di un tessuto di granulazione, che ripara come può i danni, esitando in cicatrice, con l'inevitabile vizio valvolare che ne consegue: evenienza oggi molto più frequente che in passato.

Sono riportati nella letteratura casi di e. meningococcica, alcuni anche disgiunti da localizzazione meningea; casi da salmonelle e persino qualcuno da *Corynebacterium diphtheriae*. Di rara osservazione prima, ora più frequente, la forma stafilococcica, che predilige le semilunari aortiche e può assumere un aspetto anatomico peculiare, definito e. pustolosa.

Non frequente ma particolare la forma da brucella,

Fig. 2. Due esempi di e. ulceropoliposa della valvola aortica. (Ist. Anat. Patol. Univ., Firenze).



ENDOCARDITI

che può esser sostenuta da tutte e tre le varietà (*Brucella melitensis*, *suis*, *abortus*) e tende, come le altre lesioni viscerali da micrococco, ad assumere struttura granulomatosa. Infine il germe più spesso responsabile dell'e. batterica acuta, lo streptococco emolitico, predilige nell'ordine mitrale, aorta, tricuspide, e produce lesioni che corrispondono alla morfologia classica descritta.

Endocardite poliposa o batterica subacuta

Detta anche e. lenta (malattia di Osler-Libman), è forma a decorso lento e prolungato (valutabile a mesi, contro le 5-6 settimane di quello della e. batterica acuta), di tipo settico, che insorge tipicamente in soggetti con segni clinici più o meno evidenti di una e. pregressa esitata in vizio valvolare, oppure portatori di un qualche difetto o vizio cardiaco congenito.

Il quadro anatomico, sostanzialmente simile nei riguardi delle lesioni elementari a quello della e. acuta ulcerosa, se ne differenzia per la particolare accentuazione di quelle manifestazioni che presuppongono e sono in certo senso condizionate dal decorso protratto ■ dal loro impiantarsi su veli valvolari precedentemente danneggiati.

Nella maggioranza dei casi agente etiologico è lo streptococco di gruppo B, detto *viridans* per la sua caratteristica di produrre emolisi incompleta su piastra di agar-sangue e quindi un alone verdastro per formazione di metemoglobina.

Germe non piogeno e a bassa virulenza, richiede per attecchire un danno precedente dei veli valvolari, che può essere rappresentato da esiti di e. pregresse ma anche da malformazioni: in particolare bivalvolazione aortica, congenita o acquisita, pervietà del dotto arterioso, coartazione aortica, fistole arterovenose.

Altri germi in causa, in casi sporadici, sono enterococco, gonococco, *Haemophilus*; in un numero non trascurabile di casi le emocolture ripetute restano costantemente negative.

La malattia è stata riprodotta ed è riproducibile sperimentalmente associando a lesioni (traumatiche o da ipossia) indotte sulle valvole, l'introduzione endovena di colture di *Str. viridans*.

La valvola più colpita in ordine di frequenza è indubbiamente la mitrale (fino al 40% in alcune statistiche): il che conferma l'azione favorente della localizzazione reumatica pregressa, la quale preferisce appunto la valvola bicuspidale. Segue l'ostio aortico, quindi a grande distanza gli osti valvolari del cuore destro, da soli o contemporaneamente alla mitrale. Particolare predisposizione sembra legata all'aorta bicuspidale o bivalvolazione aortica (v. AORTA), sia nella sua varietà congenita (nella quale non è dimostrabile il *ridge* o cresta divisoria) che in quella acquisita (nella quale invece una delle due semilunari conserva residui di commissura).

Dal punto di vista strettamente anatomico le lesioni risultano, come già accennato, ■ carattere più proliferativo che distruttivo, anche se si può arrivare a notevoli deformazioni valvolari, con strappi e rotture dei lembi; più frequenti piccole ulcerazioni che realizzano un caratteristico aspetto tarlato dei veli valvolari. Le vegetazioni trombotiche assumono forma di masse polipoidi, spesso voluminose, di colorito giallo, rosa, o verdastro, molto più friabili delle verruche del reumatismo, ma relativamente più consistenti di quelle della e. batterica acuta; verso l'inserzione dei veli valvolari è più facile apprezzare gli ispessimenti fibrosi, fino ad eventuali calcificazioni, che testimoniano il pregresso danno valvolare necessario all'impianto dei germi. L'aspetto più caratteristico è dato dalla manifesta tendenza delle vegetazioni

ad estendersi dai veli valvolari verso l'endocardio parietale: dalla mitrale sia verso l'atrio che sulle corde tendinee; dalle semilunari aortiche sull'endocardio murale del ventricolo sinistro, specie sul versante sinistro del setto interventricolare, magari a livello di precedenti pseudovalvole (o tasche, diastoliche o sistoliche).

Istologicamente le vegetazioni risultano di fibrina, piastrine e leucociti polimorfonucleati, con aree di necrosi che si continuano in quelle delle porzioni superficiali della valvola: il reperto di germi non è costante, forse più frequente il reperto di minuscoli depositi di sali di calcio, con eventuali cellule giganti da corpo estraneo (Saphir).

Nei tessuti valvolari sono di riscontro non raro istiociti ovali a nucleo vescicoloso, spesso disposti a palizzata, con asse longitudinale perpendicolare al margine libero dei veli; o infiltrati più circoscritti di linfociti e cellule endoteliali, con qualche fibroblasto e scarsi polinucleati neutrofili.

A parte le aree di fibrosi con eventuali focolai ialini, in rapporto alle lesioni più antiche, è quasi costante rinvenire aree di degenerazione fibrinoide, mentre dalla base della valvola avanza verso il margine libero un tessuto di granulazione con vasi sanguigni neoformati.

Anche nei casi nei quali l'osservazione istologica non dimostra con chiarezza la presenza di germi, prelievi colturali dalle vegetazioni valvolari o anche emocolture *post mortem* danno sviluppo di *Str. viridans* in percentuali che in alcune statistiche raggiungono l'80%.

Secondo Saphir, al quale è ispirata la esposta descrizione istologica, il quadro conferma che l'e. lenta deve essere considerata entità anatomoclinica a sé stante, non una semplice e. batterica a decorso prolungato ■ tanto meno una semplice forma acuta impiantata su una pregressa lesione valvolare. L'interpretazione più attendibile sarebbe quella allergica, che accomuna l'origine dell'e. reumatica e della lenta: nel senso che la prima corrisponderebbe ad una flogosi iperergica da primitiva infezione streptococcica; un'ulteriore infezione, abitualmente da *Str. viridans*, «trasformerebbe la reazione iperergica in una reazione di tipo immunitario», con esito finale in e. lenta.

Un altro elemento peculiare è riportato da Boyd a proposito delle concomitanti modificazioni del miocardio, rappresentate dai cosiddetti corpi di Bracht-Wächter (che in studi seriali sarebbero stati riscontrati in percentuali molto elevate). Si tratta praticamente di una sorta di microascessi, minuscole aree di necrosi, con essudato sieroso e polimorfonucleati, che fra l'altro sono riproducibili sperimentalmente negli animali con iniezioni di colture di streptococchi.

Fra le lesioni associate di più frequente riscontro in corso di e. lenta, vanno ricordate anzitutto quelle di natura embolica, ampiamente giustificate dall'abbondanza e friabilità delle vegetazioni: la loro peculiarità è di non risultare suppurative e, per le alterazioni minute, di non essere sempre a esclusivo meccanismo embolico; sono dovute spesso a necrosi tossiche delle pareti vasali, anche se continuano ad essere qualificate emboliche (come la glomerulonefrite focale descritta da Löhlein, col caratteristico rene «a punture di pulce»). La milza, abitualmente di volume aumentato, è colpita spesso da infarti, così come il rene, nei casi in cui il meccanismo è autenticamente embolico; ma naturalmente tutti gli organi sono esposti al rischio di lesioni infartuali, non esclusi cervello e midollo spinale (meningomieliti); non del tutto eccezionale l'evenienza di aneurismi micotici (v. sopra) di vasi arteriosi, non solo per arresto di un embolo nel lume, ma anche attraverso la via dei *vasa vasorum*, con danno parietale e successiva trombosi.

Ricordiamo infine, in omaggio alla tradizione, i «no-

duli di Osler » o falsi patercelli: localizzati distalmente sulla punta delle dita e sulla palma o pianta rispettivamente delle mani o dei piedi, appaiono come rilievi rossastri, rotondeggianti, di dimensioni fino a un pisello, infiltrati ma non suppuranti, con tendenza a riassorbirsi nel corso di una settimana; sono considerati da alcuni embolismi, da altri manifestazioni di vasculite tossica o allergica. Molto simili nell'aspetto e nel significato le maculo-papule, spesso emorragiche, segnalate da Janeway.

Alle lesioni descritte, che in un certo senso possono considerarsi specifiche di questo tipo particolare di e., si associano naturalmente, con la qualifica di alterazioni generali, tutte quelle che esprimono la condizione setticemica, oltre alle eventuali manifestazioni d'insufficienza cardiaca: in una parola i processi degenerativi dei diversi parenchimi, più o meno commisti o modificati dai segni dello scompenso cardiaco congestizio. Per le modificazioni indotte dal trattamento antibiotico sul quadro anatomico-clinico, prognosi, decorso, v. sotto.

Endocardite tubercolare

Premesso che la natura tubercolare deve essere accettata solo in casi nei quali si reperta il *Mycobacterium* nelle lesioni o, meglio ancora, se ne documenta la presenza con metodi colturali, gli aspetti morfologici includono: disseminazioni miliariformi, in corso di tbc miliari particolarmente diffuse; una varietà poliposa con vegetazioni voluminose, risultanti da apposizioni trombotiche in precoce evoluzione caseosa; infine forme di e. parietale, da propagazione di tubercoli dal miocardio all'endocardio che lo riveste.

Si ricordi, per incidenza, che non va confusa con la miocardite tubercolare (che spesso è piuttosto una tbc del miocardio) la varietà granulomatosa della miocardite isolata di Fiedler, la quale peraltro ha proprio la caratteristica di non coinvolgere l'endocardio parietale.

Endocardite luetica (o valvulite aortica)

Il termine non è univocamente accettato, in quanto in realtà le lesioni valvolari aortiche della lue consistono essenzialmente in una propagazione alle strutture delle valvole della mesoaortite granulomatosa luetica. Il tessuto di granulazione specifico tende a divaricare le commissure e raggiungere le cuspidi fino a determinare ispessimento, eversione o accartocciamento del margine libero, non sempre associato a fenomeni di retrazione. Ne risulta un caratteristico aspetto macroscopico, con semilunari distanziate e imbocco delle coronarie spesso stenosato, ma soprattutto apparentemente dislocato al di sopra del margine libero delle semilunari. Il quadro è completato dall'atonìa dell'anello valvolare, per sostituzione fibrosa del tessuto elastico da parte di tessuto di granulazione, con conseguente insufficienza schietta delle valvole e inevitabile ipertrofia delle pareti, ma soprattutto dilatazione, spesso cospicua, della cavità del ventricolo sinistro.

La questione se le lesioni valvolari luetiche debbano essere considerate conseguenza diretta della localizzazione granulomatosa o semplice effetto delle alterazioni della parete arteriosa, è stata risolta in senso favorevole alla prima ipotesi dal reperto, documentato in un certo numero di casi, di spirochete nel tessuto valvolare.

Forme di endocardite cosiddette speciali

Sono l'e. verrucosa atipica e l'e. minima o terminale.

Endocardite verrucosa atipica

Conosciuta meglio sotto gli eponimi di Libman-Sacks, fa parte integrante, almeno nella metà dei casi, del quadro

complesso del lupus eritematoso sistemico (v.), noto anche come eritematode maligno o dermatoviscerite maligna: si può aggiungere anzi che l'e. atipica è presente anche in quei casi nei quali la sindrome clinica è incompleta, per l'assenza di manifestazioni cutanee (cosiddetto *lupus sine lupo*). Il che conferma in certo senso la relativa specificità della localizzazione endocarditica che appare dissociata e indipendente dalle lesioni cutanee, ma elemento frequente, se non addirittura costante, del quadro complesso delle lesioni viscerali.

In ogni modo l'e. verrucosa atipica è forma a sé stante anche sul piano morfologico, non assimilabile né all'e. verrucosa comune, né alla batterica subacuta. Da queste la differenziano in particolare le dimensioni e la localizzazione delle formazioni verrucose: infatti nell'e. atipica le verruche sono più voluminose delle reumatiche, hanno in genere forma più schiacciata; si distribuiscono su entrambe le facce dei veli valvolari, sia venosi che arteriosi, sì che si rinvencono nei seni di Valsalva ma anche, a volte, nella tasca al di sotto della cuspidi posteriore della mitrale; sono quasi sempre più o meno estese all'endocardio parietale, sia atriale che ventricolare, soprattutto sulle corde tendinee e fin sui muscoli papillari. Non contengono mai germi e si distinguono anche topograficamente in quanto possono predominare addirittura sulle valvole delle sezioni destre, preferendo ad es. le semilunari della polmonare a quelle aortiche.

Nei riguardi del quadro istologico non esiste uniformità di vedute, almeno per certi dettagli: comunque si va da lesioni nelle quali tutto si riduce ad aree nodulari di degenerazione fibrinoide, che fanno sporgenza sulla superficie valvolare, conservando integro o quasi il rivestimento endoteliale, a forme più complete, nelle quali lo stroma valvolare è sede di edema, degenerazione fibrinoide più o meno estesa, infiltrazione cellulare flogistica limitata, in prevalenza linfoplasmacellulare, con pochi macrofagi e un certo numero di leucociti.

I segni di flogosi sono più spiccati verso l'inserzione delle valvole; le verruche risultano di un reticolo ialino in parte fibrinoide, le cui maglie sono occupate da piastrine conglomerate, e che presumibilmente rappresenta i residui del tessuto valvolare degenerato.

Solo negli stadi tardivi compare una certa proliferazione fibroblastica, ma resta sempre molto limitata la tendenza a formare tessuto di granulazione. D'altra parte il decorso e la prognosi della malattia fondamentale, di cui l'e. costituisce un semplice epifenomeno, impediscono di solito che la lesione valvolare abbia il tempo di evolvere in tessuto cicatriziale, con esito in danno valvolare permanente.

Anche le alterazioni dell'e. verrucosa atipica ripeterebbero un'istopatogenesi autoimmune.

Endocardite minima o terminale

L'e. minima o terminale (*sin.*: e. marantica, trombotica abatterica, endocardiosi verrucosa degenerativa di Allen e Sirota) si incontra abbastanza spesso al tavolo anatomico come episodio terminale di svariate malattie, in genere gravemente cachettizzanti: in prevalenza in casi di neoplasie maligne ma anche nel corso della tbc cronica, talora nell'uremia. Morfologicamente è di tipo verrucoso, con verruche un po' più voluminose di quelle classiche dell'e. reumatica, situate sulla linea di chiusura dei veli valvolari e con una certa tendenza a raccogliersi in piccoli accumuli, più spesso nella zona delle commissure. La valvola più colpita è la mitrale, ma si ritrovano anche sulle semilunari aortiche: l'endocardio parietale non viene interessato e di regola mancano ulcere, non si producono perforazioni.

Istologicamente si rileva rigonfiamento edematoso dello stroma della valvola, con eventuali segni di degenerazione fi-

brinoide del collagene; sempre scarsa l'infiltrazione cellulare flogistica, in genere linfoplasmacellulare; le verruche risultano di aggregati piastrinici, in continuità con materiale ialino degenerato nel contesto del velo valvolare; l'endotelio, secondo alcuni, può essere rigonfio e non necessariamente eroso, secondo altri è sempre interrotto e i residui sono inglobati nella verruca.

Naturalmente resta ancora del tutto oscura l'etiologia vera di questa forma di e.; è molto verosimile che anche in questo caso la lesione primaria sia a carico del connettivo collagene dello stroma valvolare e secondo noi non si può escludere *a priori* un meccanismo in qualche modo legato all'immunopatologia, eventualmente anche in senso autoimmunitario.

Endocardite da carcinoide

È legata alla presenza nell'organismo di un tumore carcinoide dell'intestino tenue, con metastasi epatiche (od ovariche). Riteniamo di riportarla in questo capitolo anche per la validissima ragione che essa ci sembra idonea a dirimere, in maniera convincente, le due controverse questioni accennate all'inizio a proposito dell'istopatogenesi. Le lesioni valvolari da carcinoide, che consistono sostanzialmente in un vizio valvolare non grave con prevalente stenosi, limitato agli osti del cuore destro, ci pare infatti possano risolvere sia la discussione sulla natura flogistica o meno, in senso stretto, delle e., sia la controversia sul peculiare meccanismo istopatogenetico della flogosi in un tessuto privo, o quanto meno povero, di vasi sanguigni. Le alterazioni, che naturalmente furono considerate una casuale coincidenza nelle prime osservazioni, dopo gli studi sulla serotonina sono ora attribuite senza alcun ragionevole dubbio all'azione sclerosante indotta da questa particolare amina (la 5-idrossitriptamina, secreta dalle cellule enterocromaffini e quindi in quantità patologica dalle cellule del carcinoide) sulle valvole delle sezioni destre del cuore. V. anche: CARCINOIDE.

Poiché la serotonina è inattivata dal parenchima epatico e da quello polmonare, sono necessarie le metastasi epatiche (o quelle ovariche o altre che superino comunque la barriera protettiva del fegato, immettendo la serotonina direttamente nella cava inferiore) per determinare il danno; d'altro canto sono colpite solo le valvole del cuore destro, a meno di una comunicazione interatriale che consenta il superamento appunto del filtro polmonare. Evidentemente la serotonina, presente nel sangue ad una determinata concentrazione, provoca fra gli altri anche un effetto sclerosante sui tessuti delle valvole, che si manifesta con aumento della sostanza fondamentale, sia nelle cuspidi venose che in quelle arteriose, ed evolve in ispessimento fibroso con eventuale stenosi, in genere lieve, della tricuspide e della polmonare.

I fatti ci sembra dimostrino: 1) che la *noxa* in grado d'indurre una flogosi dell'endocardio, capace di sostenere un vizio valvolare con i suoi esiti, può anche non essere necessariamente batterica ma semplicemente chimica, come in questo caso; 2) che la flogosi va intesa nel senso generico dell'infiammazione-reazione, come in patologia generale; 3) che infine, indipendentemente dalla presenza e quantità di vasi nello stroma delle valvole, un agente contenuto in una determinata concentrazione nel sangue è in grado d'indurre effetti dannosi evidenti e sostanziali, anche solo attraverso un diretto meccanismo d'interscambio tra sponda e contenuto circolante.

Endocardite fetale o congenita

Costituisce una questione controversa, tuttora non risolta.

Indubbiamente esistono nella letteratura casi nei quali la presenza di deformazioni e ispessimenti cicatriziali sulle

valvole fa ritenere attendibile un meccanismo infiammatorio intrauterino. È per questo che nello schema dei vizi congeniti di cuore si distinguono tradizionalmente: a) malformazioni dipendenti da azione lesiva sull'embrione o sul feto, fra cui «la cosiddetta e. fetale da infezioni materne» note o ignote; b) malformazioni dovute ad arresto o errore primitivo di sviluppo, globale o parziale.

Ma poi il primo gruppo è di regola considerato del tutto trascurabile, sì che la trattazione dei vizi congeniti di cuore si riduce praticamente a quelli a meccanismo malformativo.

Anche nel caso della «fibroelastosi endocardica u endomiocardica congenita», processo sostanzialmente interessante l'endocardio parietale del ventricolo sinistro (pur se talvolta può mostrare qualche segno di estensione alle cuspidi valvolari), l'istopatogenesi è ritenuta dai più u meccanismo ipossico: indotta cioè da una condizione di insufficiente ossigenazione dell'endocardio (per es. per chiusura precoce del forame interatriale od origine anomala della coronaria sinistra dall'a. polmonare), mentre praticamente abbandonata risulta la patogenesi endocarditica.

Endocardite reumatoide

Premesso che la autentica cardiopatia reumatoide a giudizio di tutti è piuttosto rara, la localizzazione endocardica è stata descritta sulle valvole aortiche, sull'endocardio parietale adiacente, più spesso con interessamento del miocardio del setto interventricolare, sulle zone d'inserzione della valvola mitrale. La valvulite può rendersi causa di deformazioni valvolari con fibrosi, ialinosi e talvolta calcificazioni. Macroscopicamente il quadro è aspecifico e solo istologicamente, in casi fortunati, si reperano granulomi reumatoidi, costituiti come di norma da un'area centrale di necrosi, circondata da un'assisa di cellule allungate disposte a palizzata, con pochi linfociti e qualche plasmacellula. Unico criterio macroscopico, non diagnostico ma di sospetto, è rappresentato dalla tendenza dei fenomeni di fibrosi a diffondersi dalla base d'inserzione della mitrale verso il miocardio contiguo.

Endocardite cronica fibrosa o fibroplastica ed endocardite ricorrente

L'e. cronica fibrosa o fibroplastica rappresenta di regola l'esito in guarigione cicatriziale di un processo flogistico acuto, il quale nell'assoluta maggioranza dei casi è stato di natura reumatica. È vero altresì che attualmente la terapia antibiotica, consentendo la guarigione anche di e. batteriche, ha moltiplicato i casi di danni valvolari cicatriziali a diversa etiopatogenesi.

Gli esiti cicatriziali nelle valvole determinano retrazioni, raggrinzamenti, ispessimenti, in una parola tutte quelle alterazioni e deformazioni che sono alla base dei vizi valvolari, composti (stenosi e insufficienza sullo stesso ostio) o combinati (quando più valvole sono interessate). Molto meno importanti di regola risultano le lesioni a carico dell'endocardio parietale: qui l'endocardite parietale fibrosa si riduce a ispessimenti biancastri, callosi, a cicatrici superficiali che ben di rado tendono ad approfondirsi nel miocardio sottostante.

Saphir dice che ogni tipo di e. acuta può guarire, originando, cogli inevitabili processi di granulazione e cicatrizzazione, corrispondenti vizi valvolari; ma poi aggiunge subito essere opinione corrente che «tutti i vizi valvolari cronici siano la conseguenza di una pregressa endocardite reumatica». Ricorda come mezzi d'identificazione *a posteriori* le «stimate reumatiche»: sinechie pericardiche, ispessimenti rugosi dell'endocardio parietale dell'atrio sinistro (corrispondenti al corpo o placca

di Mac Callum), fusione e ispessimento di corde tendinee; e istologicamente fenomeni di vascolarizzazione dei lembi, proliferazione del connettivo sottoendocardico, cellule mononucleari a palizzata, perpendicolari al margine libero.

Kaufmann insiste sul dato istopatogenetico che nell'e. fibroplastica non si tratta mai di organizzazione di trombi da parte del tessuto sottoendoteliale, ma solo e sempre dell'evoluzione fibrosa cicatriziale di un processo flogistico che interessa la valvola a tutto spessore e tutta altezza.

Non eccezionalmente si può osservare il riaccendersi di un nuovo episodio infiammatorio che determina l'efflorescenza di verruche recenti su valvole ispessite per alterazioni endocarditiche croniche: questa forma, la quale corrisponde in clinica a quei casi di persistente infezione reumatica in soggetti che non arrivano mai a raggiungere soddisfacenti condizioni di compenso del loro cuore, è a nostro avviso la sola che possa essere riconosciuta come varietà autonoma e denominata e. ricorrente.

Essa anzi, rappresentando talora una fase evolutiva intermedia dalla e. acuta verrucosa alla cronica fibroplastica, mentre giustifica con le sue *poussées* ripetute la crescente entità del danno valvolare, crea una specie di ponte di passaggio dalle forme acute alle croniche, che in qualche modo legittima la trattazione dell'e. cronica fibroplastica nel capitolo delle e.

Sedi abituali dell'e. valvolare cronica sono prima di tutto la mitrale, poi l'aorta, infine la tricuspidale, la cui partecipazione, spesso molto limitata nella sua espressione morfologica, è certamente sottovalutata e molto più frequente di quanto non risulti dalle statistiche; per ciò che concerne quadri anatomici, aspetti, lesioni dei diversi vizi valvolari composti e combinati si rimanda alle voci: VALVOLARI CARDIOPATIE; CARDIOCHIRURGIA; CUORE; per la sclerosi nodulare calcifica iperplastica dell'aorta tipo Mönckeberg, v. ARTERIOSCLEROSI (II, 980); per la bivalvolazione aortica, o meglio aorta bicuspidale, acquisita, v. AORTA (II, 506).

Resta infine da dire qualcosa sulle modificazioni indotte nelle e. dalla diffusione della terapia chemioantibiotica. Per quanto riguarda le forme reumatiche, le modificazioni sono soprattutto nel senso della notevole diminuzione dell'incidenza; l'effetto cioè è risultato piuttosto profilattico e preventivo, in particolare sulle localizzazioni valvolari; oggi, anche in virtù della associata terapia cortisonica, non è eccezionale, anzi è divenuta praticamente la regola, che una poliartrite reumatica acuta, o meglio una malattia reumatica, guarisca prima di aver indotto danni irreversibili sul cuore: pure nei casi d'intervento terapeutico tardivo si riesce sempre almeno a limitare l'entità delle alterazioni valvolari o miocardiche.

Bibliografia

- Allen A. C., Sirota J. H., *Amer. J. Path.*, 1944, 22, 1025.
 Anderson W. A. D., *Trattato di anatomia patologica*, 1956, Universo, Roma.
 Bompiani G., *Lineamenti di anatomia patologica*, 1952, Abruzzini, Roma.
 Boyd W., *Pathology for the Physician*, 1958, 6 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
 Ham A. W., *Histology*, 1961, 4 ed., Lippincott, Philadelphia.
 Highman B., Alland P. D., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1953, 75, 753.
 Kaufmann E., *Trattato di anatomia patologica speciale*, 1959, 5 ed., Vallardi, Milano.
 Libman E., Sacks B., *Arch. Intern. Med.*, 1924, 33, 701.
 Robbins S. L., *Patologia*, 1970, 1 ed., Piccin, Padova.
 Rösle R., *Atlas der pathologischen Anatomie*, 1950, Thieme, Leipzig.
 Saphir O., *Trattato di patologia sistematica*, 1960, Pensiero Scientifico, Roma.
 Vanzetti F., *Trattato italiano di anatomia patologica*, 1940, UTET, Torino.

TOMMASO DI GIULIO

CLINICA DELLE ENDOCARDITI

Inquadramento generale

Le e. con localizzazione microbica a livello dell'endocardio vengono denominate, secondo una consuetudine ormai generalmente seguita, anche se impropria, e. batteriche.

Queste sono state distinte in forme acute e subacute.

Le due forme presentano alcuni caratteri generali distintivi, che brevemente riassumiamo.

L'e. batterica acuta è caratterizzata, sul piano etiologico, dalla molteplicità degli agenti causali, che sono dotati di elevata virulenza, cioè in grado di aggredire anche strutture endocardiche apparentemente sane; sul piano anatomopatologico è tipica per essa la prevalenza dei fenomeni ulcerativi su quelli riparativi; sul piano clinico essa ha un esordio violento con decorso rapido e tumultuoso se non s'interviene con la terapia.

L'e. batterica subacuta è caratterizzata invece dalla prevalenza etiologica degli streptococchi viridanti e, più in generale, è dovuta a microrganismi a bassa virulenza che si localizzano per lo più su valvole cardiache lese: l'anatomia patologica è caratterizzata dalla concomitanza dei fenomeni ulcerativi e di quelli riparativi; l'inizio clinico è subdolo, l'evoluzione è lenta e fatale, se la malattia non è curata.

Sul piano dei reliquati ora osservabili grazie ai progressi della terapia, le due forme di e. si distinguono essendo l'e. acuta caratterizzata da rilevanti danni residui e l'altra abitualmente da più lievi alterazioni valvolari, talora addirittura non documentabili.

Occorre ricordare che oggi la distinzione che abbiamo appena delineata non è univocamente accettata; ci sono numerosi AA. moderni i quali ritengono che ogni caso di e. debba avere soltanto la definizione etiologica, senza che si parli necessariamente di e. acuta o subacuta.

I sostenitori di tale impostazione, dal punto di vista etiologico, ritengono che vi siano specie microbiche che possono talora causare e. acute e talora e. subacute e che per entrambe si va accentuando quel polimorfismo etiologico già segnalato fin dagli anni 50.

Così pure la distinzione delle e. sulla base dell'esordio clinico e del decorso può essere inficiata secondo gli stessi AA. dal positivo intervento delle moderne terapie antibiotiche, che, specie se mal condotte, possono indurre solamente un'attenuazione dei sintomi di malattia ed un prolungamento della stessa.

Le stesse terapie antibiotiche possono per altro modificare gli aspetti anatomici delle e. favorendo i processi riparativi e limitando quelli ulcerativi.

Infine i sostenitori dell'unificazione delle e. acute e subacute fanno osservare che anche nelle seconde non è rara l'osservazione di importanti reliquati dopo la guarigione del processo infettivo.

Secondo chi scrive comunque la distinzione delle e. batteriche in acute e subacute è ancora oggi utile per fini orientativi, tenendo conto dei già esposti criteri generali di ordine etiologico, patogenetico, clinico, prognostico e forse anatomopatologico e terapeutico. Non è però da ritenere che essa rappresenti uno schema rigido e vincolante, e che sia a priori necessario inquadrare ogni caso nell'una o nell'altra forma; rimane però sempre valida la necessità di dare ad ogni caso la definizione etiologica, che è la premessa indispensabile per una corretta impostazione terapeutica.

Tratteremo di seguito la clinica delle e. cercando di tratteggiare il quadro delle forme acute e delle subacute,

ed esponendo di volta in volta quegli aspetti che sono di esse peculiari, specie sul piano etiologico e su quello patogenetico.

Circa l'incidenza sembra che le e. batteriche abbiano subito in era antibiotica una diminuzione, pur rimanendo una malattia abbastanza comune.

Contemporaneamente si è osservato un aumento delle e. in persone anziane e in bambini; le età più colpite rimangono comunque quelle comprese fra i 20 e i 50 anni.

Il sesso più colpito è quello maschile, con un rapporto di 5-8 : 1 rispetto al femminile.

Endocardite batterica acuta

L'e. batterica acuta (e. b. a.) detta anche e. maligna o ulcerosa è una grave infezione di tipo setticmico, sostenuta da un processo infiammatorio dell'endocardio, causato per lo più da germi di elevata virulenza.

Etiopatogenesi

L'e. b. a. può essere causata da qualsiasi specie batterica, con prevalenza dei comuni germi piogeni, e fra questi gli stafilococchi, gli streptococchi, e meno frequentemente i pneumococchi. L'etiologia stafilococcica va di anno in anno assumendo maggiore importanza; il fenomeno riguarda soprattutto ceppi di *Staphylococcus pyogenes aureus* che soddisfano i criteri biochimici di patogenicità (pigmentazione aurea delle colonie, produzione di emolisina, fermentazione anaerobica della manite, produzione di coagulasi, etc.), e in minor grado anche ceppi di *Staphylococcus pyogenes albus*, i quali per altro abitualmente danno quadri di e. a tipo subacuto.

Ci sembra doveroso ricordare, per es., che lo stafilococco aureo è l'agente etiologico della massima parte dei casi di e. che si stabiliscono in eroinomani, nei quali il processo infettivo si localizza spesso sulla tricuspid, così che il quadro clinico viene tra l'altro caratterizzato da ripetute embolizzazioni polmonari a carattere settico.

Per lo stafilococco albo occorre invece ricordare che i quadri a carattere acuto si stabiliscono per lo più come complicanze endocarditiche di interventi di cardiocirurgia.

Fra gli streptococchi, nella etiologia delle e. acute, oltre a *Streptococcus pyogenes*, sono ricordati anche gli streptococchi viridanti, che danno abitualmente quadri a tipo subacuto, e gli enterococchi. L'importanza etiologica degli pneumococchi è oggi alquanto minore che in passato e può essere valutata inferiore al 5% dei casi.

Fra i gramnegativi che possono causare e. acute sono da ricordare *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, le neisserie, lo pseudomonas, le brucelle, le salmonelle, etc.

Va sottolineato che i casi di e. gonococcica, relativamente frequenti in era preantibiotica, sono oggi eccezionali tanto da costituire oggetto di segnalazioni isolate.

Rare sono le e. da miceti con decorso acuto.

Sul piano patogenetico, dei tre fattori ricordati in sede introduttiva, cioè agente infettante, situazione allergico-immunitaria del soggetto e situazione anatomica dei tessuti colpiti, è il primo di essi che ha l'importanza fondamentale, dal momento che si tratta di agenti dotati di particolare virulenza, e che possono aggredire anche endocardi apparentemente integri.

Questo va inteso come regola generale orientativa; si pensi alle sopra citate possibilità di e. a carattere acuto come complicanze di interventi di cardiocirurgia.

Sintomatologia

Il quadro clinico generale della e. b. a. è abitualmente quello di una sepsi, nel corso della quale si manifestano i sintomi della compromissione endocardica (v. SETTICEMIE).

In questo caso, che è il più frequente, la e. appare come la localizzazione metastatica di germi circolanti nel sangue, provenienti da un focolaio morboso variamente localizzato. Non sempre però la e. b. a. ha questa chiara fisio-

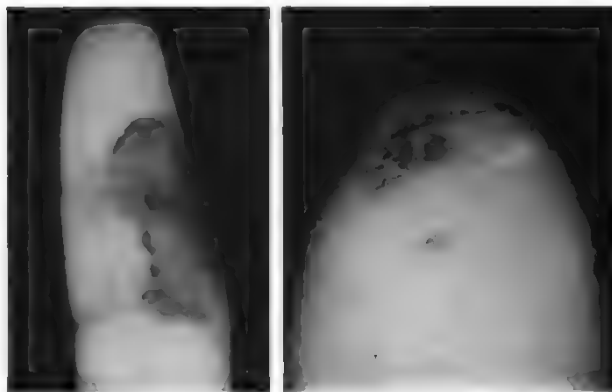


Fig. 3. Emboli micotici in sepsi endocarditiche.

nomia di processo complicativo nel corso di una sepsi di varia origine; talvolta accade che il focolaio primitivo non sia individuabile e che l'e. appaia clinicamente primitiva.

In entrambi i casi sussistono i sintomi generali della sepsi e cioè: febbre elevata con grandi oscillazioni ed elevazioni brusche della temperatura, spesso precedute da brividi e seguite da profuse sudorazioni, profondo malessere, astenia, cefalea, sovente delirio, spiccata anoressia, talora vomito e diarrea.

La milza è ingrandita, di consistenza molle. Manifestazioni emorragiche a carico della cute e delle mucose sono frequenti.

Questa sintomatologia s'intreccia e si sovrappone ai sintomi propri del focolaio da cui la setticemia ha tratto origine: un flemmone, una osteomielite, una tromboflebite, un aborto settico, etc.

La compromissione endocardica non sempre è chiaramente riconoscibile perché i reperti obiettivi a carico del cuore sono spesso di modesta entità e la travolgente rapidità del decorso non concede tempo sufficiente per la costituzione di rumori di soffio con carattere di organicità. Sintomo prezioso è al riguardo la comparsa *ex novo* di un soffio diastolico o la modificazione di un soffio preesistente, nei casi meno frequenti in cui la e. si stabilisce su una valvola già lesa. Meno significativi sono, invece, i soffi sistolici, per i quali si presenta la difficoltà di poterli differenziare dai soffi inorganici. Oltre a rilevare la comparsa di soffi, si dovrà con cura valutare il significato della tachicardia, cianosi e dispnea che spesso sono presenti. Decisiva importanza diagnostica assume la comparsa di manifestazioni emboliche, le quali vengono così a completare la triade sintomatica caratteristica della e. b. a. e cioè: *stato settico, segni di valvulopatia, embolie micotiche* (fig. 3).

Si tenga sempre presente la possibilità di embolizzazioni polmonari a carattere settico, nei casi, piuttosto rari, in cui la e. si localizza al cuore destro.

L'emocultura è quasi sempre positiva, poiché, in queste forme, è caratteristica la costanza e l'abbondanza dei germi presenti nel torrente circolatorio.

Abitualmente si ha elevata leucocitosi con spiccata neutrofilia, i globuli rossi sono più o meno considerevolmente diminuiti.

Decorso

L'e. b. a. ha un'evoluzione spontanea di 1-3 settimane, raggiungendo eccezionalmente periodi di tempo più lunghi, di 1-2 mesi. Senza l'ausilio della terapia antibiotica la

guarigione non si verifica; nei casi che guariscono si hanno di solito importanti alterazioni valvolari. La morte può avvenire per la gravità dell'infezione o anche a seguito di embolie settiche.

Diagnosi

È sempre difficile, perché si tratta di riconoscere nel quadro setticemico gli elementi propri della localizzazione endocarditica. I due dati più eloquenti ai fini diagnostici sono: la comparsa di un soffio diastolico o la modificazione di un soffio preesistente e la presenza di embolie. In assenza di questi sintomi la diagnosi diviene oltremodo incerta e la si può formulare secondo un criterio di semplice probabilità.

Prognosi

Pur riconoscendo i mirabili progressi conseguiti con la terapia antibiotica, la prognosi della e. b. a. resta sempre riservata. Anche nei casi in cui il processo infettivo è dominato, si hanno cicatrici residuali e conseguenti vizi valvolari; anche in corso di terapia sussiste sempre il pericolo di embolie fatali.

Terapia

Si rinvia alla terapia della e. batterica subacuta.

Endocardite batterica subacuta

Viene comunemente indicata col termine di e. batterica subacuta [e. b. s.] oppure di e. lenta maligna quella forma di infiammazione batterica dell'endocardio, caratterizzata da decorso subacuto o cronico, con evoluzione spontanea letale. È la più frequente fra tutte le e. batteriche, e pertanto di esse la più importante per il medico pratico.

Etiopatogenesi

Dobbiamo distinguere due fattori etiologici della e. b. s. d'importanza fondamentale: l'agente microbico causale e il vizio cardiaco preesistente, congenito o acquisito.

Accanto a questi due fattori etiologici fondamentali esistono vari fattori accessori, individuabili in singoli casi e svolgenti un'azione favorevole all'instaurarsi della malattia (foci dentari, affezioni delle prime vie respiratorie, condizioni debilitanti in genere, parto, indagini endoscopiche o mediante cateteri, etc.).

a) *Il fattore batterico.* - Si può oggi affermare, traducendo integralmente una frase di Rabinovich (1968), che «tutti i batteri e tutti i funghi sono capaci di produrre endocardite» aggiungendo che questo riguarda particolarmente i casi con decorso a tipo di e. subacute.

All'affermazione di Rabinovich, che l'esame della letteratura documenta in maniera inconfutabile, si è giunti attraverso un lungo cammino che conta oltre 70 anni e che può essere diviso schematicamente in tre periodi.

1) Periodo della teoria unicista della e. b. s., che affermava la specificità etiologica dello streptococco viridante. Questa teoria ha dominato per molti anni, anche se di tanto in tanto incrinata dalla evidenza dei fatti che la batteriologia clinica veniva accumulando.

2) Periodo della teoria pluralistica della etiologia della e. b. s. con netta prevalenza, tra i vari agenti etiologici, degli streptococchi viridanti, la cui incidenza poteva essere valutata globalmente dell'80% dei casi.

3) Periodo che corrisponde grosso modo agli anni dal 1950 in poi in cui si è assistito alla progressiva diminuzione delle e. b. s. da streptococchi e all'aumento di altre etiologie.

Come si può oggi schematizzare il quadro etiologico dei casi di e. con decorso subacuto?

È da ritenere che gli streptococchi viridanti ancora conservino una posizione di rilievo nei confronti delle altre etiologie e che ca. il 50-60% dei casi sia ad essi attribuito.

Occorre sottolineare a questo proposito che il termine *Streptococcus viridans*, così come viene largamente usato nella letteratura medica, non è da intendere come indicativo di una determinata specie batterica, ma piuttosto di un gruppo di streptococchi provvisti della caratteristica comune proprietà di dare l' α -emolisi nei terreni al sangue (*Str. salivarius*, *mitis*, *bovis*, *sanguis*, etc.).

Oltre agli streptococchi viridanti occorre ricordare anche altri e cioè gli streptococchi microaerofili, gli anaerobi e gli enterococchi; l'incidenza di questi ultimi appare in continuo aumento e può essere valutata oggi del 10-15%.

Altro agente di rilievo, la cui importanza, sulla scorta di quanto verificatosi negli anni a noi più vicini, sembra destinata ad assumere sempre maggiore rilievo, è lo stafilococco, in particolare *Staphylococcus pyogenes albus*. Si può ritenere che in termini percentuali la incidenza degli stafilococchi vari dal 10 al 20% nelle casistiche più estese.

Esistono molti altri agenti meno comuni, di cui, dato il carattere pratico della trattazione, ricordiamo soltanto i più importanti: *Diplococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *N. catarrhalis*, *N. flava*, *Corynebacteriaceae*, *Brucella*, *Gaffkya tetragena*, *Erysipelothrix*, *Streptobacillus*, *Mima*, *Bacteroides*, *Flavobacterium*, *Actinobacillus*, *Chromobacterium*, *Pasteurella*, *Salmonella*, *Vibrio*, *Haemophilus influenzae*, *H. aphrophilus*, *Pseudomonas*, *Escherichia coli*, *Paracolon*, *Aerobacter*, *Proteus*, *Alcaligenes*, etc.

In taluni casi è stata documentata una duplice o tripla etiologia batterica e più raramente un'etiologia batterica e micotica; si tratta comunque di osservazioni del tutto eccezionali.

Accanto all'etiologia batterica, va assumendo crescente importanza quella da miceti, che riguarda quasi esclusivamente pazienti trattati con terapie antibiotiche e steroidee protratte, oppure quelli sottoposti ad interventi di cardiocirurgia o tossicomani.

Ci sembra opportuno sottolineare che la e. da miceti può essere anche la complicazione di una e. batterica trattata.

Fra i miceti hanno peculiare rilievo *Candida albicans* e altre specie di *Candida*, *Histoplasma capsulatum*; di minore importanza blastomiceti, coccidioidi, aspergilli, criptococchi, *Mucor* e *Rhodotorula*.

Le e. da rickettsie, della febbre Q e del tifo esantematico, sono molto rare; ne sono stati descritti infatti una ventina di casi circa, il cui esito è stato costantemente infausto.

Ancora *sub iudice* è l'esistenza di endocarditi virali nell'uomo, anche se interessanti premesse sperimentali e osservazioni cliniche sembrano indicarne la possibilità; esse per altro evolverebbero in forme diverse dalla e. b. s. (Coltorti).

L'isolamento di batteri in fase L dal sangue di pazienti con e. b. s. ha posto il problema se queste varianti possano avere reale importanza in termini etiologici; allo stato attuale delle nostre conoscenze sembra da ritenere che esse rappresentino piuttosto il risultato delle trasformazioni di microrganismi in fasi di resistenza sotto l'intervento delle terapie antibiotiche, e possano condizionare in singoli casi una particolare resistenza al trattamento ed eventualmente predisporre a recidive. A differenza di quanto si verifica nelle e. acute in cui le emocolture sono quasi sempre positive, data la costanza e abbondanza dei microrganismi in circolo, nelle e. subacute,

in una percentuale di casi valutabile del 10-20%, si hanno reperti emoculturali negativi.

Questo evento, che impedisce l'identificazione etiologica, può essere dovuto in alcuni casi a terapie antibiotiche mal condotte prima di una esatta diagnosi; l'aumento delle *e. subacute* ad emocoltura negativa, in era antibiotica, tenderebbe ad avvalorare questa possibilità (Rabinovich, 1968).

In altri casi la negatività dei reperti emoculturali può essere dovuta alla presenza di schizomiceti e miceti difficilmente coltivabili, oppure di microrganismi con esigenze colturali del tutto peculiari, quali le rickettsie.

Per alcuni casi di *e. subacute* la negatività dei reperti emoculturali è stata interpretata infine alla luce di prospettive che riprendono in chiave moderna il problema del *bacterial free stage* delle *e.*, su cui già si è scritto in epoca preantibiotica. Per effetto della terapia (o per guarigione spontanea) la fase infettiva si esaurirebbe precocemente avviando complesse modificazioni immunologiche, a differenza di quanto accade nelle *e.* con emocoltura positiva. Da una fase iniziale caratterizzata da una vivace risposta anticorpale comune a tutte le *e.*, si passerebbe, nelle *e. ad emocoltura negativa*, ad una seconda fase di « sensibilizzazione » in cui i complessi antigene-anticorpo presenti in circolo causerebbero la formazione di auto-anticorpi, i quali provvederebbero da soli all'ulteriore evoluzione della malattia (Coltorti).

b) *La cardiopatia preesistente.* - Il secondo fattore etologico fondamentale della *e. b. s.* è costituito dalla preesistenza di alterazioni dell'endocardio, valvolare o parietale, acquisite o congenite.

Esse figurano nella quasi totalità dei pazienti: l'insorgenza della *e. b. s.* in un cuore perfettamente sano è infatti da considerare molto rara.

Nella grande maggioranza dei casi si tratta di cardiopatie di origine reumatica. La *e.* è più frequente in cardiopatie mitroaortiche associate; nei casi di valvulopatia isolata è colpita con maggiore frequenza la mitrale (specie nei casi di insufficienza), poi l'aortica, la tricuspide e la polmonare.

In secondo luogo vengono le cardiopatie congenite, che sono: pervietà del setto interventricolare, stenosi aortica e valvola aortica bicuspidale, stenosi della polmonare e complesso di Eisenmenger, tetralogia di Fallot. La persistenza del dotto di Botallo è pur essa frequentemente (in ca. 1/3 dei casi non operati) causa dell'impianto di un processo infettivo batterico, che deve essere definito come un'endoarterite batterica subacuta, ma nei suoi aspetti clinici è del tutto sovrapponibile al quadro della *e. b. s.*

In terzo ordine sono da considerare le lesioni arteriosclerotiche a carico delle valvole; esse vanno acquistando un'importanza sempre maggiore, documentata dall'aumento della frequenza delle *e.* in soggetti oltre i 50 anni senza precedenti evidenti di malattia reumatica.

Le lesioni valvolari luetiche costituiscono oggi un fattore alquanto raro; e così pure le lesioni cicatriziali da precedenti infarti miocardici, oppure le alterazioni seguenti una pregressa *e.*

Con il progresso della medicina si va assistendo, inoltre, all'aumento di *e.* che si stabiliscono dopo pratiche diagnostiche con l'impiego del cateterismo cardiaco oppure, più frequentemente, dopo interventi di cardiocirurgia, dei quali rappresentano una complicazione in ca. l'1% dei casi.

Le *e. postcardiologiche* sono complicazioni di interventi a cuore chiuso, ma soprattutto di interventi a cuore aperto, specie se questi comportano la sostituzione di una o più valvole.

L'insediamento del processo infettivo avviene non tanto per contaminazione aerea durante l'intervento, quanto per altri meccanismi; i batteri infatti per lo più arrivano con le copiose trasfusioni che tali malati devono subire, oppure attraverso le macchine cuore-polmone, alcune parti delle quali sono di difficile sterilizzazione.

Eccezionale è il caso d'impianto diretto dei germi mediante la rottura del guanto su una valvola calcificata, come può avvenire nei casi di valvulotomia non strumentale.

Raro è anche l'impianto diretto dei germi con il materiale usato per le suture, come si è verificato in un caso osservato da uno di noi (Giunchi). A questo proposito va ricordato che la carica batterica necessaria perché si stabilisca un processo endocarditico è 10.000 volte inferiore negli animali da esperimento con endocardio suturato con punti di seta rispetto a quelli di controllo.

c) *Altri fattori etiologici accessori.* - Tra i fattori etiologici secondari un'importanza preminente spetta alla presenza di foci infettivi e soprattutto agli eventuali interventi operatori praticati sui focolai in questione.

Le estrazioni dentarie in primo luogo, le tonsillectomie, gli interventi chirurgici sull'apparato urinario e intestinale, le indagini endoscopiche e i cateterismi, sono condizioni che figurano assai di frequente nell'anamnesi prossima dei malati di *e. b. s.* Questa nozione è della massima importanza, anche pratica, per la profilassi della malattia.

Malattie infiammatorie delle prime vie aeree possono pure costituire la causa occasionale che dà luogo a quella batteriemia dalla quale dipende l'impianto di uno, fra i tanti germi sopra elencati, sull'endocardio già alterato. I fattori debilitanti, i quali incidono sullo stato di resistenza dell'organismo, come le carenze alimentari, gli strapazzi fisici, i traumi psichici, debbono pure essere considerati come predisponenti. Una controprova di questa affermazione è data dall'aumento d'incidenza dell'*e. b. s.* nei periodi postbellici: ciò che è stato verificato da varie parti sia dopo la I che dopo la II guerra mondiale, tanto che si è parlato di *e. postbellica*.

I fattori ora esposti, in vario concorso tra loro, contribuiscono alla genesi dell'*e. b. s.* attraverso tre momenti fondamentali: la batteriemia iniziale, l'impianto del germe sull'endocardio, il determinarsi e il persistere dello stato setticemico.

Fugaci batteriemie sono un'evenienza tutt'altro che rara, anche in soggetti i quali non presentano alcun sintomo di malattia clinicamente individuabile. Si tratta di episodi che restano di solito ignorati e possono essere evidenziati solo istituendo, come da vari AA. è stato fatto, ricerche opportune, miranti a cogliere la fugace presenza dei batteri nel sangue. Così Lichtman e Grosso hanno isolato streptococchi non emolitici dal sangue di ca. il 6% dei malati ricoverati nel Mount Sinai Hospital di New York per varie malattie.

In soggetti i quali non presentino esiti di precedenti lesioni endocardiche è eccezionale che queste batteriemie, sostenute di solito da germi dotati di scarsa virulenza, diano luogo allo stabilirsi di un processo endocarditico. Nei soggetti, invece, che presentino lesioni dell'endotelio cardiaco esistono condizioni favorevoli per l'impianto e la proliferazione dei germi sulle valvole.

In pratica, come sopra descritto, l'annidamento del germe a livello endocardico si potrebbe avere attraverso due diverse modalità, che si concretano, da una parte, nella teoria dell'impianto intravalvolare, e dall'altra, nella teoria dell'impianto intracardiaco; ci sembra che entrambe possano realizzarsi (v. sopra: *istopatogenesi*).

Si è visto inoltre che la localizzazione del processo endocarditico è tipica per ogni vizio cardiaco congenito o acquisito, su cui l'infezione s'impianta.

Nella e. a. localizzazione mitralica, l'infezione interessa principalmente la regione valvolare vicina alla linea di chiusura, dalla parte atriale, potendo estendersi verso l'atrio o anche presso le corde tendinee e i muscoli papillari. In caso di insufficienza mitralica di notevole grado, si può avere la localizzazione del processo endocarditico nella parete atriale, dove è diretto il flusso di sangue durante la sistole ventricolare.

Nella e. della valvola aortica insufficiente, l'infezione è localizzata soprattutto alla superficie ventricolare della stessa. Nell'endoarterite del dotto di Botallo l'infezione si stabilisce per lo più nell'arteria polmonare.

Nel caso di pervietà del setto interventricolare l'infezione si localizza o nella sede endocardica in cui è diretto il flusso di sangue durante la sistole ventricolare, o attorno all'orifizio della pervietà. Questo insieme di osservazioni, che per altro abbiamo riferito con riguardo ai più comuni vizi cardiaci, ha portato a considerare l'insieme dei fattori di ordine meccanico ed emodinamico che determinano la localizzazione della e., e che vanno visti in maniera associata e concorrente allo stesso fine.

Per quanto riguarda i fattori meccanici si ricordi che i germi s'impiantano di preferenza in quelle parti dell'endocardio che sono maggiormente sollecitate dall'attrito dei vortici sanguigni. È questa, probabilmente, la ragione per la quale solo eccezionalmente la e. b. s. si sviluppa a carico delle valvole del cuore destro, mentre è proprio sulla parete laterale del ventricolo destro che le vegetazioni endocarditiche proliferano nei casi con pervietà del setto interventricolare. Rara nei cuori con fibrillazione atriale, nei quali, secondo Allen, esiste un flusso continuo di sangue attraverso la valvola mitrale; non molto frequente nei casi con vizio mitralico isolato; più spesso l'e. b. s. si verifica in malati con insufficienza aortica, per raggiungere la massima frequenza in pazienti con vizio combinato di malattia mitralica e insufficienza aortica. In un gruppo di 75 malati di e. b. s. si è trovato che 47 erano affetti da vizio mitroaortico, mentre in 12 vi era la sola insufficienza aortica e in 27 la malattia mitralica (Giunchi). Riguardo ai fattori emodinamici, secondo Rodbard avrebbero importanza tre di essi. Il primo è la necessità di una sorgente di elevata pressione; ad es. ventricolo sinistro e aorta che facciano rigurgitare il sangue nell'atrio o nel ventricolo sinistro rispettivamente. Questo contribuirebbe anche a spiegare la minore frequenza di lesioni endocarditiche nel cuore destro in assenza di pervietà del setto interventricolare.

Un secondo fattore sarebbe la ristrettezza dell'orifizio attraverso il quale avviene il rigurgito e la formazione di vortici; l'e. si stabilisce ad es. più facilmente in una pervietà del setto interventricolare modesta che non in una di elevato grado.

Il terzo fattore sarebbe rappresentato dalla necessità di una camera a monte del rigurgito con bassa pressione.

Secondo alcuni l'ossigenazione del sangue costituisce un altro fattore che condiziona la maggiore incidenza della localizzazione dei germi sull'endocardio della sezione sinistra del cuore.

Una volta che il germe abbia preso impianto sull'endocardio, vi prolifera, e si viene a costituire un *focus* infettivo che mantiene lo stato di sepsi inviando in circolo frammenti di vegetazioni contenenti germi e aventi il significato di *emboli micotici*. Si stabilisce così una sepsi, che ha il particolare carattere di essere relativamente ben tollerata dai pazienti e di non provocare nella sede delle metastasi settiche focolai suppurativi. Questo singolare, caratteristico comportamento della sepsi endocarditica da e. b. s., è stato variamente interpretato, attribuendosi da alcuni la massima importanza alla virulenza dell'organismo infettante (Schottmüller), valorizzandosi invece da altri l'importanza del terreno organico, al quale è stata assegnata la capacità di influenzare non soltanto l'andamento della sepsi endocarditica, ma anche le proprietà biologiche dell'agente causale.

Quest'ultima concezione è stata a più riprese affermata e contrastata.

Sintomatologia

Il quadro clinico della e. b. s. è caratterizzato dai tre elementi fondamentali già menzionati a proposito della e. b. a., e cioè: 1) lo stato settico, che, nel caso della e. b. s., è di solito attenuato permettendo un lungo decorso della malattia nonostante l'evoluzione fatalmente letale dei casi non sottoposti ad opportuna terapia. 2) L'esistenza di una cardiopatia, la quale, a differenza della e. b. a., non si stabilisce nel corso della malattia, ma, come si è detto, è preesistente ad essa. 3) Manifestazioni emboliche multiple che interessano i vari organi e apparati.

Descriveremo i sintomi dell'e. b. s. secondo questa classificazione, e cioè tratteremo in primo luogo della sintomatologia generale; in secondo luogo, dei sintomi cardiovascolari; in terzo luogo, dei sintomi propri di singoli organi e apparati.

1. *Sintomatologia generale.* - È quella propria degli stati tossinfettivi. Il carattere subacuto del processo morboso, però, fa sì che non si riscontri abitualmente la grave sindrome tossica delle sepsi acute (sensorio obnubilato, tremori, adinamia, lingua fuliginosa, etc.). Il paziente è di solito perfettamente lucido e dimostra una buona tolleranza della malattia, tanto da apparire sovente euforico (*spes endocarditica* di Horder).

La febbre è un sintomo costante, benché sia di tipo variabile. Talvolta si osservano periodi, anche lunghi, di apiressia. Nella maggior parte dei casi la febbre ha un andamento assai irregolare, tanto che si è detto che la caratteristica della curva termica dell'e. b. s. è proprio quella di non aver alcun preciso carattere. Secondo Donzelot questa irregolarità della curva termica è, però, soltanto apparente, poiché il rilievo termometrico assai ravvicinato, mediante trascrizione della temperatura ogni 3 h, permetterebbe di svelare una tendenza ondulante, la quale costituirebbe un carattere costante della febbre della e. b. s. Le elevazioni termiche sono talora precedute da brividi, e s'accompagnano spesso a sudori profusi e ad artralgie. Nel corso della malattia, è inevitabile la comparsa di un grado più o meno accentuato di anemia, che conferisce alla cute del malato un pallore di caratteristica tonalità, definita da Libman come « tinta caffè-latte ». Questo stato di anemia si accompagna ad astenia, facile stancabilità e, talvolta, dispnea da sforzo. A questi sintomi si aggiunge, in molti casi, il dimagrimento, che sovente, però, tarda a comparire.

2. *Sintomi cardiovascolari.* - I sintomi a carico del cuore e dei vasi assumono nella e. b. s. un'importanza preminente. Si è detto più volte, infatti, che la condizione fondamentale per l'instaurarsi di questa malattia è proprio rappresentata dalla presenza di una cardiopatia acquisita o congenita, preesistente all'inizio della malattia stessa. Ai sintomi propri di questa lesione endocardica, debbono aggiungersi poi quelli che si manifestano nel corso della e. b. s. per effetto dell'evolvere del processo infettivo. Per comodità di esposizione analizzeremo i sintomi a carico del cuore e dei vasi secondo un criterio anatomico, e pertanto descriveremo: sintomi di *lesioni endocardiche*; sintomi di *lesioni miocardiche*; sintomi di *lesioni pericardiche*; sintomi di *cardiopatie congenite*; sintomi *vascolari*.

a) *Sintomi di lesioni endocardiche.* - La presenza nella e. b. s. di reperti ascoltatori, che rivelano l'esistenza di lesioni endocardiche, assume un'importanza fondamentale poiché è dal rilievo di questi sintomi che si acquista la certezza dell'esistenza di una lesione valvolare pregressa. A questo riguardo, valore decisivo spetta ai soffi diastolici, sia al presistolico sul focolaio della punta che al diastolico sul focolaio aortico.

I soffi sistolici, sia della base, sia, ancor più, della punta, debbono invece essere valutati con cautela, perché suscettibili di avere una genesi non organica, specie nel corso di malattie settiche altamente febbrili. Sulla varia incidenza della e. b. s. in rapporto a singoli vizi valvolari unici o combinati si è già accennato in precedenza. Occorre qui ricordare la possibilità che il soffio, espressione dell'esistenza della precedente cardiopatia valvolare, si modifichi nel corso della e. b. s., ■ addirittura compaiano nuovi soffi in aggiunta ■ quelli già esistenti, a carico, sia di valvole già produttrici di soffio, sia di valvole semeiologicamente mute. Queste modificazioni dei reperti acustici, che un tempo venivano assolutamente negate, oggi sono generalmente ammesse.

b) *Sintomi di lesioni miocardiche.* - Si è detto che « il cuore resta impassibile di fronte al dramma di cui è il teatro » per sottolineare la relativamente scarsa partecipazione miocardica al processo morboso. Sono state, peraltro, descritte forme di miocardite lenta (Dalla Volta) e si è anzi voluto attribuire il significato di elemento istologico specifico della e. b. s. a particolari formazioni nodulari presenti nel miocardio: i noduli di Bracht-Wächter, i quali consistono in infiltrati perivascolari nodulari, formati prevalentemente da linfociti e da plasmacellule. Sebbene raramente, è possibile che in corso di e. b. s. si verifichi l'infarto miocardico. Sono stati inoltre osservati sintomi vari, i quali depongono per l'esistenza di lesioni miocardiche. Essi vanno dalla semplice tachicardia, alle extrasistoli, al ritmo di galoppo, al *flutter* e alla fibrillazione. Nei riguardi di quest'ultima si deve ricordare che è poco frequente il suo riscontro nella e. b. s. Il reperto di un'aritmia completa deve, pertanto, render cauti nell'affermare la diagnosi di e. b. s. Le alterazioni elettrocardiografiche sono incostanti e atipiche. Basso voltaggio, slivellamento del tratto S-T, allungamento del tratto P-R, segni di prevalenza ventricolare sinistra, blocchi di branca ■ blocchi atrioventricolari parziali o totali sono stati descritti da vari AA. (Brigatti, Calabresi, Nolli, Saphir ■ coll., etc.). Vaquez, e più tardi Debré, stabilirono la nozione importante che la e. b. s. raramente si accompagna a scompenso. Questa affermazione non deve essere intesa in senso assoluto; a nostro parere, la si dovrebbe modificare dicendo che *la e. b. s. raramente insorge in un cuore scompensato*. Nel corso della malattia, e soprattutto nelle fasi finali di essa, lo scompenso è abbastanza frequente.

c) *Sintomi di lesioni pericardiche.* - Possono comparire nel corso della e. b. s. sfregamenti pericardici; ma si tratta di un'evenienza rara.

d) *Sintomi vascolari.* - Le manifestazioni a carico dei vasi presentano caratteri assai diversi a seconda del vaso colpito e del tipo di lesione. Si tratta, per lo più, di alterazioni legate alla presenza di emboli, i quali, occludendo i *vasa vasorum*, provocano gravi alterazioni della parete vasale, cui spesso segue la formazione di aneurismi o addirittura la rottura della parete. Tra i sintomi a carico dei vasi debbono essere anche ricordati quei fenomeni che si svolgono a livello delle arteriole precapillari e dei capillari cutanei. Di essi tratteremo estesamente esponendo i sintomi a carico della cute.

3) *Sintomi propri di singoli organi e apparati.*

a) *Sintomi cutanei.* - La cute, come si è detto, è abitualmente pallida con tinta caffè-latte. A suo carico si può osservare tutta una serie di lesioni di varia morfologia. Frequenti sono le petecchie, che talora assumono una distribuzione distrettuale con prevalenza agli arti, tal'altra sono generalizzate, costituendo l'elemento caratteristico di una eruzione a tipo di porpora emorragica.

Particolare sede, in cui le petecchie devono essere sempre ricercate, è la congiuntiva. Il segno del laccio, in questi casi, è di solito positivo, mentre le piastrine, pur essendo diminuite, raramente giungono a valori così bassi come nel morbo di Werlhof.

Maggiore importanza, soprattutto diagnostica, hanno i seguenti sintomi, tra i quali il primo è considerato addirittura patognomonico dell'e. b. s.: il segno di Osler, il segno di Janeway e le emorragie sottoungueali a scheggia di Blumer e Horder.

Il *segno di Osler* consiste nella comparsa di uno o più noduli cutanei della grandezza di un pisello, localizzati di solito ai polpastrelli delle dita o anche alle palme delle mani o alle piante dei piedi. Al loro livello la cute è arrossata e può presentare un'area centrale biancastra. Il nodulo di Osler è spesso spontaneamente doloroso (sempre lo è alla pressione) e non ha alcuna tendenza alla suppurazione. Esso è quasi patognomonico della e. b. s. e secondo alcuni AA. sarebbe dovuto ad una reazione di ipersensibilità. Lo si può ritrovare, con frequenza molto minore, nella e. b. a., nella e. di Libman-Sacks, nella e. marantica.

Il *segno di Janeway* consiste nella comparsa, all'incirca nelle stesse sedi ove si impianta il nodulo di Osler, di lesioni cutanee caratteristiche, costituite da macule o maculo-papule di 2-4 mm di diametro, talora con la parte centrale emorragica.

Eccezionalmente queste lesioni di Janeway sono diffuse anche al tronco. Esse sono descritte in tutti i trattati come non dolorose, affermazione che a noi sembra inesatta.

Il segno di Janeway appare nelle e. acute, oltre che nelle subacute.

Le *emorragie sottoungueali a scheggia* sono fini emorragie di forma lineare risiedenti nel letto ungueale, spesso dolenti alla pressione.

Altre manifestazioni cutanee, che semplicemente elencheremo, sono: eruzioni lichenoidi, eruzioni vescicobollose, eritema fisso di tipo medicamentoso ed eritema polimorfo. Mai si è notata la presenza di eritema nodoso. Anche l'orticaria non è una manifestazione propria della malattia fondamentale, ma la si può osservare nel corso del trattamento penicillinico.

b) *Organi ipocondrici.* - Il fegato è frequentemente aumentato di volume e dolente. Raramente si osserva ittero. L'ingrandimento del fegato spesso dipende, più che dal processo infettivo di per sé, dalla presenza di stasi epatica di grado variabile. Dal punto di vista diagnostico, l'epatomegalia riveste, pertanto, scarso significato. È abituale il riscontro di urobilinuria, che testimonia il danno funzionale epatico in soggetti che presentano abitualmente un'anemia con una componente emolitica. Notevole importanza spetta invece alla *splenomegalia*, la quale è spesso presente. La milza può talvolta raggiungere dimensioni notevoli, per lo più è modicamente aumentata di volume. Spesso, nel corso della malattia, insorge una sintomatologia dolorosa splenica da infarto. Multipli infarti splenici possono riscontrarsi all'esame necroscopico senza che alcun sintomo si sia verificato in vita; ma, altre volte, l'infarto si rivela con la triade caratteristica di febbre (o ulteriore aumento della febbre già esistente), dolore, leucocitosi. A questi sintomi si aggiunge spesso il rilievo obiettivo di sfregamenti in sede splenica. L'ulteriore evoluzione di questi infarti può essere quella abituale in cicatrice; ma si può avere rottura della milza ed emoperitoneo, ovvero consenso flogistico della pleura (pleurite transfrenica) ■ anche infezione secondaria e consecutivo ascesso subfrenico, evenienza, questa, ol-

tremendo rara, data la scarsa tendenza suppurativa di tutte le lesioni flogistiche della e. b. s.

In rari casi è stato necessario procedere alla splenectomia.

c) *Apparato genitourinario.* - L'ematuria è un sintomo che sempre accompagna la e. b. s. Essa presenta remissioni fino a scomparire per brevi periodi, ma *non esiste e. b. s. che decorra senza ematuria*. Abituamente è un'ematuria microscopica, causata dalla nefrite embolica di Löhlein; possiamo però osservare anche ematurie cospicue, macroscopiche. Quando si accompagnano a dolore ed eventualmente all'ingrossamento, semeiologicamente apprezzabile, di un rene, si pone la diagnosi clinica di infarto del rene.

Ma l'ematuria può anche dipendere da un processo di glomerulonefrite diffusa.

All'ematuria si accompagna albuminuria di grado vario, ma mai molto cospicua.

Nelle fasi più avanzate della malattia è presente un'insufficienza renale più o meno grave. Il progredire di essa porta all'*exitus* in uremia. Da notare che la pressione arteriosa, anche nelle forme con grande insufficienza renale, resta il più delle volte bassa.

Pollachiuria, minzione imperiosa, disuria sono pure state osservate.

Nelle donne sono state segnalate l'amenorrea, e menorragie o metrorragie.

d) *Sistema nervoso.* - Insieme all'ematuria le alterazioni del sistema nervoso, dipendenti soprattutto da turbe circolatorie, sono fra i sintomi più importanti dell'e. b. s.

Le lesioni vasali a carico delle arterie del neurasse possono schematicamente venir distinte in: arteriti con o senza trombosi, embolie arteriose, aneurismi micotici.

Sindromi neurologiche, insorgenti sulla base di queste varie alterazioni vasali, sono:

emorragie meningocerebrali; a sede intracerebrale, intraventricolare, subaracnoidea.

Quadri di encefalomalacia più o meno diffusa sono pure stati descritti, come anche si è osservata l'insorgenza di vere e proprie meningoencefaliti, tanto che è stata descritta una « forma meningea della e. b. s. ». La e. b. s. può addirittura iniziare con un quadro di « meningite asettica » con reperti liquorali tipici di una meningite virale o di una meningite batterica parzialmente trattata. Ne consegue che il rilievo di un quadro meningeo, specie in un paziente con una cardiopatia, deve far pensare, in tema di diagnosi differenziale, alla possibilità di una e. b. s.

Indipendentemente da queste manifestazioni morbose dipendenti da lesioni vasali o localizzazioni batteriche nel neurasse, vi sono sintomi nervosi puramente tossici, quali la cefalea, le vertigini, il delirio, lo stupore, il coma.

e) *Occhio.* - Una parte delle lesioni ora menzionate a carico del sistema nervoso sono direttamente visibili attraverso l'accurato esame oculistico.

A parte le petecchie congiuntivali già menzionate, l'occhio presenta nel corso dell'e. b. s. varie lesioni di notevole interesse anche diagnostico. Esse sono principalmente a carico della retina. L'iridociclite e la panoftalmite, frequenti nelle e. b. a., non si vedono mai nella e. b. s.

Le principali alterazioni retiniche della e. b. s. sono: le lesioni, che vengono designate come segno di Litten, le macchie di Roth, la nevrite ottica, l'embolia dell'arteria centrale della retina.

Per segno di Litten s'intende la presenza di emorragie retiniche a fiamma, o circolari, con eventuale centro biancastro.

Le macchie di Roth sono chiazze biancastre, rotonde, che il Roth ritenne dovute ad ipertrofia varicosa della retina.

La nevrite ottica e l'embolia dell'arteria centrale della retina non presentano nella e. b. s. caratteristiche diverse da quelle abituali, proprie di queste due condizioni morbose.

f) *Articolazioni, ossa e muscoli.* - Artralgie sono frequente sintomo precoce nella e. b. s. Esse non si accompagnano quasi mai a tumefazione delle articolazioni colpite, le quali non sono mai ricoperte da cute arrossata, neppure nei rari casi in cui si verifica modico versamento intrarticolare, sì da potersi parlare di vera artrite.

Dolori ossei sono pure frequenti e attribuibili a varie cause, di solito non individuabili con l'esame clinico. Tra le più comunemente note si ricorderanno: le periostiti, le emorragie o embolie periostee, la pressione di aneurismi embolici agenti sull'osso dall'esterno o, più raramente, dall'interno, quando si tratti di aneurismi intraossei. Particolarmente frequente e caratteristico dell'e. b. s. sarebbe, secondo Libman, il dolore alla pressione sulla parte bassa dello sterno (segno di Libman).

A carico degli arti si possono riscontrare, con discreta frequenza, le dita a bacchetta di tamburo con unghie a vetro di orologio; esse sono di frequente osservazione nei casi che hanno decorso prolungato. Si differenziano agevolmente dalle dita a bacchetta di tamburo proprie delle cardiopatie congenite, perché, mentre in queste la cute che circonda l'unghia è cianotica e fredda, in quelle dell'e. b. s. è arrossata e calda. A questo reperto, a quello, cioè, delle dita a bacchetta di tamburo, spetta un certo valore diagnostico (secondo Giunchi) anche prognostico in quanto si osserverebbe una maggiore incidenza di insuccessi delle terapie antibiotiche nei soggetti che presentano questa caratteristica alterazione delle dita.

I muscoli sono pure sede frequente di dolori localizzati, dovuti ad embolie delle arterie muscolari. La palpazione permette di apprezzare, nello spessore delle masse muscolari, noduli vivamente dolenti, grandi fino ad una nocciola, che abitualmente scompaiono nel giro di 4-5 giorni. Noi riteniamo che questi noduli, sui quali, peraltro, la letteratura non richiama l'attenzione, possano avere la stessa genesi il significato diagnostico del nodulo di Osler cutaneo, del quale, pertanto, dovrebbero essere considerati equivalenti.

g) *Apparato respiratorio.* - A suo carico è possibile rilevare numerosissimi sintomi, nessuno dei quali, però, assume un particolare significato diagnostico, tranne nei casi in cui la e. è localizzata al cuore destro e dà quindi embolie polmonari. La tosse è frequente e può essere provocata dalle molteplici cause che la determinano anche nelle altre cardiopatie, e cioè: catarro bronchiale da stasi, congestione polmonare fino all'edema, minuti emboli delle arterie bronchiali, broncopolmoniti.

Talvolta, però, la tosse è di tipo irritativo, secca, stizzosa, ed insorge precocemente già agli inizi della malattia. Questo tipo di tosse sarebbe causato, secondo Libman, dalla pressione sulla trachea delle linfoghiandole intertracheobronchiali, nelle quali sboccano i linfatici del cuore, che si ingrandirebbero per flogosi secondaria all'infezione batterica cardiaca.

L'espettorato è scarso, mucoso o mucopurulento, talvolta emorragico. Relativamente frequenti sono gli infarti polmonari da stasi. L'origine embolica arteriosa di questi infarti è rara, dato che il processo endocarditico risiede abitualmente nelle cavità sinistre del cuore.

Polmoniti di tipo lobare o broncopolmoniti sono state osservate.

La pleurite è frequente; per lo più si tratta di pleurite secondaria a polmonite, o a infarto polmonare, o a infarto splenico.

L'idrotorace si osserva frequentemente nelle fasi terminali della malattia.

Nella persistenza del dotto arterioso può osservarsi disfonia per compressione del nervo ricorrente.

h) *Apparato gastroenterico.* - L'anoressia è un sintomo quasi costante; si accompagna, talora, a senso di peso epigastrico postprandiale. Nausea e vomito sono pure presenti in un certo numero di casi, specie nelle fasi più avanzate di malattia. Unitamente alla diarrea, altrimenti rara, debbono sempre far pensare alla possibilità che l'insufficienza renale sia sfociata nell'uremia.

Sangue occulto nelle feci è pure spesso presente.

Di difficile interpretazione sono spesso le crisi dolorose addominali che si osservano in questi malati. Le cause più comuni sono: l'infarto splenico, l'infarto renale e quello intestinale.

i) *Sangue.* - Le modificazioni del sangue hanno notevole importanza per la diagnosi.

Dobbiamo, in primo luogo, porre in rilievo il significato decisivo dei *reperti emoculturali*. Su questo argomento, che oggi è oggetto di appassionata discussione, ritorneremo più sotto.

Quanto al quadro *ematologico* della e. b. s., lo si può definire nei seguenti termini.

Esiste sempre anemia di tipo ipocromico, salvo che nelle fasi terminali uremiche, nelle quali può comparire ipercromia. L'emoglobina oscilla tra valori medi del 50-70% e i globuli rossi fra i 3 e i 4 milioni.

Il comportamento dei globuli bianchi e della formula leucocitaria, contrariamente a quanto avviene per altre malattie infettive generali, ha un valore diagnostico scarso.

I globuli bianchi possono essere lievemente aumentati, normali o diminuiti. Il reperto di una notevole leucocitosi deve sempre far ricercare una possibile complicanza (infarto, broncopolmonite, etc.). La formula leucocitaria dà valori tra il 60 e il 90% di neutrofili, che presentano spesso granulazioni tossiche. Quando vi è leucopenia si può notare una linfocitosi relativa.

Le piastrine sono in numero normale o diminuite.

Significato *notevole* ha la presenza, nel sangue periferico, di cellule endoteliali, che possono essere spontaneamente presenti nella percentuale del 3-5%. Esse aumentano di numero quando si stropicci il lobulo dell'orecchio o il polpastrello del dito per qualche minuto (*segno di Patella*) raggiungendo perfino il 40% delle cellule bianche negli strisci di provenienza da queste zone.

La *sindrome plasmatica* dell'e. b. s. non racchiude in sé alcun elemento diagnostico di valore patognomonico; fornisce, però, alcuni dati indicativi di un certo valore.

Le globuline del siero sono aumentate in valore assoluto e in un buon numero di casi si verifica l'inversione del rapporto albumine-globuline.

La velocità di sedimentazione delle emazie è costantemente aumentata, di solito con cifre meno elevate che nelle e. reumatiche.

Fra le reazioni di labilità colloidale ricorderemo la formolo- e la lattogelificazione, che sono abitualmente positive. Parallelamente si osserva spesso la reazione di Takata-Ara positiva parziale.

Le reazioni di Wassermann e collaterali possono risultare positive in via del tutto aspecifica.

Decorso

Due sono le modalità con le quali l'e. b. s. può manifestarsi: 1) inizio graduale, subdolo, senza una sintomato-

logia caratteristica; 2) inizio brusco con predominio di uno dei tanti sintomi propri della malattia: cardiaci, embolici arteriosi, polmonari, urinari, nervosi, digestivi, etc.

La prima modalità d'inizio è di gran lunga la più frequente e si manifesta con febbre di vario tipo, astenia, pallore. Talora compaiono artralgie. Le condizioni del malato decadono con varia rapidità. Talvolta il paziente è in grado di attendere alle sue normali occupazioni anche per molti mesi, nonostante la febbre e il progressivo deperimento.

Via via che la malattia procede cominciano ad apparire i singoli sintomi propri della compartecipazione dei vari organi, o apparati, al processo morboso.

La e. b. s. decorre lentamente per mesi, fino ad 1 anno o più, con possibilità di remissioni più o meno lunghe dei principali sintomi. Nel complesso, però, l'andamento, al di fuori dell'intervento della terapia, è progressivo e la morte sopravviene fatalmente per un'embolia arteriosa, o per scompenso cardiaco, o per insufficienza renale.

Il quadro generale di questa malattia è, pertanto, quello di una e. febbrile a decorso subacuto progressivo. In un numero limitato di casi, anche indipendentemente dall'intervento della terapia antibiotica, può verificarsi la sterilizzazione del focolaio endocarditico. In rarissimi casi questo evento coincide con la guarigione clinica definitiva e completa dell'e. b. s.; ciò sembra accadere in una percentuale non superiore all'1% dei pazienti con e. b. s. Più numerosi sono i casi nei quali la sterilizzazione del focolaio endocarditico è seguita da un quadro morboso dipendente dalle sequele della precedente e. Si tratta di sintomi dipendenti dalle lesioni irreversibili cardiovascolari, renali e a carico degli organi emopoietici. A questa condizione particolare il Libman ha dato il nome di « stadio libero da batteri », caratterizzato da anemia di grado elevato, splenomegalia, manifestazioni emboliche, sintomi di insufficienza renale grave. Manca la febbre, è presente il vizio valvolare, al quale prima o poi si associano sintomi di insufficienza cardiocircolatoria. Questa complicanza, unitamente all'insufficienza renale, costituisce la condizione che causa il decesso dei malati di e. b. s. in « stadio libero da batteri ».

Diagnosi

È necessario che la diagnosi della e. b. s. venga posta con certezza il più precocemente possibile; dalla tempestività della diagnosi dipende infatti, in larga misura, il successo della terapia antibiotica.

Sfortunatamente è proprio nelle fasi iniziali della malattia che la diagnosi di e. b. s. riesce particolarmente difficile. Gli elementi fondamentali su cui si basa la diagnosi clinica dell'e. b. s. sono: *la presenza della cardiopatia e l'esistenza di un processo settico, embolizzante.*

La presenza di una cardiopatia acquisita o congenita, come presupposto necessario perché si possa instaurare la malattia, permette di escludere immediatamente tutti quei processi infettivi che si svolgono in soggetti non portatori di cardiopatie. Il problema diagnostico della e. b. s. resta pertanto delimitato nell'ambito di malattie febbrili infettive che si svolgono con quadro settico, in soggetti cardiopatici. Così, ad es., può accadere che un cardiopatico contragga un'infezione tifoidea o un'infezione brucellare, senza che peraltro esista una localizzazione batterica sull'endocardio valvolare. Un altro campo in cui la discriminazione diagnostica talvolta non è agevole è costituito dalle diverse forme di e. acute e subacute.

Per quanto riguarda il primo problema e cioè la differenziazione della e. b. s. da infezioni generali insorgenti in cardiopatici, occorre rilevare che il criterio fonda-

tale clinico sarà dato dall'assenza dei fenomeni embolici in quelle forme. Quando anche manifestazioni emboliche abbiano a verificarsi in dipendenza dell'e. reumatica, questi emboli avranno caratteristiche di frequenza, di distribuzione e di manifestazioni locali in rapporto ai territori ove l'embolo si arresta, che, come più sotto vedremo, saranno abbastanza agevolmente differenziabili da quelle dell'e. b. s. La diagnosi definitiva sarà per altro accertata mediante gli esami emoculturali. Questo criterio sarà anche decisivo per la differenziazione dell'e. b. s. nei confronti di altre e. e particolarmente nei confronti di quella di Libman-Sacks.

Per quanto riguarda la diagnosi differenziale tra e. b. s. ed e. reumatica il quesito si pone soprattutto per le forme di e. reumatica ricorrente, nelle quali preesiste il vizio valvolare e sono presenti numerosi sintomi comuni alle due malattie: dolori artromialgici, scadimento dello stato generale, febbri prolungate con varia successione di periodi di alte temperature alternantisi a periodi di remissione febbrile, fenomeni embolici. I criteri clinici differenziali più importanti sono: il maggiore scadimento dello stato generale e la più accentuata progressività del dimagrimento e dell'anemizzazione propri dell'e. b. s.; la presenza in questa malattia di alterazioni urinarie praticamente costanti (ematuria microscopica, urobilinuria), la comparsa di noduli di Osler, delle lesioni di Janeway, la presenza del segno di Libman e delle caratteristiche alterazioni del fondo oculare.

Tutte queste manifestazioni patologiche, che in gran parte sono dipendenti dagli emboli micotici così frequenti nell'e. b. s., non si verificano mai nell'e. reumatica, nella quale le embolie sono più rare e intervengono come episodi isolati, colpendo vasti territori, per arresto dell'embolo nei vasi di grosso calibro; inoltre esse insorgono di preferenza nei soggetti con fibrillazione auricolare. Di più nell'e. reumatica non esiste splenomegalia e mancano le dita a bacchetta di tamburo.

Vi è infine il criterio *ex juvantibus*, poiché l'e. reumatica si giova della terapia antireumatica e l'e. batterica di quella antibiotica.

Assai difficile può presentarsi la diagnosi differenziale con l'e. di Libman-Sacks; in circa la metà dei casi saranno discriminanti le caratteristiche lesioni cutanee del lupus eritematoso; nell'altra metà dei casi la diagnosi poggerà sui dati di laboratorio.

Tra questi il più importante è costituito dall'emocultura, la quale nell'e. verrucosa atipica è sempre negativa.

Il dato derivante dalle ricerche emoculturali (eventualmente mieloculturali) appare dunque decisivo per affermare la diagnosi di e. b. s. Occorre, peraltro, che la tecnica dell'emocultura sia applicata correttamente per avere risultati attendibili. Saranno evitati facili errori osservando alcune norme fondamentali: 1) eseguire emoculture ripetutamente, anche quando una prima emocultura sia riuscita positiva, poiché questa positività, che potrebbe essere accidentale, acquista un valore definitivo se viene confermata nelle emoculture successive; 2) eseguire le emoculture, oltre che sui terreni liquidi, anche su quelli solidi in aero- e anaerobiosi, anche per miceti. Quando un germe viene coltivato ripetutamente, su terreni solidi oltre che liquidi, e con un numero notevole di elementi microbici per ml di sangue, si ha la certezza, praticamente assoluta, che il germe isolato non sia un reperto accidentale da batteriemia transitoria, ma corrisponda all'esistenza di un'e. b. s. Nei casi con emocultura ripetutamente negativa, tenendo presente la possibilità delle e. da rickettsie, sarà opportuno per lo meno titolare il livello degli anticorpi FC; tale indagine ci sembra alla portata di ogni laboratorio, mentre l'isolamento dalle rickettsie richiede tecniche particolari. Così pure si potrà tentare la coltura del sangue in terreni che permettano la crescita di forme L.

Come abbiamo riportato in precedenza, esiste la possibilità

che emoculture eseguite ripetutamente e con tecnica perfetta, riescano negative in casi che clinicamente si presentano come e. b. s.

In queste forme si riscontrerebbero una maggiore frequenza di lesioni renali con tendenza all'insufficienza renale grave, di lesioni del sistema nervoso centrale su base embolica, di alterazioni delle pareti arteriose, soprattutto delle grandi arterie (femorale), e una maggiore tendenza all'insufficienza cardiaca.

Sui problemi di inquadramento etiopatogenetico di queste particolari forme si è già discusso.

V. anche: EMOCOLTURA.

Prognosi ed esiti

Nell'e. b. s. la prognosi è notevolmente migliore di quella dell'e. b. a.; si può ritenere infatti che il 60-80% dei casi di e. b. s. vada a guarigione. La quota restante è rappresentata da pazienti che muoiono o nei quali la malattia lascia reliquati tali da impedire una vita normale (15-25%). Diversi sono i fattori che hanno importanza nel determinare il definitivo esito di un'e. b. s.; essi sono: l'età del paziente, il tipo di microrganismo che causa l'infezione, la durata della malattia prima che si attui la terapia appropriata, la gravità delle lesioni valvolari, la presenza di insufficienza cardiaca o renale, lo sviluppo di complicazioni gravi come la formazione di *aneurismi micotici* e superinfezioni, la concomitanza di altri stati morbosi (endocrinopatie, tbc, etc.).

La letalità dell'e. b. s. è nei pazienti anziani più elevata rispetto ai pazienti in età giovane e adulta; essa è anche particolarmente elevata o addirittura quasi costante in particolari etiologie dell'e. b. s., fra le quali ricordiamo la brucellare, la micotica e la rickettsiosica; ed è genericamente più elevata nelle e. da gramnegativi rispetto a quelle da grampositivi globalmente considerate.

La prognosi dell'e. b. s. è notevolmente influenzata dalla durata della malattia prima dell'inizio della terapia antibiotica adeguata: nelle casistiche migliori l'esito è stato favorevole fino nel 100% dei casi trattati entro 2 settimane di malattia, contro il 56% dei casi trattati dopo almeno 3 settimane di malattia (Friedberg).

Fra l'altro la possibilità di complicazioni aumenta progressivamente con la durata della malattia; esse sono rappresentate soprattutto dall'insufficienza renale e cardiaca e dalle embolizzazioni, che, quando interessano particolari sedi (encefalo, coronarie, polmoni), sono altamente pericolose, ovviamente anche senza che causino la formazione di *aneurismi micotici*, i quali rappresentano una costante minaccia alla vita del malato.

Più della sede di localizzazione valvolare dell'e. ha importanza, per fini prognostici, la gravità delle lesioni valvolari, che possono essere tali da portare ad un'insufficienza cardiaca rapidamente fatale. Esito abituale di un'e. b. s. è una valvulopatia più o meno grave; essa infatti può essere così lieve da non richiedere alcuna terapia, o grave tanto da far prendere in considerazione, come già ricordato, la correzione chirurgica del vizio.

In alcuni casi si può avere lo sviluppo di insufficienza renale da microembolizzazione o anche da glomerulonefrite membranosa, forse da depositi di immunocomplessi.

Profilassi

Allo scopo di prevenire l'instaurarsi di un'e. b. s., o di una sua recidiva, occorrerà provvedere alla rimozione dei foci infettivi dentari e tonsillari, etc., i quali possono costituire il punto di partenza dell'episodio batteriemico, che sappiamo essere il presupposto necessario per l'insorgenza della malattia.

Utile è proteggere i malati con cardiopatie durante le

manipolazioni chirurgiche (estrazioni dentarie, manovre endoscopiche, etc.) che possono provocare batteriemia, mediante trattamento antibiotico adeguato, prima, durante e subito dopo le manovre.

Terapia delle endocarditi batteriche

Tutti i tentativi di terapia compiuti prima dell'avvento degli antibiotici sono rimasti infruttuosi, se si eccettuano i risultati parziali ottenuti con i sulfamidici, i quali, per altro, anche nelle casistiche più brillanti non hanno mai permesso di raggiungere successi superiori al 5% dei casi trattati. Un lieve miglioramento dei risultati conseguiti si ottenne associando ai sulfamidici la terapia anticoagulante mediante l'eparina, ma anche con questo tipo di trattamento le guarigioni furono del 6,5%.

La terapia dell'e. b. s. ha cominciato a registrare successi reali con l'avvento della penicillina. È a tutti noto come, in un primo tempo, anche con questo antibiotico, non si sia ottenuto il desiderato esito in guarigione, ma solo remissioni della malattia, seguite da ricadute e dall'esito infausto. Fu soltanto nel 1944 che si poté dimostrare che gli insuccessi erano dovuti all'insufficienza del trattamento, il quale doveva essere protratto per alcune settimane con dosi di antibiotico notevolmente elevate.

Dal 1944 l'e. b. s. è divenuta una malattia curabile e nella quale l'esito in guarigione si verifica in una percentuale di casi superiore a quella dei casi infausti.

Con l'impiego della penicillina e degli altri antibiotici si riuscirebbe ad ottenere la sterilizzazione del focolaio endocarditico nel 95% dei casi. Questo non significa ancora che la percentuale delle guarigioni sia così elevata, perché, come vedremo più sotto, vi sono numerosi altri fattori, oltre quello della sterilizzazione del focolaio infiammatorio endocardico, che incidono sulla sopravvivenza dei malati di e. b. s.

La terapia delle endocarditi infettive è nella massima parte dei casi medica (etiologica e sintomatica); ci sono dei casi nei quali è però opportuno istituire terapie chirurgiche (e. del dotto di Botallo pervio, reinterventi in casi già operati con e. postoperatoria, specialmente se da miceti). Viene trattata in questa sede la terapia delle e. acute e subacute, essendo validi per entrambe gli stessi criteri generali.

Terapia etiologica

Le condizioni necessarie perché sia efficace una qualsiasi terapia antibiotica delle e. batteriche sono le seguenti.

a) La sensibilità dell'agente microbico verso dosi di antibiotico inferiori a quelle raggiungibili nell'organismo umano. È ovvio infatti che non potranno in alcun modo essere uccisi quei germi che resistano alla concentrazione massima di antibiotico raggiungibile a livello delle valvole infiammate. A questo proposito deve anzi essere sottolineato il fatto che l'azione richiesta all'antibiotico per ottenere la sterilizzazione del focolaio endocarditico è essenzialmente battericida poiché a livello delle valvole colpite si compiono solo in minima misura tutti quei processi difensivi che sono indispensabili per completare la distruzione dei microbi allorché l'antibiotico esercita solo una azione batteriostatica.

Questa esigenza particolare dei processi flogistici valvolari è facilmente comprensibile, solo che si pensi al quadro anatomopatologico, e cioè alla esistenza di tessuti necrotici, con scarsa affluenza di elementi leucocitari e scarsa reazione fibroblastica.

b) Un livello ematico e tissutale di antibiotico sufficientemente elevato, si da permettere che l'azione battericida si sviluppi in condizioni ottimali.

c) L'effettivo contatto dei germi annidati nel tessuto flogistico valvolare con l'antibiotico. Questa condizione, che sembrerebbe realizzata dal momento che l'antibiotico è presente nel sangue circolante e i lembi valvolari colpiti sono proprio immersi nel sangue, in realtà può in qualche caso non verificarsi. Ciò è stato documentato con prove abbastanza convincenti in casi rari in cui si è visto che l'esistenza di germi profondamente indovati nel tessuto valvolare e separati dal contatto con il sangue da uno spesso strato di tessuto scarsamente vascolarizzato o addirittura calcificato, poteva essere la logica causa di un insuccesso terapeutico, pur in presenza di tutte le altre necessarie premesse che avrebbero lasciato presupporre una buona riuscita della terapia.

Anche sperimentalmente è stato dimostrato che la fibrina costituisce una barriera alla diffusione di svariate sostanze, quali il violetto di genziana, il mertiolato e i sulfamidici.

La penicillina e la streptomina hanno invece un notevole potere di diffusione in seno alla fibrina e ai tessuti necrotici. Questo può renderci ragione in parte della maggiore efficacia di queste sostanze nei confronti dei sulfamidici, nella terapia delle e. batteriche.

L'altra ragione è quella accennata del meccanismo di azione di tipo battericida della penicillina e della streptomina e invece di tipo batteriostatico per i sulfamidici.

d) La durata del trattamento abbastanza protratta, si da garantire la sterilizzazione completa del focolaio infiammatorio. Se questa condizione non si realizza, si verifica, al momento della sospensione del trattamento, un rinnovato pullulare dei germi residui e di conseguenza si manifesta una recidiva.

La scelta dell'antibiotico

È questo uno dei momenti di maggiore responsabilità del medico, perché da questa scelta dipende l'esito della terapia. I dati sopra esposti offrono una chiara indicazione delle modalità in base alle quali la scelta deve essere effettuata.

In pratica due sono le evenienze: o si è isolato il germe causale dell'e. batterica e in tal caso la scelta può effettuarsi secondo criteri microbiologici abbastanza precisi; oppure il germe causale è ignoto, perché non si è riusciti ad isolarlo oppure non si è tentato di farlo.

Nel primo caso si può saggiare la sensibilità *in vitro* del germe verso i diversi antibiotici e scegliere quello attivo a più bassa concentrazione. A questo proposito ricordiamo che è sempre opportuno saggiare la sensibilità del germe agli antibiotici, con la tecnica delle diluizioni scalari e non semplicemente con la tecnica dei dischi su agar, che fornisce indicazioni più approssimative.

Con la tecnica delle diluizioni in terreni liquidi, infatti, si può determinare sia la concentrazione minima inibente (M.I.C.) batteriostatica, indicata dalla minima quantità di antibiotico che inibisce la crescita batterica, sia la concentrazione minima battericida (M.C.B.). Essa indica la minima quantità di antibiotico che è in grado, non solo di inibire lo sviluppo dei germi inoculati, ma anche di ucciderli. V. ANTIBIOGRAMMA, *tecniche*.

Un utile complemento a questa indagine, che riteniamo doverosa, può essere la determinazione dei livelli ematici dell'antibiotico scelto; essi per assicurare un buon livello terapeutico dovrebbero essere di molto superiori alla M.I.C. (di 4-10 volte).

Più semplicemente si può determinare il potere battericida del siero del paziente durante la terapia antibiotica; esso dovrebbe essere presente nel siero diluito 1 : 4 — 1 : 8.

Nel caso che si ritenga opportuno saggiare la sensibilità del germe ad associazioni antibiotiche, il sinergismo di potenziamento sarà evidenziato da una diminuzione della M.C.B. dell'associazione di almeno 4 volte rispetto a quella del farmaco più attivo preso isolatamente. Noi utilizziamo per tale indagine il metodo a scacchiera, che consiste nel preparare diluizioni scalari dei due farmaci da saggiare e nel mettere a contatto ogni diluizione dell'uno con tutte le diluizioni dell'altro e viceversa; la titolazione va fatta controllando contemporaneamente l'attività degli antibiotici presi isolatamente. Questo metodo consente anche di determinare esattamente le dosi dei due farmaci che presentano l'effetto sinergico ottimale.

Si potrà studiare, per i due farmaci presi in associazione, anche la velocità dell'effetto battericida (*rate of killing*) nei confronti dei due farmaci presi isolatamente.

Quando non si disponga di un laboratorio attrezzato per tali ricerche, si può procedere in maniera più empirica, regolandosi in base a quanto è già noto circa la sensibilità delle singole specie microbiche nei confronti degli antibiotici. Così se l'agente causale è uno streptococco viridante, sapendo che lo streptococco è abitualmente sensibile alla penicillina, si può senz'altro ricorrere all'impiego di questo antibiotico. Si corre però l'alea di avere a che fare con ceppi penicillinoresistenti e andare incontro ad insuccessi (come nel caso di alcuni ceppi di *Streptococcus sanguinis*).

Nella seconda eventualità, e cioè quando non si conosce il germe causale, il medico si potrà regolare secondo un criterio di frequenza: sapendo che la maggior parte dei casi di e. batterica è sensibile al trattamento con penicillina, si può ricorrere direttamente all'impiego di questo antibiotico, salvo a modificarne la scelta dopo averne riconosciuta l'inefficacia. Questa pratica, con i cambiamenti etiologici che si sono verificati nelle e. batteriche, con l'aumento dell'incidenza delle forme da stafilococco, enterococco e altri germi, può forse non essere del tutto corretta. Si potrebbe infatti più genericamente consigliare di ricorrere all'associazione penicillina-streptomina, oppure meglio, alle associazioni cefalotina + streptomina o kanamicina, o + eritromicina. In altri termini, in questi casi si procede alla scelta dell'antibiotico con un criterio *ex juvantibus*, così come viene in pratica fatto dalla maggior parte dei medici per molti processi infettivi in cui non si ha l'esatta definizione etiologica.

Questo procedimento, nel caso specifico dell'e. b. s., può talvolta essere indispensabile, allorché tutti gli esami emoculturali compiuti con la massima scrupolosità siano riusciti negativi; ma molte volte viene attuato dai medici senza valutare il rischio che esso comporta.

Infatti, mentre in una polmonite, ad es., sulla efficacia di un antibiotico, si può giudicare nel giro di 48-72 h, nel caso della e. b. s. ciò richiede a volte parecchi giorni, implicando la perdita di un tempo prezioso. Infatti, ed è questa una norma della massima importanza, la terapia della e. b. s. ha tanto maggiori probabilità di successo, quanto più precocemente viene istituita. I trattamenti tardivi non soltanto implicano una maggiore difficoltà di dominare il processo infettivo, ma espongono anche, dopo che si sia ottenuta la sterilizzazione del focolaio endocarditico, al rischio di una maggiore incidenza di tutte quelle sequele (scompenso cardiaco, insufficienza renale, embolie, etc.), per le quali un endocarditico, guarito del suo focolaio valvolare, può tuttavia venire a morte.

Condotta pratica del trattamento

La pluralità dei germi causali e la variabilità nella sensibilità agli antibiotici dei singoli ceppi batterici rendono

impossibile la formulazione di uno schema unico di terapia: in pratica non esiste cioè un antibiotico indicato elettivamente per la cura di tutti i casi di e. batteriche. Nell'indicare alcuni criteri pratici di condotta terapeutica, cercheremo di riferirci particolarmente alla nostra personale esperienza.

Regola generale che può essere ritenuta valida è quella di ricorrere sistematicamente all'impiego di antibiotici con meccanismo di azione di tipo battericida e non di tipo batteriostatico. Gli antibiotici batteriostatici ad ampio spettro di azione potranno essere usati in associazione ad antibiotici battericidi, ove le prove *in vitro* indichino con essi un sinergismo di potenziamento; il loro impiego isolato è abitualmente seguito da insuccesso.

Ancor oggi il farmaco di elezione per la terapia della maggior parte dei casi di e. batteriche resta la penicillina. Essa va impiegata a dosi generose, che oggi sono ben maggiori di quelle consigliate agli inizi dell'era antibiotica, che erano dell'ordine di 2-5 milioni di U. giornaliere. Noi usiamo somministrare l'antibiotico per via venosa lenta (dalle ore 8 alle 24), in dose media di 20 milioni di U. al dì, nel caso ci si trovi di fronte ad un germe con buona sensibilità (0,1-0,3 U./ml). Alla fine della somministrazione per via venosa è buona norma praticare al malato un'iniezione intramuscolare di 2-4 milioni di U. per assicurare un utile prolungamento delle concentrazioni ematiche dell'antibiotico, prima della successiva fleboclisi.

Non usiamo somministrare la penicillina soltanto per via intramuscolare, che dovrebbe comportare un elevatissimo numero di iniezioni in fin dei conti mal tollerate dalla maggior parte dei pazienti.

Con il nostro schema posologico si ottiene anche l'importante scopo di consentire al malato un adeguato periodo di riposo.

Vari AA. hanno riferito risultati positivi con l'impiego di dosi minori di penicillina; ma riteniamo che usare posologie modeste esponga ad inutili rischi.

Nel caso che il germe isolato abbia una sensibilità media o scarsa alla penicillina (0,3-2,5 U./ml), e che non si ritenga opportuno sostituire questo antibiotico con un altro, si possono somministrare anche dosi considerevolmente più elevate, che possono giungere sino ai 100 milioni di U. giornaliere; è buona norma comunque non superare il limite di 1 milione di U./kg/die.

Per favorire il raggiungimento di livelli ematici più elevati possibile, è opportuno somministrare sostanze che frenino l'eliminazione renale della penicillina (Probenecid® a dosi di 2 g/die).

È nostra abitudine associare quasi metodicamente alla penicillina la streptomina (1 g/die intramuscolo); con tale associazione si ha abitualmente un effetto di potenziamento sinergico nei confronti della massima parte dei ceppi di streptococco (compresi alcuni enterococchi). È questa una pratica non condivisa da tutti gli AA.

Le dosi che abbiamo indicato sono quelle della terapia di attacco, che possono essere aumentate o diminuite in base al rilievo dei criteri clinici di giudizio sulla efficacia della terapia. Questi sono: l'andamento della temperatura, che deve scendere a livelli normali; la frequenza del polso, che deve ridursi; il controllo del peso corporeo, che deve aumentare; il conteggio dei globuli rossi e della emoglobina, che devono mostrare un aumento delle rispettive cifre; il controllo delle emocolture, che devono risultare negative, e della VES, che deve ridursi. Le manifestazioni emboliche possono invece rimanere a lungo durante la terapia e in alcuni casi anche accentuarsi, probabilmente per la disgregazione delle vegetazioni endocarditiche, per cui non possono costituire un criterio di giudizio sulla efficacia della terapia.

Fra le penicilline semisintetiche, nel caso che esse vengano indicate dagli antibiogrammi come le più attive sul germe isolato con le emocolture, la preferenza va data all'ampicillina e alla meticillina; entrambe vanno somministrate a dosi elevate (6-12 g/die), meglio se per via venosa.

Un'altra penicillina semisintetica che trova utile impiego nella terapia delle e. è la carbenicillina: è l'antibiotico di scelta nei rari casi di e. da *Proteus* e da *Pseudomonas* (ovviamente se i singoli ceppi sono ad essa sensibili), e va somministrata in dosi di 30-40 g al dì, per via venosa.

Non è nostra abitudine ricorrere alla somministrazione esclusiva delle penicilline attive per via orale, perché non si ha con esse quella matematica sicurezza di ottenere i livelli ematici elevati e costanti che sono il presupposto per una corretta terapia. In casi particolari, nei quali non sia possibile utilizzare la via parenterale, si possono tuttavia impiegare le penicilline acidoresistenti e anche noi abbiamo ottenuto guarigioni di singoli casi con la sola terapia orale.

Nel caso sfavorevole che ci si trovi di fronte a pazienti allergici alle penicilline, è preferibile, quando possibile, ricorrere all'impiego di altri antibiotici, e particolarmente delle cefalosporine, che hanno pur esse un meccanismo di azione di tipo battericida e il cui spettro di azione comprende quello della penicillina e della maggior parte delle penicilline semisintetiche. Bisogna però ricordare che esiste la possibilità di reazioni crociate fra le penicilline e le cefalosporine. In singoli casi in cui era d'obbligo la somministrazione della penicillina, la comparsa di reazioni cutanee di tipo allergico durante il trattamento non è stata giudicata tanto importante da indurci alla sospensione della terapia; anzi la prosecuzione di essa, talvolta con aumento dei dosaggi, ha portato ad una progressiva attenuazione delle eruzioni.

Quando esista un'anamnesi positiva per gravi reazioni allergiche alla penicillina (gravi dermopatie esfoliative, crisi anafilattiche, etc.), e si ritenga insostituibile l'impiego dell'antibiotico, si può ricorrere alla desensibilizzazione. Tale provvedimento, non esente da gravi rischi, va attuato con la massima prudenza, possibilmente in ambiente ospedaliero, così da poter facilmente accedere a tutti i presidi terapeutici (adrenalina, cortisonici, pratiche di rianimazione) che si rendessero necessari.

Tra le cefalosporine preferiamo, nella terapia delle e., la cefalotina; essa va somministrata in dosi di 9 ed anche 12 g al giorno; nei casi in cui ricorriamo a tali dosaggi, è necessario procedere a frequenti controlli dell'azotemia e del sedimento urinario durante tutta la durata della terapia, per prevenire la comparsa di alterazioni renali.

Abbiamo con successo impiegato la cefalotina in casi di e. da stafilococco penicillinoresistente e la stessa, in associazione alla streptomina o alla kanamicina o alla eritromicina, secondo le indicazioni fornite dagli antibiogrammi, in casi di e. da streptococchi resistenti al trattamento convenzionale con penicillina-streptomina.

L'impiego della penicillina, delle penicilline semisintetiche e delle cefalosporine, eventualmente associate ad altri antibiotici, e cioè agli aminoglicosidici o alla eritromicina, si può sinteticamente ritenere valido per la terapia della massima parte dei casi di e. In casi particolari si potrà ricorrere ad altri antibiotici quali la vancomicina (specialmente per le forme da enterococchi), la pristina-micina, l'ac. fusidico, e altri.

Con questi farmaci globalmente considerati si può ritenere risolto il problema terapeutico della massima parte dei casi di e. e cioè delle e. da streptococchi, stafilococchi,

pneumococchi, neisserie ed emofili. Nel caso di e. da particolari gramnegativi (come shigelle, salmonelle, *E. coli*, *Alcaligenes*, *Klebsiella-Aerobacter*, etc.), la terapia dovrà essere stabilita singolarmente in base ai risultati degli antibiogrammi, a soprattutto dalla ricerca di sinergismi di potenziamento fra le varie associazioni sistematicamente saggiate.

Risultati positivi sono stati riferiti con le associazioni più varie, ma essi non consentono una generalizzazione univoca. (In tali casi si usa impiegare gentamicina, tobramicina, kanamicina, colimicina, associate variamente fra loro o con altri antibiotici come tetracicline, cloramfenicolo, etc.).

Nelle e. brucellari va istituita la terapia con tetraciclina, cloramfenicolo e streptomina alle massime dosi consentite; ma le possibilità di successo sono decisamente limitate.

La terapia tetraciclinica va anche tentata nei casi di e. da rickettsie.

Nelle e. da miceti in rarissimi casi sono stati conseguiti risultati positivi con l'anfotericina B impiegata per via venosa alle massime dosi consentite; ma le possibilità della terapia medica sono anche in questa particolare etiologia del tutto limitate.

Un fattore decisivo per il buon risultato della cura, qualunque sia l'antibiotico usato, è rappresentato dalla durata del trattamento. Purtroppo non vi sono criteri definitivi per poter stabilire nei singoli malati quando sia giunto il momento di sospendere la cura. Occorre pertanto protrarre il trattamento per un periodo di tempo che, in base ad un'esperienza acquistata attraverso un gran numero di casi, dia sufficienti garanzie di un buon risultato.

Noi riteniamo indispensabile un periodo minimo di cura di almeno 4 settimane. Tutte quelle condizioni che fanno supporre una maggiore resistenza del processo infettivo all'azione dell'antibiotico, quali ad es. la scarsa sensibilità *in vitro* del batterio causale, l'inizio tardivo del trattamento, l'insuccesso di precedenti tipi di cura, impongono una maggiore durata del trattamento, anche superiore alle 8 settimane.

Terminata che sia la terapia antibiotica occorrerà un costante controllo dei pazienti allo scopo di sorprendere al loro primo apparire eventuali ricadute. Una possibilità che va pure tenuta presente è quella della comparsa di recidive, anche a distanza di anni dall'avvenuta guarigione, recidive le quali, talvolta, sono causate da germi di specie batterica diversa da quella che ha causato la prima manifestazione. Allo scopo di prevenire queste ricadute e recidive occorrerà sempre provvedere alla rimozione di tutti quei focolai infettivi, dentari, tonsillari, etc., i quali possano costituire il punto di partenza dell'episodio batterimico, che sappiamo essere il presupposto necessario per l'insorgenza della malattia.

Terapia sintomatica

La terapia sintomatica è fondamentalmente di tre tipi: antitossica, antipiretica e cardiocinetica.

Nei casi di e. acuta usiamo somministrare i cortisonici per la loro azione antitossica generale, sempre, ovviamente, insieme alla terapia antibiotica, cioè dopo aver fatto la diagnosi etiologica, o per lo meno dopo aver eseguito quella serie di prelievi atti a conseguirla. La terapia antipiretica viene da noi talora istituita in casi di e. b. s. soprattutto a scopo psicologico nei confronti dei pazienti e dei loro familiari, quando è necessario attendere diversi giorni prima di avere la diagnosi etiologica precisa mediante gli accertamenti culturali. La terapia cardiocinetica va praticata nei casi che presentano segni di in-

sufficienza cardiaca, e sempre con precauzione; la maggiore energia del miocardio può infatti essere causa di pericolose embolizzazioni. Ci pare del tutto superfluo insistere sulla necessità che i malati di e. debbano osservare un riposo pressoché assoluto ed essere alimentati con diete povere di scorie, facilmente assimilabili, ad elevato contenuto calorico e vitaminico.

È sconsigliabile l'impiego dell'eparina e dei dicumarolici nelle e., perché possono favorire l'insorgenza di infarti emorragici nelle sedi di embolizzazione.

Endocardite reumatica

È un'inflammatione dell'endocardio, senza localizzazione dimostrabile di agenti microbici *in situ*, determinata dal reumatismo articolare acuto (V. REUMATICA MALATTIA).

Etiopatogenesi

L'etiologia della malattia reumatica è oggetto di vivaci discussioni e le più varie ipotesi sono state affacciate. Oggi la vecchia « teoria streptococcica » è stata sostituita da una documentata realtà, per cui si può affermare che lo streptococco di gruppo A è l'agente responsabile della malattia. Rimandiamo all'estesa trattazione che viene fatta di questo argomento alla VOCE REUMATICA MALATTIA.

Anatomia patologica

V. sopra, col. 1897.

Frequenza

La e. reumatica, pur essendo meno frequente della miocardite, è presente in una percentuale sempre assai elevata di casi di malattia reumatica; la sua frequenza oscilla nelle diverse casistiche tra il 30 e il 50%. Essa colpisce a preferenza i reumatici in più giovane età.

Sintomatologia

Nel quadro clinico, con il quale si manifesta ed evolve l'e. reumatica, possiamo distinguere 3 gruppi di sintomi: disturbi generali, sintomi articolari, sintomi cardiaci.

La sintomatologia generale della e. reumatica è quanto mai variabile. Essa presenta una vasta gamma di possibili espressioni cliniche, che vanno da forme gravi con un quadro tossinfettivo, caratterizzato da febbri elevate con astenia profonda e talvolta delirio, pallore della cute, disturbi digestivi, a forme febbricolari con scarsissima o nessuna compromissione dello stato generale.

I sintomi articolari, che non ci soffermiamo a descrivere (V. REUMATICA MALATTIA), hanno un'importanza notevolissima, in quanto, indicando l'esistenza del processo reumatico, danno il segnale di allarme e richiamano in modo speciale l'attenzione sul cuore. Essi, peraltro, possono completamente mancare. Sono i sintomi cardiaci che permettono di riconoscere l'esistenza del processo endocarditico, e ad essi deve sempre porre mente con estrema attenzione il medico, affinché non passi inosservato un evento, quale quello di un'iniziale e. reumatica, il quale può manifestarsi con lievissime espressioni sintomatologiche, ma spesso evolve con gravissime conseguenze, decisive per la vita del soggetto colpito.

La comparsa in pazienti di età infantile o in giovanetti, siano essi affetti o no da concomitante poliartrite reumatica, di palpitazioni cardiache, di ambascia precordiale, di rialzi termici non giustificati da altra causa, e, nel caso che sia in atto la poliartrite, non in rapporto con riaccensioni della sintomatologia articolare, debbono sempre porre il medico in stato di allarme e indurlo a sorvegliare meticolosamente il cuore.

Questa sorveglianza sarà aiutata dall'impiego di tutti

i moderni mezzi diagnostici, quali: l'elettrocardiografia, che permetterà di rivelare l'eventuale esistenza di alterazioni dipendenti da un concomitante processo di miocardite reumatica; la fluoroscopia, che darà precise indicazioni circa le variazioni dei diametri cardiaci, la velocità di sedimentazione delle emazie, che informerà sull'andamento del processo reumatico; ma, soprattutto, consisterà nell'esatto rilievo dei reperti ascoltatori.

Si è voluto dare grande importanza, come sintomo iniziale di lesione endocarditica reumatica, alle modificazioni di timbro dei toni cardiaci (Potain). Oscureamento del I tono alla punta, successivamente attenuato rinforzo, simile al timbro del *tambour voilé de crêpe*, e infine comparsa di un tono dal timbro assai secco, sarebbero le varie fasi con le quali si ripercuote sui toni cardiaci la eco del processo endocarditico. Questi fini rilievi dei grandi semeiologi della seconda metà dell'Ottocento sono certamente esatti e sarebbe errato non tenerne il debito conto. Occorre però affermare realisticamente che queste variazioni del timbro dei toni non sono da sole sufficienti a farci affermare con sicurezza la presenza della e. reumatica.

Il segno fondamentale dell'esistenza dell'e. è costituito dalla comparsa di un rumore di soffio, il quale più spesso sarà sistolico-apicale, raramente diastolico-mesocardico, o a tipo di rullio diastolico apico-ascellare.

Mentre il soffio diastolico ha un significato inequivocabile, per il soffio sistolico occorrerà tener presente la possibilità che esso sia inorganico, e pertanto dovranno essere presi in esame tutti quei criteri, classicamente utili e che non staremo a ripetere, i quali indicano con sufficiente attendibilità la natura organica di un soffio sistolico-apicale. Un carattere importante di questi soffi è quello della loro variabilità in dipendenza del fatto che essi, a differenza dei soffi dipendenti da lesioni endocardiche croniche, stabilizzate, subiscono l'influenza della variabile evoluzione del processo endocarditico in atto.

Si può pertanto verificare sia l'attenuazione, fino alla scomparsa, del soffio, sia la sua progressiva accentuazione e stabilizzazione in rapporto all'organizzarsi della lesione valvolare e al costituirsi di un difetto valvolare permanente.

L'e. reumatica, stante le sue caratteristiche anatomiche, riferite in precedenza, non è di per sé embolizzante; tale suol diventare, allorché sulle lesioni reumatiche cicatriziali si impianti secondariamente un'e. batterica, o nelle cavità cardiache si costituiscano dei trombi.

Decorso

L'evoluzione dell'e. reumatica è quanto mai varia. Tre possibilità evolutive fondamentali si possono però riconoscere dall'esame complessivo di gruppi numerosi di endocarditici seguiti per parecchi anni.

Una prima eventualità è che l'e. gradatamente guarisca, guarigione che potrà essere definitiva o costituire semplicemente il primo episodio di una serie di manifestazioni accessionali, che caratterizzano quella particolare forma di e., sulla quale si è richiamata l'attenzione trattando dell'anatomia patologica: la e. ricorrente.

Un'altra possibilità evolutiva è costituita dalla resistenza del processo reumatico a tutti i trattamenti posti in opera, fino all'esito infausto, il quale si verifica in seguito alle gravi alterazioni miocardiche che s'accompagnano all'e.

Fra queste due possibilità estreme esiste la modalità intermedia di evoluzione, che è anche la più frequente, e consiste nel costituirsi di quel processo di e. fibrosa cronica, del quale si sono sopra illustrate le caratteristiche anatomopatologiche.

ENDOCARDITI

Dal punto di vista clinico questa e. fibrosa cronica trova la sua espressione nei vizi valvolari di insufficienza o di stenosi; di essa, pertanto, qui non ci occuperemo, rimandando alla voce relativa (V. VALVOLARI CARDIOPATIE) chi desideri completare lo studio delle e., con le nozioni relative ai loro esiti.

Diagnosi

L'accertamento dell'esistenza di un processo infiammatorio evolutivo a carico dell'endocardio si effettua con le modalità che abbiamo riferito poc'anzi.

Per quanto concerne la diagnosi di natura dell'e., il problema diagnostico fondamentale è costituito dalla differenziazione dell'e. reumatica dalla e. b. s.; ma di questa diagnosi differenziale abbiamo già trattato nel capitolo dell'e. b. s.

Terapia

S'identifica con la terapia della malattia reumatica cui si rinvia. La presenza della localizzazione endocardica imporrà una più attenta osservanza del riposo assoluto a letto per un periodo conveniente di tempo. La durata di questo periodo di degenza a letto non può essere stabilita *a priori*, ma varia a seconda dell'andamento delle lesioni locali e dell'evoluzione del processo infettivo reumatico fondamentale. In media si aggira fra i 2 e i 6 mesi.

Endocardite verrucosa atipica di Libman-Sacks

È anch'essa una e. senza localizzazione dimostrabile di agenti microbici a livello dell'endocardio. I caratteri fondamentali di questa e. sono stati esposti nella trattazione anatomopatologica. Ivi si è detto che l'e. verrucosa atipica si verifica nel *lupus erythematosus disseminatus* (in circa la metà dei casi) e inoltre in casi con sintomatologia clinica complessiva analoga, ma senza le lesioni cutanee proprie del lupus eritematoso.

La fisionomia clinica di questa e. è pertanto subordinata al complesso delle alterazioni cutanee, renali e di altri organi che caratterizzano il quadro delle dermatovisceriti maligne. È perciò sufficiente averne qui ricordato i caratteri anatomici fondamentali; rimandiamo alla voce LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO per la trattazione di questo argomento dal punto di vista clinico.

Endocardite terminale

Si tratta di un processo che riveste un interesse esclusivamente anatomopatologico e patogenetico, ma non ha rilevanza clinica. Pertanto è da considerare sufficiente ciò che si è detto in proposito nel capitolo sull'anatomia patologica (col. 1906).

Bibliografia

- Black S. *et al.*, *Amer. J. Med.*, 1974, 56, 357.
Coltorti M., Altucci P., Jacono A., *G. Mal. Infett.*, 1969, 21, 381.
Durack D. T., Petersdorf R. G., *J. Clin. Invest.*, 1973, 52, 592.
Friedberg C. K., *Malattie del cuore*, 1969, USES, Firenze.
Giunchi G., Ortona L., Sorice F., *Policlinico (Prat.)*, 1956, 63, 1481.
Giunchi G., Sorice F., *Malattie infettive*, 1973, Vallardi, Milano.
Lerner P. I., Weinstein L., *New Eng. J. Med.*, 1966, 274, 199; 259; 323; 338.
Nastro L. J., Finegold S. M., *Amer. J. Med.*, 1973, 54, 482.
Quinn E. L., Madhavan T. *et al.*, *Surg. Clin. N. Amer.*, 1972, 52, 1467.
Rabinovich S., Smith I. M., January L. E., *Med. Clin. N. Amer.*, 1968, 52, 1091.
Slaughter L., Morris J. E., *Circulation*, 1973, 47, 1319.
Rodbard S., *Circulation*, 1963, 27, 18.
Westenfelder G. O., Peterson P. Y. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1973, 223, 37.

GIUSEPPE GIUNCHI E FRANCO DE ROSA

ENDOCRANICI TUMORI

F. *tumeurs intracraniens*. - I. *intracranial tumours*. - T. *Gehirngeschwülste*. - S. *tumores intracraniales*.

SOMMARIO GENERALE

TUMORI ENDOCRANICI IN GENERALE	col. 1936
INDAGINI RADIOLOGICHE, SCINTIGRAFICHE E TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA	col. 1971
TUMORI ENDOCRANICI IN RAPPORTO ALLA LORO SEDE	col. 1990
TERAPIA MEDICA E RADIOLOGICA	col. 2032
TERAPIA CHIRURGICA	col. 2037

TUMORI ENDOCRANICI IN GENERALE

SOMMARIO

Note introduttive (col. 1936). - Epidemiologia (col. 1937). - Genesi formale (col. 1938). - Aspetti architettonici: modelli istologici di sviluppo (col. 1939). - Problema della classificazione (col. 1939): *Astrocitomi*. - *Glioblastoma multiforme*. - *Medulloblastoma cerebellare*. - *Oligodendrogliomi*. - *Ependimomi*. - *Papilloma dei plessi corioidei*. - *Meningiomi*. - *Sarcomi cerebrali primitivi*. - *Tumori vascolari e malformazioni vascolari*. - *Tumori metastatici*. - Sintomatologia generale: l'ipertensione endocranica (col. 1957). - Diagnostica generale (col. 1967).

Note introduttive

Un illustre neurologo da poco scomparso, Biernond, in uno dei suoi ultimi scritti ha affermato: « L'interesse per la sintomatologia clinica classica dei tumori cerebrali è in considerevole declino dopo la seconda guerra mondiale e, dato che la letteratura su questo argomento è virtualmente inesistente, è impossibile riferire dati bibliografici. Questa situazione può essere comprensibile, anche se non giustificabile, per quel che concerne i tumori degli emisferi cerebrali; perché questi, dopo tutto, possono essere localizzati in una fase precoce dall'elettroencefalografia, dalla scintigrafia o dall'arteriografia. La situazione invece è diversa — conclude Biernond — per i tumori cerebellari ove meno facilmente le suddette tecniche ci aiutano ».

L'affermazione radicale di Biernond va probabilmente attenuata; comunque in essa è già contenuta la spiegazione del fenomeno: il progresso tecnologico ci ha messo in condizione di rispondere, con un'approssimazione di verità del 95%, alla domanda classica della neurologia « dove? », per cui l'interesse generale è gradualmente scivolato dalla domanda diagnostica alla problematica prognostica. Su questo terreno della prognosi si è appunto ricostruito un discorso unitario: la classificazione dei tumori cerebrali di Bailey e Cushing, elaborata esattamente cinquanta anni fa, non è una semplice esposizione morfologica; essa ha avuto il grande merito d'aver riunito morfologia e clinica sotto il profilo del decorso e di aver tentato di fornire una base biologica unitaria per i vari tipi tumorali. Con ciò i due grandi neurochirurghi americani hanno fornito ai loro colleghi un incomparabile strumento, ancora valido, in base al quale poter giudicare e prevedere l'evoluzione di una data neoplasia. Da ciò ha preso l'avvio l'istopatologia attuale, la quale per altro, almeno nei suoi esponenti maggiori, non si è mai distaccata dalla realtà clinica.

La neuroncologia clinica attuale si propone oggi obiet-

tivi diversi quali, ad es., la valutazione epidemiologica, la verifica statistica della frequenza di un dato sintomo per un processo a una sede specifica, il controllo della corrispondenza o meno tra dati clinici e dati strumentali, e, infine, ha preso consapevolezza che «sarà la chimica piuttosto che il bisturi a dare una risposta medica a questo terribile gruppo di malattie».

Epidemiologia

L'epidemiologia dei tumori endocranici è in gran parte ancora da scrivere, così variabili e scarse appaiono le valutazioni sulla loro *incidenza*, tanto generici i rilievi sulla frequenza in rapporto alle diverse età, e soprattutto tanto contraddittorie le proporzioni tra i diversi oncotipi. Zimmermann (1971) sulla base di statistiche non recenti affermò che l'incidenza negli U.S.A. oscilla tra il 3,8 e l'8,4 per 100.000 abitanti. La prima indagine condotta con criteri epidemiologicamente validi è stata quella di Kurland nell'ambito di Rochester (Minnesota) ed effettuata negli anni 1945-1954; essa fu successivamente ripresa nel 1972 da Percy e coll. In questo lavoro sono riportate anche altre statistiche significative, ma si tratta di un numero di indagini limitato, che nell'insieme non risolvono il problema. Behrend (1974), a conclusione del lungo capitolo che egli dedica a questo argomento nel grande trattato di Vinken e Bruyn, riassume le nostre cognizioni attuali in otto punti che possiamo così approssimativamente parafrasare.

Una *incidenza* minore del 10 : 3 per 100.000 abitanti deve presumibilmente considerarsi frutto di errore. Tale percentuale è piuttosto costante nelle varie razze tranne che nei negri nei quali (ad es. Bantù) l'incidenza dei tumori cerebrali sarebbe notevolmente bassa. Non sembra che vi siano delle variabili in rapporto alle diverse situazioni geografiche.

Le statistiche di Zülch (1965) e di altri AA. avevano dimostrato una lieve eccedenza nel sesso maschile: questo non sembra confermato da alcuna ricerca epidemiologica, essendo i due sessi parimenti esposti al rischio del tumore cerebrale.

Se si esamina la frequenza dei tumori cerebrali in rapporto all'età, si può, in maniera molto generica, affermare che essa aumenta con il procedere degli anni.

Infine, sorprendentemente, malgrado che in numerosi lavori si sia riportata un'eccedenza dei gliomi sui meningiomi, nella ricerca di Percy e coll., il rapporto s'inverte e il meningioma sarebbe l'oncotipo più frequente.

I rapporti numerici tra i vari oncotipi sono variabili da statistica a statistica; per altro pare accertata una cifra elevata di pinealomi in Giappone, così come l'ependimoma sarebbe particolarmente frequente in Giappone e in India. Tuttavia si deve sottolineare che nell'elaborazione di molte statistiche non vengono pienamente soddisfatti i principi di una corretta neuro-epidemiologia, e d'altro lato occorre tener presente con Zimmermann (1971) che le differenze tra statistica e statistica non possono essere assunte come indicative di diverse condizioni biologiche delle popolazioni esaminate: nella valutazione intervengono troppi fattori, non ultimo un certo interesse dei neurochirurghi per un determinato tipo di intervento e conseguentemente verso un certo tipo di tumore.

Circa il rapporto fra determinati oncotipi e l'età si può rilevare come l'astrocitoma cerebellare e il medulloblastoma colpiscano soggetti molto giovani; ma il secondo colpisce bambini nella prima infanzia, mentre l'astrocitoma cerebellare (spongioblastoma polare secondo Zülch) compare generalmente nella seconda infanzia. In soggetti giovani, fino ai 20 anni ca., a livello degli emisferi cerebrali

il tumore più comune sarebbe l'ependimoma (Zülch) mentre i craniofaringiomi e lo spongioblastoma diencefalochiasmatico rappresenterebbero oncotipi abbastanza frequenti: nella età media della vita (3ª e 4ª decade) dominano i gliomi emisferici ad evoluzione relativamente benigna (astrocitomi e oligodendrogliomi), e i meningiomi di diversa sede; infine dopo i 50 anni la maggior frequenza passa ai glioblastomi evolutivi e maligni e ai tumori metastatici.

L'eventuale importanza di *fattori familiari* è discussa e, al momento, non è dimostrabile una maggiore incidenza familiare nel gruppo dei tumori cerebrali fuorché per alcuni tumori quali i neurofibromi, gli angioblastomi, etc. Traumi da parto o precedenti malattie dei genitori sembrano irrilevanti, e altrettanto dicasi di malattie infettive. Si è anche discusso a lungo dei rapporti fra *traumi* e tumore cerebrale: è un argomento di interesse non solo neuroncologico ma anche medicolegale; comunque Zülch e Mennel (1974) hanno sottolineato come nell'uomo non sia stato dimostrato con prove certe che fattori esogeni o professionali possano causare un tumore cerebrale. Per altro una concausa traumatica nella genesi di un tumore cerebrale in determinate ben definite circostanze non può essere del tutto esclusa.

Genesi formale

Da tempo nella genesi formale dei tumori cerebrali si contrastano due teorie: la *teoria unicentrica*, per la quale esisterebbe all'origine un focolaio neoplastico circoscritto che, accrescendosi, invaderebbe le formazioni neurali circostanti infiltrandole, e la *teoria pluricentrica* che, invece, presume, soprattutto per i gliomi, una generale displasia gliale, una «gliopatia diffusa», nell'ambito della quale, poi, si formerebbero vari centri neoplastici. Questa seconda dottrina è stata appoggiata dall'oncologia generale con la cosiddetta «dottrina del campo» di Willis, secondo la quale le neoplasie s'originano da campi tessutali che progressivamente vanno incontro ad una trasformazione neoplastica. La questione dei tumori misti s'intreccia con l'argomento in discussione: per tumori misti s'intendono neoplasmi nei quali possono osservarsi parti ependimomatose o astrocitomatose, oppure astrocitomatose o oligodendrogliomatose. Questi aspetti differenti possono comportare problemi di classificazione praticamente insolubili, perché non possono essere adeguatamente inquadrati in alcuna nosografia molto precisa. Per tumori multipli, invece, s'intendono tumori i cui focolai di crescita possono essere molto distanti l'uno dall'altro, ma che, per altro, istologicamente sono simili: la questione dei tumori multipli rappresenta un argomento di fatto che va a vantaggio della dottrina multicentrica dei gliomi cerebrali. Una considerazione a parte va fatta per i tumori multipli di diversa natura. Non si tratta qui né di tumori misti né di tumori multipli, aventi però uno stesso denominatore istologico; intendiamo qui tumori plurimi con formula istologica diversa: è nota l'associazione tra neurinoma e meningioma, o quella di neurinomi e spongioblastomi polari; questi tumori spesso si trovano nell'ambito delle cosiddette facomatosi (v.). Una delle associazioni abbastanza frequenti, al di fuori delle facomatosi, è l'associazione tra meningiomi e gliomi.

L'accrescimento tumorale avviene con due meccanismi: per *espansione* o per *infiltrazione*. Processo d'accrescimento per espansione, come indica lo stesso termine, significa semplicemente che il tessuto neoplastico non si inserisce tra le formazioni normali encefaliche ma spinge queste alla periferia; nei tumori infiltranti, al contrario, gli elementi cellulari neoplastici s'incanalano tra le archi-

tetture normali, e questo tipo di proliferazione già rappresenta, in generale, un indice di malignità. Quindi schematicamente possiamo distinguere:

1) tumori espansivi: a) capsulati (con capsula contenente vasi); b) non capsulati;

2) tumori infiltranti: a) circoscritti (ad es. spongioblastoma cerebellare, spongioblastoma del chiasma); b) diffusi (ad es. alcuni astrocitomi cerebrali e i glioblastomi).

Nel caso di tumore infiltrante, le vie battute dalle cellule neoplastiche sono, in genere, le seguenti: a) quelle delle cavità naturali, come le cavità ventricolari nell'ambito delle quali le cellule neoplastiche si propagano lungo l'ependima; b) la superficie emisferica sotto la membrana piaie; c) lungo i fasci di fibre nervose, come la corona radiata, il corpo calloso.

Aspetti architettonici: modelli istologici di sviluppo

Può sembrare contraddittorio in caso di accrescimento «neoplastico anarchico», quindi sottratto alle normali leggi ontogenetiche, parlare poi di aspetti architettonici o di modelli istopatologici di sviluppo: è un fatto però che molti neoplasmi assumono una certa forma, non solo macroscopica ma anche istologica, e che questa forma, questa struttura, tende qualche volta a riprodurre in maniera deformata e grottesca gli aspetti istologici normali delle strutture dalle quali s'origina.

Come è noto, prima Scherer e successivamente, con grande autorità, Zülch, distinsero nei neoplasmi cerebrali tre tipi di architetture: primarie, secondarie e terziarie.

Le strutture o le architetture primarie rappresentano la tendenza originaria delle cellule neoplastiche a disporsi in un certo modo, tendenza, e conseguente configurazione, che si realizzano indipendentemente da fattori circostanti o ambientali. A questo tipo di architetture primarie appartengono le seguenti formazioni: a) struttura alveolare di alcuni oligodendrogliomi; b) formazione di rosette degli ependimomi e dei medulloblastomi; c) sistemi gliovascolari o corona raggiata perivasale di alcuni ependimomi; d) struttura «a mosaico» dei pinealomi; e) tipiche formazioni «a palizzata» dei neurinomi e dello spongioblastoma polare; f) strutture papillomatose caratteristiche dei papillomi dei plessi corioidei.

Le architetture secondarie nascono in conseguenza degli effetti delle strutture normali preesistenti o di eventi regressivi peritumorali. Tipicamente esse sono le pseudorosette, cioè raggruppamenti cellulari che possono vedersi in vari tumori (ad es. nel glioblastoma) e che sono la semplice conseguenza di un accumulo cellulare intorno ad un centro virtuale necrotico; le pseudopalizzate perinecrotiche del glioblastoma, cioè le cellule si dispongono le une accanto alle altre, simulando il neurinoma: quando questo tumore va incontro a fatti regressivi citoplasmatici viene a configurarsi un aspetto particolare che ricorda quello dell'oligodendroglioma e costituisce il cosiddetto neurinoma di tipo III di Antony.

Le architetture terziarie, infine vengono determinate da fenomeni tessutali reattivi agli eventi regressivi neoplastici e consistono, caratteristicamente, nelle infiltrazioni cellulari peritumorali che nell'insieme configurano un aspetto infiammatorio sintomatico nel senso di Spielmeyer. Un altro aspetto di architettura terziaria sono i valli vascolari perinecrotici.

Problema della classificazione

Questo capitolo implica forzatamente un certo approccio storico. Come è noto, fino agli anni della I guerra mondiale, dominavano in questo campo le vedute di Virchow e dei suoi discepoli per cui i tumori cerebrali erano nettamente distinti in due grandi gruppi: i gliomi, detti talvolta anche tumori encefaloidi, corrispondenti in gran parte agli attuali astrocitomi, e i sarcomi o gliosarcomi, gruppo corrispondente all'incirca a quello degli attuali glioblastomi. Con l'avvento delle tecniche d'impregnazione argentea, e quindi con la possibilità implicita di riconoscere le cellule gliali nelle loro varie forme evolutive, dall'epitelio indifferenziato all'astrocita maturo, si affacciò, con Ribbert, la dottrina che i gliomi fossero composti da

elementi gliali riconducibili ad uno degli stadi di sviluppo che va dalla cellula primitiva all'astrocita maturo. Con questa premessa nacquero quelle che oggi si chiamano le teorie e le classificazioni istogenetiche. Un postulato della dottrina è che ovviamente esista una somiglianza notevole tra una cellula neoplastica e il suo eventuale cariotipo embrionale normale. Questa prospettiva, così sommariamente accennata, ha avuto indiscutibilmente due meriti: il primo è quello di aver fornito la possibilità di dare una base biologica e articolata al gruppo dei gliomi, fino allora eterogeneo e scarsamente differenziato; il secondo merito è che, avendo riconosciuto nell'ambito di un certo tumore di stirpe gliale la preponderanza di un determinato elemento cellulare, si poteva quindi, in sede biotipica operatoria, azzardare anche una prognosi. È pertanto chiaramente comprensibile perché le dottrine istogenetiche e le classificazioni che ne derivarono furono proposte soprattutto nell'ambito neurochirurgico e le attuali classificazioni sono, nella grandissima maggioranza, di ispirazione neurochirurgica.

Bailey e Cushing distinsero 15 forme che, successivamente, furono ridotte a 10: si tratta dei 10 famosi oncotipi della scuola americana, spesso attaccati, ma dai quali nessuna classificazione attuale prescinde totalmente. Essi sono: *astrocitoma*; *astroblastoma*; *glioblastoma multiforme*; *medulloblastoma*; *oligodendroglioma*; *ependimoma*; *spongioblastoma (unipolare-bipolare)*; *pinealoma*; *neuroepitelioma*; *ganglioneuroma*.

Come abbiamo accennato sopra, questa classificazione fu in seguito, da più parti e in misura diversa, aspramente criticata. Tra l'altro fu accusata d'aver «manipolato» l'istogenesi normale postulando elementi non dimostrati come il glioblasto o il medulloblasto, per giustificare successivamente l'esistenza del glioblastoma e del medulloblastoma. Queste critiche provenivano in genere da ambienti di prevalente formazione oncologica e istologica e, pur avendo dei punti a loro vantaggio, non prevalsero perché la sistemazione sopra accennata rappresentava tanto per i neurochirurghi quanto, in fondo, per il neuropatologo, un grande vantaggio pratico e, malgrado le isolate contestazioni, finì per essere universalmente accettata.

Penfield, negli stessi anni, propose una sua classificazione assai simile a quella di Bailey e Cushing. Nell'ambito degli astrocitomi egli distinse una varietà particolare quale l'astrocitoma piloide, costituito cioè da astrociti con particolari prolungamenti allungati i quali nell'insieme ricordano la gliosi fibrillare isomorfica. Negli stessi anni AA. francesi (Roussy e Cornil; Roussy e Oberling) elaborarono una loro classificazione con le stesse direttive di principio, ma nel presupposto critico che la classificazione di Bailey fosse troppo rigida e precisa soprattutto nel suo rapporto tra l'elemento tumorale e il corrispondente tipo embrionale derivato dalle cellule dell'epitelio primitivo, accertato che le conoscenze d'istogenesi normale erano, all'epoca, piuttosto lacunose e frammentarie.

Citiamo infine l'opera di Bergstrand il quale esaminò soprattutto la casistica operatoria di Olivecrona; il grande merito di Bergstrand fu quello d'aver distinto dal gruppo degli astrocitomi cerebrali dell'adulto, l'astrocitoma cerebellare dei bambini che egli denominò gliocitoma embrionale o glioneuroblastoma. Il cosiddetto astrocitoma dei bambini, pur avendo un aspetto istologico simile all'astrocitoma cerebrale degli adulti, se ne distacca grandemente per l'evoluzione e per la prognosi decisamente favorevole.

Del Rio-Hortega, il quale esaminò il materiale operatorio di Vincent, propose una netta distinzione tra i gliomi, derivanti direttamente dalle cellule gliali e i paragliomi derivanti invece dalle cellule dell'ependima, dei plessi corioi-

dei, della pineale. Questa distinzione, in realtà importante, è stata più tardi ripresa, e con molto successo, da Zülch.

Le critiche alla classificazione di Hortege sono che, avendo egli lavorato prevalentemente su materiale biotico, non ha potuto tener conto del modello generale di accrescimento del neoplasma, in secondo luogo gli viene contestata la discordanza, per un dato oncotipo, tra la prognosi quale avrebbe dovuto risultare in base alla sua classificazione e quale invece poi si veniva rilevando nella pratica clinica.

Dobbiamo per inciso ricordare l'opera di Scherer, il quale non ha mai lasciato una vera e propria classificazione dei t. e. ma piuttosto considerazioni spesso assai acute, sovente peraltro assai pungenti, sulle premesse teoriche delle classificazioni precedenti. Nel caso di Scherer si può parlare non già d'una determinata concezione classificativa dei tumori cerebrali ma piuttosto di una metodica generale d'esame che egli esige fosse il più esteso e completo possibile. Nella sua opera, sparsa in vari articoli e anche nel libro scritto in collaborazione con De Bousdeer, egli spostava l'attenzione dall'elemento singolo neofornato, cioè dalla citologia all'architettura generale neoplastica, alle modalità d'accrescimento, al comportamento e alla struttura dello stroma di sostegno. Come si è già ricordato, egli fu il primo a distinguere le architetture primarie, che chiamava « architetture proprie », dalle architetture secondarie e terziarie. Peraltro il suo atteggiamento di contestazione, criticato dal suo connazionale Zülch, l'ha portato all'isolamento; inoltre il suo distacco dalla pratica clinica l'ha condotto a conclusioni prognostiche nettamente contrastanti con le osservazioni cliniche quotidiane. Egli ha affermato, ad es., che tutti gli astrocitomi erano in realtà astrocitomi diffusi e questo è stato smentito dalle indagini ulteriori; d'altra parte fu il primo che parlò di glioblastomi derivati dalla sdifferenziazione di astrocitomi. Il problema di questi glioblastomi « secondari » è un argomento tuttora attuale che riguarda il problema dei rapporti tra astrocitomi e glioblastomi e quello ancora più generale dell'importanza dei fatti anaplastici nell'ambito di tumori differenziati e maturi.

Questo principio dell'anaplasia, accennato sopra, è in fondo alla base della classificazione di Kernohan e coll.: essi partirono dal presupposto che vi siano fondamentalmente tre cellule d'origine dei gliomi cioè gli astrociti, le cellule ependimali e l'oligodendroglioma; conseguentemente esistono astrocitomi, ependimomi e oligodendrogliomi. Il grado di malignità di ciascuno di questi fondamentali tumori è espresso da una definizione numerica che va da I, il più benigno, a IV, che è il più maligno. Così, ad es., il glioblastoma multiforme nella classificazione di Cushing e Bailey diviene astrocitoma di grado IV nella classificazione di Kernohan. Questa classificazione evidentemente rifiuta i presupposti istogenetici delle precedenti e risulta al massimo semplificata per cui è stata accolta con un certo calore in molti ambienti neurochirurgici. Va da sé che essa ha suscitato anche critiche, tra le quali quella non trascurabile che il sistema di *grading* può essere applicato in sede anatomopatologica dove è possibile un esame globale della neoplasia, ma può risultare ingannevole in sede biotica dove spesso capita di rilevare che un punto del tumore prelevato e classificato come astrocitoma di I grado, supponiamo, fa parte viceversa di una neoplasia più ampia, prevalentemente glioblastomatosa.

Tra le classificazioni degli ultimi anni ricordiamo quella di Zülch per la notevole diffusione che ha avuto anche nel nostro paese (infatti a questa classificazione si ispira l'ottima monografia di Schiffer e Fabiani). Come egli stesso ha detto « il nostro sforzo in questi ultimi 20 anni è stato quello di completare la descrizione di Bailey aggiungendovi raggruppamenti e varietà morfologiche quali possono essere trovate in un esame completo del tumore ».

La classificazione di Zülch, mentre da un lato riprende la vecchia distinzione di Del Rio-Hortega tra gliomi e paragliomi, dall'altro si attiene alla formulazione originale di Bailey concepita non come un sistema rigido e dogmatico ma come un'utile ipotesi di lavoro cui può aggiungersi qualcosa. Un terzo punto è da sottolineare nella concezione generale di Zülch, punto derivato dal pensiero di Ostertag e di altri, e cioè l'importanza della sede in cui nasce il neoplasma. Questo A. distingue nettamente i tumori della linea mediana da quelli emisferici perché la glia dell'una e dell'altra zona sono differenti tra loro; quindi alla generale ipotesi istogenetica si aggiunge un'importante valutazione topografica.

La classificazione di Russell e Rubinstein ha avuto una notevole ripercussione nei paesi anglosassoni; anch'essa s'ispira alla primitiva di Bailey e Cushing. La classificazione di Zülch e quella di Russell e Rubinstein si assomigliano per molti aspetti; esse si diversificano nei seguenti punti: sulla posizione del medulloblastoma, che per Zülch è un tumore neuroepiteliale indifferenziato, mentre per Russell e Rubinstein rientra nel gruppo dei tumori della serie neuronale; sulla posizione dello spongioblastoma polare (per verità, la differente concezione che hanno dello spongioblastoma polare Russell e Rubinstein appare più una questione semantica, come è stato messo molto giustamente a fuoco da Zülch stesso nel 1964); un altro punto di divergenza è quello della controversa questione dell'astroblastoma, ammesso, con qualche perplessità, dall'A. tedesco, che ne fa un sottogruppo degli astrocitomi, e negato invece dagli A.A. anglosassoni.

Dovremmo accennare anche ad altre classificazioni degne di menzione, quali quelle di Rigertz, Gallone e Papo, Spigolon e Gullotta; peraltro lo scopo di questa introduzione non è tanto quello di sintetizzare una storia e una « classificazione delle classificazioni » (Schiffer e Fabiani), quanto di dimostrare che in ognuna di esse c'è sempre l'implicito presupposto d'un confronto tra un sistema teorico e un certo rendiconto dei fatti; e per ciascuna classificazione s'è verificato come tale confronto non sia mai stato esauriente e come ogni sistema classificativo finisca per essere più o meno inadeguato. A questo punto scegliere una classificazione piuttosto che un'altra rappresenta una semplice opzione personale; pertanto, dati gli scopi della presente trattazione, è forse preferibile evitare scelte precise, e limitarsi in maniera sintetica all'esposizione, forzatamente incompleta, dei tipi istologici più frequenti sui quali vi è il più vasto consenso terminologico.

Astrocitomi

S'intende parlare degli astrocitomi degli emisferi cerebrali giacché il cosiddetto astrocitoma cerebellare dei bambini in realtà è differentemente classificato. Gli astrocitomi rappresentano il 6-7% di tutti i t. e. e il 25-35% dei gliomi. Tipico tumore dell'età media, la sua sede preferenziale è la convessità emisferica; macroscopicamente appare come una massa abbastanza ben delimitata, più dura alla palpazione della sostanza cerebrale normale; la sua colorazione varia dal bianco al bianco giallastro; talora cistico con cisti che possono assumere una configurazione uniloculare assai voluminosa (fig. 1).

Zülch ne distingue istologicamente quattro tipi: astrocitoma fibrillare; astrocitoma protoplasmatico; astrocitoma giganto-cellulare (gemistocitico); e il discusso astroblastoma, che diviene così un sottogruppo degli astrocitomi.

L'astrocitoma fibrillare è forse il tipo più comune; s'origina prevalentemente dalla sostanza bianca, ha sovente una notevole estensione (astrocitoma diffuso di Elvidge, Penfield, Cone); istologicamente è costituito da elementi cellulari piccoli, con nucleo ovale o lievemente allungato, scarso citoplasma; tali elementi si trovano immersi in una rete di fibrille intrecciantisi (fig. 2); le mitosi sono assai rare e le proliferazioni dei vasi

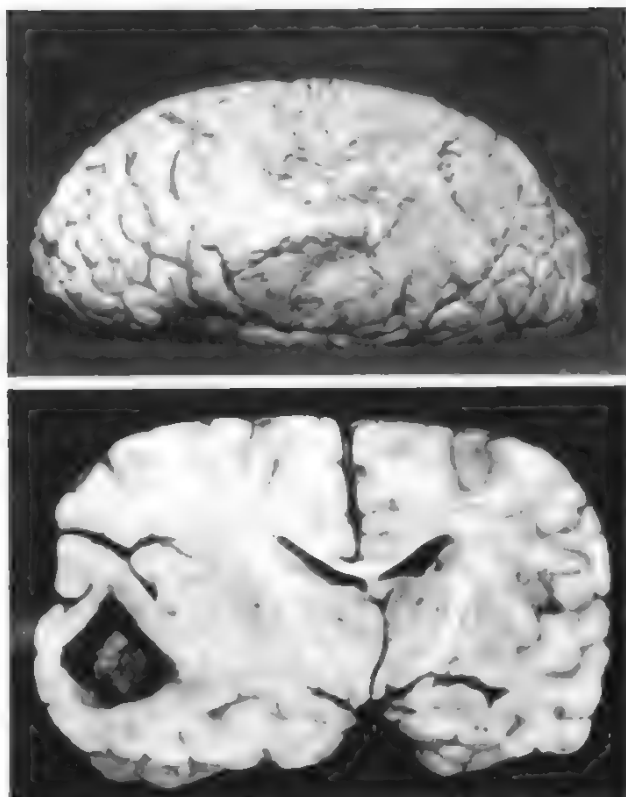


Fig. 1. *In alto*: vasto astrocitoma infiltrante diffusamente la corteccia temporoparietale. *In basso*: astrocitoma cistico a localizzazione temporale, con ampia cavità cistica e nodulo murale. (Lab. Istopatol. Osped. Psichiat., Roma).

scarsissime. L'astrocitoma protoplasmatico è relativamente più raro; gli elementi cellulari sono di volume medio, con nuclei uniformi e modesta quantità di citoplasma, il quale si espande in tozzi processi che spesso circondano microcisti. Nella forma di astrocitoma gigantocellulare o gemistocitica (considerata rara) gli elementi neofornati appaiono notevolmente grandi, talora enormi, con citoplasma abbondante non ben colorabile, che si prolunga in brevi ramificazioni intrecciate con quelle di un elemento vicino; le cellule hanno spesso più nuclei periferici che si colorano intensamente e presentano aspetto picnotico.

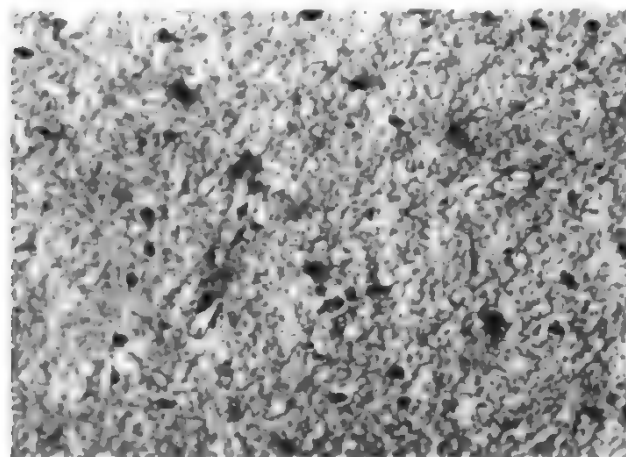


Fig. 2. Astrocitoma fibrillare. Nuclei rari, di uguali dimensioni, sparsi in una trama fibrillare fitta. Colorazione ematossilina-eosina; 250 \times . (Istoteca dell'Ist. Neurol., Milano).

L'astroblastoma (fig. 3), come detto, è considerato una variante dell'astrocitoma, oppure una tappa della sua sdifferenziazione; è costituito da elementi triangolari di media o grande taglia, i quali hanno la caratteristica della « polarizzazione » del nucleo, cioè questo è spostato all'estremo del citoplasma, da cui emana un ciuffo di prolungamenti che si orientano verso le pareti di un vaso intorno al quale si dispongono radialmente realizzando così sistemi gliovascolari (pseudorosette secondo alcuni).

La possibile degenerazione maligna d'un astrocitoma, cioè la sua sdifferenziazione parziale in glioblastoma, fu sostenuta per primo da Scherer: ciò avverrebbe spontaneamente e non come conseguenza d'interventi chirurgici. Tali « glioblastomes dérivés d'astrocytome » (Scherer e De Buscheer, 1941) vanno differenziati dai glioblastomi primitivi; successivamente si è per altro ipotizzato che tutti i glioblastomi derivassero da un preesistente astrocitoma (astrocitoma di grado IV secondo Kernohan): il glioblastoma multiforme sarebbe soltanto un astrocitoma maligno. Secondo Zülch lo sviluppo di un glioblastoma « secondario » da un primitivo astrocitoma è eccezionale, la maggioranza dei glioblastomi si presenterebbero dall'inizio come tali; ciò non toglie che in molti astrocitomi possano trovarsi aree più o meno ampie di carattere glioblastomatoso.

Ancora non definitivamente chiariti i rapporti tra una rara condizione, la gliomatosis cerebri (Nevin) o glioblastomatosi diffusa, e l'astrocitoma. Nella gliomatosis cerebri si tratta di un vasto diffuso ingrandimento del cervello, talora esteso dagli emisferi al tronco dell'encefalo e sostenuto da una proliferazione di cellule gliali di diverso tipo ma tra le quali elementi astrocitari ed elementi spongioblastici uni- o bipolari sono lar-

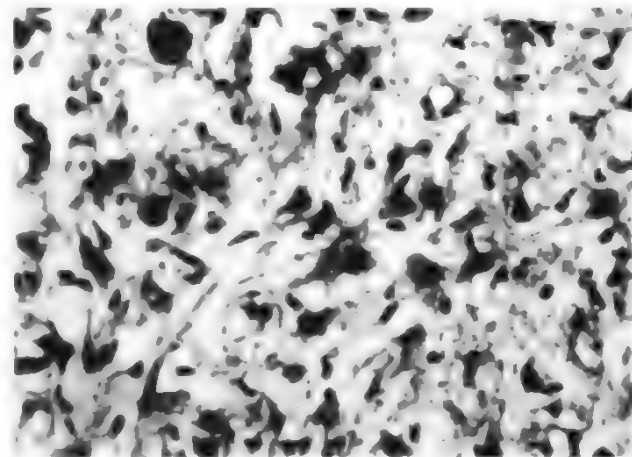
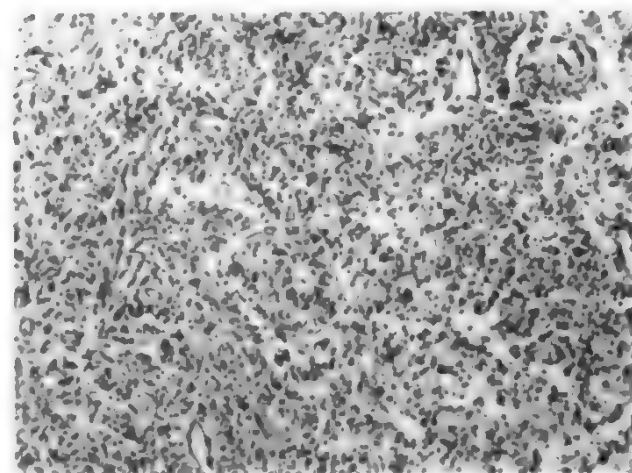


Fig. 3. *In alto*: astroblastoma. Quadro istologico con note di polimorfismo cellulare. *In basso*: stesso quadro a maggior ingrandimento. (Osservazione Gozzano).

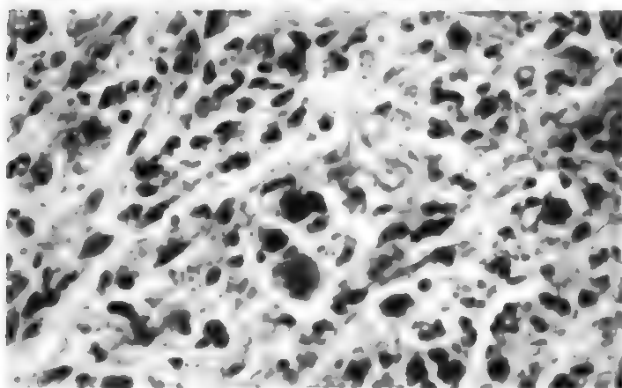
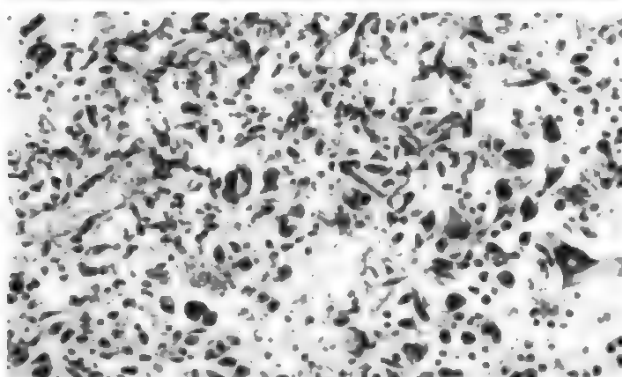
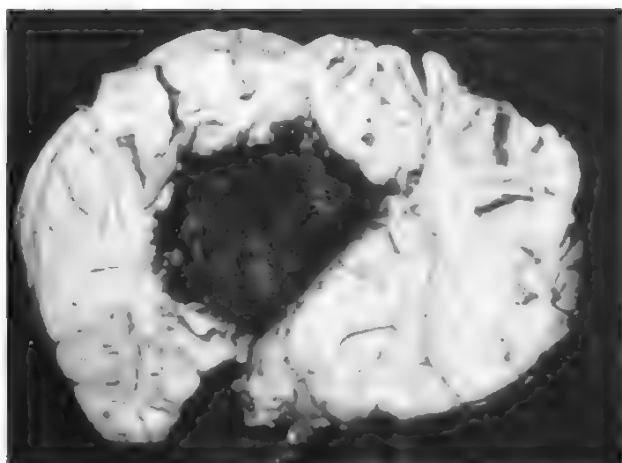


Fig. 4. Glioblastoma multiforme o polimorfo. *In alto*: aspetto macroscopico di un glioblastoma del lobo frontale; si noti l'aspetto variegato della massa. *Al centro e in basso*: il quadro istologico dimostra il notevole polimorfismo cellulare. Le cellule tumorali non presentano aspetti riportabili a elementi normali della glia embrionale; sono presenti numerose cellule con nuclei giganti, ipercromatici, unici o multipli, spesso mostruosi. (*In alto*: Lab. Istopatol. Osped. Psichiat., Roma. *Al centro e in basso*: osservazione Gozzano).

gamente predominanti; tali elementi gliali s'infiltrano tra le normali strutture senza alterarle. Le affinità con il gruppo degli astrocitomi appaiono evidenti soprattutto con il gruppo definito *astrocytoma diffusum*, anzi sembra che la *gliomatosis cerebri* e quest'ultimo possano rappresentare la medesima condizione morbosa (Russel e Rubinstein; Grant, 1975).

Glioblastoma multiforme

Il glioblastoma multiforme è il tumore più frequente nel gruppo dei gliomi e rappresenta ca. il 20% di tutti i t. e.; il glioblastoma è raro sotto i 40 anni di età, esso è il tipico neoplasma

dell'età media; la massima incidenza si ha tra i 40 e i 50 anni; prevale nel sesso maschile. Si può dire che questo tumore non ha sedi assolutamente tipiche, può occupare un intero lobo come massa sferica più o meno circoscritta; talora preferisce i lobi temporali e frontali, può presentarsi come un processo diffuso interessante più lobi, raggiungendo anche le strutture profonde ed invadendo l'emisfero opposto attraverso il corpo calloso (glioblastomi a farfalla). Il rilievo saliente, al taglio, è l'aspetto variegato della massa neoformata, dovuto all'intreccio di fenomeni necrotici, emorragici, di degenerazione grassa. Possono essere presenti cisti; si notano vasi con il lume pervio, particolarmente nelle zone periferiche del neoplasma. Un edema cerebrale cospicuo determina turgore anche nella sostanza bianca non invasa.

Istologicamente la caratteristica è data dal polimorfismo cellulare e dalla variabilità da zona a zona con una densità medio-alta dell'elemento neoformato. I confini del tessuto neoformato appaiono indistinti. Possono trovarsi frammenti elementi rotondeggianti piccoli, cellule fusate, allungate, di tipo spongioblastico, cellule giganti poliformi (fig. 4). Particolare interesse rivestono le alterazioni vasali: proliferazione dei capillari con ampio lume, infiltrazioni perivasali, trombosi vistose, proliferazioni endovasali, etc. È appunto un connotato rilevante di questo oncotipo la compartecipazione dello stroma vasale, polimorfo ed esteso. Secondo la preponderanza del tipo cellulare, s'è ritenuto di poter distinguere i glioblastomi nelle seguenti varietà: *a) globuliforme*, costituito prevalentemente da cellule piccole, rotonde od ovalari; *b) fusiforme*, costituito da elementi fusati disposti a fasci che in un certo modo ricordano la disposizione dello spongioblastoma polare; *c) multiforme*, caratterizzato da un più spiccato polimorfismo cellulare con presenza anche di cellule giganti polinucleate.

Il glioblastoma è stato concepito, e non da ora, come una degenerazione maligna di un precedente astrocitoma: esistono per altro aree glioblastomatose nell'ambito di astrocitomi (astrocitoma maligno di Zülch).

Medulloblastoma cerebellare

Il medulloblastoma è un tumore tipicamente infantile, ma la sua occorrenza nell'adolescenza o in giovani adulti è stata più volte segnalata: nella prima infanzia si colloca a livello vermiano, mentre nei giovani è prevalentemente emisferico. Le estrinsecazioni vermiane partono dalla parte posteriore del verme e si sviluppano nell'ambito della *cisterna magna* raggiungendo poi il IV ventricolo.

Il medulloblastoma rappresenta dal 6,5 al 10% di tutti i gliomi intracranici; se si fa una statistica per età si vede che il medulloblastoma costituisce un quarto di tutti i tumori infantili.

L'origine di questo tumore è discussa: da indagini di anatomia comparata risulterebbe che la cellula embrionale normale, capace di un'evoluzione sia in senso gliale che neuroblastico, il « medulloblasto » cioè, si trova quasi esclusivamente a livello cerebellare, sul tetto neuroepiteliale del IV ventricolo, dal quale poi migra lungo la superficie esterna delle lamelle cerebellari ove costituirà lo strato granulare esterno: questo, nell'uomo, scompare nei primi dodici mesi di vita. Le ipotesi sull'origine del medulloblastoma cerebellare contemplan le seguenti eventualità:

- a) origine dai residui dello strato granulare esterno;
- b) origine dai nidi di cellule embrionali situate nel *velum medullare posterius*: la presenza anomala di questi centri « germinativi » a carattere embrionale, con aspetti che ricordano quelli del medulloblasto, è riscontrata in molti cervelletti normali;
- c) origine dai neuroni maturi dello strato granulare: questa ipotesi è stata prospettata dopo le indagini sulla carcinogenesi sperimentale nel topo mediante l'impianto di pellicole contenenti idrocarburi carcinogeni (Zimmermann, citato da Rubinstein), oppure con iniezioni di nitrosurea (Searle e Jones, 1972);
- d) origine dal mesenchima: questa comporta il diniego radicale della genesi neurogena e il richiamo a non recenti ipotesi genetiche per cui il medulloblastoma sarebbe in definitiva un sarcoma indifferenziato a localizzazione specifica (Kersing, 1967; Gullotta, 1967).

Macroscopicamente il medulloblastoma vermiano si estende nel IV ventricolo fino ad occuparlo completamente; esso si

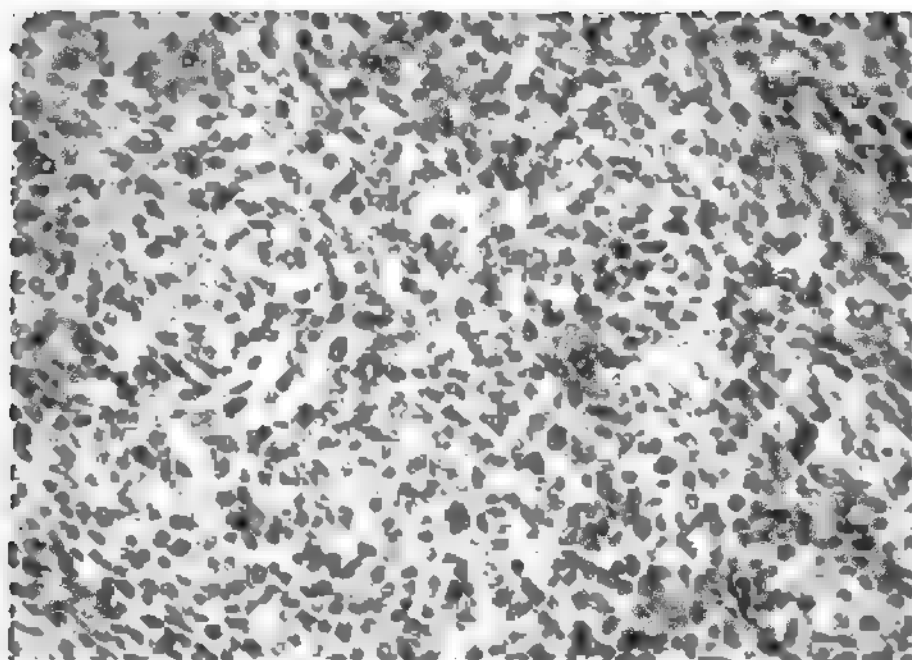


Fig. 5. Medulloblastoma. Aspetto istologico: si notino le cellule immature di aspetto linfocitoide, morfologicamente piuttosto uniformi; manca in questo caso la caratteristica disposizione « a rosetta ». (Osservazione Bini).

presenta come una massa piuttosto molle, biancastra o grigio-rosea abbastanza ben delimitata, talvolta con aree necrotiche. Le estrinsecazioni emisferiche del tumore, che possono trovarsi negli adulti, appaiono come masse lobulate, separabili dal sottostante parenchima.

Istologicamente il medulloblastoma è un tumore ad elevata cellularità, costituito da piccoli elementi fittamente addensati con scarso citoplasma e nucleo ipercromico e numerose cariocinesi (fig. 5); secondo Rubinstein (1974) in un terzo dei casi gli elementi si dispongono a costituire « rosette vere ». Si tratta di un'architettura fatta da elementi disposti a corona intorno ad un centro eosinofilo nel quale talora può essere individuato un intreccio di sottili fibrille; talvolta gli elementi neoplastici si dispongono a pettine o a palizzata, le aree in cui si trovano queste ultime strutture assumono, anche per la presenza di fini prolungamenti fibrillari, un aspetto che ricorda lo spongioblastoma. I vasi sono scarsi, piccoli, a parete sottile, senza proliferazione endoteliale.

Quando il medulloblastoma nasce dagli emisferi cerebellari e invade l'aracnoide, stimola una proliferazione di tessuto connettivale che in alcuni casi appare il connotato istologico dominante: tale tipo di medulloblastoma è stato definito da Rubinstein e Notherfield (1964) « desmoplastico », la sua definizione nei confronti del cosiddetto « sarcoma aracnoideo

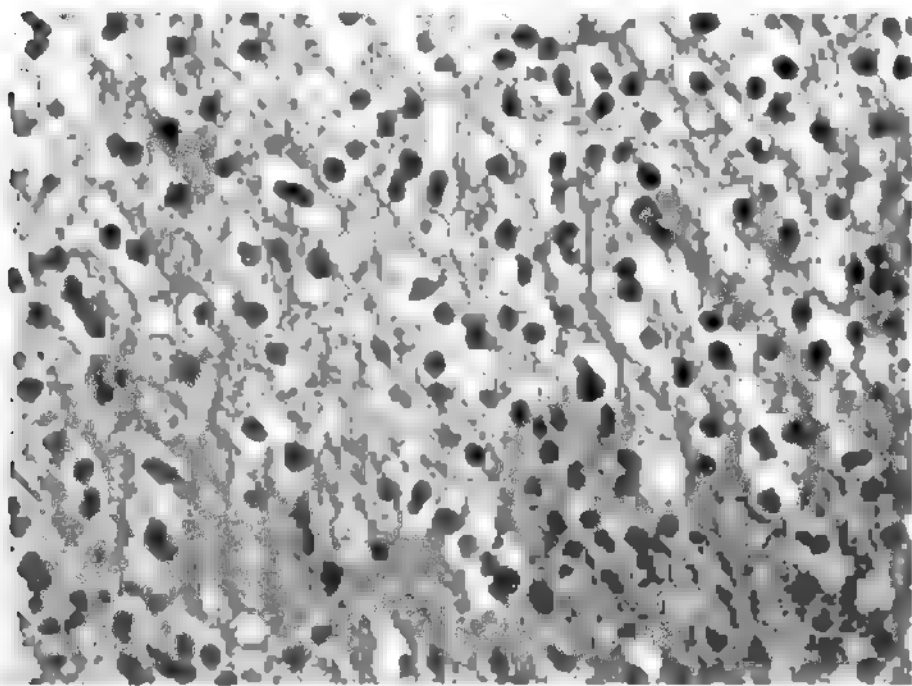


Fig. 6. Oligodendroglioma. Quadro istologico: si noti l'evidente alone chiaro perinucleare, 230 x. (Istoteca dell'Ist. Neurol., Milano).

cerebellare circoscritto » ha dato origine ad una nota polemica. Rubinstein e Notherfield (1964) e Rubinstein (1975) ritengono che quest'ultimo sia semplicemente un medulloblastoma desmoplastico, il quale, nato dalla parte più esterna dello strato molecolare, ha un accrescimento soprattutto subaracnoideo, con la reazione reticolinica che tale sviluppo comporta.

Il medulloblastoma è, come è noto, tra i più maligni tumori del S.N.C. con frequenti metastasi lungo il neurasse, ed eccezionalmente anche extradurali; per altro se all'intervento si fa seguire una radioterapia sull'intero neurasse, il decorso può essere modificato. Ma anche con questi provvedimenti la sopravvivenza è di ca. 3 anni; eccezionalmente sono state descritte sopravvivenze di oltre un decennio.

Oligodendrogliomi

Sono tumori dell'età media con comparsa, in genere, tra i 35 e i 40 anni: nel gruppo dei gliomi essi rappresentano ca. il 4%, mentre per Zülch essi costituirebbero il 7,8%. Comunque questo A., sulla base di una rassegna dei dati della letteratura sull'argomento, riporta un'incidenza del 3,1% dei gliomi. La sede è tipicamente emisferica; alcuni oligodendrogliomi, però, si localizzano in profondità a livello del talamo, e compaiono particolarmente in soggetti giovani; gli oligodendrogliomi talamici possono estendersi nel tronco dell'encefalo. Comunque la questione dell'oligodendroglioma della linea mediana è tuttora aperta.

Macroscopicamente il tumore si presenta con connotati abbastanza caratteristici: la sua massa, sviluppatasi sotto una corteccia atrofica, ha colore bianco-giallastro, aspetto multilobare, consistenza più solida, più compatta del tessuto nervoso normale circostante, dal quale è distinguibile per un falso piano di clivaggio: è un tumore scarsamente vascularizzato, talora anche macroscopicamente si apprezzano le calcificazioni caratteristiche. Istologicamente è formato da cellule di oligodendroglioma, la quale, come è noto, è l'equivalente « centrale » delle cellule di Schwann. All'esame con colorazioni standard il tumore appare a densità cellulare medio-alta; gli elementi costitutivi sono rotondeggianti, piuttosto grandi e circondati da una membrana mal delimitata; il citoplasma di questi elementi appare vuoto, si osserva così una specie di alone periferico entro il quale sembra fluttuare un nucleo piuttosto piccolo; dato che si colorano bene il nucleo e la membrana periferica, ma i limiti cellulari non appaiono sempre nettamente e chiaramente definiti, si può avere l'apparenza di più nuclei (tre o quattro) inglobati in un largo vacuolo, ove questo invece corrisponde al citoplasma di cellule diverse malamente colorato e quindi appena visibile. Questo aspetto conferisce al tumore la caratteristica struttura « ad alveare » (fig. 6), ben evidente nella sua parte centrale: ciò sarebbe la conseguenza di un rigonfiamento acuto o forse di una degenerazione pseudomucoidale del citoplasma. Sono state descritte anche formazioni perivascolari « a pseudorosetta » che ricordano quelle dell'ependimoma; altre volte le cellule tumorali possono raggrupparsi intorno a dei neuroni dando così un quadro di « satellitosi perineuronale » (cfr. Schiffer e Fabiani). Man mano che il tumore si approfonda nella zona peritumorale, di transizione con il tessuto sano, appare una gliosi reattiva di notevole entità ove spiccano astrociti fibrillari: questa reazione periferica importante può condurre talvolta ad errori diagnostici e a formulazioni vaghe di « glioma misto » o « astrocitoma a cellule minute ».

La vascularizzazione dell'oligodendroglioma è variabile da caso a caso: in genere è scarsa, le alterazioni vasali relativamente rare e rappresentate da proliferazioni endoteliali; sono rilevabili talvolta cisti e fatti necrotici di estensione diversa. La questione della malignità istologica dell'oligodendroglioma, e quindi l'esistenza di un oligodendroblastoma, è tuttora aperta; certamente anche negli oligodendrogliomi sono stati descritti casi con notevole polimorfismo cellulare, proliferazioni vascolari, anisocitosi cellulare e numerose mitosi, infiltrazioni di estese zone corticali; ma questi aspetti non autorizzano il riconoscimento di una forma maligna, tanto più che la cosiddetta forma maligna e quelle benigne hanno pressappoco la stessa percentuale di sopravvivenza, che è di 4 anni ca. (44 mesi).

Ependimomi

Gli ependimomi rappresentano ca. il 2-6% di tutti i t. e.; si ritiene che s'originino dall'ependima e dalla sottostante glia

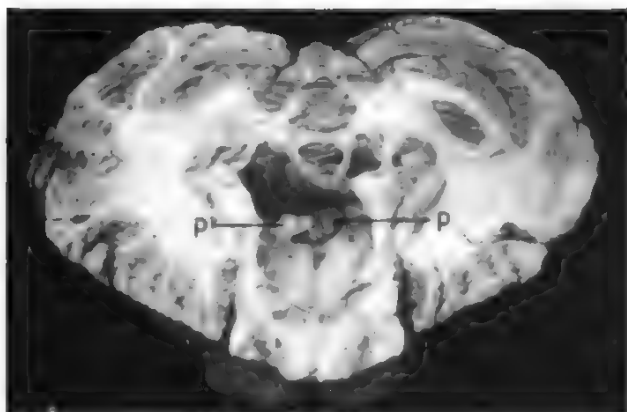


Fig. 7. Ependimoma papillare. Quadro macroscopico: si notino le formazioni papillifere (p) sporgenti dal pavimento del IV ventricolo. (Da Vernoni).

sottoependimaria. Questi tumori, quindi, sono di stirpe neuroectodermica, e secondo le diverse classificazioni, sono stati ascritti variabilmente ai paragliomi di Hortege e di Zülch o al gruppo dei gliomi. La loro natura gliependimale, tra l'altro, appare confermata dalla microscopia elettronica ove si sono potute notare cellule con le caratteristiche degli astrociti protoplasmatici e/o fibrillari a stretto contatto con elementi similepiteliali contenenti blefaroplasti: questi reperti indicano che le cellule neoplastiche s'originano dall'ependima e dalla glia subependimale.

Il tumore si presenta preferibilmente nei bambini e negli adolescenti; esso, al disotto dei 16 anni, è tra i tumori più comuni del sistema nervoso e, in quest'arco di vita, è 6 o 7 volte più frequente che negli adulti. Si dice che un terzo dei tumori sopratentoriali nei bambini e negli adolescenti siano ependimomi.

Evidentemente l'ependimoma nasce in rapporto al sistema ventricolare e le sue sedi di maggiore frequenza sono nell'ordine: il IV ventricolo (fig. 7), i ventricoli laterali, il III ventricolo e l'acquedotto di Silvio. Talora tuttavia possono localizzarsi anche in altre sedi, come nell'angolo pontocerebellare e nel midollo spinale, soprattutto nella cauda equina. Macroscopicamente l'ependimoma ha colore rossastro, aspetto lobulato o nodulare, «a cavolfiore», ed è di consistenza compatta; il volume dipende dalla sede dove si sviluppa: mentre può essere relativamente piccolo a livello del IV ventricolo, a livello del cervello può raggiungere diametri cospicui (fino a 10 cm). Soprattutto gli ependimomi che si sviluppano negli emisferi

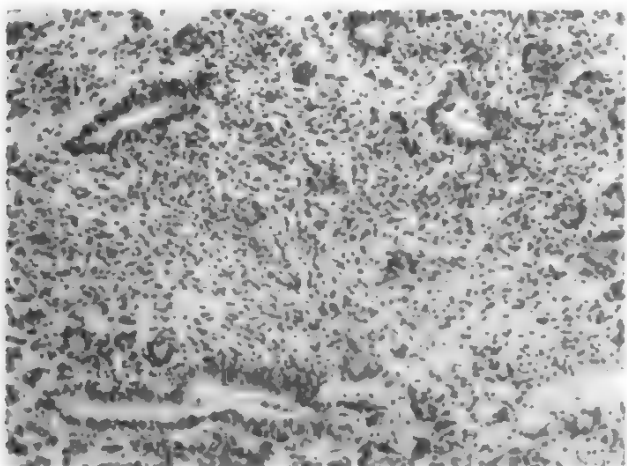


Fig. 8. Ependimoma. Formazioni tubuliformi di epitelio ependimale nel contesto di un tessuto di tipo gliale. (Da Vernoni).

cerebrali possono contenere cisti isolate solitarie costituenti gran parte della massa neoplastica.

Istologicamente sono neoplasmi ad alta densità cellulare con elementi isomorfi a nucleo ovale, rotondeggiante, ricco di cromatina; con colorazioni particolari si possono dimostrare brevi espansioni, cioè processi citoplasmatici che, dirigendosi verso i vasi, danno luogo alle ben note strutture «primarie» di tipo gliovascolare. Talora le cellule dell'ependimoma si dispongono a formare delle vere rosette oppure costituiscono una sorta di tubuli (fig. 8); queste due strutture, rosette vere e canalicoli ependimali (questi più o meno dipendenti dalle rosette vere), sono frequenti in alcuni ependimomi che Kernohan ha chiamato di *tipo epiteliale*. I processi gliovascolari o a corona raggiata sono costituiti da cellule disposte a breve distanza dall'avventizia di un vaso e da processi cellulari, i quali si proiettano sull'avventizia vasale, strutturando intorno a questa una zona anucleata. A questo tipo di ependimoma Kernohan riserva il nome di *tipo cellulare*; lo stesso A. poi identifica una terza forma di ependimoma, *mixopapillare*, il cui aspetto morfologico ricorda quello degli oligodendrogliomi o di alcuni papillomi dei plessi corioidei. Tale aspetto è dovuto ad alterazioni degenerative.

L'ependimoma è considerato generalmente un tumore benigno, sebbene, da più parti, si ammetta l'esistenza di forme evolutive maligne. Il decorso e la prognosi sono evidentemente condizionati e dalla sede del tumore e, anche in caso di possibile ablazione totale, dalla frequenza di recidive, che si verificherebbero soprattutto nelle forme emisferiche sopratentoriali.

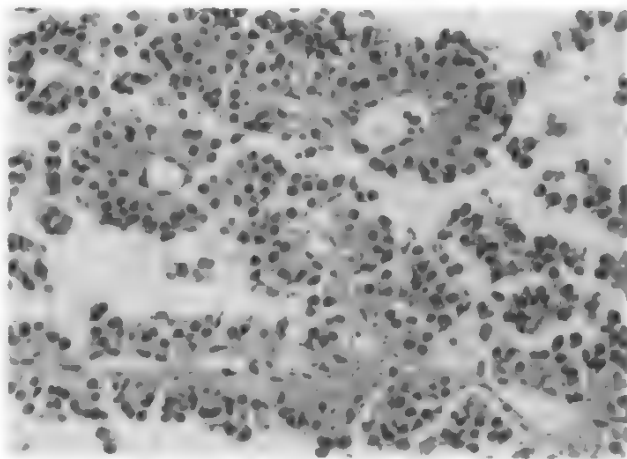


Fig. 9. Papilloma dei plessi corioidei. Si notino la distribuzione perivasale degli epitelii e la formazione di sottili fimbrie papillomatose. (Da Vernoni).

L'ependimoma può dare metastasi nell'ambito del sistema nervoso e particolarmente dopo interventi sugli emisferi cerebrali. Si è descritta una varietà di ependimoma, detta subependimoma, considerata anche una forma tumorale a sé stante; questa tesi è stata contestata da vari AA., tra cui Zülch, secondo il quale i subependimomi altro non sarebbero che ependimomi che hanno perso la loro struttura tipica; in essi si è verificata una scomparsa di molti elementi cellulari per atrofia dovuta alla compressione.

Papilloma dei plessi corioidei

È un raro tumore del sistema nervoso che riteniamo opportuno, in accordo con gran parte della letteratura, ricordare quale forma a sé stante benché da alcuni AA. sia stato considerato una variante di ependimoma o comunque inglobato nel gruppo degli ependimomi (cfr. Kernohan). Il papilloma dei plessi corioidei si trova quasi sempre in bambini al disotto dei 10 anni o in adulti giovani. Sua sede di elezione sono i ventricoli laterali, ma è possibile reperirlo anche nel III e nel IV ventricolo. I papillomi dei plessi corioidei hanno una struttura istologica assai semplice che riproduce gli aspetti microscopici dei plessi corioidei normali dell'infanzia: vi sono così delle

travate vascoloconnettivali eventualmente ramificate e coperte da un epitelio cilindrico piuttosto basso (fig. 9); in alcuni casi, secondo Kernohan, le cellule epiteliali sarebbero fornite di ciglia.

Meningiomi

I tumori oggi detti meningiomi sono probabilmente, come afferma Zülch, i tumori cerebrali per primi identificati, e ciò da molto tempo. Come è noto è tuttora aperta la discussione sull'istogenesi: rifiutata l'ipotesi della loro origine da un non dimostrato endotelio durale, essi si svilupperebbero dalle granulazioni aracnoidee inserite all'interno della dura. Tuttavia, anche accettando questo punto di vista, si presentano due dottrine divergenti: alcuni AA. pensano che i meningiomi s'originino dalla componente endoteliale dell'aracnoide, mentre altri dal tessuto connettivo fibroso di essa; quindi la cellula originaria, in questa prospettiva, sarebbe il fibroblasto. Per altro verso, soprattutto AA. francesi hanno tentato di ricondurre i meningiomi ad un'origine neuroectodermica nel presupposto che l'aracnoide sia un prodotto della cresta neurale (tesi ammessa anche da Bailey) e che detta cresta neurale sia principalmente di origine ectodermica. Le controversie sulla genesi dei meningiomi, peraltro, non hanno raggiunto l'asprezza e la vastità polemica delle tesi istogenetiche concernenti i gliomi; ciò perché fin dall'inizio, nella definizione e nel raggruppamento dei meningiomi, gli AA. hanno anteposto ad altri criteri le caratteristiche istologiche così come rilevate, classificando quindi i meningiomi secondo affinità formali di gruppo e mettendo tra parentesi la loro parentela, dimostrabile o meno, con alcuni stadi di sviluppo delle meningi. Le varie tesi embriogenetiche, pur non essendo state del tutto rifiutate, hanno assunto, nella classificazione dei meningiomi, significato di un'ipotesi di lavoro e la conseguente terminologia impiegata ha sostanzialmente un valore morfologico che necessariamente non implica un preciso riferimento embriologico-istogenetico.

I meningiomi sono tumori per lo più dell'età adulta: le varie statistiche riportano che la loro massima frequenza è sui 40-48 anni; eccezionalmente multipli e talvolta associati ai neurofibromi, si presentano come neoplasie circoscritte che, per la loro disposizione extracerebrale, respingono progressivamente il tessuto nervoso senza invaderlo.

La descrizione convenzionale di un meningioma è quella di un tumore globoso a superficie irregolare per protuberanze (fig. 10), che sposta il cervello piuttosto che infiltrarlo. Ma molte volte questa descrizione è contraddetta dall'osservazione che la distinzione fra meningioma e tessuto cerebrale non è sempre agevole al tavolo operatorio e talora il meningioma si trova al disotto della sostanza cerebrale ove affiora solo per una piccola parte (meningiomi « iceberg »); altre volte manca una vera massa meningiomatosa e il tumore è rappresentato da un ispessimento importante delle meningi: sono i cosiddetti meningiomi *en plaque*. Riassumendo, secondo Courville, si possono distinguere 4 tipi macroscopici, soprattutto in rapporto alla loro inserzione meningeale. Il 1° gruppo è quello di un tumore sessile con larga base durale; il 2° gruppo è di tumori peduncolati con una piccola inserzione meningeale; il 3° di meningiomi appiattiti senza formazione di una massa, e questi sarebbero i meningiomi *en plaque*; il 4° gruppo, infine, di meningiomi i quali non hanno alcun attacco durale: si tratta di tumori che si sviluppano all'interno dei ventricoli ovvero nelle grandi scissure cerebrali.

Sono noti da tempo i rapporti che il tessuto meningiomatoso contrae con le strutture ossee e questi rapporti si estrinsecano come fenomeni di iperostosi e, meno frequentemente, di osteolisi. Nel caso dell'iperostosi si hanno alterazioni proliferative del tavolato interno di quella porzione dello scheletro al quale il tumore aderisce. Istologicamente si può notare come cellule tumorali si possano infiltrare nei canali haversiani e tali iperostosi possano assumere, soprattutto a livello della volta, una rilevanza macroscopica. Questa iperplasia ossea è stata attribuita ad un'attività osteoblastica delle cellule neoplastiche stesse, mentre altri hanno ritenuto che le cellule tumorali creassero una stimolazione permanente dei tessuti fibroblastici vicini o immediatamente adiacenti all'osso e che questi fibroblasti in realtà fossero cellule osteoblastiche reattive alla stimolazione neoplastica. D'altra parte si è visto che invece di iperplasia si possono avere zone più o meno grandi di osteolisi. Anche qui vi è chi ha ritenuto che questa osteolisi fosse legata

alla semplice usura da compressione esercitata dal neoplasma; altri hanno invece pensato che le conseguenze distruttive dipendessero dalle stimolazioni, ad opera delle cellule tumorali, degli osteoclasti normali e che l'osteolisi fosse la ovvia conseguenza dell'attivazione di questo tipo cellulare. I meningiomi si localizzano prevalentemente nella fossa cranica anteriore e media: cioè nella grandissima maggioranza dei casi sono tumori sopratentoriali. In questa sede si possono distinguere: meningiomi della volta e meningiomi della base.

A) I meningiomi della volta comprendono:

1. *Meningiomi parasagittali*. - La regione parasagittale in prossimità delle lacune venose della dura madre è generalmente sede favorita da tali neoplasmi. Il tumore ha spesso un'inserzione durale sorprendentemente ampia e, talvolta, estendendosi lungo la falce, assume una disposizione bilaterale fin dall'inizio. I meningiomi parasagittali rappresentano il 45% di tutti i meningiomi della volta.

È noto come i meningiomi parasagittali si distinguano poi in tre varietà: meningiomi parasagittali del terzo anteriore o frontali; meningiomi parasagittali del terzo medio o paracentrali (i quali costituiscono non solo il tipo più numeroso ma anche il più caratterizzato dal punto di vista sintomatologico); infine meningiomi parasagittali del terzo posteriore od occipitali.

2. *Meningiomi della convessità*. - Vengono, per frequenza, dopo i meningiomi parasagittali e differiscono dal gruppo precedente unicamente per la mancanza di ogni rapporto con la falce cerebrale.

3. *Meningiomi della falce*. - Questo tipo di meningiomi differisce dai meningiomi parasagittali perché non ha alcun rapporto col seno cerebrale, e dai meningiomi della convessità in quanto non ha alcuna inserzione sulla dura della volta, ma la sua larga base di impianto è rappresentata dalla falce. È abitualmente bilaterale, ed è un tipico meningioma ad « iceberg ». È ricoperto da un sottile strato di sostanza cerebrale.

B) I meningiomi della base, sempre seguendo l'ordine di Cushing e Eisenhardt comprendono, in senso anteroposteriore, i seguenti gruppi:

1. *Meningiomi della doccia olfattoria*. - Questi s'originano circa 2 cm avanti al *tuberculum sellae* in una zona corrispondente alla linea di sutura tra il *planum sphenoidale* e la *lamina cribrosa* dell'etmoide. Il tumore finisce assai spesso per avere un'estensione controlaterale più o meno voluminosa.

2. *Meningiomi della cresta sfenoidale*. - Lo sperone sfenoidale che separa la fossa cranica media da quella anteriore è formato, come è noto, per i due terzi mediali dalla piccola ala e per il terzo esterno dalla grande ala dello sfenoide. I meningiomi di

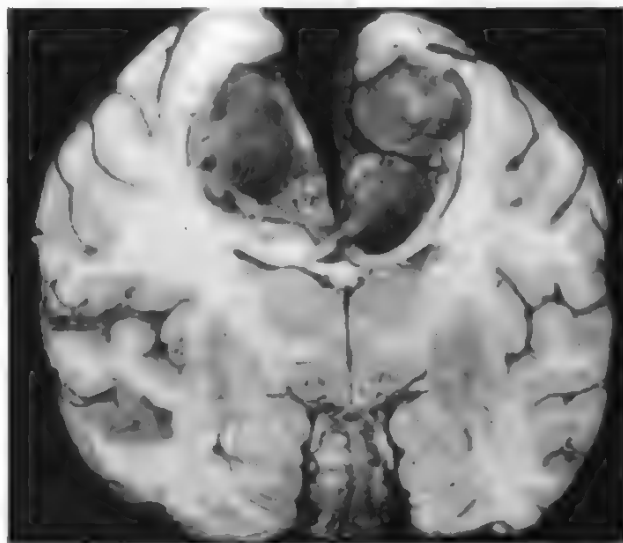


Fig. 10. Meningioma. Aspetto macroscopico. La neoplasia comprime e deforma gli emisferi senza infiltrare la sostanza nervosa. (Da Vernoni).

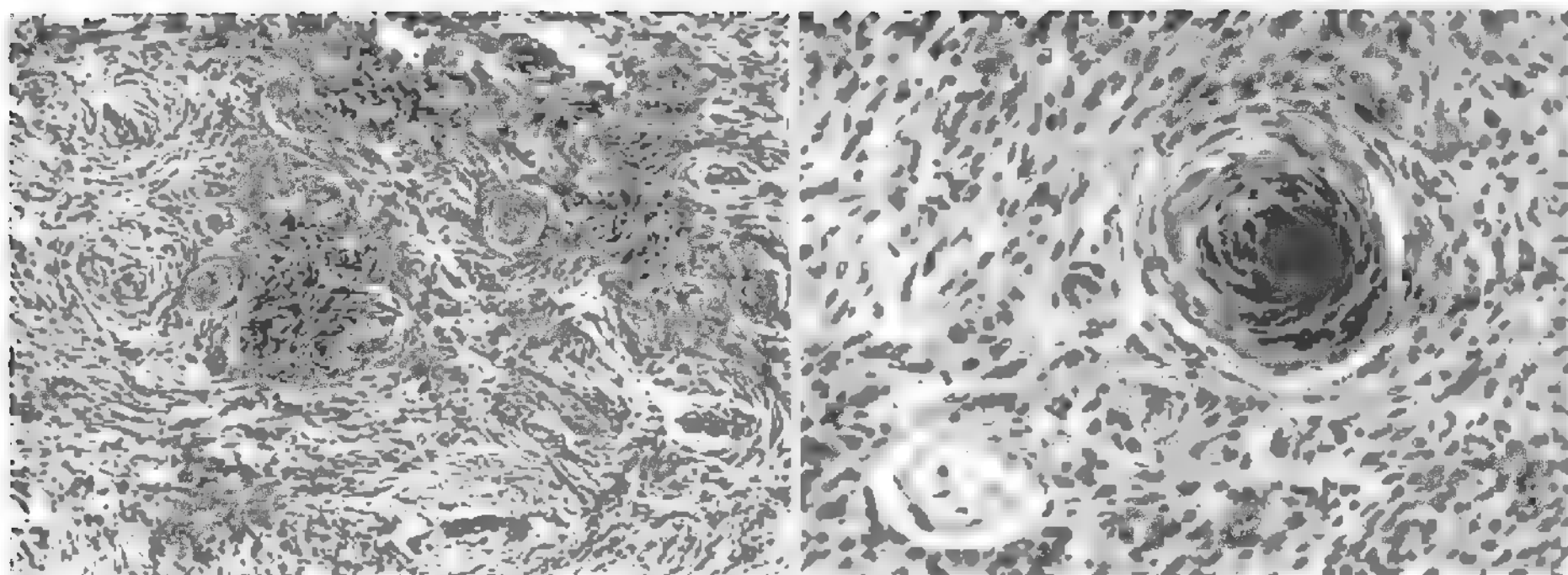


Fig. 11. Meningiomi. Quadri istologici. *A sinistra*: meningioma fibroso a struttura vorticosa con corpi psammomatosi. *A destra*: dettaglio di due corpi psammomatosi, fibrocellulare sinciziale e ialino. (Osservazione Cheli).

questa regione si distinguono in: *a)* meningiomi della piccola ala, comprendenti le due varianti meningiomi del segmento interno o *clinoidei* ■ meningiomi del segmento medio o *alari*; *b)* meningiomi del segmento esterno ■ meningiomi della grande ala o *pterionali*. I meningiomi di questa sede appaiono in genere appiattiti, con un'estensione notevole in superficie ed una spiccata tendenza infiltrativa e invasiva rispetto alle formazioni ossee circostanti, con conseguenze strutturali ben visibili. I meningiomi pterionali vengono distinti da Cushing e Eisenhardt in meningiomi *en plaque* i quali determinano una notevole iperostosi della grande ala e meningiomi «globosi» cioè neoplasmi sferoidali voluminosi, che si approfondano nella scissura di Silvio: meningioma del *sylvian point*.

3. *Meningiomi del tuberculum sellae* ■ *meningiomi soprassellari* o *meningiomi prechiasmatici*. - Hanno il volume di una ciliegia e sono posti più vicino alla linea mediana e più posteriormente a quelli della doccia olfattoria.

4. *Meningiomi del cavo di Meckel*. - Tumori rotondeggianti, stanno al disotto del lobo temporale, in una posizione a cavallo tra i meningiomi dell'angolo pontocerebellare e quelli della cresta sfenoidale.

5. *Meningiomi della fossa cranica posteriore*. - Sono distinti in: *a)* meningiomi del tentorio, *b)* meningiomi della convessità cerebellare, *c)* meningiomi del recesso pontocerebellare ■ infine *d)* meningiomi del *clivus*, i quali possono avere un'estrinsicazione verso il canale midollare realizzando così una forma di neoplasma craniospinale. Una posizione a parte hanno i meningiomi, piuttosto rari, del forame occipitale.

Dal punto di vista istologico le varie classificazioni proposte, da quella di Bailey e Bucy del '31 fino a quelle di Globus del '37 e di Cushing ed Eisenhardt del '38, erano estremamente complesse e dettagliate ■ quindi, come ha detto giustamente Zülch, non molto utilizzabili per scopi pratici. Si è passati quindi ad una classificazione, che è quella generalmente accettata, di Zülch, la quale distingue dal punto di vista microscopico i seguenti oncotipi: *a)* meningioma endoteliosarcomatoso; *b)* meningioma fibroblastico; *c)* meningioma angioblastico. A questi tre tipi fondamentali Zülch ne ha aggiunto un quarto, che sarebbe il meningioma con degenerazione sarcomatosa, che Schiffer ■ Fabiani preferiscono chiamare meningioma maligno.

Il *meningioma endoteliosarcomatoso* è costituito da cellule di apparenza endoteliale, grandi, con un tessuto interstiziale che le divide in isolotti o noduli. Frequentemente le cellule tumorali vengono a disporsi in strutture concentriche a vortice, sulle quali, per eventi regressivi, si formano degli aspetti pseudocalcifici, i caratteristici corpi psammomatosi interpretati già da altri AA. come una variante di questi tumori (psammoma ■ meningioma psammomatoso) (fig. 11).

Il *meningioma fibroblastico*, come dice lo stesso nome, comprende quei tumori i quali hanno un'apparenza istologica assai

simile a quella di un fibroma, contengono cioè un gran numero di cellule fusate e si organizzano in fasci d'aspetto simil-neurinomatoso oppure a bulbo di cipolla ■ a perla, similmente alla varietà precedente. Talvolta, sebbene i meningiomi non tendano a formare strutture a palizzata come i neurinomi (per altro la diagnosi con quest'ultimo tumore può essere difficile), le impregnazioni argentiche dimostrano una fitta rete di fibre reticoliniche tra le cellule, e questo elemento strutturale differenzia tali aspetti meningiomatosi dal neurofibroma.

Il *meningioma angioblastico* rappresenta una variante istologica rara. Consiste istologicamente di un insieme di capillari fittamente intrecciati, con grandi cellule tra un capillare ■ un gruppo di capillari ■ l'altro. Occorre dire che è difficile differenziarlo da un emangioblastoma, tanto che in altri tempi si è discusso se il cosiddetto meningioma angioblastico sopratentoriale non fosse un emangioblastoma in sede atipica.

I meningiomi sono i tumori che più di ogni altro presentano eventi regressivi variabili dalla necrosi alle calcificazioni, a processi di ialinosi, addirittura ad ossificazione. È la comparsa di queste alterazioni regressive o di diversi fenomeni metaplastici che ha contribuito in passato alla formulazione di classificazioni estremamente complesse e irte di diversi sottotipi.

Il meningioma maligno, o con degenerazione sarcomatosa, è raro: si presenta malamente delimitato rispetto al tessuto cerebrale e istologicamente appare ricco di elementi cellulari con mitosi atipiche e con vasi numerosi. Zülch crede di poter cogliere degli aspetti transizionali fra questo tipo di meningioma altamente cellulare e forme di fibrosarcoma. Comunque il meningioma è ritenuto tumore benigno e l'eventuale esistenza di forme maligne è tuttora oggetto di discussione. Per quanto benigno tuttavia, esso, anche se completamente asportato, recidiva con una frequenza variamente stimata, che oscilla dal 10 al 20%. Rare le disseminazioni all'interno del sistema nervoso, rarissimi i casi di metastasi extradurali. Non sono eccezionali le associazioni con altri tumori, ad es. con il glioblastoma o con il neurinoma. Quest'ultima associazione si pensa rientri nell'ambito della neurofibromatosi.

Sarcomi cerebrali primitivi

Si tratta di neoplasmi rari e di difficile classificazione: nelle loro estrinsecazioni meningei finiscono per avere limiti indecisi con i meningiomi maligni e d'altro canto, per alcune forme, come ad es. i reticulosarcomi primitivi, si pone un insuperabile problema di frontiera con le reticolosi, con i linfomi maligni e infine con il microglioma o microgliomatosi. A rendere più intricata la questione si sono aggiunte le odierne concezioni immuno-ematologiche, che vedono in alcune forme di reticulosarcoma un linfoma maligno particolare costituito da immunoblasti (sarcoma immunoblastico). In breve sono stati raggruppati insieme, da un lato, tumori del sistema reticolistiocitario, dall'altro forme più convenzionali, che in definitiva

ENDOCRANICI TUMORI

hanno le stesse caratteristiche dei sarcomi di qualsiasi altra parte dell'organismo. Per questi Christensen e Lara hanno proposto la distinzione in fibrosarcomi, sarcomi a cellule fusate e sarcomi a cellule polimorfe.

Le altre classificazioni più note sono quella di Zülch e quella di Kernohan e Uilen, che per altro sono di interesse strettamente specialistico-neuroncologico.

Tumori vascolari e malformazioni vascolari

Una delle preoccupazioni della classificazione di Bailey e Cushing fu quella di tenere distinte le malformazioni vascolari dai veri tumori, il che non è sempre possibile. Una distinzione a grandi linee, fatta da Zülch, è la seguente: a) angiomi e angiomi arterovenosi; b) angioblastomi; c) aneurismi e varici.

Gli *angiomi* o *angiomi arterovenosi* comprendono:

1) *angioma capillare* o *teleangectasia*, spesso trovato accidentalmente, costituito da raggruppamento di capillari dilatati con sede d'elezione nel ponte o nel mesencefalo, talora nel midollo spinale;

2) *angioma cavernoso* o *cavernoma*, costituito da vaste lacune vascolari, spazi endoteliali con sottile formazione connettivale, senza che tra i vari spazi vascolari vi sia sostanza nervosa;

3) *angioma venoso*: dubbia entità in quanto forma pura, malamente distinguibile da varici.

4) *angioma arterioso* o *cirsioide*, entità ancora più discussa della precedente;

5) *angioma arterovenoso*: il più frequente e importante del gruppo; macroscopicamente si presenta come un gomito di vasi, con un vaso afferente e uno efferente; in genere sono dislocati nell'ambito di irrorazione della silviana o della cerebrale anteriore; istologicamente sono costituiti da vasi malformati nei quali non si è verificato lo sviluppo in arterie o vene dai primitivi vasi embrionali; si tratta quindi di vasi angiomatici con le caratteristiche di entrambi i tipi.

Vi sono due malformazioni blastomatose del gruppo che hanno stretti rapporti con le cosiddette facomatosi: una è l'angiomasia encefalotrigeminale o *malattia di Sturge-Weber*, nella quale l'angiomasia è costituita da proliferazione di capillari e di venule con calcificazioni delle loro pareti (v. anche: FACOMATOSI), l'altra è l'emangioblastoma cerebellare, che è imparentato con la *malattia di von Hippel-Lindau* o angiomasia retinocerebellare. L'emangioblastoma cerebellare dell'adulto si presenta, nella grandissima maggioranza dei casi, come fatto isolato, indipendente da manifestazioni retinocutanee; comunque dettagli statistici e cenni di istologia sono riferiti nel capitolo sui tumori cerebellari. L'emangioblastoma cerebellare e il meningioma angioblastico sono stati da alcuni AA. considerati come la stessa entità a localizzazione differente; questo punto di vista non è da tutti condiviso. Zimmermann (1974) ritiene trattarsi d'un tumore vascolare, spesso maligno, originato dai « periciti » dei vasi meningei e denomina questo tumore emangiopericitoma.

Tumori metastatici

Solo in epoca relativamente recente si è apprezzata l'importanza e la frequenza delle metastasi cerebrali; anche in questo campo le statistiche sono discordanti e si oscilla dal 4% di tutti i t. c. (Zülch) al 20% (Courville). Paillas e Pellet (1975) riportano un'incidenza del 12%.

Intendiamo qui riferirci sommariamente ai tumori che metastatizzano per via ematogena, arteriosa, e non tanto a quelle neoplasie che per contiguità invadono il sistema nervoso superando la barriera durale. L'esperienza quotidiana ha dimostrato come vi siano neoplasmi che frequen-

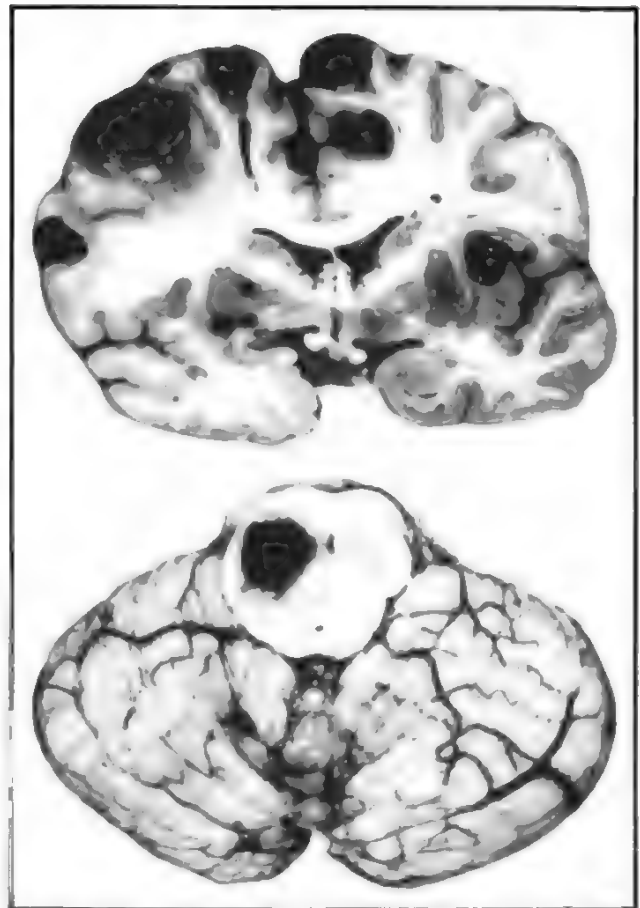


Fig. 12. Metastasi cerebrali multiple (in alto) e metastasi mesencefalica (in basso) in un caso di melanoma cutaneo. (Ist. Anat. Pat. Univ., Roma).

temente o inevitabilmente si trapiantano nel sistema nervoso ed altri che non lo fanno mai o quasi mai: quindi Paillas ha parlato di cancri altamente neurofili e cancri neurofobi. Nell'ordine sarebbero altamente, anzi inevitabilmente, neurofili il corionepitelioma e il melanoma (fig. 12); seguono il cancro bronchiogeno, il cancro della mammella e, con frequenza minore, il cancro del rene e i vari carcinomi dell'apparato digerente. Altri carcinomi, seppure abbastanza frequenti, raramente invadono il sistema nervoso: così i tumori delle vie genitali femminili, delle ghiandole endocrine, il carcinoma della cute o delle mucose. Parimenti rare le metastasi da sarcoma.

Tra i tumori spiccatamente neurofobi Paillas e Pellet tipicamente annoverano il cancro della prostata e quello della tiroide.

Le metastasi cerebrali sono più spesso multiple; le sedi preferenziali, in ordine di frequenza, sono: gli emisferi cerebrali, in particolare alla giunzione parieto-fronto-temporale; quindi il cervelletto, poi il tronco dell'encefalo; il midollo spinale è in genere invaso da metastasi extradurali essendo un « deposito » ematogeno assai raro.

L'età più frequentemente colpita è ovviamente quella della massima incidenza dei carcinomi cioè tra i cinquanta e i sessanta anni, con prevalenza del sesso maschile.

Macroscopicamente le metastasi possono apparire come uno o più noduli oppure come diffusione meningea diffusa (carcinomatosi meningea). Le forme parenchimali si presentano come noduli di variabile grandezza, con limiti

netti rispetto al parenchima; al taglio la superficie appare rugosa, di colore giallo-rossastro; talora, per processi regressivi, compaiono formazioni pseudocistiche con materiale purissimo (metastasi pioidi).

Istologicamente le metastasi riproducono il tumore primitivo; in taluni casi si sviluppano in maniera diffusa, così da dare l'aspetto ingannevole, a livello delle meningi, d'un processo infiammatorio: la « meningite » carcinomatosa.

Sintomatologia generale: l'ipertensione endocranica

La sintomatologia generale dei t. e. è essenzialmente rappresentata dai segni clinici dell'ipertensione endocranica (v.). I t. e. sono per definizione processi « occupanti spazio ». Essi provocano pertanto una situazione analoga a quella degli ascessi (v. ENCEFALICI ASCESSI), dei granulomi specifici (tubercolomi, gomme luetiche), di alcune parassitosi quali l'echinococcosi (v.) e la cisticercosi (v.) con le loro importanti reazioni perifocali e meningitiche, delle cisti aracnoidee e infine delle emorragie intracraniche che vanno dagli ematomi epi- e subdurali (v. PACHIMENINGITI) all'ematoma intracerebrale (v. ENCEFALOPATIE VASCOLARI). Poiché infatti il cranio è una cavità anelastica, semichiusa, l'azione di uno di tali processi, oltre la compressione locale, implicherà un'azione sui contenuti endocranici: il cervello, il sangue e il liquor. Questi sono virtualmente incompressibili; quindi qualsiasi cosa si accresca all'interno della scatola cranica, potrà farlo, dopo aver esaurita la distensibilità residua dello spazio subaracnoideo, solo rimuovendo qualcuno dei normali costituenti. Si è detto che il cranio è « una stanza » semichiusa: essa ha infatti una piccola porta rappresentata dal forame occipitale e quindi alcuni contenuti (liquor prima e sostanza cerebrale poi) potranno essere spinti verso quest'uscita. Il primo ad essere rimosso è il liquor: quindi di fronte a qualcosa che si accresce, la iniziale misura di compenso del sistema consiste nel sottrarre spazio al liquor cerebrospinale.

Come hanno giustamente scritto Zülch e coll. (1974), il cervello, sebbene ancorato da setti e da tessuti fibrosi, pur tuttavia galleggia liberamente sul liquido cerebrospinale, naviga, per così dire, sulle cisterne della base; a seguito d'un processo espansivo il liquor viene rimosso da tutti i solchi, da tutte le cisterne; quando questa espulsione si è compiuta, compare l'ipertensione endocranica. A questo punto interviene un secondo meccanismo: gli spazi di riserva, le fessure, le cisterne soprattutto, quella interemisferica come quelle della base, vengono riempite dalla sostanza cerebrale spostata.

Occorre precisare che l'ipertensione endocranica di per sé non è fonte di gravi danni, come dimostra quella mal definita situazione morbosa variamente denominata *pseudotumor cerebri* o ipertensione endocranica benigna, etc. Secondo Plum e Posner (1972), aumenti di pressione fino a 400-600 mmH₂O sono, in questi casi, abbastanza bene tollerati; l'aumento di pressione diviene fonte di sintomatologia rilevante e pericolosa quando il processo espansivo che l'alimenta induce spostamenti della sostanza cerebrale attraverso i quali viene vanamente ricercato un compenso.

Questi spostamenti avvengono in direzioni variabili e sono la risultante, come ha ben sottolineato Zülch a più riprese, di due fattori: il volume della massa neoformata e la sede di essa. Mentre il fattore volumetrico dipende dalla velocità di accrescimento e questa è funzione della struttura del processo morboso, struttura non sempre prevedibile, il secondo fattore, quello topografico, è più facilmente accertabile. Quindi, come conclude Zülch, i rapporti tra la sede d'un processo occupante spazio e i conseguenti

spostamenti delle strutture viciniori possono essere più facilmente previsti e studiati. Occorre dire che gli AA. tedeschi, e segnatamente Zülch e coll., hanno messo a fuoco questo aspetto con particolare lucidità (per dettagli cfr. Zülch, Mennel e Zimmermann, 1974).

Riassumendo si può dire:

a) di fronte ad una lesione occupante spazio, il primo meccanismo di compenso è rappresentato dall'espulsione del liquor dai solchi cerebrali, dai ventricoli, quindi dagli spazi liquorali interni e esterni;

b) esaurito questo meccanismo, interviene, in successione o contemporaneamente, lo spostamento di strutture cerebrali secondo direttrici dipendenti dal volume e dalla sede del neoplasma;

c) infine compaiono i grandi spostamenti intracerebrali per cui la sostanza cerebrale va ad occupare gli spazi cisternali (ernie intracisternali o ernie cerebrali interne secondo Zülch).

Per quello che concerne i *neoplasmi sopratentoriali* tali spostamenti massivi sono essenzialmente tre:

1) ernia del *gyrus cinguli*: in conseguenza dello spostamento in senso laterale, o dell'aumento di volume d'un emisfero, si ha il passaggio sotto la falce cerebrale della circonvoluzione del corpo calloso che viene ad occupare lo spazio della grande cisterna interemisferica; le conseguenze di questo spostamento si fanno sentire soprattutto a livello della circolazione venosa profonda; quindi al danno dell'edema locale può sommarsi un eventuale danno da infarcimento;

2) ernia o cono di pressione temporale: la regione antemediale del lobo temporale s'impegna nella *cisterna ambiens* scendendo tra il tentorio e il mesencefalo; l'ernia temporale viene da alcuni AA. distinta in anteriore, ernia dell'*uncus*, e posteriore, ernia dell'ippocampo; in genere le ernie anteriore e posteriore si trovano associate.

Le conseguenze morfologiche di questo spostamento sono importanti e consistono in un'incisura nel *pes pedunculi* controlaterale, spinto contro il margine affilato del tentorio del lato opposto, nella compressione del III nervo cranico omolaterale e dell'arteria cerebrale posteriore, con possibilità d'un infarto a livello occipitale;

3) ernia centrale transtentoriale: alle ernie già trattate può seguire un « axial displacement » troncoencefalico; in altre parole, secondo Plum e Posner (1972), il diencefalo viene spinto in basso dalla compressione esercitata su di esso dagli emisferi cerebrali e dai nuclei della base sovrastanti: si realizza così un grave spostamento diretto in senso rostrocaudale, che spinge il diencefalo attraverso l'apertura del tentorio; questo spostamento è così vasto e importante che in alcuni casi strappa addirittura il peduncolo ipofisario dalle sue connessioni ipotalamiche e diencefaliche e schiaccia ad anello il diencefalo contro e attorno al mesencefalo (Plum e Posner).

Per *lesioni espansive sottotentoriali* si hanno due protrusioni importanti:

1) l'ernia cerebellare verso l'alto, per cui parte degli emisferi cerebellari risalgono verso la fossa cranica media passando lateralmente al mesencefalo;

2) l'ernia cerebellare verso il basso, o cono di pressione cerebellare diretto verso il basso, o ernia delle tonsille cerebellari. Questo è uno dei più noti spostamenti di massa della sostanza cerebrale; tipicamente si produce per lesioni espansive in fossa cranica posteriore, ma può anche presentarsi per lesioni sopratentoriali, soprattutto per lesioni frontali. È noto che le tonsille cerebellari normalmente sono come sospese sul canale spinale; in casi di ipertensione endocranica possono venire forzate ad entrare in esso attraverso il grande forame occipitale.

La *sintomatologia* classica dell'ipertensione endocranica è caratterizzata dalla triade cefalea, vomito, papilla da stasi e da sintomi accessori quali sintomi psichici, erniazioni cerebrali e cerebellari, crisi epilettiche, disturbi vegetativi, disturbi gastrointestinali, alterazioni endocrine, lesioni dei nervi cranici.

1. *Cefalea*. — La cefalea dovuta all'ipertensione endocranica ha aspetti e manifestazioni cliniche assai diverse; comunque notoriamente essa è peggiore alla mattina e si attenua relativamente nel corso della giornata. In genere viene riferita come una sensazione di dolore gravativo diffuso, con scarse oscillazioni nei casi in cui la cefalea sia abbastanza localizzata, e corrisponde alla stimolazione topica di strutture le quali conducono fibre dolorifiche, come ad es. la dura madre. Va rilevato che un tumore in fossa cranica posteriore può determinare una cefalea frontale, così come il tumore frontale può determinare una dolenzia in sede occipitale; per altro è cognizione acquisita che i tumori della fossa posteriore inducono un dolore frontale o anche cervico-occipitale in ragione dell'innervazione fornita al tentorio da un ramo della prima branca del V. Vi sono casi in cui la cefalea insorge parossisticamente in occasione magari di un brusco cambiamento di posizione e altrettanto bruscamente cede sempre in rapporto a fattori posturali; accade questo in maniera caratteristica nelle neoplasie endoventricolari che possono occludere temporaneamente, con un meccanismo a valvola, le vie di afflusso liquorale. Tönnis ha distinto le cefalee in rapporto a un tumore in tre grandi gruppi: 1) cefalee legate all'ipertensione endocranica; 2) cefalee localizzate, causate cioè da una stimolazione locale di strutture algogene; 3) dolori neuralgiformi che si presentano appunto per stimolazione trigeminale.

Le strutture dalle quali può nascere il dolore sono le arterie, le vene, i seni venosi e la dura.

La cefalea evidentemente è un sintomo comunissimo in questi casi, per altro non è d'obbligo almeno come sintomo iniziale o preminente. Al riguardo le casistiche sono variabili e oscillano dal 36% nei casi di Nortfield (1938) al 92% nei casi di Laux. Secondo quanto affermano Zülch, Mennell e Zimmermann sulla scorta della letteratura, le cefalee sarebbero ugualmente comuni con o senza altri segni di ipertensione endocranica. La frequenza della cefalea sembra, viceversa, essere diversa secondo l'età: è meno frequente in soggetti anziani mentre supera il 90% in soggetti giovani. Questo appare in parte spiegabile con il maggior « spazio libero » nella teca cranica per la condizione di atrofia spesso esistente nei cervelli senili, ovvero con la minor reattività psicologica degli anziani.

2. *Vomito*. — La cefalea è spesso associata a vomito, anche se non possiamo certamente dire che il vomito sia un sintomo precoce e costante; compare in genere nelle sindromi d'ipertensione endocranica nelle quali non siano stati presi provvedimenti. Il vomito, come la cefalea, è in genere mattutino, ha, come si dice, un carattere « esplosivo », si esplica senza sforzo, non è preceduto da nausea; spesso costituisce nei bambini il sintomo iniziale, nei tumori del IV ventricolo e nel medulloblastoma cerebellare; è più frequente nelle lesioni in fossa cranica posteriore che in quelle supratentoriali; si associa frequentemente, specie nei bambini, a dolori addominali, a una sintomatologia gastrica o di tipo appendicolare, la quale più di una volta ha sviato l'osservatore dalla giusta diagnosi. Il vomito, sempre nei bambini, può avere un carattere ciclico, persistente, e accompagnarsi così ad uno stato acidotico; va rilevato che alcune neoplasie, localizzate soprattutto a livello del III e IV ventricolo, nelle loro fasi tardive, possono associarsi ad ulcere gastriche e intestinali con

frequenti emorragie. La genesi del vomito non è spiegata chiaramente; certamente il vomito, nelle lesioni sottotentoriali e in particolare in prossimità del IV ventricolo, può essere legato ad una diretta stimolazione dei nuclei dorsali del vago; da alcuni la sintomatologia di nausea e vomito è stata attribuita ad una presunta labirintopatia congestizia, a una sorta di edema labirintico conseguente all'ipertensione endocranica. Alla stessa patogenesi sono state ascritte la vertigine e la nausea che spesso vengono osservate nei t. e. di qualsiasi localizzazione: in realtà, che l'ipertensione endocranica di per sé possa causare alterazioni labirintiche o alterazioni del sistema vestibolare, appare piuttosto discutibile.

3. *Papilla da stasi*. — La papilla da stasi, o edema papillare, fu riconosciuta nel suo pieno valore diagnostico da von Graefe (1860; 1866), il quale per primo stabilì la frequenza di essa in corso di tumori cerebrali.

Il termine edema papillare, così spesso usato, intende sottolineare che la papilla ottica è in preda ad un edema « passivo », da stasi; quando viceversa, oltre al quadro della stasi, si verifica un'importante riduzione visiva, s'impiega il termine di papillite, per indicare che l'edema in questo caso non è passivo (da stasi) ma reattivo, infiammatorio.

Oftalmoscopicamente il sintomo più precoce è l'ingorgo, il turgore dei vasi più sottili sulla superficie della papilla; inizialmente, prima che sia identificabile alcun visibile turgore, questi possono apparire come una chiazza; ma ben presto il turgore vasale si estende a tutta la papilla, diviene generalizzato e il disco diviene rosso e iperemico; con il persistere e l'accentuarsi dell'aumentata pressione endocranica la papilla comincia a edemizzarsi e questo processo avviene prima di tutto lungo i margini papillari; in genere s'inizia dal settore superointerno e interessa anche la retina peripapillare. L'edema si diffonde in senso verticale dall'alto e dal basso, piuttosto che in senso laterale, quindi dai bordi si porta verso il centro e tutta la papilla appare turgida e rigonfia così che non è possibile identificarla. In seguito l'edema si diffonde sulla zona periretinica; nei casi in cui vi è un'escavazione fisiologica assai pronunciata nella papilla, questa non viene colmata dall'edema ma il turgore si ferma tutto intorno, per cui nell'insieme la papilla acquisisce un aspetto tipicamente ombelicato.

In casi di stasi papillare grave possono comparire emorragie, le quali appaiono all'intorno dei margini papillari.

La papilla da stasi è più frequente nei casi di tumori voluminosi e infiltranti che in casi di tumori piccoli, circoscritti e compressivi; è quindi più frequente nei gliomi, soprattutto nei glioblastomi, che nei meningiomi. La papilla da stasi è inoltre più frequente nei giovani che nei vecchi. Circa la frequenza in rapporto alle localizzazioni, Brégeat (1956), in una pregevole monografia, dà le seguenti percentuali statistiche: 78% dei processi espansivi sottotentoriali, 86% dei tumori cerebellari, 66% dei tumori dell'angolo pontocerebellare; nel caso di localizzazioni supratentoriali l'incidenza della papilla da stasi è del 55%, i tumori frontali danno papilla da stasi nel 65% dei casi, i tumori temporali nel 59%, quelli parietali nel 57%, i tumori occipitali nel 69%, i tumori endoventricolari nel 68%. Gli adenomi ipofisari e i craniofaringiomi determinano la stasi solo nel 16% dei casi. L'edema papillare è bilaterale nella maggior parte dei casi, è unilaterale solo nell'8,5% delle osservazioni.

L'*atrofia ottica* è un esito non raro dell'edema papillare o della neurite ottica: nell'atrofia ottica post-stasi la papilla diviene pallida, le arterie retiniche notevolmente stenotiche, alcuni dei vasi sottili della superficie papillare

scompaiono in modo che i vasi sull'intera superficie della papilla sono in numero minore della norma. Primrose (1974) stabilisce sinteticamente «che non vi è atrofia senza perdita di funzione».

V. anche: FUNDUS OCULI.

4. *Sintomi psichici.* - La sintomatologia psichica conseguente al tumore cerebrale può essere distinta in tre grandi gruppi. Un primo gruppo comprende una sintomatologia direttamente dipendente dalla lesione cerebrale, come ad es. la sindrome psichica prefrontale con la sua euforia stolidità, con le alterazioni del comportamento e «la moria», ovvero i vari disturbi neuropsicologici conseguenti a lesione del lobo parietale i quali, come è noto, arrivano fino a una delirante negazione di non appartenenza al soggetto di una metà del proprio corpo. Analogamente, vanno considerati come sintomi focali i disturbi dismniesici per lesioni temporo-ippocampiche o le singolari esperienze percettive collegate ai tumori del lobo temporale. Non ci occuperemo qui di questi aspetti «topici», i quali saranno presi in esame nei rispettivi paragrafi concernenti le localizzazioni dei tumori cerebrali.

Il secondo gruppo comprende sintomi psichici di carattere generale i quali non dipendono né dalla localizzazione né dal tipo di tumore cerebrale; essi, in genere, hanno le caratteristiche psicopatologiche delle cosiddette reazioni di tipo esogeno, ampiamente illustrate molti anni fa da Bonhoeffer. Le psicosi a tipo di reazione esogena non solo non dipendono, abbiamo detto, dalla localizzazione ma per di più non sono neanche specifiche dei tumori cerebrali potendo comparire in qualunque affezione di carattere generale anche non neoplastica. Le psicosi a tipo di reazione esogena, distinte in acute, subacute e croniche, sono caratterizzate da un disturbo fondamentale dello stato di coscienza; senza questo sintomo non si può parlare di reazione esogena nel senso di Bonhoeffer. Occorre per altro sottolineare che questo disturbo può avere graduazioni e sfumature estremamente diverse: esso non comporta soltanto l'inevitabile abbassamento del livello di vigilanza, ma, in senso più comprensivo, qualsiasi esperienza vissuta che venga dal paziente recepita ed elaborata in maniera distorta o comunque diversa dalla norma. Accanto a questo sintomo fondamentale ve ne possono essere molti altri, allucinatori, a carattere sconnessamente persecutorio, dismniesici, etc. Le reazioni esogene croniche coincidono con la «sindrome psico-organica», così come è definita da Bleuler (1916; 1955).

Il terzo gruppo è costituito dai sintomi psicopatologici direttamente dipendenti dall'alterato stato di coscienza. Sebbene, come si è detto prima, un'alterazione dello stato di coscienza sia già implicito nel concetto di reazione esogena, esso tuttavia in questa forma di psicosi è contornato da altri importanti sintomi psicopatologici. Qui ci si riferisce, cioè, al disturbo di coscienza che può insorgere nell'evoluzione del t. e.; esso ha un carattere primitivo, isolato e autonomo, e oscilla dalla aumentata esauribilità, dalla facile stanchezza alla sonnolenza, allo stupore e al coma. È chiaro che questo disturbo di coscienza «primario» si verifica con particolare frequenza in casi di ernia temporale o ernia cerebellare transtentoriale. L'ernia cerebellare tonsillare meno facilmente produce questo disturbo di coscienza, essendo i suoi sintomi prevalentemente di carattere respiratorio ed eventualmente cardiologico, cui poi in un secondo momento tiene dietro il disturbo della coscienza.

5. *Sintomi da erniazioni cerebrali e cerebellari.* - La più comune e importante erniazione è l'ernia transtentoriale temporale o ernia dell'*uncus* e dell'ippocampo, con compressione della parte laterale del tronco encefalico.

La *sindrome dell'ernia temporale o dell'uncus* consegue più particolarmente, ma non esclusivamente, a lesioni espansive situate nella fossa cranica media a livello del lobo temporale e della parte bassa del lobo parietale. Queste lesioni espansive, come abbiamo detto, spingono l'*uncus* e la circonvoluzione dell'ippocampo verso l'incisura tentoriale, quindi in senso lateromediale; siccome le strutture troncoencefaliche, particolarmente quelle diencefaliche, possono non essere in un primo momento in causa, i disturbi dello stato di coscienza non compaiono immediatamente. Plum e Posner distinguono la sindrome di erniazione dell'*uncus* in due fasi, una fase precoce la quale comprende prevalentemente un impegno parziale del III nervo cranico dallo stesso lato della lesione, e uno stadio tardivo. La fase precoce è caratterizzata da una midriasi dal lato della lesione con possibilità, tuttavia, di una torpida reazione pupillare alla luce; successivamente la midriasi aumenta e si ha una dilatazione massima fissa della pupilla. Tale fase può alcune volte durare poche ore e può essere l'unica anomalia che annuncia la marcia e la protrusione temporoippocampica. A questa fase precoce segue la seconda fase, tardiva, per cui la midriasi si allarga in oftalmoplegia più o meno completa e contemporaneamente compaiono disturbi dello stato di coscienza, il paziente diviene torpido, profondamente stuporoso o cade addirittura in coma. Poiché il *pes pedunculi* contro laterale alla lesione viene spinto contro il margine affilato e rigido del tentorio, si produce quella che Kernohan e Woltman molti anni fa descrissero come un'incisura (*notch*) del mesencefalo. Questa comporta come conseguenza, sul piano clinico, un'emiplegia omolaterale alla lesione; ma ben presto i segni possono diventare bilaterali e compaiono quegli atteggiamenti di decerebrazione di cui le crisi cerebellari (*cerebellar fits*) descritte da Jackson sono un'espressione. Si tratta di crisi, come è noto, toniche (tetanoidi), caratterizzate da distensione delle gambe, flessione degli avambracci con adduzione di tutto l'arto, opistotono ed estensione della nuca. È da notare che questi atteggiamenti, detti di decerebrazione, sono tipici di una lesione a livello del nucleo rosso. Questa rigidità da decerebrazione è considerata come lo stadio finale di una vasta lesione del mesencefalo: compaiono a questo punto anche disturbi della respirazione, spesso sotto forma di iperventilazione o iperpnèa centrogena; si ha assenza dei riflessi oculo-vestibolari, le crisi tetanoidi finiscono per sfociare in un atteggiamento stabile di rigidità decerebrata.

Plum e Posner (1972) insistono su una sintomatologia differente tra l'ernia dell'*uncus* e quella che essi chiamano *ernia transtentoriale centrale*, forse in parte corrispondente a quella che Zülch e coll. denominano «dislocazione assiale». La sintomatologia conseguente all'ernia transtentoriale centrale dagli AA. americani è definita come «sindrome centrale di deterioramento rostrocaudale». Gli stessi AA. ammettono che non sempre è facile distinguerla dal complesso sintomatologico dell'ipertensione endocranica e dei sintomi focali. Comunque i primi disturbi di questa particolare complicazione dell'ipertensione endocranica sono a carico dello stato di vigilanza. Il paziente diviene sempre più torpido, rallentato, sonnolento. In tali circostanze egli può scivolare in una condizione di coma irreversibile a meno che non s'intervenga tempestivamente.

Questa prima fase della sindrome centrale definita da Plum e Posner come «stato o fase diencefalica» comporta, oltre che il disturbo dello stato di coscienza, alterazioni respiratorie non particolarmente caratteristiche, consistenti in genere in respirazione profonda, rallentata, con pause occasionali aritmiche; si possono anche riscon-

trare anomalie respiratorie più tipiche, come il respiro di Cheyne-Stokes. In questa fase i disturbi oculomotori comprendono una miosi notevole con pupille apparentemente non reagenti alla luce e si possono osservare movimenti erratici oculari lenti, talora divergenti. Frequentemente invece si nota deviazione coniugata degli occhi, la quale viene modificata rapidamente con la rapida rotazione del capo. La stimolazione labirintica evoca dal lato stimolato soltanto una deviazione tonica dello sguardo con abolizione della componente rapida; se viene interessato dalla protrusione il tetto del mesencefalo vi è una paralisi di sguardo verso l'alto, la quale in un paziente stuporoso può essere evidenziata da un'improvvisa flessione del capo e dalla conseguente osservazione che gli occhi non ruotano verso l'alto. Contemporaneamente, o in immediata successione, compaiono segni motori bilaterali; cioè in aggiunta ad un'eventuale preesistente emiparesi o emiplegia, ovviamente controlaterale al focolaio lesionale, si sviluppano segni omolaterali al focolaio; compaiono poi anche sintomi della cosiddetta serie extrapiramidale, quali un aumento del tono ai quattro arti del tipo paratonico o di resistenza opposizionale, definito col termine tedesco *gegenhalten*. In questa condizione ovviamente è facile scivolare nello stadio in cui compaiono le risposte a tipo decorticato, assai simili del resto al quadro sopra enunciato. Qualora non sia possibile un intervento o non si intervenga tempestivamente, si passa a quello che Plum e Posner definiscono stadio mesencefalico o pontino superiore, nel quale spiccano segni vegetativi con fluttuazione della temperatura, alterazioni respiratorie, pupille rigide con modesta midriasi; dallo stato di una rigidità decorticata si giunge ad una vera rigidità di decerebrazione. Lo stadio pontino, sempre secondo gli AA. americani, è caratterizzato da disturbi respiratori del tipo dell'iperpnea neurogena e da abolizione dei riflessi oculo-vestibolari, o dalla risoluzione del tono muscolare pur con presenza di Babinski bilaterale. Lo stadio bulbare è quello terminale: è caratterizzato da gravi rallentamenti respiratori, da oscillazioni del polso e da caduta della pressione.

Oltre l'ernia transtentoriale diretta in senso latero-mediale e verso il basso, esiste, come è noto, anche una *ernia transtentoriale cerebellare* e questo fenomeno si ha in caso di tumori in fossa cranica posteriore; in queste circostanze, quando vi è un processo espansivo appunto in fossa cranica posteriore, una parte del cervelletto può essere spinta verso l'alto attraverso l'apertura tentoriale: questa porzione di cervelletto che risale, per così dire, in fossa cranica media, viene a comprimere la parte dorsale del mesencefalo e i vasi vicini. Quello che è assai meno certo è se l'ernia cerebellare transtentoriale, cioè verso l'alto, abbia una sua sintomatologia distinguibile dalla sintomatologia generale dei processi occupanti spazio in fossa cranica posteriore. Secondo Plum e Posner questa sintomatologia potrebbe essere suggerita dalla combinazione di coma, iperpnea, pupille miotiche fisse, paralisi dello sguardo verso l'alto.

Più nota è l'ernia cerebellare verso il basso, cioè la cosiddetta *ernia tonsillare*. In casi di lesione in fossa cranica posteriore, o anche in caso di lesioni sopratentoriali, le tonsille possono scendere oltre il limite sopra fissato nel canale midollare. L'ernia cerebellare verso il basso (è stata anche chiamata cono di pressione cerebellare) è stata descritta per la prima volta nel 1917 da Cushing; secondo la sua prima descrizione, la sintomatologia consisterebbe in convulsioni con opistotono ed estensione della nuca, in disturbi respiratori e alterazioni della frequenza del polso, ed in grave sintomatologia d'ansia con successiva perdita di coscienza. AA. successivi hanno

puntualizzato questa sintomatologia secondo i tre seguenti segni: intensi dolori nuchali, opistotono e « segni vitali » del sistema vegetativo, i quali comprendono asma cardiaco, perdita di coscienza e bradicardia notevole.

Uno dei primi sintomi, secondo Zülch e coll., sono le parestesie, che possono essere variamente localizzate lungo la nuca o assumere anche l'aspetto di vere crisi jacksoniane sensitive con generalizzazione successiva.

La rigidità nucale è stata considerata il sintomo principale del cono di pressione cerebellare, o ernia cerebellare verso il basso; è stato sostenuto, d'altra parte, che anche l'ernia transtentoriale può causare detta rigidità nucale, a prescindere dal fatto che non è raro osservare, in casi di grave ipertensione endocranica, sia l'una che l'altra protrusione. Riesner e Zülch (1939) ritengono che la rigidità nucale compaia solo in casi di ernia cerebellare e non di ernia dell'*uncus*. A questo parere si sono associati molti altri AA. e, in linea di massima, si ritiene che la rigidità nucale sia più frequente con l'ernia tonsillare che non con l'ernia dell'*uncus*. Al riguardo occorre tener presente che anche in casi di lesione frontale può aversi non solo ernia dell'ippocampo ma anche ernia tonsillare. È pertanto difficile dire a quale delle due protrusioni vada ascritta la rigidità nucale anche se la rigidità nucale è riferita a stimolazione della dura della fossa cranica posteriore, la quale in via riflessa pone in contrazione i muscoli della nuca.

6. *Crisi epilettiche*. - Le manifestazioni epilettiche sono relativamente frequenti nei t. e. Gli accessi convulsivi di tipo generalizzato hanno sintomatologia classica, con perdita di coscienza, con manifestazioni toniche e poi cloniche; sono in genere espressione di un aumento della pressione endocranica. Le manifestazioni epilettiche, che possono essere sostituite da forme più lievi, semplici assenze, in alcuni casi costituiscono un elemento localizzatorio di grandissima importanza per la diagnosi di sede di t. e.

Il significato delle crisi epilettiche, come primo sintomo di t. e., è tuttora insufficientemente riconosciuto, così come testimonia la media del ritardo tra la prima crisi e il ricovero in ospedale, la quale è ancora di 33-38 mesi (Heberard Ketz, 1974). Boshes e Gibbs (1973) affermano che i pazienti con crisi epilettiche, in particolare quelle focali, devono essere oggetto di uno studio attento, anche se in assenza di segni d'ipertensione endocranica o di papilla da stasi sia possibile una prudente attesa. A tal proposito è però da segnalare che Tönnis, nel 1957, ha trovato che il 79% di casi di neoplasmi della sua serie non avevano edema papillare pur avendo crisi epilettiche: cioè gli attacchi epilettici erano precoci ed erano insorti più precocemente rispetto alle modificazioni del fondo oculare (cfr. Ketz).

L'argomento epilessia-tumori cerebrali è ovviamente assai vasto, non è facilmente ricapitolabile in questa parte generale, tanto più che le statistiche di frequenza delle varie crisi per localizzazione sono riferite nel capitolo: *tumori endocranici in rapporto alla loro sede*. Possiamo qui dare alcune nozioni di carattere molto generale, così riassumibili:

a) se si considera la localizzazione di un tumore in senso frontoccipitale, cioè longitudinalmente, è cognizione ormai acquisita che quanto più un tumore è localizzato distalmente dalla striscia centrale sensitivo-motoria, tanto meno spesso l'epilessia compare come sintomo precoce;

b) se si considera la localizzazione del tumore in senso craniocaudale, Zülch ha stabilito da tempo che i tumori della convessità si sviluppano più rapidamente di quelli della base e che quindi i primi sono più spesso epilettogeni dei secondi;

c) se si considera la natura del tumore, la maggior parte delle statistiche ci dicono che l'oligodendroglioma è quello che si presenta più spesso con attacchi epilettici, seguito dall'astrocitoma, dal meningioma e dal glioblastoma.

7. *Disturbi vegetativi.* - Classificabili come segni vegetativi o del sistema autonomo, sono i *disturbi della respirazione*. Questi consistono in un rallentamento e successivamente in un'iperpnea con alterazioni circolatorie a livello polmonare che possono culminare in un vero e proprio edema polmonare, evento temibile e frequente in neurochirurgia.

Altri disturbi vegetativi gravi sono la *bradicardia* e l'*aumento della pressione arteriosa*. L'aumento della pressione arteriosa, in casi di ipertensione endocranica è noto da tempo col nome di «effetto Cushing»: ne sono date varie interpretazioni, da quella che presume che l'ipertensione endocranica, attraverso un difetto dell'ossigenazione, induca un aumento della pressione arteriosa, all'altra la quale presume una sofferenza e una «messa fuori funzione» dei meccanismi pressoregolatori che si trovano a livello del bulbo.

Tra i disordini vegetativi conseguenti ad ipertensione endocranica vanno ricordate, infine, le *alterazioni della temperatura corporea*, per lesione dei centri termoregolatori diencefalici. L'ipertermia «centrale» consegue in genere a lesioni espansive di rapido accrescimento.

8. *Disturbi gastrointestinali.* - Tra gli altri segni non proprio specifici dell'ernia tonsillare, ma che rientrano nella sintomatologia generale dell'ipertensione endocranica, occorre ricordare i disturbi gastrointestinali. In alcuni casi, come vedremo nella parte speciale, tumori cerebellari possono esordire con disturbi gastrici importanti, tanto importanti da fuorviare completamente l'attenzione e portare ad interventi sull'addome, ovviamente inutili. Sono poi note le osservazioni di Cushing, di oltre un quarantennio fa, il quale descrisse ulcere gastriche seguite da perforazione e peritonite in chiaro rapporto causale con un aumento della pressione endocranica. Oggi, naturalmente, con l'ampio uso che si fa in neurochirurgia di cortisonici, diviene difficile stabilire se un'emorragia nel tratto gastrointestinale sia per così dire iatrogena o la conseguenza, parimenti possibile, dell'ipertensione endocranica. Sono soprattutto i medulloblastomi, i papillomi del IV ventricolo e i tumori del III ventricolo che frequentemente determinano queste gravi massive emorragie dell'apparato gastrointestinale.

9. *Alterazioni endocrine.* - Sono state descritte in rapporto all'ipertensione endocranica e particolarmente ad eventuali ernie. Una delle complicazioni relativamente frequenti è la necrosi infartuale dell'ipofisi, la quale si presenta per tumori emisferici che si associano con un cono di pressione temporale. Sono stati inoltre descritti altri disturbi endocrini come il diabete insipido per lesione ipotalamico-ipofisaria e importanti alterazioni elettrolitiche.

10. *Lesione dei nervi cranici.* - L'*olfattorio* può essere interessato da una compressione diretta esercitata da meningiomi della doccia olfattoria e da gliomi del polo frontale; quindi l'anosmia unilaterale può essere un sintomo focale, mentre l'anosmia bilaterale è conseguenza dell'ipertensione endocranica soprattutto quando sia sostenuta da neoplasmi della fossa cranica posteriore.

L'*ottico*, oltre ai già accennati sintomi di rilievo oftalmoscopico, quali papilla da stasi, atrofia ottica primaria, atrofia post-stasi, può essere parzialmente lesa da compressioni laterali che interessino il chiasma e la porzione del nervo ottico immediatamente prechiasmatica, dando luogo alle diverse sindromi otticociasmatiche. La sfera visiva può essere coinvolta anche in maniera indiretta con

diminuzione del *visus*, restringimento del campo visivo, scotomi, oscuramento della vista e fotopsia. Alterazioni campimetriche non legate ad una lesione neoplastica temporoccipitale ma genericamente dovute a ipertensione endocranica sono dovute, secondo Zülch ■ coll., a compressione dell'arteria cerebrale posteriore a livello del margine tagliente dell'incisura tentoriale. L'ischemia conseguente comporta disturbi campimetrici come da lesione occipitale, cioè da infarto di questo lobo. La perdita del *visus* in molti casi d'ipertensione endocranica, oltre che essere attribuibile alla compressione diretta dei nervi ottici o all'atrofia post-stasi, secondo alcuni AA. può anche essere addebitata alla compressione bilaterale delle arterie cerebrali posteriori o ad ostruzione del tronco basilare. I nervi *oculomotori* possono essere interessati dall'ipertensione endocranica in diversa maniera: l'oculomotore comune o III paio, prima di essere coinvolto nel processo di ernia dell'ippocampo, può venir lesa già dall'ipertensione endocranica, come è dimostrato dal fatto che una paralisi oculomotoria può essere presente in ca. il 50%, secondo alcune casistiche, di pazienti con ipertensione endocranica benigna. L'incidenza di lesioni dell'oculomotore in casi di t.e., indipendentemente dalla loro sede ■ in ragione del fatto comune generale dell'ipertensione che essi determinano, è diversamente stimato dai vari AA. Molti hanno affermato la prevalenza di lesioni del III paio su quella degli altri nervi oculomotori. Gli stessi Zülch e coll. hanno riferito che in genere il danno del trocleare e dell'abducente è meno comune. Zülch, nel '64 e poi recentemente, ha sottolineato la singolare dissociazione esistente tra paresi del III nervo cranico e quella del IV. Mentre la paralisi del III può presentarsi come segno precoce di *compressio cerebri* rapidamente evolutiva, ad es. nell'ematoma epidurale, ciò accade in assenza completa di sintomi a carico del IV paio di nervi cranici; al contrario, poi, può aversi una paralisi del trocleare senza segni di lesione del III. Zülch giustifica questo comportamento sostenendo che il IV nervo cranico viene compresso al punto dove esso penetra nella dura sul *clivus* ■ dal seno cavernoso soprattutto ad opera di una grave congestione venosa prevalente nei seni della base.

La paralisi del VI nervo è stata variabilmente riscontrata nelle statistiche; in alcune essa compare nei due terzi dei casi di neoplasma, mentre in altre ha una frequenza molto minore. Comunque si deve ritenere in pratica l'interessamento del VI assai frequente e di scarso valore localizzatorio, legato com'è all'ipertensione endocranica.

L'interessamento del *V sensitivo e motorio* e del *VII a carattere periferico* ha valore in quanto rappresenta sintomo focale; i due nervi non sono infatti in genere interessati dall'ipertensione endocranica come tale.

L'*VIII*, sia nella sua parte acustica, sia in quella vestibolare, non è in genere coinvolto dal processo dell'ipertensione endocranica tranne a livello dei canali semicircolari.

La compromissione del IX e del X paio può essere invece dovuta all'ipertensione endocranica nelle sue fasi più gravi e terminali, ■ l'interessamento dell'*XI*, soprattutto della sua branca esterna, con paralisi del trapezio, può essere indiziario di un cono di pressione cerebellare verso il basso.

Bibliografia

- Bailey O., in Minkler J., *Pathology of the Nervous System*, II, 1971, McGraw-Hill, New York.
Bailey P., Cushing H., *Tumors of the Glioma Group*, 1926 Lippincott, Philadelphia.
Behrend R. Ch., in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, XVI, 1974, North-Holland, Amsterdam.

ENDOCRANICI TUMORI

- Bleuler E., *Trattato di psichiatria*, 1967, Feltrinelli, Milano.
- Boshes L. D., Gibbs F. A., *Le epilessie*, 1973, Pensiero Scientifico, Roma.
- Brégeat P., *L'œdème papillaire*, 1956, Masson, Paris.
- Christensen E., Lara D. E., *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1953, 12, 41.
- Courville C. B., *Pathology of the Central Nervous System*, 1950, 3 ed., Pacific Press, Ass. Mountain View, California.
- Cushing H., Eisenhardt L., *Meningiomas: Their Classification, Regional Behavior, Life History and Surgical End Results*, 1938, Thomas, Springfield.
- De Busscher J., Scherer H. J., *Les gliomes de l'encéphale*, 1942, Universelle, Bruxelles.
- Elvidge, Penfield W., Cone W., *Proc. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis.*, 1935, 16, 107.
- Gallone L., Papo I. L., *Chirurgia*, 1956, 11, 378.
- Grant N., in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, XVIII, 1975, North-Holland, Amsterdam, p. 73.
- Gullotta F., *Acta Neuropath. (Berlin)*, 1967, 8, 76.
- Hortega (Del Rio) P., *Arch. Esp. Oncol.*, 1932, 2, 411.
- Kernohan J. W., Mabon R. F. et al., in Minckler J., *Pathology of the Nervous System*, II, 1971, McGraw-Hill, New York, p. 1976.
- Kernohan J. W., Mabon R. F. et al., *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 1949, 24, 71.
- Kernohan J. W., Uihlein A., *Sarcoma of the Brain*, 1962, Thomas, Springfield.
- Kersing G., *Acta Neuropath. (Berlin)*, 1967, 8, 103.
- Ketz E., in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, XVI, 1974, North-Holland, Amsterdam, p. 254.
- Kurland L. T., *J. Neurosurg.*, 1958, 15, 627.
- Nevin S., *Brain*, 1938, 61, 170.
- Paillas J. E., Pellet W., in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, XXVII, 1975, North-Holland, Amsterdam, p. 201.
- Penfield W., *Citology and Cellular Pathology of the Nervous System*, 1932, Hoeber, New York.
- Percy A. K., Elveback L. R. et al., *Neurology*, 1972, 22, 40.
- Plum F., Posner J. B., *The Diagnosis of Stupor and Coma*, 1972, 2 ed., Davis, Philadelphia, p. 72.
- Primrose J., in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, XVI, 1974, North-Holland, Amsterdam, p. 270.
- Roussy G., Oberling C., *Atlas du cancer*, 1931, Alcan, Paris.
- Rubinstein L. J., in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, XVIII, 1975, North-Holland, Amsterdam, p. 167.
- Rubinstein L. J., Northfield D. V. C., *Brain*, 1964, 87, 379.
- Russel D., Rubinstein L. J., *Pathology of Tumours of the Nervous System*, 1971, 3 ed., Arnold, London.
- Schiffer D., Fabiani A., *Patologia dei tumori cerebrali*, 1970, Pensiero Scientifico, Roma.
- Searle C. E., Jones E. L., *Nature*, 1972, 240, 559.
- Spigolon G., Gullotta F., *La patologia dei gliomi encefalici*, 1961, Cappelli, Bologna.
- Zimmermann V., in Minkler J., *Pathology of the Nervous System*, II, 1971, McGraw-Hill, New York, p. 1947.
- Zülch K. J., in Fields W. S., *Biology and Treatment of Intracranial Tumors*, 1962, Thomas, Springfield.
- Zülch K. J., *Brain Tumors. Their Biology and Pathology*, 1965, Heinemann, London.
- Zülch K. J., Mennel H. D., in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, XVI, 1974, North-Holland, Amsterdam, p. 32.
- Zülch K. J., Mennel H. D., Zimmermann V., in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, XVI, 1974, North-Holland, Amsterdam, p. 89.

ALBERTO FEDERLI

Diagnostica generale

La diagnosi di tumore cerebrale si basa sul quadro clinico e sui risultati delle indagini di laboratorio e strumentali.

Va tuttavia rilevato che il *quadro clinico* ritenuto caratteristico (cefalea, vomito, disturbi dello stato di coscienza, crisi epilettiche con sintomi focali) può in realtà essere prodotto da numerose altre cause quali disturbi di circolo, encefaliti, encefalopatie di differente natura, etc.

La diagnosi differenziale diviene ancor più difficile quando il quadro clinico è di modesta entità, oppure relativamente aspecifico, come nel caso di una sindrome d'ipertensione endocranica senza segni focali, oppure in presenza di sintomi focali eventualmente ingravescenti, la cui interpretazione non sia ovvia ed immediata.

Sulla base di tali considerazioni, ogni esposizione di diagnostica differenziale su base puramente clinica finisce per essere un mero esercizio dialettico che confronta un lunghissimo elenco di malattie con il « prototipo » neoplastico per poi rinviare la decisione alle *tecniche di laboratorio e strumentali*. Conviene pertanto limitarci in questa sede ad alcuni rilievi di ordine generale su quest'ultimo settore semeiologico, rinviando peraltro ai singoli esponenti per una più organica esposizione.

Tra i dati di laboratorio di maggiore utilità per la diagnosi di t. e. un posto di primo piano spetta all'*esame del liquido cefalorachidiano*.

Il campione di liquor (v.) deriva in genere da puntura lombare, anche se il liquor ventricolare o cisternale, provenendo da una zona più vicina al tumore, costituirebbe un elemento diagnostico di maggiore interesse. Va pertanto preliminarmente discusso se eseguire una puntura lombare in un malato sospetto di t. e. È noto infatti che l'abbassamento di pressione endocranica provocato dalla sottrazione di liquido può, attraverso lo squilibrio idrodinamico indotto, condurre a un processo di erniazione transtentoriale o ad un'ernia tonsillare. Tale evenienza può verificarsi anche in soggetti che non hanno al momento del procedimento diagnostico segni importanti di aumentata pressione liquorale e tanto meno segni di incombenza erniazione temporale o cerebellare.

Possono valere al riguardo le seguenti norme di ordine generale:

a) il soggetto, nel quale vi sia il fondato sospetto clinico di un processo occupante spazio, non va sottoposto a puntura lombare se prima non siano state compiute una radiografia del cranio e una scintigrafia cerebrale;

b) la puntura lombare va omessa in quei casi ove all'esame radiografico si dimostri uno spostamento della pineale, oppure all'ecoencefalogramma sia presente un netto spostamento dell'eco mediana;

c) la puntura lombare va comunque decisa ed eseguita tenendo conto attentamente di tutti i dati clinici e di laboratorio;

d) occorre valutare la pressione iniziale del liquor, con il paziente in decubito laterale; se questa supera i 70 mmH₂O, ci si limiterà a una minima sottrazione;

e) la puntura lombare va possibilmente eseguita al mattino. Dal momento infatti che le eventuali complicazioni compaiono nell'arco delle susseguenti 12 h, si ha a disposizione il tempo necessario per seguire adeguatamente il decorso clinico del paziente e, eventualmente, per intervenire in condizioni tecnicamente più favorevoli.

Già alla semplice ispezione del liquor possono emergere, peraltro infrequentemente, due dati anormali: la xantocromia e la torbidità.

La *xantocromia* può essere dovuta: a) a prodotti di degradazione emoglobinica per emorragia o necrosi in casi di neoplasmi a rapida evoluzione (8-20% dei glioblastomi) o metastasi, oppure a congestione venosa e trasudazione di pigmenti plasmatici; b) a un'alta proteinorachia dovuta ad alterata permeabilità. La *torbidità* del liquor può essere dovuta: a) ad alta pleiocitosi (0,1-1,2% di tutti i t. e. secondo Sayk, 1974). Perché si apprezzi un'opalescenza del liquor occorre che le cellule raggiungano ca. il migliaio per mm. Tale evenienza si verifica prevalentemente in caso di carcinomatosi leptomeningei; b) a presenza di colesterolo e macrofagi come in caso di colesteatoma, epidermoide, teratoma; c) a rarissimi casi di suppurazioni nell'ambito di un neoplasma.

Si passerà quindi ad un'analisi più accurata del liquor, che prevede la valutazione della proteinorachia e la citodiagnostica liquorale.

Proteinorrachia. - Un aumento delle proteine costituisce un dato da tempo noto e di pressoché costante riscontro in caso di tumori. Peraltro il significato di tale reperto appare di per sé di relativo valore qualora non sia associato alla precisazione della quota proteica aumentata.

L'aumento delle albumine, espressione in genere di alterata permeabilità, può essere osservato nei neurinomi e nei meningiomi. L'aumento delle globuline si ritiene dovuto a una proliferazione leptomeningeale reattiva o neoplastica. Le α_1 - e le α_2 -globuline aumenterebbero con una percentuale variabile (15-48%) indipendentemente dal tipo di neoplasia; l'aumento invece delle β -globuline e γ -globuline rappresenterebbe un indice significativo di metastasi cerebrale. Secondo Sayk, inoltre, la frazione β aumenterebbe particolarmente negli astrocitomi e nei glioblastomi, nei quali sarebbe tuttavia associata a un contemporaneo aumento della frazione gamma e della quota albuminica.

Citodiagnostica liquorale. - L'aumento delle cellule, o *pleiocitosi*, è stato spesso assunto come criterio indicativo per definire l'esistenza e il tipo di t. e. Il medulloblastoma è frequentemente associato ad una pleiocitosi (con valori di ca. 36 cellule/mm), come pure lo sono le metastasi e i glioblastomi; per i gliomi l'aumento delle cellule sembra rapportabile alla evolutività dell'oncotipo (per dati ulteriori cfr. Sayk).

Va rilevato peraltro che la pleiocitosi di per sé ha un limitato valore nella diagnosi di t. e.

Più significativa risulta invece la presenza di elementi neoplastici nel liquor, evenienza tuttavia che si verifica solo in una percentuale bassa di casi (1-2%); l'identificazione inoltre di cellule neoplastiche richiede una notevole esperienza citologica e la perfetta conoscenza di tecniche specifiche. Può valere quale esempio al riguardo la possibile erronea interpretazione delle cellule G di Marks e Marrack (grandi cellule mononucleate simili all'apparenza ai monociti del sangue) come cellule neoplastiche.

Oltre che dallo studio della proteinorrachia e della citologia, dati di notevole interesse possono infine emergere dallo studio di alcune *attività enzimatiche* liquorali. In corso di t. e. è infatti di frequente osservazione un aumento della creatininchinasi, della fosfoisomerasi e delle transaminasi.

Per quanto concerne le tecniche strumentali, la semplice *radiografia del cranio* (v. sotto, col. 1971) se ben eseguita e ben letta, può rappresentare un presidio diagnostico di grande utilità.

Risultati tuttavia più significativi potranno emergere da indagini più complesse quali l'elettroencefalografia, l'ecoencefalografia, la scintigrafia cerebrale.

L'*elettroencefalografia* (v.), come è ben noto, è stata una delle prime tecniche strumentali utilizzate nella diagnostica dei t. e. Per un'esatta interpretazione di tale indagine occorre tener presenti le seguenti considerazioni:

1) un tumore cerebrale dal punto di vista elettrico è inattivo, non produce quindi differenze di potenziali rilevabili;

2) ogni fenomeno elettrico, pertanto, s'origina dalle zone vicine all'accrescimento neoplastico;

3) le anomalie elettriche peritumorali, quale espressione di un'alterata funzione e non di una situazione strutturale, sono aspecifiche come del resto lo è il rilievo, peraltro infrequente, della scomparsa più o meno circoscritta di ritmi anormali in corso di t. e.;

4) il valore della tecnica consiste, oltre che nella sua innocuità, nella ripetibilità del tracciato la quale consente di cogliere persistenze e modificazioni elettriche estre-

mamente indicative per la diagnosi di neoplasia;

5) le anomalie focali non solo sono abbastanza frequenti, ma possono precedere di anni i sintomi clinici, in particolare quelli d'ipertensione endocranica;

L'*ecoencefalografia*, unidirezionale (A-mode) o bidirezionale (B-scan), (v. ECOGRAFIA), sfrutta la proprietà che hanno gli ultrasuoni di essere riflessi in modo diverso da superfici aventi una diversa impedenza acustica.

La tecnica ecoencefalografica può essere pertanto definita come una maniera di scansione delle strutture cerebrali, per delimitare sia superfici anormali, sia deviazioni o modificazioni della normale morfologia di alcune strutture (Schiefer, 1974). In caso di t. e. i risultati dell'ecoencefalografia saranno pertanto rappresentati da: a) *segni diretti*, costituiti da echi anormali prodotti dalla riflessione ultrasonica della stessa neoplasia; b) *segni indiretti* dovuti allo spostamento delle strutture mediane e dei ventricoli laterali.

I vantaggi dell'esame con ultrasuoni sono la sua innocuità e il basso costo sia in termini di spesa economica che di tempo, con conseguente possibilità di ripetere l'indagine ogni volta che lo si ritenga opportuno.

I limiti di questa tecnica strumentale stanno nel fatto che l'ecoencefalografia dà solo un quadro morfologico grossolano ed è quindi ben lontana dall'esattezza delle tecniche radiologiche. I risultati inoltre dipendono molto dall'esperienza personale dell'esecutore (Schiefer, 1974).

I reperti ecoencefalografici costituiscono quindi soltanto un criterio orientativo per una corretta diagnosi, che dovrà essere sempre confermata dai dati clinici e dai risultati delle altre metodiche (Alvisi, 1972; Schiefer, 1974).

La *scintigrafia cerebrale* (v. sotto, col. 1974; v. anche: SCINTIGRAFIA) costituisce una metodica di sempre maggiore utilizzazione nella diagnosi dei t. e., la cui attendibilità raggiunge ca. l'80% in caso di tumori emisferici di dimensioni superiori ai 2 cm.

Va tuttavia rilevato che tale metodica risulta di scarso significato clinico in caso di tumori della linea mediana nonché nelle neoplasie sottotentoriali. Queste ultime infatti accumulano poca radioattività; inoltre il loro rilevamento è reso difficile dall'interferenza di attività esocranica.

Per quanto concerne il tipo di t. e., i meningiomi, i glioblastomi e le metastasi cerebrali sono tra le neoplasie più facilmente evidenziabili all'esame scintigrafico, mentre sono di difficile dimostrazione i neoplasmi a lento accrescimento quali gli astrocitomi e gli oligodendrogliomi.

Va anche ricordato che l'accumulo di radioattività non è specifico dei tumori ma si osserva anche in altre alterazioni quali lesioni traumatiche, contusioni ed ematomi, emorragie e infarti cerebrali, ascessi, malformazioni arterovenose.

La diagnosi differenziale scintigrafica dovrà pertanto tenere in particolare considerazione le caratteristiche di forma, volume, margini e sede dell'immagine anormale.

I dati ricavati dalle indagini descritte dovranno soprattutto essere utilizzati per la valutazione dell'opportunità di ricorrere ad una o più tecniche invasive rappresentate dall'*arteriografia cerebrale* (v. sotto, col. 1978; v. anche: ARTERIOGRAFIA), dalla *pneumoencefalografia* (v. sotto, col. 1981; v. anche: ENCEFALOGRAFIA), dalla *ventricolografia* (v. sotto, col. 1981; v. anche: VENTRICOLOGRAFIA) nonché dalla più recente *angioscintigrafia radioisotopica* (v. sotto, col. 1975) e *cisternografia con radioisotopi* (v. ENCEFALOGRAFIA).

Non sappiamo fino a che punto tali tecniche, i cui possibili rischi non debbono essere sottovalutati, potranno,

in un prossimo avvenire, essere affiancate o sostituite dalla recente *tomografia assiale computerizzata* ([v.] *EMI-scanning*) la cui importanza è illustrata nella semeiotica radiologica (v. sotto, col. 1987).

In conclusione, la diagnosi di t. e., solo prospettabile sulla base del quadro clinico, richiede il ricorso ad una vasta serie di indagini di laboratorio e strumentali.

Ogni singola metodica presenta specifiche indicazioni e offre dati di indiscutibile rilievo. Nessuna di esse tuttavia risulta di per sé risolutiva se non integrata in un'attenta valutazione sintetica dell'intero quadro semeiologico.

Bibliografia

Alvisi C., *L'encefalografia*, 1967, Goggi, Bologna.
Sayk X., in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, XVI, 1974, North-Holland, Amsterdam, p. 360.
Schiefer W., in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, XVI, 1974, North-Holland, Amsterdam, p. 455.

ALBERTO EDERLI

INDAGINI RADIOLOGICHE, SCINTIGRAFICHE E TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA

SOMMARIO

Generalità (col. 1971). - **Esame radiologico del cranio** (col. 1971): *Segni radiologici indiretti di tumore endocranico*. - *Segni radiologici diretti di tumore endocranico*. - *Scintigrafia cerebrale* (col. 1974). - *Angioscintigrafia radioisotopica* (col. 1975). - *Arteriografia cerebrale* (col. 1978): *Diagnosi arteriografica di natura*. - *Diagnosi arteriografica di sede*. - *Encefalo-ventricolografia* (col. 1981). - *Tomografia assiale computerizzata* (col. 1987).

Generalità

I t. e. si sviluppano a tutte le età. A seconda della loro natura istologica e della sede che occupano, della durata, modalità di evoluzione ed epoca di comparsa possono dare origine ad alterazioni craniche. Alcune di queste esprimono l'effetto secondario (*segnì indiretti*), altre l'azione immediata (*segnì diretti*).

Dal punto di vista radiologico è però necessario precisare che il concetto di tumore va inteso in senso più vasto di quello convenzionale poiché qualsiasi processo espansivo, indipendentemente dalla sua natura (ascessi, ematomi, focolai di edema o di encefalite, etc.) può provocare le stesse alterazioni craniche e la stessa sintomatologia clinica di una neoplasia. In questo senso va intesa la dizione « *processo espansivo* » entrata nell'uso corrente della letteratura radiologica e neurologica. Vi sono inoltre lesioni non espansive di natura infiammatoria (aracnoiditi, ependimiti, etc.) o malformativa (stenosi congenita dell'acquedotto di Silvio, malattia di Arnold-Chiari, malattia di Dandy-Walker, etc.) che, ostacolando o impedendo la circolazione del liquor cerebrale e il suo normale riassorbimento, provocano uno stato ipertensivo endocranico col risultato di alterazioni craniche di tipo tumorale.

Da queste premesse deriva che i segni radiologici d'ipertensione endocranica non comportano di necessità la diagnosi di tumore cerebrale come peraltro la loro mancanza non ne esclude l'esistenza.

Esame radiologico del cranio

Verrà eseguito nelle classiche proiezioni ortogonali, integrate, eventualmente, da proiezioni speciali e da tomografie.

I segni di processo espansivo endocranico rilevabili all'esame radiologico senza mezzi di contrasto sono classificabili in segni indiretti (quelli cioè in gran parte riferibili all'ipertensione endocranica [v.]) e segni diretti.

Segni radiologici indiretti di tumore endocranico

Sono diversi nei bambini e negli adulti. Ciò per il fatto che nei primi periodi della vita il cranio, per essere nella fase di sviluppo, è malleabile e suscettibile di ampie modificazioni. È noto che nel primo anno il cervello aumenta di ca. il 135% il suo peso iniziale e che il rapporto tra circonferenza cranica e sviluppo staturale supera di oltre il 50% i valori finali dell'adulto. A sviluppo terminato, quando le sincondrosi della base e le suture della teca sono fuse, il cranio si trasforma in un sistema rigido che subisce le condizioni patologiche ma non vi si può adattare.

Nel *bambino* il tumore provoca un abnorme, talvolta rapido ingrossamento del cranio, la diastasi delle suture, specie della coronarica e della sagittale, l'accentuazione delle impronte circonvoluzionali, più correntemente chiamate impronte digitate per il loro aspetto (fig. 13). Ultime in ordine di comparsa seguono le alterazioni della sella con un meccanismo di formazione « con un aspetto identici a quelle dell'adulto ».

Nell'*adulto* queste ultime sono il segno indiretto fondamentale della presenza di un tumore. Note con la denominazione di « *sella secondaria* », nella loro progressione esse vanno da una iniziale e tenue decalcificazione del dorso, all'interruzione della sua corticale; dall'affondamento del pavimento sellare nel seno sfenoidale a una distruzione più o meno estesa della regione. La loro formazione richiede diverse settimane, col risultato apparentemente paradossale di non essere presenti nelle neoplasie assai maligne per mancanza del tempo minimo necessario alla loro comparsa e di apparire, anche dopo anni, in quelle a lentissima evoluzione.

In oltre il 65% dei soggetti di età superiore ai 20 anni la pineale è visibilmente calcificata. La sua sede mediana e la sua normale distanza dalla sella sono valutabili con opportune misurazioni, la più nota delle quali è stata proposta da Wastine e Kinney. Qualsiasi spostamento superiore a 3 mm è da ritenere patologico e la direzione in cui esso avviene indica il lato e orienta sulla sede del tumore o della lesione espansiva. Lo stesso valore indiretto hanno gli spostamenti della falce cerebrale e dei plessi corioidi quando le formazioni siano calcificate e visibili sulla radiografia.

Segni radiologici diretti di tumore endocranico

Si possono riscontrare sia nei bambini che negli adulti,

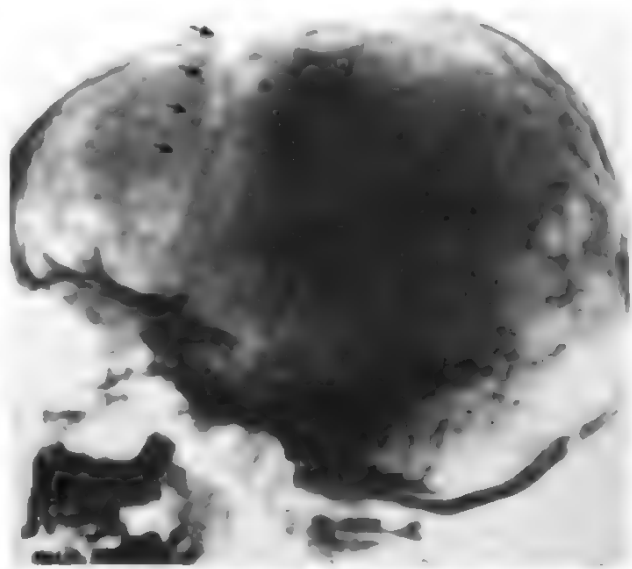


Fig. 13. Cranio con gravi segni di ipertensione endocranica in bambino di 4 anni, affetto da tumore della fossa posteriore. Notevole ingrossamento del capo; diastasi delle suture, specie della coronarica (freccia); impronte digitate; iniziale decalcificazione del dorso sellare. Radiografia diretta.

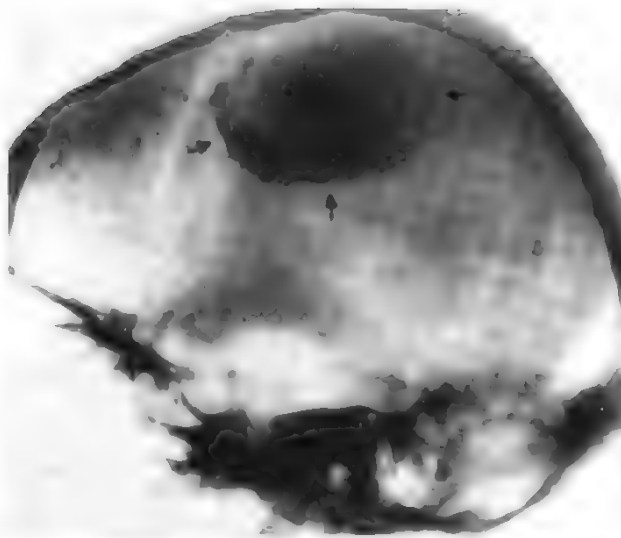


Fig. 14. Meningioma della convessità completamente calcificato (pietra cerebrale). Radiografia diretta.

ma variano in rapporto alla differente natura, sede ed estensione che i tumori hanno nelle diverse età.

Calcificazioni tumorali. - La maggior parte delle calcificazioni patologiche intracraniche è di natura tumorale. Sono complessivamente presenti nel 15% dei gliomi ma con differenze notevoli nei diversi tipi. Esse prevalgono nettamente negli oligodendrogliomi (80%), sono ancora frequenti negli astrocitomi ed ependimomi (20%) mentre sono rare, ma non mancano, nei tumori maligni a causa della loro evoluzione abitualmente rapida (glioblastomi e medulloblastomi). Pertanto, il concetto che le calcificazioni sono un segno radiologico di benignità biologica va inteso in senso relativo. Esse sono frequenti anche nel gruppo dei meningiomi (18%) raramente con l'aspetto di una voluminosa pietra cerebrale (fig. 14), più spesso amorphe ed associate ad alterazioni reattive dello scheletro.

Altre calcificazioni sono tipiche di neoplasie frequenti nell'infanzia (pinealomi, craniofaringiomi) o caratteristiche di tumori assai rari (lipomi del corpo calloso).

Addensamenti e usure ossee. - Si osservano nei tumori superficiali posti a contatto dell'osso. La distruzione è il risultato di una compressione o di un'invasione tumorale diretta. Gli addensamenti, particolarmente frequenti ed evidenti nei meningiomi, hanno aspetti diversi che vanno da ispessimenti circoscritti a voluminosi osteomi. Le alterazioni rarefattive e addensanti possono coesistere e trovarsi al centro di un'abnorme rete di solchi venosi diploici e di impronte arteriose sul tavolato interno della teca, e sono l'espressione radiologica di una circoscritta circolazione patologica.

In corrispondenza della base cranica le neoplasie dell'ipofisi e di alcuni nervi cranici provocano alterazioni ossee che ne permettono l'identificazione.

Tumori ipofisari. - Indipendentemente dalla loro natura essi hanno in comune una prima fase di sviluppo durante la quale le alterazioni sellari mancano o sono tali da renderne problematico il riconoscimento. In questa fase, più che le dimensioni, assai variabili in condizioni normali, ha valore diagnostico lo studio della morfologia e del trofismo sellare. In fase più avanzata il suo ingrandimento diventa evidente e si associa a distruzioni che sono più spiccate ove prevale lo sviluppo della neoplasia: questo può avvenire in tutte le direzioni. L'adenoma cromofobo ha un comportamento più aggressivo sulle strutture ossee che lo delimitano di quello dell'adenoma eosinofilo. In questo sono infatti frequenti l'ipertrofia delle clinoidi anteriori e del tubercolo sellare (becco acromegalico) e la conservazione delle pareti.

Craniofaringiomi. - Possono provocare le stesse alterazioni sellari degli adenomi ma se ne differenziano per la presenza di

calcificazioni, particolarmente frequenti nei pazienti di età inferiore ai 15 anni (90%).

Cordomi del clivus. - Sono caratterizzati da alterazioni distruttive della lamina basilare e del dorso sellare con risparmio del suo apice. Talvolta il tumore è calcificato.

Condromi. - Si sviluppano di preferenza ai lati della sella nella sede di pregresse sincondrosi e assai spesso sono grossolanamente calcificati.

Tumori dei nervi cranici. - Provocano alterazioni distruttive talvolta imponenti per l'abituale lentezza con cui si sviluppano e per le dimensioni che possono raggiungere. I gliomi del nervo ottico e del chiasma, tipici dell'infanzia, deformano ad « omega » il profilo sellare e causano l'ingrandimento di uno o ambedue i fori ottici. Nei neurinomi del ganglio di Gasser la distruzione a contorni netti della fossa media corrispondente si può estendere alla posteriore dopo avere amputato l'apice della rocca. Assai tipiche sono pure le alterazioni del meato acustico interno nei neurinomi dell'VIII e l'ingrandimento del forame lacero posteriore nei rari neurinomi dei nervi che lo abitano (IX, X, XI). I tumori gliomici distruggono la faccia inferiore della rocca, rispettando a lungo il suo contorno superiore sino a ridurlo dapprima ad un guscio e successivamente distruggerlo.

L'esame radiologico del cranio, per quanto ricco di indicazioni sull'esistenza di una neoplasia endocranica e talvolta sulla sua natura, di solito rappresenta solo il primo tempo nella diagnosi di t.e. Ulteriori indagini sono necessarie per fornire al neurochirurgo il maggior numero di dati che gli permettano di decidere l'opportunità di un intervento e le sue modalità. A ciò si perviene con la scintigrafia cerebrale, con la tomografia assiale computerizzata, con l'angioscintigrafia radioisotopica, con l'arteriografia e con la encefalo-ventricolografia. La progressione di questi esami rispetta i criteri di accertamento attualmente seguiti nei centri neurologici e neurochirurgici.

Scintigrafia cerebrale

Per le informazioni di carattere generale e per quelle particolari riguardanti il cervello, v. SCINTIGRAFIA.

L'esame permette una facile selezione preliminare dei pazienti da studiare successivamente con le indagini neuroradiologiche. Attualmente si impiegano isotopi a rapido decadimento fisico ossia a breve « periodo di dimezzamento », espressione che indica il tempo necessario perché una determinata quantità di sostanza radioattiva presente in un tessuto si riduca alla metà del valore iniziale. Più rapido è il decadimento, minore è il pericolo di danni legati all'eliminazione biologica. Ciò spiega il largo favore incontrato dal ^{99m}Tecnecio pertecnato che ha un periodo di dimezzamento di 6 h. Soprattutto con questo preparato la scintigrafia è diventata un esame pratico che può essere eseguito su un grande numero di pazienti con risultati diagnostici assai vicini a quelli delle indagini neuroradiologiche. Non di rado ne integra anche i dati indicando, ad es., la sede esatta del tumore quando sia mascherata dall'edema circostante.

La positività della scintigrafia cerebrale si avvicina all'85% nei tumori sopratentoriali e al 70% in quelli della fossa posteriore. Non tutti i tumori captano gli isotopi con la stessa frequenza né con la stessa intensità (fig. 15). Nei tumori sopratentoriali la positività scintigrafica è dell'ordine del 99% nei meningiomi, del 94% nelle metastasi e del 93% nei glioblastomi. Nelle metastasi si possono osservare molteplici focolai di captazione, un rilievo di evidente interesse diagnostico. La minore efficienza di rivelazione nei tumori della fossa posteriore è dovuta alle strutture ossee della base e alla ricca vascolarizzazione delle masse muscolari del collo che si sovrappongono e mascherano gli accumuli patologici. Anche in questa sede la

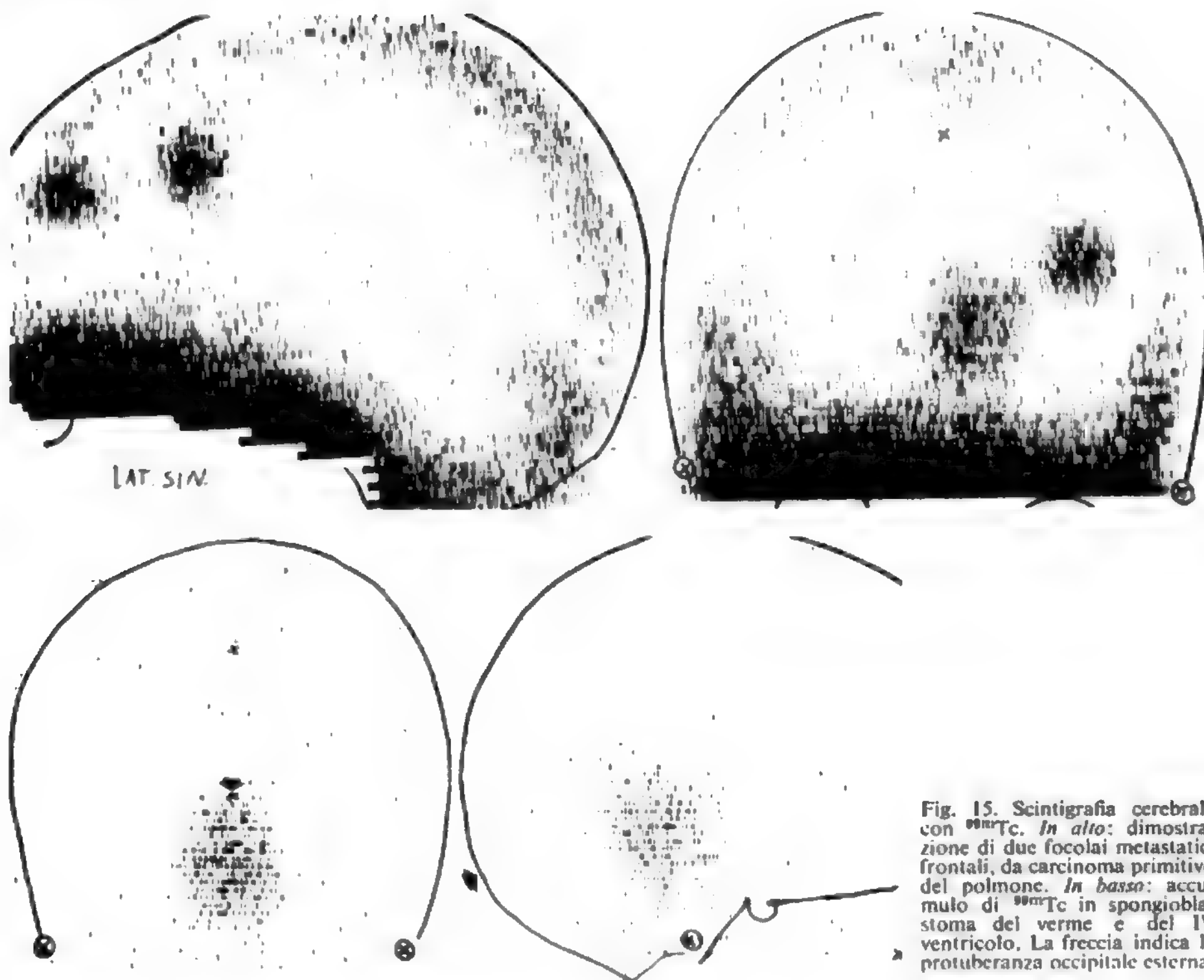


Fig. 15. Scintigrafia cerebrale con ^{99m}Tc . In alto: dimostrazione di due focolai metastatici frontali, da carcinoma primitivo del polmone. In basso: accumulo di ^{99m}Tc in spongioblastoma del verme e del IV ventricolo. La freccia indica la protuberanza occipitale esterna.

positività scintigrafica è altissima nei tre gruppi di tumori sopraricordati. Le lesioni vascolari (trombosi, infarti, etc.) danno accumuli di tipo tumorale che, a differenza dei primi, tendono a risolversi nel tempo.

GUIDO LOMBARDI

Angioscintigrafia radioisotopica

L'angioscintigrafia radioisotopica consiste nella iniezione rapida di un radiofarmaco, di solito il $^{99m}\text{TcO}_4$, in una vena dell'avambraccio e nella ripresa sequenziale delle immagini durante il primo transito arterioso e nella successiva fase venosa. Per ottenere buoni risultati è necessario che un'alta attività (10-20 mCi) sia contenuta in un piccolo bolo (1-2 ml). La serie inizia quando il radioisotopo arriva nel campo di collimazione della gamma-camera a più canali collegata con un oscilloscopio, di solito dopo 8-15 sec dall'iniezione. La documentazione completa può essere ottenuta su film 35 mm, su pellicola radiografica o su pellicole Polaroid®. Ogni singolo fotogramma è esposto per un tempo di ca. 2 sec.

Solo una serie può essere ottenuta da ogni esame e si preferisce la proiezione anteroposteriore. Si ricorre alla proiezione posteriore, alla laterale, alla documentazione dei grossi vasi al collo o dell'arco dell'aorta solo quando la clinica richiama chiaramente verso queste localizzazioni. L'angioscintigrafia (o angioscintigrafotografia) è il primo tempo della ricerca radioisotopica delle lesioni

cerebrali e ne dimostra l'irrorazione; la gammagrafia precoce è il secondo tempo che consiste nella ripresa di scintigrammi convenzionali a partire da 1-5 min fino a 30 min e dimostra l'impregnazione della massa; il terzo tempo, a distanza di 2-3 h, consiste nella scintigrafia convenzionale e documenta il superamento della barriera ematoencefalica e la fissazione cellulare (fig. 16). Un sistema di elaborazione dei dati, accoppiato alla camera a scintillazione può fornire curve di attività in funzione del tempo in aree selezionate di volta in volta.

Scopi dell'angioscintigrafia sono, oltre alla diagnosi dei tumori cerebrali e della loro natura istologica, la diagnosi differenziale degli accidenti cerebrovascolari e l'informazione supplementare sulle condizioni anatomiche o funzionali.

Il comportamento dei tumori cerebrali all'angioscintigrafia è dovuto alla differente vascolarizzazione e soprattutto alla presenza di fistole arterovenose (angiomi [fig. 17], glioblastomi), all'arricchimento della circolazione arteriosa e venosa con conseguente aumento della fissazione nella scansione convenzionale tardiva (meningiomi) o alla scarsità dell'irrorazione (astrocitomi). I segni principali della vasculopatia cerebrale sono: l'interruzione di un grosso vaso, la riduzione della perfusione in uno degli emisferi cerebrali, il rallentamento del circolo arterioso ed il ritardo della comparsa della fase venosa, la prevalente irrorazione della carotide esterna (segno del « naso

caldo»). Essi si sommano a quelli dell'infarto cerebrale nella scintigrafia convenzionale: l'occlusione di un grosso vaso senza i segni dell'infarto è indice che il processo data da lungo tempo. Caratterizzano le malformazioni vascolari l'intensa impregnazione in fase arteriosa, il più tardivo riconoscimento dei grossi vasi venosi di scarico, la graduale diminuzione dell'intensità della fissazione nel tempo. Anche gli aneurismi possono essere riconosciuti con questa tecnica purché le loro dimensioni lo consentano. Nei casi di emorragia subaracnoidea recente l'angioscintigrafia dimostra lo spasmo dei grossi vasi.

I limiti dell'angioscintigrafia sono quelli legati al potere

di risoluzione della gammacamera. Si hanno risultati falsamente negativi quando la vascolarizzazione del tumore è scarsa, quando la lesione è troppo piccola o è troppo lontana, e quando per il rallentamento del circolo il numero degli impulsi è troppo modesto.

I vantaggi sono la mancanza di rischi legati all'esecuzione tecnica dell'indagine, l'assenza di complicazioni, la possibilità di evitare altre ricerche più fastidiose, la possibilità conseguente di eseguire controlli ripetuti a distanza di tempo.

Bibliografia

Cowan R. J. *et al.*, *Radiology*, 1973, 107, 111.
Maynard C. D. *et al.*, *Radiology*, 1969, 92, 908.
IX Congr. de radiologie de culture latine, XXVI Congr. Nat. Soc. Ital. Radiol. Med. et Med. nucleaire, Venise, 15-19 oct. 1974, in *J. Radiol. Electr.*, 1975, 56, suppl. 1.

ANGELO PASSERINI

Arteriografia cerebrale

L'arteriografia carotidea, delle vertebrali o di ambedue i territori a seconda delle indicazioni cliniche, costituisce un'indagine diagnostica particolarmente utile per lo studio delle neoplasie cerebrali. Non solo può fornire dati sulla loro sede, estensione e tipo di vascolarizzazione, ma può dare indicazioni sulla loro natura. Per la parte tecnica che riguarda le modalità di esecuzione dei diversi tipi di arteriografia, per le indicazioni e controindicazioni, per i danni causati dall'impiego dei mezzi di contrasto in generale e per quelli legati alle singole indagini in particolare, si rinvia alla voce: ARTERIOGRAFIA. Qui va ricordata la tecnica della *sottrazione delle immagini* (Ziedses

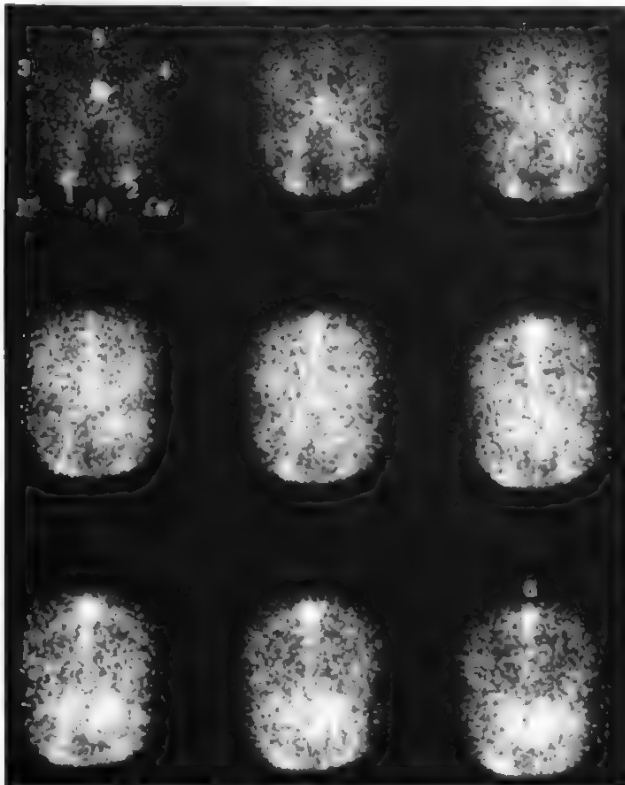


Fig. 16. Reperto angioscintigrafico normale: 1) arteria carotide destra; 2) arteria carotide sinistra; 3) arteria cerebrale media destra; 4) arteria cerebrale media sinistra; 5) arterie cerebrali anteriori; 6) seno longitudinale superiore. La sequenza si legge da sinistra verso destra e dall'alto in basso. Alla fase arteriosa caratterizzata dalla visualizzazione dei grossi tronchi segue l'impregnazione di tutti i piccoli vasi del parenchima cerebrale ed infine la fase venosa. (L'immagine circolare bianca nel reperto in alto a sinistra è un artefatto).

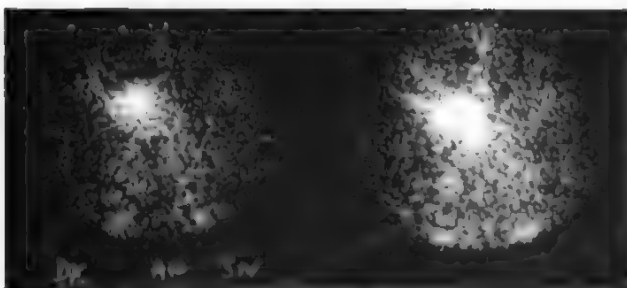


Fig. 17. Reperto angioscintigrafico di un voluminoso angioma dell'emisfero cerebrale destro.

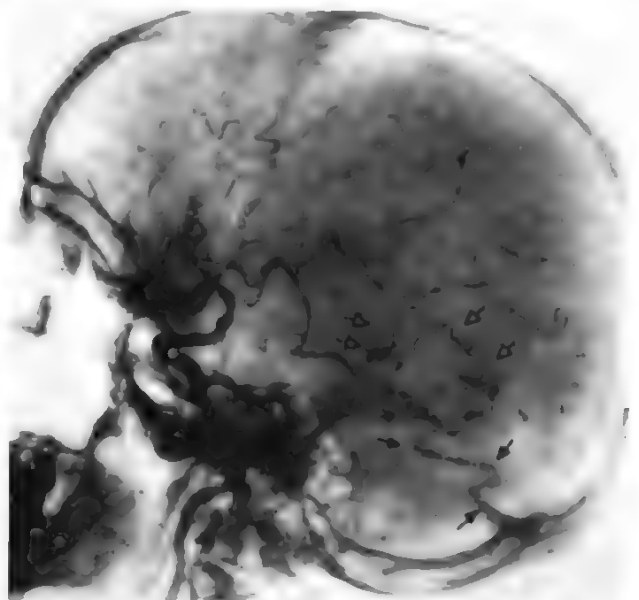


Fig. 18. Arteriografia cerebrale; glioblastoma temporale. Il nodo tumorale (frecche chiare) è caratterizzato da vasi abnormi e da una grossa vena che si scarica precocemente nel seno trasverso (frecche nere).

Des Plantes). Sia col metodo fotografico che con quello elettronico le possibilità ed i risultati dell'arteriografia sono stati potenziati. La cancellazione delle strutture ossee va a tutto vantaggio dei vasi cerebrali, che si possono osservare nelle più fini diramazioni anche in sedi che prima sfuggivano all'indagine: base cranica, orbita, fossa posteriore.

Fig. 19. Arteriografia cerebrale: meningioma (sutura coronale) delimitato da rami della cerebrale anteriore ipertrofica (frecche nere) e da un ramo dell'arteria meningea (frecche chiare). In tempo venoso tardivo (dopo 4 sec (fig. a destra)) il tumore è completamente impregnato dal contrasto (segno della macchia).

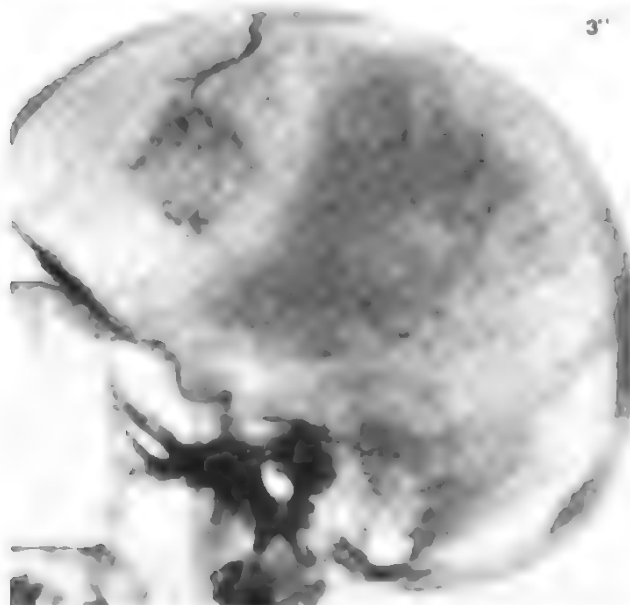
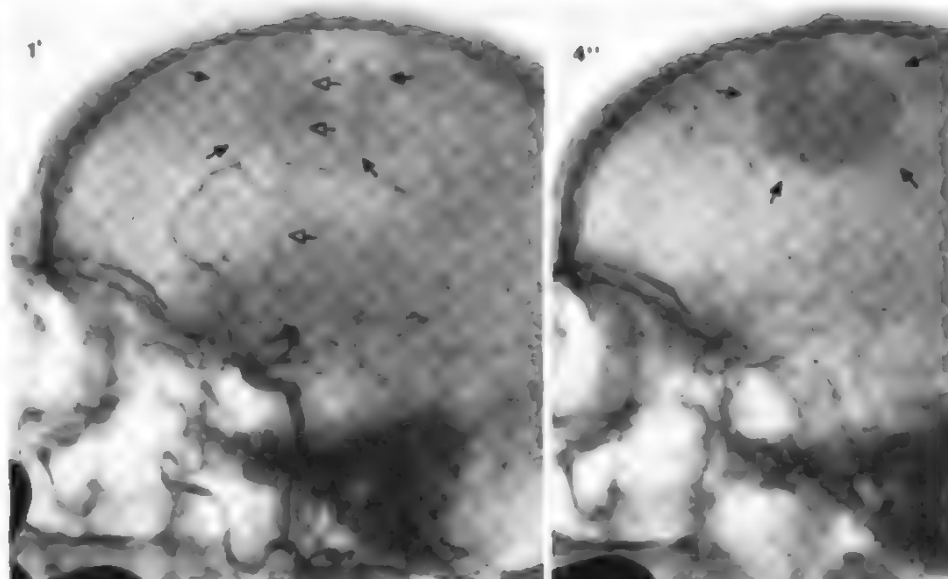


Fig. 20. Arteriografia cerebrale: in fase venosa (3 sec dopo iniezione del contrasto) comparsa di nodo metastatico frontale, da carcinoma polmonare.

Diagnosi arteriografica di natura

In linea di massima ogni tipo di tumore cerebrale è istologicamente caratterizzato da quadri vascolari diversi per aspetto e per distribuzione. Il glioblastoma è più vascolarizzato nelle parti periferiche, l'astrocitoma in quelle centrali, il meningioma ha una ricca vascolarizzazione interstiziale, mentre le metastasi riproducono l'angioarchitettura del tumore primitivo e di conseguenza le differenze sono assai notevoli da caso a caso. Da questo punto di vista l'arteriografia presenta qualche limitazione. Infatti alcuni tipi di tumore che all'esame istologico ed anche macroscopico risultano vascolari non lo sono o lo sono scarsamente all'arteriografia.

Ne consegue che la diagnosi arteriografica di natura è da ritenere valida ma con riserva. Vi sono tuttavia alcuni segni che l'esperienza ha dimostrato utili ai fini diagnostici. I tumori maligni si presentano con vasi arteriosi e venosi di calibro irregolare alternati a dilatazioni di tipo aneurismatico o lacunare.

Per la presenza di connessioni arterovenose si ha la precoce comparsa di vene di scarico ma il tempo di circolazione è rallentato e il tumore presenta una maggiore opacizzazione delle sue parti periferiche a causa dei focolai centrali di necrosi. Prototipo di questo gruppo è il glioblastoma multiforme (fig. 18). Le arterie e le vene dei tumori benigni conservano un aspetto normale: le fasi arteriosa, capillare e venosa si succedono con l'abituale progressione ma con tempi di circolazione alterati e l'opacizzazione della neoplasia è omogenea (segno della macchia). Prototipo del gruppo è il meningioma, che ha anche la caratteristica di poter essere contemporaneamente irrorato da rami ipertrofici o neoformati della carotide esterna (fig. 19).

Diagnosi arteriografica di sede

La visualizzazione diretta del tumore, oltre ai dati presuntivi di natura, ne indica in modo inequivocabile la sede ma non sempre ne precisa la reale estensione poiché parti anche notevoli della neoplasia possono essere escluse dall'impregnazione del contrasto (fig. 20). Nei casi in cui i segni diretti mancano, la

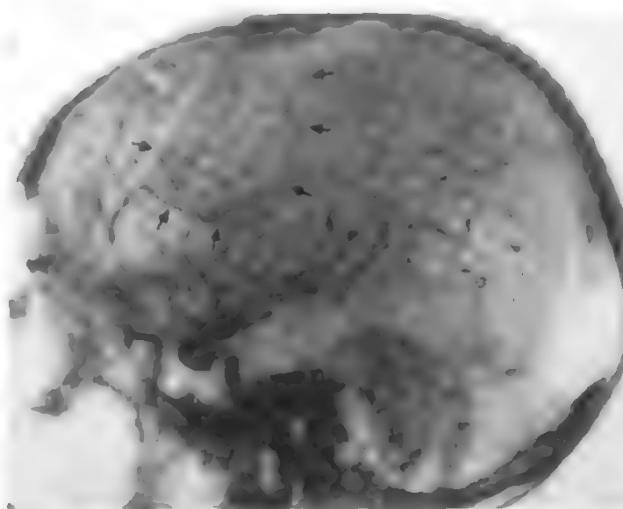


Fig. 21. Arteriografia cerebrale: meningioma del terzo anteriore della falce delimitato perifericamente da grosse arterie (frecche nere). All'interno il tumore è caratterizzato da una fine rete di vasi arteriosi. Mancano le lacune e le connessioni venose precoci, tipiche dei tumori maligni.

diagnosi di sede si basa sugli spostamenti delle arterie e delle vene. Poiché i tumori cerebrali ed in particolare i gliomi non rispettano la topografia lobare degli emisferi, tutte le combinazioni diventano possibili. In generale lo spostamento prevale ove maggiore è lo sviluppo del tumore e avviene in direzione delle linee di forza da esso create. Quando le sue dimensioni sono notevoli compaiono i segni di impegno vasale sotto la falce o quelli, più gravi di conseguenze cliniche, lungo i bordi della fessura del Pacchioni (impegno temporale).

Nelle localizzazioni superficiali i vasi arteriosi e venosi della convessità emisferica appaiono divaricati e disposti attorno ad una parte del tumore stesso (figg. 21 e 22).

Per contrasto le neoplasie profonde, in particolare quelle che interessano i nuclei della base o che si sviluppano all'interno dei ventricoli, provocano spostamenti vasali relativamente modesti. Non sempre l'entità dello spostamento è un indice del volume del tumore. Soprattutto nelle localizzazioni metastatiche l'edema reattivo ingigantisce le dimensioni reali della lesione. I tumori cerebrali si possono presentare anche come una zona avascolare. In questi casi, a differenza di quanto si osserva nei casi dovuti ad occlusione arteriosa, i vasi cerebrali appaiono respinti e affastellati alla periferia della lesione espansiva. Soprattutto i meningiomi posti nelle vicinanze della carotide intracranica (meningiomi della piccola ala dello sfenoide, del tubercolo sellare o delle docce) possono inglobare il vaso e provocarne il progressivo restringimento sino all'occlusione. Ciò ostacola gravemente l'intervento e rende impossibile una asportazione completa. Lo stesso può avvenire quando sono invasi i grossi seni venosi. Nella letteratura sono descritti casi di tumore con ipertensione endocranica così elevata da impedire la penetrazione del contrasto all'interno del cranio. All'arteriografia si ha un quadro di pseudocclusione della carotide interna alla sua uscita dal seno cavernoso: il rilievo ha un significato prognostico infausto.

Quanto descritto vale anche per i tumori della fossa posteriore che, in mancanza di segni diretti, sono di interpretazione più difficile delle lesioni sopratentoriali, anche con l'impiego della sottrazione delle immagini. Sono tipici della fossa posteriore gli emangioblastomi, tumori bene circoscritti e di preferenza localizzati negli strati corticali e sottocorticali della superficie ventrale o dorsale del cervelletto. Con l'arteriografia della vertebrale, durante la fase arteriosa tardiva o venosa, quasi sempre si visualizza un tipico gavocciolo tumorale (fig. 23).

Il 90% ca. dei neurinomi dell'acustico sposta medialmente e deforma ad arco rivolto verso la rocca l'arteria cerebellare superiore corrispondente. Altro tumore tipico è la neoplasia glomica che, in più delle alterazioni ossee già descritte, provoca una circolazione patologica così ricca da dare talvolta origine ad immagini pseudoaneurismatiche.

Encefalo-ventricolografia

Per la parte tecnica, per l'anatomia normale, per le indicazioni e per le complicazioni v. rispettivamente: ENCEFALOGRAFIA e VENTRICOLOGRAFIA. Lo studio delle neoplasie cerebrali con contrasto gassoso ha perso una parte della preminenza che aveva in origine in conseguenza del facile e innocuo impiego degli isotopi e delle maggiori informazioni ottenibili con l'arteriografia. Tuttavia l'encefalografia, che è un'indagine assai fine e ricca di dettagli, conserva indicazioni elettive nello studio delle neoplasie poco voluminose, di quelle profonde, della regione sellare e dell'angolo pontocerebellare. La ventricolografia con aria o la sua variante con olio iodato, o iodoventricolografia (v. VENTRICOLOGRAFIA), trova impiego nello studio delle neoplasie ostruenti o subostruenti della linea mediana, sopratentoriali e della fossa posteriore (figg. 24-28).

La diagnosi con aria si basa sugli spostamenti e sulle deformazioni delle cavità ventricolari e delle cisterne o sulla dimostrazione di ostacoli al normale deflusso delle vie liquorali. Nel valutare un'indagine pneumoencefalografica si deve tenere conto di alcune limitazioni. Un esame negativo non esclude una neoplasia già in fase sintomatica. Esami ripetuti a distanza di tempo negli stessi pazienti

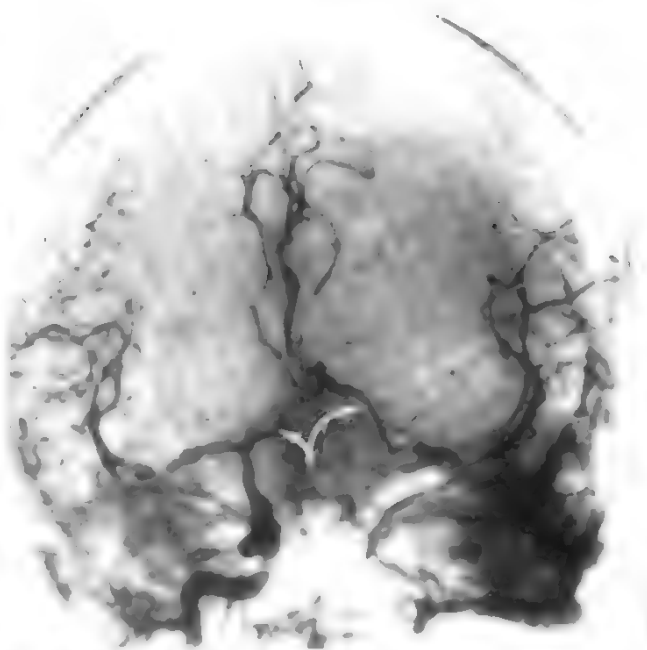


Fig. 22. Arteriografia cerebrale: meningioma del tubercolo della sella. Sollevamento a cupola asimmetrica delle cerebrali anteriori e della comunicante anteriore (frecche) attorno al polo superiore del tumore.

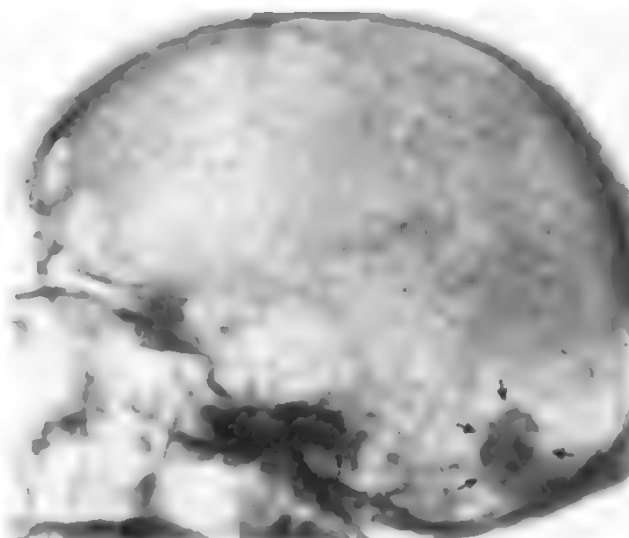


Fig. 23. Arteriografia cerebrale: angioreticuloma cerebellare. Le frecce delimitano il nucleo centrale del tumore, impregnato di contrasto al termine della fase arteriosa.

pongono talvolta in evidenza periodi di latenza anche lunghi fra inizio della sintomatologia clinica e comparsa delle deformazioni ventricolari. Un esame positivo non depone necessariamente in favore di un tumore ma in accordo con la clinica, con i dati di laboratorio e con gli altri mezzi di indagine debbono essere valutate ed escluse altre possibilità (ascessi, ematomi, etc.). Vi sono pure deformazioni ventricolari di tipo tumorale che si risolvono con la scomparsa dell'edema cerebrale (da trombosi, embolie, contusioni, etc.).

Le alterazioni ventricolari non sempre rispecchiano il

Fig. 24. Ventricolografia: meningioma parietale, parasagittale destro. I radiogrammi, in duplice proiezione, dimostrano come il tumore comprima dall'alto il ventricolo laterale corrispondente alterando la sua morfologia (freccette).

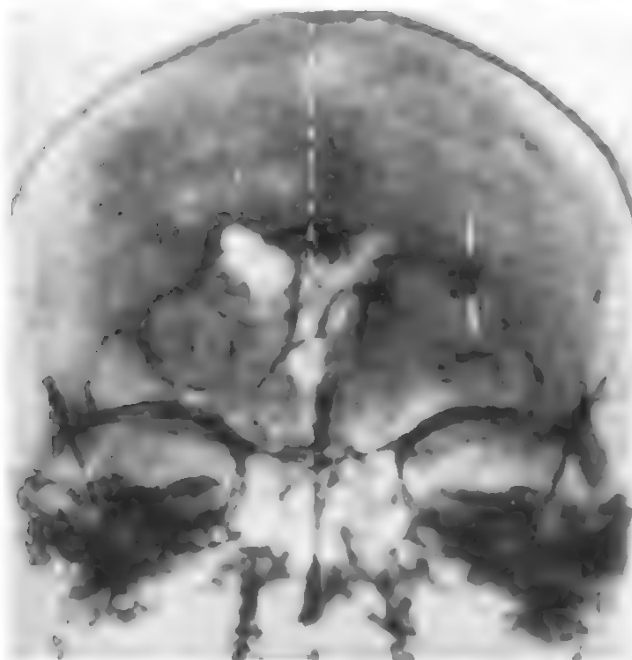
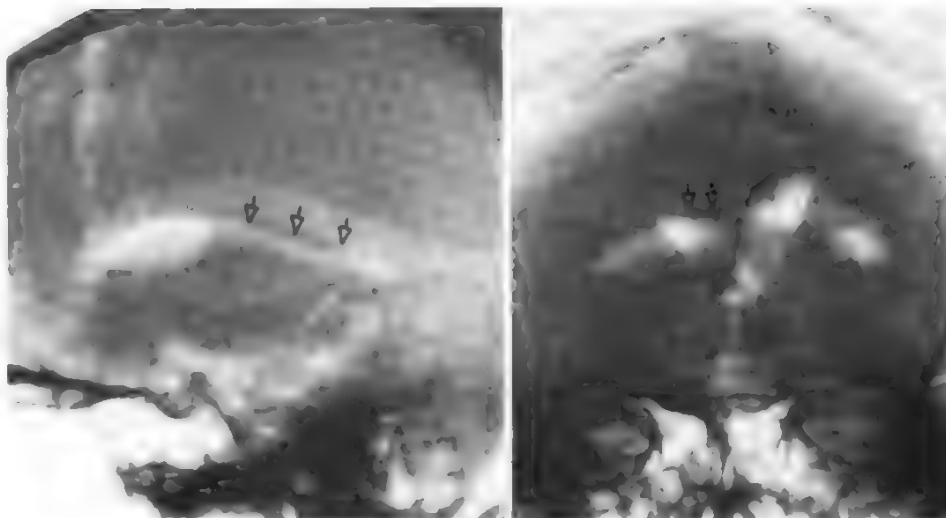


Fig. 25. Ventricolografia: le frecce opposte indicano una calcificazione osservata in un glioblastoma. Il tumore per la sua natura infiltrante non deforma i ventricoli cerebrali e li sposta in misura assai modesta oltre la linea mediana.

volume reale della lesione: tumori infiltranti possono dare luogo a rilievi modesti, tumori piccoli complicati da edema a quadri encefalografici imponenti e di difficile interpretazione.

La sede del tumore, indipendentemente dalle sue dimensioni, può interferire nel gioco delle deformazioni e degli spostamenti ventricolari. Ad es., l'occlusione del III ventricolo o dell'acquedotto di Silvio provoca la comparsa d'idrocefalo simmetrico, l'occlusione di un forame di Monro dilata il solo ventricolo corrispondente aggravando lo squilibrio idrodinamico fra i due lati.

Non è praticamente possibile dedurre la natura del tumore dal tipo di deformazione ventricolare né dalla sua entità. È invece possibile con la cisternoencefalografia differenziare i tumori cerebrali dagli extradurali, che l'aria tende a delimitare nei loro contorni. In pratica ciò significa

fare una diagnosi di natura poiché abitualmente si tratta di meningiomi o di neurinomi.

Queste considerazioni pongono in evidenza la difficoltà di una schematizzazione di componenti così variabili e talvolta contraddittorie di queste preziose indagini neuro-radiologiche.

Dal punto di vista pratico i tumori cerebrali si possono suddividere in 4 gruppi.

1. *Tumori emisferici*. - Inizialmente la pressione tumorale tende ad esaurirsi nel tessuto cerebrale circostante; solo in una fase successiva avviene lo spostamento di un emisfero verso il lato opposto a livello del margine libero della falce o verso il basso attraverso il forame dei Pacchioni. Si possono individuare 5 linee di forza fondamentali: una anteriore (tumori frontali) e una posteriore (tumori occipitali e del tentorio) che spingono rispettivamente indietro o in avanti le cavità ventricolari. Le restanti linee di forza sono esercitate dai tumori situati al disopra dei ventricoli laterali, che ne subiscono l'impronta e spostano verso il basso e il lato opposto anche il III ventricolo, da quelli posti a lato dei ventricoli, che vengono deformati e spostati in direzione trasversale, e da quelli basali che sollevano il corno temporale corrispondente.

I tumori endoventricolari si presentano come una massa tondeggianti inclusa nel lume di uno o ambedue i ventricoli laterali, abitualmente dilatati. Solo il colesteatoma ha un caratteristico aspetto a spugna. L'encefalografia è in grado di dimostrare l'esistenza delle ernie cerebrali sotto la falce e transtentoriali. Le ultime deformano una o ambedue le cisterne peripuncolari e obliterano in misura diversa la cisterna interpenduncolare.

2. *Tumori della linea mediana*. - Comprendono i tumori del corpo calloso e del setto pellucido, quelli del III ventricolo e i

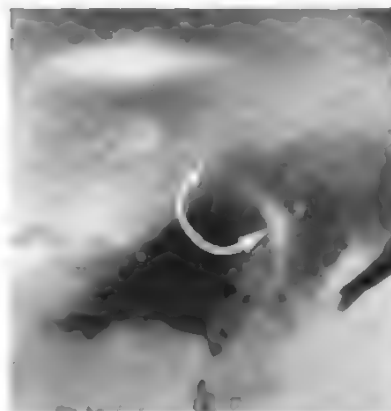


Fig. 26. Alla encefalostratigrafia l'acquedotto di Silvio (1) ed il quarto ventricolo (2) sono spinti notevolmente in dietro da una voluminosa neoplasia ponto-mesencefalica.



Fig. 27. Ventricolografia: le frecce indicano una voluminosa neoplasia (glioblastoma) invadente i nuclei della base di destra.

meningiomi della falce a sviluppo bilaterale. A questi vanno aggiunti i lipomi del corpo calloso caratterizzati da calcificazioni a guscio disposte a parentesi. Essi divaricano fra loro i ventricoli laterali di solito in modo asimmetrico. I tumori del III ventricolo formano un gruppo a parte. A seconda della loro sede d'impianto si suddividono in anteriori (cisti colloidali o parafisiali), basali (tumori dell'ipotalamo) e posteriori (pinealomi o teratomi). Oltre a un difetto di riempimento del lume del III ventricolo provocano abitualmente l'occlusione delle vie liquorali con idrocefalo dei ventricoli laterali.

3. *Tumori della regione sellare.* — Comprendono gli adenomi dell'ipofisi, i craniofaringiomi, i gliomi del chiasma, i menin-

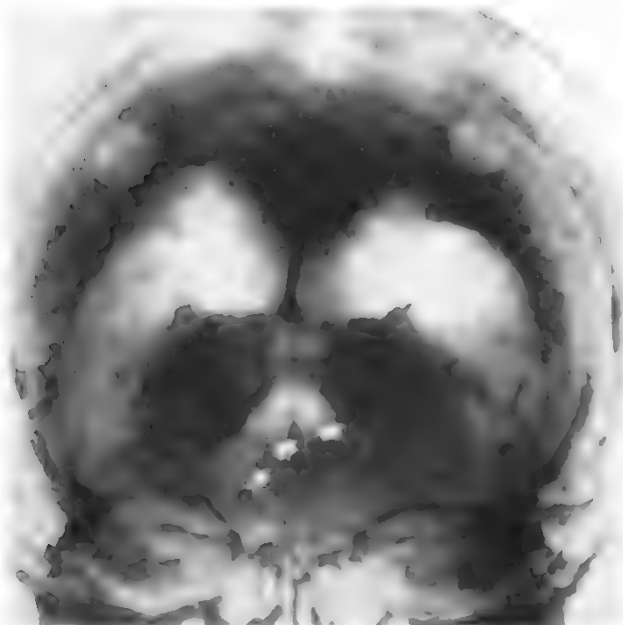


Fig. 28. Ependimoma inserito sul pavimento e sul lato sinistro del quarto ventricolo (frecce). Esso blocca le vie liquorali provocando un grave idrocefalo. Indagine ventricolografica.

giomi del tubercolo e le rare cisti dermoidi. Essi si sviluppano a spese delle cisterne sellari, che dapprima si deformano e successivamente si obliterano, lasciando contemporaneamente un'impronta sul III ventricolo. Nel valutare questi rilievi si deve sempre ricordare che le immagini cisterno-encefalografiche tumorali non si differenziano da quelle causate da alcuni voluminosi aneurismi soprasellari. In questi casi l'errore diagnostico può comportare la morte del paziente nel corso dell'intervento.

4. *Tumori della fossa posteriore.* — Sono particolarmente frequenti nei bambini e nei giovani. Spesso ostruiscono le vie liquorali provocando gradi diversi di idrocefalo e di stasi oculare. Sia con l'aria che con la ventricolografia con olio iodato si possono precisare le molteplici localizzazioni proprie dei tumori cerebellari (verme superiore, inferiore, IV ventricolo, ponte, emisferi) o di quelli extracerebellari (neurinomi dell'acustico, tumori del *clivus*, dell'angolo pontocerebellare). La diagnosi di questi tumori richiede una grande esperienza e l'esecuzione delle indagini con aria una grande prudenza.

Per lo studio di lesioni ancora circoscritte e di piccole dimensioni della fossa posteriore e in particolare per i tumori dell'acustico e del foro lacero posteriore trova ora un crescente impiego la «cisternografia con contrasto positivo» (v. ENCEFALOGRAFIA).

La descrizione dei rilievi encefalografici in condizioni normali e patologiche e le modalità tecniche non hanno subito variazioni nel corso degli ultimi anni e sono ancora valide. Rivoluzionati sono i mezzi tecnici per lo studio del S.N.C. con l'impiego della tomografia assiale computerizzata (T.A.C.). La sensibilità di questi apparecchi ed il loro potere analitico sono tali che — *senza contrasto gassoso* — si possono ottenere le stesse immagini e le stesse informazioni evitando qualsiasi disturbo al paziente.

Per questi motivi l'impiego della encefalografia convenzionale e soprattutto della ventricolografia è destinato a ridursi progressivamente ed in modo rilevante come già avviene nei centri che dispongono di questa apparecchiatura (v. sotto; v. anche: TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA).

Bibliografia

- Decker K., *Klinische Neuroradiologie*, 1960, Thieme, Stuttgart.
 Diehelm L., Strnad F., *Roentgen Diagnosis of the Skull*, in Olsson D., Strnad F. et al. eds., *Encyclopedia of Medical Radiology*, VII, 1963, Springer, Berlin.
 Du Boulay G. H., *Principles of X-Ray Diagnosis of the Skull*, 1965, Butterworth, London.
 Engset A., *Cerebral Angiography with Perabrodil*, 1941, 1 ed., Norstedt, Stockholm.
 Lenzi M., *Elementi di neuroradiologia*, 1960, Minerva Medica, Torino.
 Lindgren E., *Roentgenologie*, in Olivecrona H., Tönnis W. eds., *Handbuch der Neurochirurgie*, II, 1954, Springer, Berlin.
 Loepp W., Lorenz R., *Roentgendiagnostik des Schädels*, 1954, 2 ed., Thieme, Stuttgart.
 Lombardi G., *Radiology in Neuro-Ophthalmology*, 1967, Williams & Wilkins, Baltimore.
 Mayer E. G., *Diagnose und Differentialdiagnose in der Schädelröntgenologie*, 1959, Springer, Wien.
 Moniz E., *Die cerebrale Arteriographie und Phlebographie*, 1940, 1 ed., Springer, Berlin.
 Newton T. H., Potts D. G., *Radiology of the Skull and Brain*, 1971, Mosby, St. Louis.
 Pendergrass E. P., Schaeffer S. P., Hodes P. J., *The Head and Neck in Roentgen Diagnosis*, 1956, 2 ed., Blackwell, Oxford.
 Radner S., *Vertebral Angiography by Catheterization*, 1951, 1 ed., Berlingska Boktryckeriet, Lund.
 Riechert T., *Die Arteriographie der Hirngefäße*, 1949, 1 ed., Urban & Schwarzenberg, Berlin.
 Ruggiero G., *L'encéphalographie fractionnée*, 1957, Masson, Paris.
 Taveras J. M., Wood E. H., *Diagnostic Neuroradiology*, 1964, Williams & Wilkins, Baltimore.
 Torkildsen A., *Carotid Angiography*, 1950, 1 ed., Oxford Univ. Press, London.
 Wickham J., *Angiography of the Carotid Artery*, 1948, 1 ed., Norstedt, Stockholm.
 Wilson C. B., *Semin. Oncol.*, 1975, 2, 5.

GUIDO LOMBARDI

Tomografia assiale computerizzata

A partire dal 1972 lo studio dei tumori cerebrali e della patologia cerebrale in genere è stato rivoluzionato dalla comparsa di una nuova tecnica radiologica denominata tomografia assiale computerizzata (T.A.C.) o tomodensitometria o EMI-scanning. Tale ultima denominazione

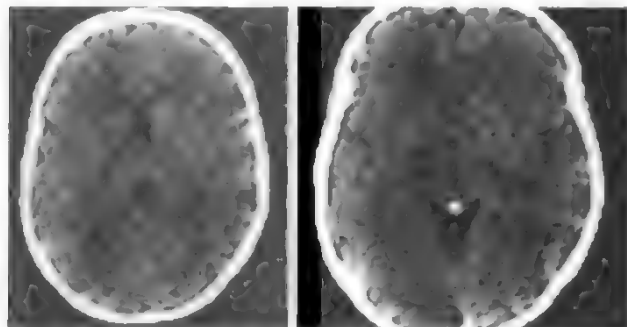


Fig. 29. Tomografia assiale computerizzata. *A sinistra*: reperto normale. Sono visibili i ventricoli laterali ed il setto pellucido. *A destra*: al davanti della ghiandola pineale calcificata (puntino bianco) si osserva una esile fessura lineare (III ventricolo); posteriormente si osserva una immagine triangolare che corrisponde alla cisterna retroquadrangolare. (Per gentile concessione del prof. Ugo Salvolini dell'Osp. Civ. Umberto I, Ancona).

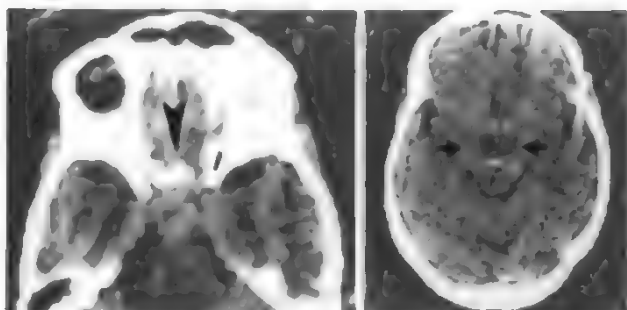


Fig. 30. Tomografia assiale computerizzata. *A sinistra*: ingrandimento della regione sellare con amputazione della clinoida destra (trattino). La freccia indica la presenza di una calcificazione soprasellare. *A destra*: la sezione che passa sopra la sella dimostra una immagine rotondeggiante a contorni addensati per la presenza di calcificazioni nelle pareti di una cisti che contrasta col nero del suo contenuto. Diagnosi operatoria: craniofaringioma con componente cistica. (Per gentile concessione del prof. Ugo Salvolini dell'Osp. Civ. Umberto I, Ancona).

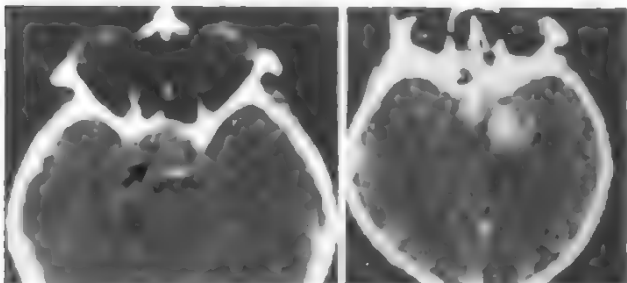


Fig. 31. Tomografia assiale computerizzata. *A sinistra*: la sezione che passa per la base cranica indica l'ingrandimento del cavo sellare più sviluppato a sinistra (freccia). *A destra*: la sezione che passa su di un piano superiore, dopo iniezione del mezzo di contrasto indica, in bianco, la neoplasia endosellare che si presenta come una massa bilobata. (Per gentile concessione del prof. Ugo Salvolini dell'Osp. Civ. Umberto I, Ancona).

deriva dall'apparecchio inizialmente utilizzato, concepito da Godfrey N. Hounsfield e realizzato dalla ditta inglese EMI: l'EMI-scanner®.

Altri apparecchi basati sugli stessi principi, ma sempre più perfezionati, sono in commercio.

All'esame radiologico convenzionale il cervello appare come una zona muta che le radiazioni attraversano senza identificare le sue strutture e le sue componenti. La nuova tecnica utilizza un sottile fascio di raggi-X che, in luogo di impressionare una pellicola, va ad eccitare un cristallo scintillatore, collegato ad un fotomoltiplicatore. I dati ottenuti sono elaborati dal computer e possono essere stampati in forma numerica od essere trasformati in immagini che vengono registrate su nastro o disco magnetico, osservati direttamente su monitor televisivo e riprodotte su Polaroid®. In pratica il sottile fascio di radiazioni esplora tutto il cervello con una serie progressiva di sezioni tomografiche continue, di spessore regolabile (8-13 mm). Dalla sommazione delle immagini ottenute è possibile la ricostruzione spaziale delle condizioni del sistema nervoso centrale. La gamma delle sensibilità ottenibili con questa tecnica è di almeno 100 volte superiore a quella delle radiografie convenzionali. Ne risulta l'evidenziazione diretta delle strutture anatomiche normali del cervello: il sistema ventricolare, le cisterne più voluminose, la scissura interemisferica, la pineale ed i plessi corioidei anche quando il contenuto di calcio è

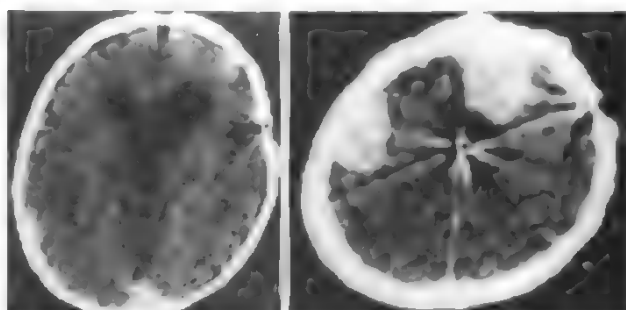


Fig. 32. Tomografia assiale computerizzata. *A sinistra*: la sezione che passa per i ventricoli dimostra una notevole dilatazione della cavità destra esito di intervento per meningioma. Quella che passa per la convessità emisferica, a destra, eseguita dopo iniezione di mezzo di contrasto, dimostra due localizzazioni tumorali: a destra in sede frontale, nella sede del pregresso intervento, l'altra nell'emisfero controlaterale. (Per gentile concessione del prof. Ugo Salvolini dell'Osp. Civ. Umberto I, Ancona).

troppo modesto per apparire sui comuni radiogrammi (fig. 29). Talora si può anche differenziare la sostanza grigia dalla bianca. I miglioramenti tecnici vanno continuamente aumentando il rendimento degli apparecchi, così che già da ora con una matrice di 160×160 è possibile vedere nel 60% ca. dei pazienti l'arteria basilare e, con l'introduzione endovenosa di mezzo di contrasto idrosolubile, anche il poligono di Willis (Baker, 1975).

L'indagine può essere eseguita ambulatoriamente, senza sofferenza per il paziente e senza l'impiego di mezzi di contrasto. Inoltre la quantità di radiazione somministrata durante tutto l'esame è inferiore a quella di una sola radiografia del cranio.

La stessa sensibilità analitica che si ha nel cervello normale vale anche in presenza delle lesioni cerebrali: tumori, ematomi nelle diverse sedi, infarti, ascessi, cisti, aneurismi voluminosi, idrocefali, etc., di cui è spesso possibile individuare la natura (figg. 30, 31, 32).

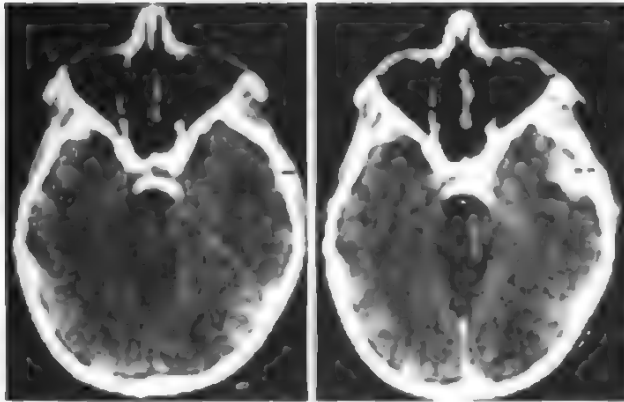


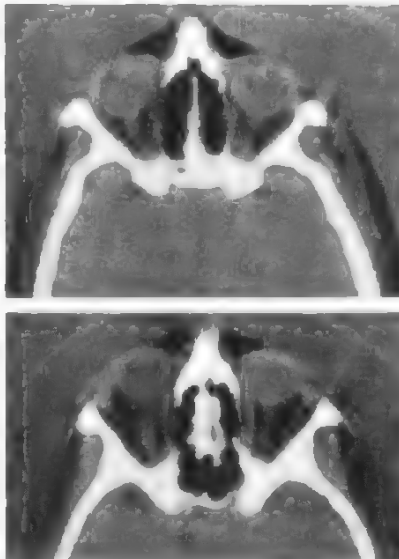
Fig. 33. Tomografia assiale computerizzata. Sul versante esterno della regione temporale destra il trattino indica una immagine ovalare, di colore scuro, male delimitata dal restante parenchima. Lo stesso caso (due trattini) dopo iniezione del mezzo di contrasto: la neoplasia si opacizza ed appare delimitata in bianco. Diagnosi istologica: meningioma. (Per gentile concessione del prof. Ugo Salvolini dell'Osp. Civ. Umberto I, Ancona).

In generale i risultati diagnostici che si ottengono con la tomografia assiale computerizzata si possono confrontare favorevolmente con quelli delle indagini neuro-radiologiche convenzionali. È raro infatti che le lesioni patologiche abbiano la stessa densità del sistema nervoso normale circostante e in ogni caso l'iniezione per via venosa di preparati idrosolubili rende evidente la componente patologica (angiotomografia computerizzata; Kramer e coll., 1975; fig. 33). L'indagine risolve anche problemi diagnostici di patologia orbitale, in particolare quelli di natura tumorale (Mornose e coll., 1975; fig. 34).

I risultati delle esperienze attuali indicano che il margine di errore di questo metodo si aggira sul 4-5% di cui una metà dovuta a falsi positivi e l'altra metà a falsi negativi (Baker, 1975). La tomografia assiale computerizzata ha messo pure in evidenza i limiti delle indagini neuroradiologiche tradizionali dimostrando lesioni che sfuggono all'angiografia e alla pneumoencefalografia.

È evidente che questo nuovo metodo di studio del S.N.C. ha un grande valore pratico sia per il medico che per il paziente. L'indagine riduce al minimo la neces-

Fig. 34. Tomografia assiale computerizzata. In alto: i globi oculari ed i nervi ottici sono nettamente demarcati. All'interno delle pareti orbitali si osservano i muscoli retto interno e retto esterno. In basso: i due terzi dell'estremo distale del nervo ottico sinistro sono ingrossati e addensati. Il globo oculare sinistro è più sporgente del controlaterale per modesto esoftalmo. Intervento ed esame istologico: meningioma della guaina del nervo ottico. (Per gentile concessione del prof. Ugo Salvolini dell'Osp. Civ. Umberto I, Ancona).



sità del ricovero ospedaliero e la sua durata e riduce anche l'impiego di mezzi di contrasto (aria, preparati idrosolubili) che disturbano il paziente e comportano sempre un margine di rischio. Queste economie compensano l'elevato costo dell'apparecchio e della sua manutenzione. La nuova tecnica ha sensibilmente rivoluzionato il settore della semeiotica strumentale dei t.c. conducendo ad una revisione sull'opportunità dell'impiego di altre indagini, che qui sotto citiamo.

Elettroencefalografia. - Non sono da prevedere variazioni sul suo impiego perché, sebbene nei tumori cerebrali il potere di una esatta localizzazione sia limitata, essa fornisce al neurologo alcuni dati essenziali non ottenibili con altri mezzi.

Ecoencefalografia. - È un metodo rapido, economico ed innocuo per dimostrare lo spostamento delle strutture cerebrali della linea mediana. Essa fornisce però questo solo dato che non può essere paragonato alla massa di rilievi che si ottengono col nuovo apparecchio.

Metodi neuroradiologici convenzionali con mezzo di contrasto. - L'angiografia ha subito una modesta riduzione del suo impiego valutabile intorno al 15-20%. Vi è invece una nettissima riduzione del numero delle pneumografie e dell'impiego degli isotopi radioattivi.

Radiografia del cranio. - La sua importanza rimane immutata purché l'indagine sia tecnicamente perfetta. Le informazioni che si ottengono sono utili ai fini diagnostici e spesso facilitano l'esatta interpretazione delle immagini della tomografia assiale computerizzata.

V. TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA.

Bibliografia

- Baker H. L. jr., *Radiology*, 1975, **116**, 637.
Kramer R. A. et al., *Radiology*, 1975, **116**, 641.
Mornose K. J., New P. F. J. et al., *Radiology*, 1975, **115**, 361.

GUIDO LOMBARDI

TUMORI ENDOCRANICI IN RAPPORTO ALLA LORO SEDE

SOMMARIO

Tumori del lobo frontale (col. 1990). - Tumori del corpo calloso (col. 1997). - Tumori del lobo parietale (col. 1998). - Tumori del lobo temporale (col. 2001). - Tumori del lobo occipitale (col. 2004). - Tumori dei ventricoli laterali (col. 2006). - Tumori del III ventricolo (col. 2007). - Tumori del talamo (col. 2009). - Tumori del chiasma ottico e dell'ipotalamo (col. 2010). - Tumori dell'adenipofisi (col. 2012). - Craniofaringiomi (col. 2016). - Tumori del tronco dell'encefalo (col. 2017). - Tumori della pineale (col. 2020). - Tumori del cervelletto (col. 2022). - Tumori del IV ventricolo (col. 2026). - Tumori dell'acustico (sindrome dell'angolo pontocerebellare) (col. 2027).

Tumori del lobo frontale

L'imprevedibile e irregolare estensione di un neoplasma in un territorio a molteplici e diverse funzioni quale il lobo frontale si traduce clinicamente con comparsa di sintomi e segni da caso a caso diversi, difficilmente associabili in un quadro d'insieme che serva da modello generale, difficilmente sintetizzabili, cioè, in una esposizione che riesca completa e utile in tutte le eventualità cliniche: «ogni neurologo di qualche esperienza si è trovato di fronte a sindromi solo parzialmente descritte, anche nei lavori più dettagliati, o addirittura mai individuate» (Challiol). L'azione compressiva a distanza, l'ipertensione endocranica, con le modificazioni di struttura che induce e con la sindrome autonoma che comporta, contribuiscono a rendere ancora più incerta la fisionomia sinto-

ENDOCRANICI TUMORI

matologica focale e a vanificare, quindi, ogni tentativo di classificazioni rigide e di suddivisioni nette.

Wilson distingue:

1) tumori del terzo anteriore (prefrontale), i quali non evolvono con una loro specifica sintomatologia, ma si manifestano con una sintomatologia di vicinanza;

2) tumori del terzo medio, caratterizzati da paresi del facciale inferiore controlaterale e talora degli arti, riduzione o scomparsa dei riflessi addominali, aprassia motoria sinistra se il tumore è a destra, bilaterale se è a sinistra, talvolta afasia; innervazione tonica;

3) sindrome del terzo posteriore, in cui predominano i sintomi irritativi o deficitari dovuti all'interessamento della zona rolandica.

Più recentemente Boudouresques e Bonnal (1957) hanno distinto i tumori frontali in quattro gruppi:

1) tumori frontali dorsolaterali, che si manifestano con crisi epilettiche focali e sindrome « piramidale » controlaterale;

2) tumori frontali parasagittali, clinicamente caratterizzati da epilessia generalizzata e anomalie della personalità;

3) tumori frontali frontobasali, con importanti disturbi psichici, alterazioni olfattive e visive;

4) tumori frontali massivi, i quali producono gravi disturbi della coscienza associati ad atassia frontale, aprassia del cammino, ed eventualmente emiparesi.

In genere si ammette la distinzione tra:

1) tumori prefrontali o frontali che interessano quelle aree poste avanti alla circonvoluzione frontale ascendente;

2) tumori dell'area precentrale.

Si è ormai generalmente d'accordo (cfr. Botez, 1974) che non vi sono differenze significative nella comparsa e combinazione dei vari sintomi o nel quadro globale tra pazienti con glioblastomi, astrocitomi, o meningiomi: forse le crisi convulsive tipo grande male isolate, cioè senza altri sintomi, sono più frequenti nei tumori a lenta evoluzione, quali ad es. astrocitomi cistici od oligodendrogliomi.

In ca. il 30-45% dei casi i fenomeni epilettici iniziano il quadro clinico, raramente ne sono un segno tardivo; secondo Biemond (1970) i fenomeni epilettici sarebbero presenti in ca. il 50% dei casi. Il tempo che intercorre tra il primo attacco e la sintomatologia determinante il ricovero può essere assai lungo (6 anni in un caso di Kolodny). La frequenza dei fenomeni convulsivi di ogni tipo, jacksoniani o generalizzati, precoci o tardivi, varia, nei tumori frontali, secondo le statistiche e secondo la localizzazione. Mentre, infatti, neoplasmi del polo e della doccia olfattoria sono tra i meno epilettogeni, quelli della regione rolandica sono caratterizzati dall'insorgenza precoce di attacchi circoscritti o generalizzati. In alcuni casi la crisi può iniziarsi con un'aura, spesso olfattoria; questo avviene specialmente per i tumori del polo frontale o per i meningiomi della doccia olfattoria.

Circa la frequenza delle crisi convulsive in rapporto all'oncotipo esiste disparità di vedute: in linea generale si può dire che i meningiomi determinano meno frequentemente dei gliomi attacchi epilettici.

Secondo Penfield e coll. solo le crisi avversive hanno valore localizzativo (terzo medio della prima e della seconda circonvoluzione frontale); gli attacchi avversativi che insorgono per interessamento delle aree motorie supplementari consistono in movimenti tonici complessi con rotazione del capo, sguardo e tronco verso il lato opposto della lesione, che in qualche caso terminano con movimenti di prensione.

Riassumendo possiamo dire: che un tumore frontale può esordire nel 40% dei casi con crisi epilettiche, le crisi assumendo spesso l'aspetto di attacchi avversativi; attacchi focali e crisi generalizzate sono meno frequenti e hanno

minor significato dal punto di vista localizzativo. Neoplasmi situati in profondità (polo frontale-doccia olfattoria) sono meno epilettogeni dei neoplasmi che si trovano sulla superficie corticale. I fenomeni paretici o paralitici, presenti in tumori frontali, possono indicare sia una compressione a distanza della zona motoria, sia un'invasione della medesima ad opera di un neoplasma in marcia.

L'individualizzazione sulla corteccia dei vari foci fa sì che un'emiparesi o una monoparesi assuma l'aspetto caratteristico dei deficit corticali. In genere l'insufficienza motoria si accompagna all'aumento del tono, noto come ipertonìa piramidale, ma non sono eccezionali i casi in cui tale paresi si associa ad una permanente ipotonia muscolare.

Un segno di particolare importanza è di frequente rilievo è la paresi o astenia isolata del facciale inferiore controlaterale; talvolta il deficit è presente solo nella mimica spontanea e scompare in quella a comando. Tale astenia è stata particolarmente valorizzata da Sachs e da Vincent che ne hanno fatto un segno fondamentale della sindrome tipica del frontale. Alcuni AA. hanno osservato paresi del facciale di tipo centrale omolaterale alla lesione.

In casi eccezionali di processi espansivi sopratentoriali può osservarsi la comparsa di un'emiplegia o di un'emiparesi omolaterale alla lesione.

Le eventuali paresi o plegie non riassumono tutta la sintomatologia motoria del frontale presente in casi di neoplasmi: difetti dell'iniziativa motoria costituiscono, così, sintomi di classico rilievo già attribuiti alla *sindrome psichica prefrontale*. Si ammette attualmente che l'improduttività motoria, l'acinesia spiccata osservabile in questi casi abbiano una loro componente neurologica. In gradi lievi il malato si occupa poco e male del suo lavoro, è taciturno, si disinteressa di quanto lo circonda; in casi più gravi è ipomimico, non si alza dal letto, non accenna spontaneamente a muoversi, pur avendo a sua disposizione l'energia fisica sufficiente per le comuni prestazioni; il paziente può arrivare a non nutrirsi e a non compiere gli atti più elementari della vita vegetativa.

In genere i sintomi acinetici non sono di frequente rilievo e compaiono associati alla sindrome acinetica ipertonica (emisindrome parkinsoniana controlaterale al focolaio, ipomimia, riduzione della motilità automatica e associata) per lesioni del settore medio del lobo frontale.

Un cenno a parte merita il *tremore* spesso osservato nei meningiomi della doccia olfattoria e della piccola ala dello sfenoide: questo tremore è di tipo statico parkinsonsimile; talora può essere un tremore d'azione oppure da sforzo medio: esso, in genere, è controlaterale alla lesione, ma può essere omolaterale (Kolodny, 1928) o bilaterale. Altri tipi di ipercinesia sono eccezionali.

Bruns, nel 1892, descrisse per la prima volta una sindrome incoordinativa che denominò *atassia frontale* e che, essenzialmente, consiste in disturbi della stazione eretta e dell'equilibrio.

Forse nessun aspetto della patologia frontale è stato oggetto, come questo, di tante disparate valutazioni fenomenologiche e di così differenti interpretazioni causali: il disaccordo esiste anche su quello che debba intendersi clinicamente come atassia frontale, e si va da un estremo, come quello di Barré, che nega senz'altro l'esistenza di questa sindrome, all'estremo opposto in cui, sotto l'etichetta di atassia frontale, si comprende un insieme veramente imponente di sintomi e segni che meglio troverebbero posto in altri raggruppamenti sindromici di origine frontale (Challiol). Tale differenza di opinioni può in parte essere spiegata dal tipo di lesioni studiate, cioè quelle neoplastiche, lesioni differenti tra loro, non serialmente sovrapponibili, intrinsecamente assai impure (Challiol).

Alcuni AA., tra cui Bruns, hanno ritenuto l'atassia frontale conseguenza dell'alterazione di un centro frontale superiore

controllante l'attività del cervelletto controlaterale. Altri, tra cui Cushing, ritengono che sia in causa un'azione comprensiva sul tronco dell'encefalo, esercitata diagonalmente dalla massa neoplastica.

Barré ritiene che l'atassia frontale debba rientrare nel vasto campo dei disturbi dell'equilibrio da causa centrale, quali possono osservarsi per lesioni, anche non neoplastiche, interessanti le vie vestibolari centrali, fra cui i nuclei bulbari e il nucleo rosso; una compressione del nucleo rosso, o delle sue vie, sarebbe, precisamente, la causa della cosiddetta atassia frontale.

Comunque, i disturbi incoordinativi da tumori frontali consistono, nel loro aspetto semeiologico più comune e più comunemente accettato, in sintomi di tipo cerebellare controlaterali alla lesione, e cioè: dismetria, adiadococinesia, tremore, atassia, lateropulsione, caduta all'indietro. Questi sintomi di tipo cerebellare possono essere affiancati da sintomi di tipo labirintico, da sintomi di tipo prassico (aprassia del cammino), da sintomi di tipo gnosico (disorientamento spaziale, alterazioni dello schema corporeo): l'insieme di questi costituisce la grande atassia di alcuni frontolesi.

Il nistagmo spontaneo sarebbe presente assai spesso secondo Delmas-Marsalet e batterebbe verso il lato lesio: sovente è un nistagmo da posizione che compare in decubito ventrale; in genere differisce da quello vestibolare (Sachs) per una maggior ampiezza e irregolarità delle scosse. Il nistagmo optocinetico sarebbe normale, e così pure il nistagmo provocato.

Non sembra possibile che i molteplici aspetti dell'atassia frontale possano essere ricondotti alla lesione di un solo e sempre identico meccanismo e che la lesione di una sola e sempre uguale struttura sia responsabile di sintomi tanto diversi (Challiol).

La « grande atassia frontale » non è un raggruppamento omogeneo, in particolare i sintomi aprattici o agnosici ne devono venir separati: così l'*aprassia del cammino* o *della marcia* che consiste nella impossibilità per il paziente di usare gli arti inferiori per deambulare, senza che ciò possa venir attribuito a difetti o ad alterazioni della sensibilità. Secondo Botez (1974) l'*aprassia della marcia* si associa assai spesso ad *aprassia del tronco*: i pazienti hanno difficoltà a passare dalla posizione supina a quella seduta e dalla posizione seduta alla stazione eretta; quando sono in piedi, spesso hanno timore di cadere e, nei tentativi di porre il passo, incrociano gli arti inferiori. La grave *aprassia del cammino* compare per lesioni frontali estese o per lesioni frontocallorose. Nelle forme minori compare per lesioni della II circonvoluzione frontale (Botez).

Il *fenomeno della prensione forzata* è un importante sintomo connesso alla funzione inibitoria frontale; semeiologicamente consiste in un valido movimento di prensione compiuto dalla mano e dalle dita quando un oggetto qualsiasi viene passato sulla palma. L'afferramento si determina più facilmente stimolando la base delle dita e l'indice e il pollice; se si esercita una trazione sull'oggetto afferrato la prensione si rinforza.

In molti casi il paziente è ansiosamente consapevole del fenomeno, e non solo non riesce ad allentare la presa, ma non sa darsi una spiegazione del fatto; in alcuni casi l'afferramento di un oggetto che causi dolore (un riccio, un elettrodo) non riesce ugualmente a far aprire il pugno e il paziente impara a servirsi dell'altra mano per le comuni esigenze.

La prensione forzata può associarsi alla *tendenza alla prensione*. La mano del paziente è spinta ad afferrare gli oggetti che sfiora o che le capitano vicino, seguendoli nel loro spostamento; anche questo fenomeno si produce contro la volontà del paziente; è il *nachgreifen* di Schuster e Pineas, il *groping* degli AA. inglesi, il « movimento d'inseguimento di un oggetto il quale abbia

toccato la mano o incrociato il campo visivo ». In alcuni casi, assai meno frequentemente, è dimostrabile un « riflesso di prensione del piede ». Il riflesso di prensione o riflesso tonico del piede si presenterebbe per lesioni della parte alta dell'area premotoria controlaterale. Naturalmente il fenomeno ha valore localizzativo solo se unilaterale.

Seyffarth e Denny Brown (1948) hanno riesaminato la questione della prensione forzata, del riflesso di prensione, della tendenza alla prensione, e hanno concluso che esistono due distinti fenomeni:

a) un vero riflesso di prensione (*grasp reflex*) il quale a sua volta consta di due componenti: una prima risposta legata a stimolazioni cutanee e una seconda che è un vero *stretch reflex* dei flessori delle dita;

b) una più completa reazione; reazione istintiva di prensione (*instinctive grasp reaction*) che include la prensione forzata e la tendenza alla prensione così come noi la conosciamo clinicamente.

Sembra che il *grasp reflex* sia legato alla lesione dell'area 6 controlaterale.

La *sintomatologia psichica* che assai spesso si accompagna a tumori del lobo frontale è stata oggetto di un'enorme letteratura. Per quanto riguarda la sua frequenza, Oppenheim, all'inizio del secolo, riteneva che la sindrome psichica prefrontale comparisse nella totalità dei casi; indagini successive hanno notevolmente ridotto questa percentuale: secondo dati italiani possiamo ammettere una frequenza variabile dal 57% (Mannironi, 1954) al 65% (Ferraris e coll., 1953); secondo Bailey (1932) l'esistenza di una sintomatologia psichica dipende dalla frequenza, precocità e intensità di tali disturbi, nell'ambito dei quali occorre poi discriminare quanto di psichico appartiene alla sindrome di ipertensione endocranica e quanto invece è attribuibile a lesioni di zone delimitate frontali.

In maniera sommaria e riduttiva possiamo ricondurre la sintomatologia psichica a disturbi della personalità o a disturbi dell'intelligenza. Le *alterazioni della personalità* si rivelano con modificazioni dell'umore e della condotta quali: stolidità euforica, grossolanità di linguaggio, insipidi giochi di parole. Il termine « *moria* », così diffuso, indica appunto un certo tipo di comportamento caratterizzato da immotivata e ottusa euforia, loquacità con tendenza a giochi di parole, ostentata sicurezza. Spesso il comportamento si deteriora ulteriormente con disordine della persona, trascuratezza nell'abbigliamento, grossolanità nei rapporti sociali, fino a più gravi anomalie della condotta.

I *difetti dell'intelligenza* ovviamente sono notati per primi dai familiari; consistono in distraibilità, amnesie, errori di giudizio, incapacità di risolvere nuovi problemi sociali e professionali senza che le precedenti cognizioni siano annullate. Appunto i familiari, i collaboratori, i soci in affari cominciano a notare che il paziente non ha più chiari alcuni particolari circa determinate situazioni, non afferra prontamente, esattamente e criticamente situazioni nuove. Può accadere che il paziente sia conscio di ciò e abbia qualche reazione depressiva, ma spesso è inconsapevole del suo disturbo e indifferente di fronte ai rilievi che possono essergli mossi. Parallelamente al declino dell'energia intellettuale si manifesta ed evolve una perdita d'interesse associata a mancanza di iniziativa ed il paziente va incontro ad un certo isolamento nei confronti dell'ambiente esterno con l'incapacità di reagire a situazioni banali quotidiane. Tale « *mancanza d'incentivi* » gradualmente può sfociare in una chiara ipocinesia e acinesia di netto stampo neurologico. Hécaen ha scritto (1968) che questi stati ipocinetici apparivano più frequentemente in pazienti con lesioni frontali che in pazienti con lesioni mesodiencefali.

ENDOCRANICI TUMORI

Il quesito pratico che deriva da quanto esposto è il seguente: sulla base dei soli disturbi psichici è possibile diagnosticare un tumore frontale? Spesso sì. Una mancanza di direttive, una spiccata apatia, l'improvvisa comparsa di un comportamento irragionevole e imprevedibile in un soggetto precedentemente ben equilibrato e normalmente inserito nella società, sono forti indizi; una persona che improvvisamente diviene di umore instabile, di condotta immorale o, quanto meno, scorretta, precipitosa e rovinosa nella condotta di affari correnti, deve far supporre l'esistenza d'un processo «organico», quindi anche di un tumore.

Riassumendo si può ritenere che la distinzione topografica dei tumori del lobo frontale in tumori prefrontali e tumori precentrali (o dell'area precentrale) possa ancora essere applicata.

I tumori prefrontali si caratterizzerebbero per:

- a) epilessia generalizzata o crisi avversive;
- b) difetti dell'attività motoria sotto forma di acinesia;
- c) atassia di tipo particolare;
- d) prensione forzata unilaterale e fenomeni affini;
- e) sintomatologia psichica;
- f) aprassia della marcia.

I tumori precentrali hanno una gamma sintomatologica più ristretta, essenzialmente caratterizzata da:

a) epilessia jacksoniana con eventuale diffusione, «marcia jacksoniana», secondo la topografia della corteccia motoria;

b) astenia, paralisi o paresi associate, se la lesione è sull'emisfero dominante, a disturbi del linguaggio.

La sintomatologia d'ipertensione endocranica non ha caratteri particolari; possiamo solo dire che oggi raramente la si osserva bene sviluppata, giacché il neoplasma viene riconosciuto e trattato prima che essa si manifesti completamente. Comunque, mentre la cefalea si sviluppa in uno stadio precoce, il vomito «cerebrale» è relativamente poco frequente.

La papilla da stasi in genere è uguale nei due lati; i tumori frontobasali danno origine alla sindrome di Foster-Kennedy, che consiste in atrofia ottica dal lato del neoplasma (per diretta compressione) e stasi papillare contralaterale per ipertensione endocranica.

Dal punto di vista *anatomopatologico* la maggior parte dei tumori del lobo frontale sono gliomi e meningiomi; sommando insieme i dati di varie casistiche Botez (1974) ha trovato che su 1690 tumori istologicamente controllati si hanno 1217 gliomi e 473 meningiomi: la vecchia asserzione di Wilson, che questi due gruppi sommati riassumono oltre il 95% della casistica, trova pertanto ampia conferma.

Tra i gliomi il più frequente è il glioblastoma; come abbiamo detto non sembra che esso modelli in maniera particolare la sindrome neoplastica frontale: ovviamente la rapida insorgenza, il decorso tumultuoso, la sindrome da ipertensione endocranica precoce, particolari aspetti angiografici parlano clinicamente per questo oncotipo. L'astrocitoma è pure molto frequente: esso si caratterizza per una lunga evoluzione; l'astrocitoma dello spigolo del mantello cerebrale, l'astrocitoma parasagittale di Masson, si manifestano con crisi jacksoniane iniziandosi agli arti inferiori e lentamente diffondendosi; tale sintomatologia si differenzia con difficoltà da quella d'un meningioma parasagittale del III medio.

I meningiomi interessanti il lobo frontale sono: a) i meningiomi parasagittali del III anteriore e medio; b) i meningiomi della doccia olfattoria; c) i meningiomi della cresta sfenoidale.

I meningiomi parasagittali comprimono le circonvoluzioni frontali sottostanti e, danno luogo, quindi, ad una

sintomatologia adeguata alla loro sede: attacchi jacksoniani ad inizio estremamente localizzato nell'arto inferiore controlaterale e lenta estensione con paresi successive per i meningiomi del III medio; atassia e sindrome psichica per quelli del III anteriore.

I meningiomi della doccia olfattoria danno luogo a spiccati disturbi psichici, anosmia, sindrome di Foster-Kennedy.

I meningiomi della cresta sfenoidale determinano paralisi oculomotorie diverse, esoftalmo unilaterale, stasi papillare, disturbi psichici; se sono localizzati a sinistra disturbi del linguaggio. Più specificatamente la variante interna o clinoidale di questi tumori si caratterizza per un precoce impegno degli oculomotori e del nervo ottico: espressione d'una sindrome della fessura sfenoidale in evoluzione.

Gli esami complementari, tranne quelli neuroradiologici, contribuiscono in maniera relativa alla costruzione diagnostica.

L'esame del liquor ha mostrato, in un notevole numero di casi, un'iperalbuminorrachia talora con ipercitosi (Bodechtel, 1963); ma a parte il fatto che un aumento del contenuto proteico liquorale è un dato biochimico utile ma del tutto aspecifico, in questi pazienti la puntura lombare non è esente da rischi. L'elettroencefalografia, passata la prima fase d'entusiasmo per cui con questa indagine si ritenevano localizzabili il 75% dei tumori frontali, è stata oggetto di una più equilibrata valutazione che ne ha riconosciuto l'utilità ma ha sottolineato il carattere scarsamente localizzativo del risultato. Comunque per un tumore frontale si possono avere le seguenti risposte:

a) se il tumore è relativamente superficiale: un *focus* ben delimitato di attività delta;

b) se il tumore è situato profondamente: scariche bilaterali frontali di attività delta; risposta analoga (attività lenta anormale bilaterale) per meningiomi della doccia olfattoria.

L'ecoencefalografia (v. ECOGRAFIA) con l'A-mode dimostra uno spostamento dell'eco mediana, in caso di t.e., con una percentuale di esattezza che oscilla tra il 90% e il 100%.

La scintigrafia cerebrale non ha particolari indicazioni né offre svantaggi o vantaggi peculiari per i tumori di questa sede: il suo indice di positività, qui come in altre sedi sopratentoriali, è di ca. il 75%.

Naturalmente queste metodiche, in quanto procedure di *screening*, sono state poste in ombra dall'avvento della tomografia assiale computerizzata (T.A.C.), indagine i cui risultati vanno oltre il semplice *dépistage*: la dimostrazione di una modificata «densità» del tessuto cerebrale esplorato può permettere, oltre la diagnosi di sede, anche, entro certi limiti, la diagnosi di natura (cfr. Ambrose, Gooding, Richardson, 1975) per cui lesioni «dense» sono spesso benigne, e lesioni a densità bassa o eterogenea sono espressione di malignità.

Naturalmente le tecniche risolutive sono quelle neuro-radiologiche: l'arteriografia carotidea può dimostrare una gamma piuttosto vasta di anomalie dipendenti dalla diversa localizzazione del tumore e dalla sua vascolarizzazione. In breve, il reperto più significativo e comune è lo spostamento del sifone carotideo in basso, o in basso e all'indietro; accanto a questo reperto si devono segnalare spostamenti dell'arteria cerebrale anteriore verso il lato sano e della frontopolare in alto e all'indietro; anche il tratto iniziale della pericallosa, soprattutto per i tumori frontopolari, appare spostato all'indietro.

La pneumoencefalografia presenta qualche rischio anche nella sua forma odierna d'impiego di pneumoencefalografia frazionata.

La ventricolografia, più sicura anche se più indaginosa, dà quadri decisivi che si riassumono in:

- a) spostamento del sistema ventricolare verso il lato sano (anche il III ventricolo subisce tale spostamento);
- b) modificazioni diverse del corno frontale: le più tipiche sono l'amputazione o la depressione del contorno superiore (meningiomi o gliomi parasagittali), mentre meningiomi della doccia olfattoria fanno rilevare « un difetto » del contorno ventricolare inferiore concavo verso il basso.

Tumori del corpo calloso

L'esistenza d'una sintomatologia « propria » da lesione del corpo calloso è stata argomento di discussione per oltre cinquant'anni. All'inizio del secolo Zingerle parlò di « atassia callosa » quale aspetto caratterizzante tali forme e successivamente Raymond e Lhermitte (1906) descrissero una particolare sintomatologia psichica: la *syndrome mentale calleux*; molti AA. peraltro negarono qualsiasi specificità a questi disturbi attribuendoli a cointeressamento lesionale di strutture vicine e particolarmente dei lobi frontali.

Tuttavia la sperimentazione recente ha dimostrato l'importanza del corpo calloso nelle connessioni interemisferiche: la lesione di questo darebbe luogo ad una sintomatologia specifica catalogabile tra le sindromi da deconnessione (Geschwind, 1965). Con questo termine s'intende definire quell'insieme di disturbi che conseguono a lesioni di vie associative così tra i due emisferi cerebrali come all'interno di un emisfero.

La frequenza dei tumori del corpo calloso varia dal 0,6% al 3% di tutti i tumori cerebrali; evidentemente la diversa percentuale risente dei diversi criteri di classificazione: il problema, cioè, è se considerare soltanto i tumori isolati del corpo calloso oppure anche quelli che si estendono oltre questa struttura o la invadono provenendo da altre zone.

È spesso difficile stabilire se un neoplasma è insorto primitivamente nel corpo calloso o se lo ha invaso secondariamente: esempio di ciò il cosiddetto glioma a farfalla.

La grande maggioranza dei tumori del corpo calloso si situa nel terzo anteriore della formazione; si tratta in genere di gliomi (glioblastomi; astrocitomi; oligodendrogliomi); una posizione particolare occupano i lipomi, i quali spesso si associano a malformazioni di questa struttura; si tratta di tumori assai rari.

L'esordio in genere è contrassegnato da ingravescente sintomatologia d'ipertensione endocranica, crisi epilettiche e, spessissimo, disturbi psichici. Sulla sindrome psichica callosa hanno insistito tutti gli AA. che si sono occupati dell'argomento, presentando per altro quadri piuttosto diversi. Nella maggior parte dei casi la sintomatologia riferita appare analoga a quella prefrontale con, in più, una particolarmente spiccata sintomatologia dismnese; sinteticamente Kretschmer (1974) descrive la sindrome in questione come la risultante d'una sindrome psichica frontale e d'una psicosindrome organica nel senso di Bleuler.

La sindrome neurologica del corpo calloso (sindrome da deconnessione) secondo Kretschmer comporta:

- a) interessamento della parte anteriore: disprassia o aprassia della mano sinistra;
- b) interessamento della parte posteriore: alessia nella metà sinistra del campo visivo; talora agnosia per i colori.

Nella letteratura ricorre spesso la descrizione d'una sindrome atassica come componente importante, se non fondamentale, del quadro; indubbiamente questo rilievo è troppo frequente per essere casuale, ma spesso è associato a una notevole ipertensione endocranica oppure è notato in soggetti con neoplasmi estesi, per cui è possibile

che la sindrome atassica debba essere considerata nell'ambito dell'atassia frontale.

Nella casistica meno recente si è molto insistito sulla presenza, e intensità, d'una sindrome motoria fino alla tetraparesi grave; per la verità la letteratura odierna pone in secondo piano eventuali sintomi motori, mentre segni di spasticità con riflessi patologici, anche se relativamente frequenti (ca. il 50% dei casi), non hanno carattere localizzatorio.

La precocità e l'importanza dei disturbi sfinterici vescicali (*bladder apraxia*) è stata presentata come sintomo tipico della lesione callosa e così l'incontinenza rettale; appaiono dubbi sia la frequenza di questi disturbi sfinterici sia il loro significato di « alterazione diencefalica subcallosa ».

Indagini sussidiarie. — L'esame del liquor non fornisce dati decisivi. L'elettroencefalografia solo in rari casi dimostra alterazioni focali. L'ecoencefalogramma può dimostrare, attraverso un allargamento dell'eco mediana, sia una condizione di idrocefalo sia un allargamento delle strutture mediane; se si tratta d'un tumore con estrinsecazione emisferica potrà aversi lo spostamento conseguente dell'eco mediana.

L'esame radiografico diretto del cranio, oltre eventuali segni di ipertensione endocranica, dimostrerà, in alcuni casi, calcificazioni lungo la linea mediana.

La pneumo- o la ventricolografia forniscono i dati diagnostici risolutivi. Sono specifici elementi: la divaricazione e la distorsione asimmetrica dei ventricoli laterali, il mancato riempimento di uno o di entrambi i ventricoli; la deformazione della parte superiore del III ventricolo. Per altro il complesso ventricolare non appare spostato. Nelle localizzazioni anteriori appaiono tipicamente divaricati e sollevati i corni frontali (*bull's horns form*).

L'angiografia carotidea può dimostrare uno spostamento dell'arteria pericallosa e un divaricamento della pericallosa e della callosa-marginale.

Tumori del lobo parietale

Il 10% dei tumori cerebrali si originano dal lobo parietale; di questi oltre la metà (61% secondo statistiche di Zülch e di Tönnis) sono gliomi a formula istologica benigna, e il 27% sono meningiomi; quindi i dati statistici autorizzano favorevoli prospettive neurochirurgiche per le neoplasie di questo lobo.

I neoplasmi in questa sede si estendono in aree corticali e lungo vie in rapporto con le funzioni somatoestetiche: gli studi anatomici sulle connessioni talamocorticali, le indagini neurofisiologiche con il metodo della stricnizzazione locale, gli esperimenti di stimolazione elettrica corticale nelle scimmie e nell'uomo hanno dimostrato l'importanza, per le funzioni sensitive somatiche, della circonvoluzione retrocentrale, dei lobuli parietali superiore e inferiore. Un neoplasma, quindi, che si sviluppa in queste zone altererà, definitivamente o meno secondo la sua natura, lo schermo sul quale si proiettano i messaggi periferici, il substrato dove si integrano e si definiscono i più elevati processi percettivi somatici. È comprensibile, quindi, la grande importanza che poi, praticamente, vengono ad avere tutte le alterazioni della sensibilità.

I disturbi della sensibilità di tipo corticale sono sempre confinati nella metà opposta del corpo, sono particolarmente evidenti a carico degli arti e della faccia; tutte le forme di sensibilità sono interessate, ma in maniera diversa; la dolorifica è la meno colpita; in alcuni casi, però, dopo lesione del giro retrocentrale, una lieve stimolazione dolorifica e tattile può indurre una particolare, difficilmente descrivibile, sensazione, a tonalità assai sgradevole; la distinzione tra piccole differenze di temperatura

può riuscire difficile sul lato colpito, ma raramente si ha una termoanestesia; l'elementare percezione tattile è poco alterata anche se, ad un esame accurato, viene spesso in luce la difficoltà o l'impossibilità di stabilire una soglia di stimolo costante, data l'irregolarità delle risposte del paziente.

Le maggiori alterazioni, comunque, si riscontrano nel campo delle sensibilità propriocettive; il paziente non riesce, o riesce solo imperfettamente e con difficoltà, a valutare l'ampiezza e la direzione d'un movimento passivamente impresso ad un suo segmento distale; non sa stabilire, senza l'aiuto della vista, l'esatta posizione degli arti nello spazio; talora non riesce ad apprezzare differenze tra diversi pesi. È grandemente diminuita la possibilità di un'esatta localizzazione tattile sul volto e sugli arti del lato lesi; così è assai difficile un giudizio discriminativo tra una sola stimolazione tattile e due contemporanee e vicine. Talvolta la capacità di riconoscere ad occhi chiusi la forma e la struttura di un oggetto posto nella mano del lato colpito è persa (astereognosia).

Sembra che i disturbi più complessi, come l'astereognosia, insorgano per lesioni di una zona piuttosto ampia che avrebbe il centro nel lobulo parietale superiore; mentre i disturbi propriocettivi più semplici comparirebbero per interessamento di una zona circoscritta, la circonvoluzione retrocentrale.

Possono inoltre verificarsi alterazioni della sensibilità con distribuzione particolare, così come può comparire un'ipoestesia sul limite radiale della mano e sulla faccia, o un'anestesia limitata a due dita.

Con alta frequenza (50%) i tumori parietali causano attacchi epilettici, generalizzati o jacksoniani, preceduti da un'aura sensitiva, oppure attacchi solamente sensitivi. Il paziente può avvertire formicolii e senso di addormentamento, talora senso di caldo; è interessato, inizialmente, il segmento corporeo corrispondente al *focus* primitivamente stimolato; di qui l'ondata parestesica si diffonde anche a tutto l'emicorpo in una successione segmentale che è in rapporto con i vari foci sensitivi corticali; possono, in un secondo tempo, comparire lievi o marcate scosse jacksoniane con eventuale diffusione a tutto l'emicorpo e talora con successiva generalizzazione. Le parestesie suddette solo raramente rivestono carattere doloroso.

Raramente si hanno crisi sensitive bilaterali. Foerster ha considerato l'estensione omolaterale dell'attacco come caratteristica della stimolazione dell'area 5b.

Se il neoplasma si spinge anteriormente interessando l'area 4, gli attacchi convulsivi jacksoniani assumeranno un intricato aspetto sensomotorio nel quale non sarà sempre agevole sceverare le due componenti e stabilire una precedenza: è difficile dire se un'iniziale aura descritta come « contrazione dolorosa del pollice » provenga da una stimolazione retro- o precentrale, e nella maggioranza dei casi le due risposte, sensitiva e motrice, ben presto si confonderanno (Cushing e Eisenhard, 1938). L'interessamento della corteccia motoria e delle sue proiezioni determinerà, poi, comparsa d'una emi- o di una monoparesi: spesso in tale paresi fanno spicco la relativa ipotonia e la diminuzione dei riflessi.

Talora, forse in conseguenza della disorganizzazione della sensibilità profonda, compaiono disturbi incoordinativi, noti come « atassia parietale », sulla quale hanno insistito, in Italia, Besta e la sua scuola.

Un neoplasma della regione parietale inferiore può raggiungere in profondità la porzione superiore delle radiazioni ottiche con conseguente comparsa d'una emianopsia a quadrante inferiore. Il nistagmo ottocinetico si trova tipicamente alterato.

L'inevitabile interessamento dei centri del linguaggio,

in casi di neoplasmi situati a sinistra e piuttosto estesi, è responsabile della comparsa di sintomi afasici spesso preceduti dalla sola *aphasia nominum*; comunque i sintomi afasici sono spesso ingannevoli se impiegati in un tentativo di localizzazione molto circoscritta (Bailey). Sempre per lesione dell'emisfero principale o dominante (sinistro nei destrimani, destro nei mancini), nella sua zona di passaggio parieto-occipitale, potrà insorgere una peculiare sindrome nota come sindrome di Gerstman; essa consiste in agnosia delle dita, agafia, confusione destra-sinistra, acalcolia. Per agnosia delle dita s'intende l'impossibilità, da parte del paziente, di riconoscere, mostrare, nominare le dita di entrambe le mani, sia proprie che dell'osservatore, pur essendosi conservati un *visus* sufficiente e una sufficiente sensibilità; nei casi puri non vi è difficoltà a identificare altri oggetti.

La sindrome di Gerstman, in quanto sindrome specifica del giro angolare, è stata recentemente oggetto di critiche; soprattutto si è posto in dubbio se vi sia in essa una fondamentale *Grundstörung*, e si è inserita la questione se la sindrome sia un mero artefatto (cfr. MacDonald Critchley, 1966). Comunque tale raggruppamento sindromico appare in genere associato ad altri disturbi, mentre aspetti parziali (disorientamento destra-sinistra, *Finger Agnosie*) sarebbero identificabili in oltre la metà dei pazienti (Arseni e coll., 1970).

Per lesioni situate nella stessa zona a destra, possono comparire disturbi dello schema corporeo (v. CORPOREO SCHEMA): si ha un progressivo « scivolamento » fuori dal campo dell'attenzione, prima, e della coscienza, poi, della rappresentazione dell'emicorpo sinistro. Allora il paziente ignora, per così dire, il suo emicorpo sinistro; può negare che gli arti siano paralizzati e insiste nel dire che potrebbe muoverli se volesse. Si va così dalla somatoagnosia (v.) all'anosognosia (v.); o più frequentemente a forme meno evidenti quali un *neglect* per l'emicorpo sinistro presente forse nel 50% dei casi (Arseni e coll., 1970).

La comparsa d'un'aprassia ideatoria o ideomotoria è evento raro (Hécaen, 1953, 4% dei casi); più frequenti forme particolari quali l'aprassia dell'abbigliamento spesso associata a disorientamento destra-sinistra o ad alterazioni dello schema corporeo.

Non è rara l'agafia o l'incapacità di disegnare; secondo Suchenwirth (1974) questa particolare agafia dipende dall'incapacità di utilizzare e controllare lo spazio disponibile da parte del paziente, quindi l'allineamento dello scritto è carente, la scrittura grossolana, frequente l'omissione di parole.

Un sintomo raro ma singolare è l'amiotrofia in alcuni casi notata sull'emisoma controlaterale al neoplasma.

I disturbi psichici sono talora presenti ma non hanno frequenza, specificità o precocità caratteristiche.

La sintomatologia d'ipertensione endocranica non presenta per i tumori di questa localizzazione alcun particolare carattere e la data della sua comparsa nel corso della malattia è spesso, qui come altrove, condizionata dalla natura del processo espansivo.

L'esame del liquor non fornisce particolari dati di valore localizzativo.

L'EEG può dimostrare alterazioni focali (scariche d'onde lente o attività irritativa circoscritta di tipo epilettico); si è notato che i *foci* parietali tendono a « slittare » verso il basso, per cui alterazioni più rilevanti vengono a trovarsi a livello temporale.

L'ecoencefalogramma dimostra, con una frequenza di ca. l'80%, uno spostamento dell'eco mediana.

Valgono anche in questa sede le considerazioni già fatte sull'impiego della tomografia assiale computerizzata.

L'indagine radiologica può mostrare, su un radiogramma standard, sia iperostosi circoscritte della volta, in caso di meningioma, sia calcificazioni in caso di tumori gliali quale, ad es., l'oligodendroglioma. La carotidografia, nei tumori parasagittali, dimostra un significativo spostamento dell'arteria pericallosa verso il basso; se il neoplasma è situato dorsalmente si rileva uno spostamento verso il basso del gruppo silviano.

Il successo del trattamento chirurgico ovviamente è condizionato dall'oncotipo.

Tumori del lobo temporale

La cautela velata di scetticismo professata molti anni fa da Oppenheim e da Bruns circa la possibilità di diagnosticare in tempo utile e in base ad elementi positivi un tumore del lobo temporale, è ovviamente oggi superata; ma resta il fatto che «v'è una enorme disparità di modi con i quali un tumore del lobo temporale può manifestarsi e sviluppare la sua sintomatologia» (Strobo, 1974). Tra le varie modalità d'inizio una delle più frequenti è quella epilettica. Fu una tappa fondamentale nella storia della neurologia l'osservazione di H. Jackson che i *dreamy states* da lui descritti insorgevano per lesione del lobo temporale, e l'odierna espressione «epilessia psicomotoria» riassume tali stati sognanti quale espressione d'un alterato stato di coscienza, accanto ad altri segni somatici. Da qui è nata la discutibile equazione epilessia psicomotoria-epilessia temporale.

Strobo (1974) sulla scorta di varie statistiche afferma che il 50% dei pazienti con tumore del lobo temporale soffrono di crisi epilettiche e nella metà dei casi esse sono di tipo «psicomotorio». I pazienti, che vanno incontro ad episodi diversi, possono avere un'«aura» che per i suoi caratteri indizia fortemente il lobo temporale come punto di partenza dell'attacco: così, mentre la distruzione unilaterale della corteccia olfattiva non si accompagna ad anosmia unilaterale, tuttavia la stimolazione a opera di un tumore può produrre caratteristici disturbi olfattivi, insorgenti a crisi parossistiche. Tali crisi possono o meno concludersi con un attacco convulsivo generalizzato. L'aura olfattoria e la crisi convulsiva che ad essa consegue furono definite «attacchi uncinati». È difficile che il paziente riesca a precisare l'odore allucinatoriamente percepito; in genere esso è sgradevole e viene paragonato a quello del gas illuminante, di sostanza organica bruciata (pelle, grasso, cuoio), di disinfettanti oppure di anestetici. Le crisi uncinati possono accompagnarsi, o essere precedute, da disturbi dolorosi intestinali; al momento della percezione allucinatoria, il paziente si lecca le labbra o le schiocca, o compie movimenti involontari di masticazione e di deglutizione.

Per produrre ipoacusia o sordità corticale sarebbero necessarie due lesioni simmetriche e distruttive delle circonvoluzioni trasverse, data la bilaterale estesa rappresentazione della coclea sulla corteccia; questa evenienza, nel caso di tumori, non è frequente: alcuni AA. hanno sostenuto, in verità senza produrre prove decisive, che una lesione irritativa potrebbe indurre difficoltà o impossibilità a localizzare spazialmente un suono. Lesioni irritative possono, però, produrre allucinazioni uditive. Occorre precisare che tali fenomeni sono rari e assai meno netti e definiti di altre false percezioni sensoriali occorrenti in tumori temporali.

Sembra che le crisi uditive possano assumere tre aspetti: a) illusioni percettive consistenti in una distorta sensazione di rumori o suoni realmente prodotti; b) veri episodi complessi allucinatori uditivi; c) allucinazione elementare: semplice suono riferito come rumore, variamente descritto, in termini semplici.

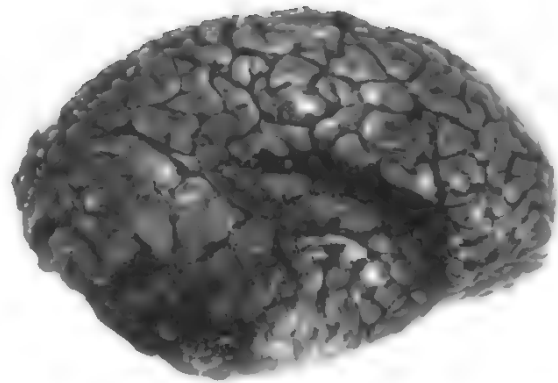


Fig. 35. Tumore temporale (medulloblastoma). I 2/3 posteriori del lobo temporale destro sono alterati nella loro morfologia con trasformazione gelatinosa della parte media della II e III circonvoluzione. (Lab. Istopatol. Osped. Psichiat., Roma).

Una sensazione gustativa, in genere a carattere sgradevole, è assai rara come aura, ma patogeneticamente ha lo stesso significato di un'aura olfattiva e suggerisce fortemente l'esistenza di un glioma silviano profondo; l'eventuale successivo sviluppo della crisi segue uno dei modelli delle crisi olfattorie.

Le allucinazioni visive da lesioni temporali rappresentano un argomento piuttosto confuso nel quale sono stati associati insieme fenomeni di natura probabilmente diversa.

Nel 1921, Cushing, in un importante lavoro sull'argomento, scrisse che il perimetro, per la determinazione del campo visivo, forse doveva considerarsi il più efficace aiuto strumentale nella diagnosi di tumori in questa sede. In effetti, seppure le alterazioni campimetriche, assolutamente tipiche, non sono reperibili con la frequenza supposta dall'A. americano, esse, qualora presenti, hanno un peso diagnostico decisivo. Tali alterazioni sono dovute all'interessamento delle vie ottiche che si snodano un po' avanti al corno inferiore del ventricolo laterale. Il paziente non è consapevole del suo disturbo visivo. Sono colpite le due metà controlaterali dei campi visivi, inizialmente nei quadranti superiori, quindi in quelli inferiori, risultandone, così, una emianopsia omonima completa. L'emianopsia coinvolge sempre il quarto o la metà della macula corrispondente, differenziandosi in questo dalle alterazioni conseguenti a tumori del lobo occipitale, nei quali la visione centrale si dice sia, in genere, risparmiata. Quali debbano essere l'entità del risparmio, per parlare di un vero *macular sparing*, e il valore localizzatorio di questo, sono tuttora argomenti di discussione; comunque un vero risparmio maculare, cioè un risparmio di più di 3 gradi, indica fortemente che è lesa la parte più distale delle radiazioni ottiche o la calcarina stessa (Kestenbaum, 1947).

Il nistagmo otticocinetico non ha un comportamento uniforme: sembra che venga modificato soprattutto dalle estrinsecazioni superiori.

Le manifestazioni afasiche, variabili da una modesta *aphasia nominum* ad una grave afasia sensoriale, insorgono ovviamente per lesioni dell'emisfero dominante; l'afasia sarebbe presente nel 68% dei casi, secondo una stima personale di Strobo (1974), mentre lo stesso A. dalle statistiche della letteratura ha ricavato una media del 61%.

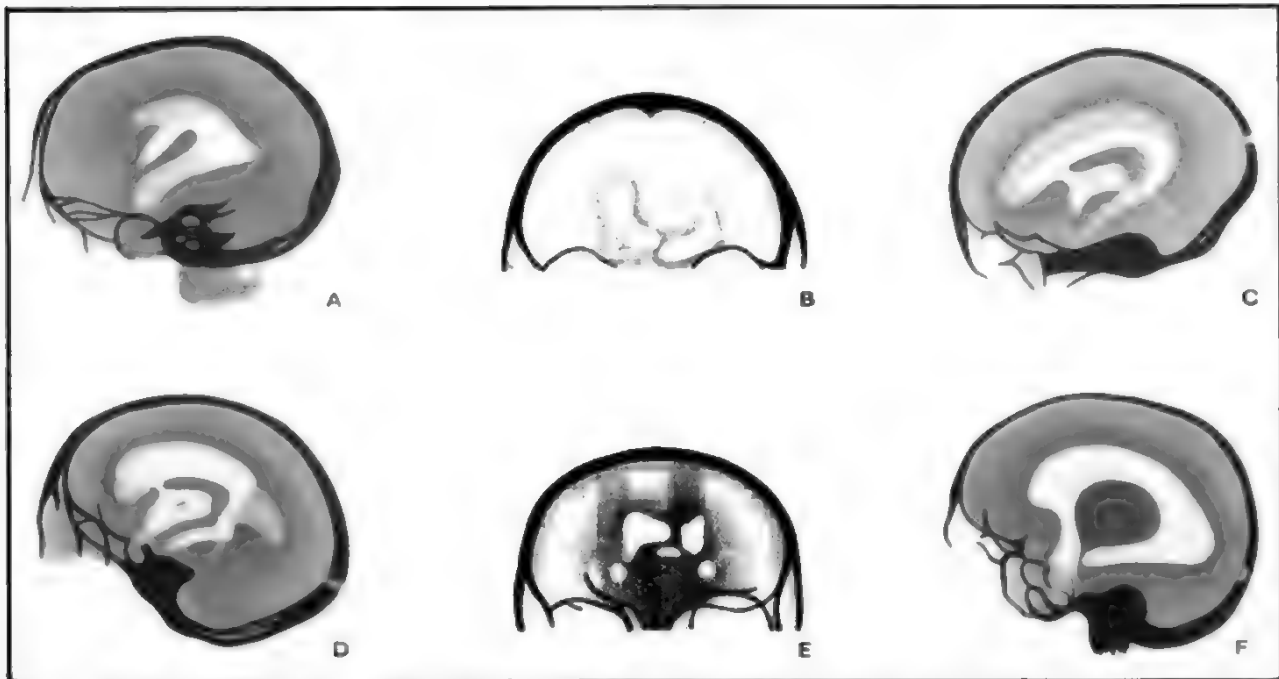


Fig. 36. Schemi ventricolografici. A) *Glioma frontale infiltrante*: si noti il corno frontale amputato e abbassato. B) *Tumore del corpo calloso*: i corni ventricolari appaiono divaricati e concavi. C) *Tumore temporale*: si noti lo scarso riempimento con aria del corno temporale omolaterale alla lesione. D) *Tumore occipitale*: amputazione e spostamento in avanti del corno occipitale. E) *Adenoma soprasellare*: dislocazione in alto dei ventricoli. F) *Tumore del III ventricolo*: dilatazione dei ventricoli laterali e mancato riempimento del III ventricolo. (Da Guillaume-Sigwald, ridisegnata).

Nel loro accrescimento i tumori temporali vengono ad interessare strutture vicine: da ciò comparsa di sintomi, pur statisticamente assai frequenti, ma senza carattere di specificità assoluta.

La paralisi del VII controlaterale alla lesione, può essere dovuta a compressione in un qualunque punto dei centri o delle vie dei movimenti mimici (corteccia-capsula interna-ponte). Spesso la paralisi del VII è parte d'una emiparesi o d'una monoparesi faciobrachiale: tali alterazioni della motilità sono abbastanza frequenti. Gozzano (1929) ha insistito sulla comparsa di emiparesi dallo stesso lato del tumore per compressione del tronco cerebrale sul lato opposto. Bucy (1951) sostenne che questa rara eventualità si presenta, in genere, con tumori di questa regione piuttosto che con neoplasmi dovunque situati; essa sarebbe dovuta allo spostamento e alla compressione del tronco cerebrale contro il margine del tentorio controlaterale.

La paresi dell'oculomotore è uno dei segni più comuni e i rapporti anatomici del lobo temporale con il III ne giustificerebbero la frequenza. Essa, in genere, è omolaterale al focolaio ed ha i caratteri delle paresi recidivanti: oscillanti e parziali (Gozzano). Knapp sostenne che la ptosi palpebrale omolaterale ne sarebbe la precoce manifestazione clinica, mentre, secondo Kolodny, i disturbi della motilità intrinseca costituirebbero i primi segni della compressione in atto; da una oscillante, difficilmente reperibile, miopi, si passerebbe ad una stabile, chiara, midriasi tardivamente associata ad una ptosi palpebrale. Talora l'areflessia corneale testimonia una contemporanea sofferenza del V paio.

In taluni casi si sono osservati disturbi dell'equilibrio, sia nella stazione eretta che nella deambulazione (atassia temporale pseudocerebellare) e si è pensato che essi dipendessero dalla lesione di vie temporo-pontocerebellari.

Questi sintomi, infrequenti e non preminenti nel quadro generale, assai discutibilmente hanno una genesi specificamente temporale: è possibile che dipendano da compressione troncoencefalica.

Presto o tardi compaiono i sintomi dell'ipertensione endocranica: cefalea, vomito, papilla da stasi. La sindrome ipertensiva non ha nulla di specifico nel caso dei tumori temporali; la cefalea non è localizzata nella sede della neoplasia.

L'esame elettroencefalografico può fornire dati preziosi: nei tumori temporali forse più frequentemente che in altre sedi, può trovarsi un *focus* circoscritto d'attività delta, la quale, per altro, può diffondersi all'altro lato, con una frequenza lievemente più alta di potenziali meno elevati. Sono parimenti frequenti attività parossistiche di tipo epilettico, ma il valore localizzativo di queste è minore. L'indagine radiologica, particolarmente l'esame carotidografico, dà risultati decisivi; la carotidografia dimostra dislocazione evidente dell'arteria silviana, della cerebrale posteriore, della comunicante posteriore; il senso di questo spostamento è variabile secondo la sede del tumore (anteriore o posteriore).

Tumori del lobo occipitale

Viene scritto che i tumori del lobo occipitale sono relativamente rari (2-3% di tutti i tumori sopratentoriali), percentuale assai verosimile; ma se si tiene conto delle limitate dimensioni del lobo occipitale, che rappresenta solo il 7,6% della massa cerebrale, se ne deduce (Parkinson e coll., 1951) che la presenza di un neoplasma in esso avviene nella stessa misura delle altre regioni, a parità di volume (cfr. Gassel, 1974).

Zülch (1965) ha calcolato che il 26% dei tumori occipitali siano glioblastomi, il 27% meningiomi (del terzo posteriore della falce e del torcolare), il 7% ca. astrocitomi.

Molto spesso la sindrome da ipertensione endocranica, inizia il quadro clinico, nell'ambito del quale non sarebbero rari gli attacchi epilettici (secondo Allen, 1930: 52%; statistiche successive: 10-25%). I disturbi soggettivi episodici della sfera visiva, che dovrebbero costituire un cardine sintomatologico in quanto espressione di epilessia focale, sarebbero presenti in ca. 1/4 dei casi. Essi consistono in distinte percezioni luminose: lampi luminosi, stelle, dischi bianchi, sfere luminose. In genere queste immagini appaiono all'estremità del campo visivo controlaterale alla lesione e si spostano verso il punto di fissazione. Queste informi allucinazioni visive costituiscono l'aura di un attacco epilettico in ca. il 10% dei casi.

Per lesione dell'area 17 si può avere invece la percezione del buio negli emicampi controlaterali e la breve perdita totale della vista. La lesione delle aree parastriate (18-19) comporterebbe allucinazioni elementari di luci immobili e pulsanti.

Alterazioni campimetriche si trovano in un numero rilevante di casi; in genere i pazienti non sono consapevoli della riduzione del loro campo visivo e, secondo Allen, solo nel 16% dei casi i pazienti, all'ingresso in ospedale, riferiscono qualche avvenimento che fa supporre in atto una limitazione del campo visivo: il paziente, talora, può riferire che nel camminare per strada urta nei passanti non avendoli assolutamente visti o si scontra con oggetti fissi quando si sposta in un ambiente chiuso. L'alterazione campimetrica consisterebbe in emianopsia omonima controlaterale al focolaio con risparmio maculare vero. Occorre dire che tale quadro, seppure caratteristico per le lesioni vasali, non si presenterebbe in caso di neoplasmi in questa sede con una notevole frequenza. Più spesso si riscontrerebbe una emianopsia controlaterale, completa, con interessamento maculare; in una minoranza di casi si trovano o una « semiluna » temporale o difetti a quadrante con interessamento o meno del punto di fissazione.

Sorprendentemente le lesioni occipitali alterano poco l'oculomozione sia a livello di meccanismi di fissazione sia a livello di motilità di sguardo (volontaria o riflessa) tanto che alcuni AA. negano l'esistenza di aree otticomotorie a livello del lobo occipitale.

Un segno attendibile, e relativamente frequente, è l'*agnosia visiva* per i colori: tale agnosia consiste nell'incapacità di nominare i vari colori presentati e in una variabile difficoltà, secondo i casi, nel soppesare e ordinare oggetti colorati. Naturalmente l'agnosia per i colori può associarsi o essere parte d'una più vasta sindrome agnosica visiva; peraltro l'agnosia visiva è rara nei casi di neoplasmi, così come la cecità corticale, mentre non è rara una doppia emianopsia incongrua e incompleta, cui residua un certo grado di funzione visiva; notamente la cecità corticale si associa ad anosognosia.

Tra i sintomi più rari annoveriamo la simultaneoagnosia di Wolpert, la prosopoagnosia, la cecità verbale pura, il disorientamento e l'irreminiscenza della sindrome di Charcot-Wilbrandt.

I disturbi del linguaggio compaiono in ca. la metà dei pazienti con localizzazioni sinistre: *aphasia nominum* e *alessia*, indicano, in genere, un'estensione del tumore sulla superficie esterna del lobo.

I sintomi di vicinanza comprendono: disturbi della sensibilità di tipo corticale, modesti segni piramidali controlaterali, talvolta, specie in malati portatori di meningiomi, segni della serie cerebellare.

In un numero limitato di pazienti una sindrome psichica non particolarmente caratteristica è stata la prima ad inaugurare il quadro delle manifestazioni morbose.

Quindi, tranne i casi, numericamente limitati, nei quali

insorgono attacchi convulsivi preceduti da un'aura visiva caratteristica, la sintomatologia iniziale, pur consentendo il sospetto di un t. e., non permette, in genere, un orientamento preciso circa la sede di esso.

La diagnosi differenziale, oltre che con le lesioni vascolari, nelle quali ovviamente è assente la sintomatologia ipertensiva endocranica, si pone con i tumori del lobo temporale; in linea di massima è difficile che un neoplasma occipitale, specie se gliomatoso, si restringa a questo solo lobo: comunque, i caratteri della successione morbosa, la valutazione semeiologica dei disturbi afasici, se presenti, alcuni dati campimetrici e gli esami radiodiagnostici con i mezzi di contrasto, permetteranno di stabilire, in genere, ove si trovi la massa principale dell'accrescimento tumorale. Occorre comunque tener presente che solo i tumori da Krayenbühl e Yasargyl denominati temporo-occipitali laterali sono carotidograficamente dimostrabili attraverso lo spostamento dell'arteria del giro angolare verso il basso e in avanti e dallo spostamento controlaterale dell'arteria cerebrale anteriore; il gruppo occipito-midiale può essere visualizzato attraverso angiografia vertebrale.

È superfluo ricordare come la T.A.C. possa preliminarmente fornire dati tali per cui si può scegliere la via per l'indagine contrastografica da impiegare.

Tumori dei ventricoli laterali

Dandy (1934), nella sua ben nota monografia sull'argomento, asserì che nessun reperto neurologico obiettivo, come nessun disturbo soggettivo, poteva autorizzare la diagnosi di tumori del ventricolo laterale; in precedenza Chailiol (1929), dopo aver esaminato la casistica nota e analizzato il contributo personale, giustificatamente aveva concluso asserendo che la diagnosi *intra vitam* di tumore del ventricolo laterale non poteva essere posta che come ipotesi; non esiste, in definitiva, un'entità clinica caratteristica della localizzazione in oggetto e solo la radiologia potrà dare la relativa certezza necessaria per intervenire.

Queste opinioni, tutt'altro che recenti, non sono state, per altro, smentite successivamente: si è confermato (Gassel, 1961) che il sistema dei ventricoli laterali è tra le zone più « mute » dell'intero encefalo, per cui un neoplasma (ad es. un meningioma) può crescere e raggiungere ragguardevoli dimensioni in assenza di qualsiasi manifestazione clinica. Quando il tumore ha raggiunto un volume tale da affiorare all'orizzonte clinico, lo fa con comparsa d'una sindrome d'ipertensione endocranica che costituisce appunto la manifestazione d'esordio nell'80% dei casi (Bartlett, 1974).

Nella grande maggioranza dei casi la cefalea è il primo sintomo a comparire; con frequenza molto minore i primi disturbi possono essere rappresentati dal vomito e dalla diminuzione del *visus*; eccezionalmente le manifestazioni morbose si sono iniziate con disturbo della parola e della scrittura, e con emiplegia bruscamente insorta.

La stasi papillare, e le conseguenti modificazioni del *visus*, compaiono con un'altissima frequenza; disturbi di tipo emianoptico sono piuttosto rari.

Disturbi della motilità, quali un'emiplegia o un'emiparesi, costituiscono, forse, i sintomi di maggior valore localizzatorio, soprattutto quando si sviluppino in maniera brusca e abbiano un carattere transitorio. Dalla brusca insorgenza, comunque, non si può trarre altra indicazione che quella di tumore situato profondamente e che improvvisamente interessa la capsula interna; tale brusco interessamento può dipendere dall'estensione improvvisa dell'edema peritumorale (Dandy). Talora i disturbi della motilità possono comparire, in un secondo tempo, anche sul lato omolaterale alla lesione; talvolta può osservarsi segno di Babinski bilaterale senza fenomeni paretici.

ENDOCRANICI TUMORI

Sono stati segnalati i più disparati disturbi della sensibilità; si devono tener presenti, però, le condizioni mentali dei pazienti, le quali, assai spesso, non sono normali. In genere si riscontra emianestesia controlaterale alla sede del neoplasma, talora preceduta da parestesie.

Nel 20% dei casi, secondo Dandy, comparirebbero attacchi convulsivi di ogni tipo, spesso jacksoniani.

I disturbi psichici sono assai frequenti (33%: secondo Bartlett) e nella letteratura non recente furono giudicati se non l'unico segno, certamente uno dei preminenti; viene anche ricordato che taluni pazienti furono considerati *intra vitam* come malati puramente psichici. Per altro dall'esame della letteratura si ricava il convincimento che non esista una sindrome psichica, non diciamo caratteristica, ma semplicemente più frequente delle altre.

Molti segni, in questi pazienti, sono « falsi segni di localizzazione », dipendenti cioè non dall'azione diretta del neoplasma (Gassel; Gassel ■ Davies, 1961); così, osserva giustamente Bartlett (1974), la dilatazione distrettuale d'una parte del sistema ventricolare, dovuta all'ostruzione neoplastica, può condurre ad un falso segno di localizzazione, quale ad es. una modesta disfasia da dilatazione del corno temporale sinistro.

Ovviamente la diagnosi non è formulabile su basi cliniche: solo l'indagine neuroradiologica permetterà la certezza necessaria per intervenire chirurgicamente; questa indagine è la ventricolografia. Ma occorre per altro aggiungere la cognizione affermata recentemente che la patologia ventricolare, non solo nei suoi aspetti chirurgici, è facilmente e agevolmente valutabile dalla T.A.C.

I neoplasmi dei ventricoli laterali sono rari: Zülch nella sua monografia del 1965 su una serie di 6000 casi di tumore del sistema nervoso ne ha riferiti 49; sono rappresentati tutti gli oncotipi. Meritano una particolare menzione i meningiomi degli adulti e i papillomi dei plessi corioidei dei bambini: questi ultimi, soprattutto nei soggetti più giovani, si manifestano con un quadro di idrocefalo progressivo.

Tumori del III ventricolo

Per tumori del III ventricolo intendiamo le neoplasie che occupano primitivamente questa cavità: escluderemo quindi dal gruppo i gliomi cerebrali che invadono il lume secondariamente, i tumori della pineale a sviluppo intraventricolare e i tumori ipofisari con eccezionale estrinsecazione verso l'alto.

In breve, i tumori del III ventricolo sono « neoplasmi finemente peduncolati che, pur essendo all'interno del ventricolo, non si estendono nelle strutture vicine » (Pecker, Guy, Scarabin, 1974). Questi, anche con aspetti macroscopici e istologici tra loro diversi, hanno spesso una comune matrice disembrionoplastica; tutti clinicamente danno « una sindrome ventricolare pura » (Pecker e coll., 1974).

Il tumore tipico in questa sede è la cisti colloide del III ventricolo o cisti parafisiaria; essa è situata sulla linea mediana del tetto ventricolare, direttamente avanti al forame di Monro; ha un diametro di ca. 1-2 cm, è semitrasparente, contiene una sostanza omogenea colloide. La parete è fatta di epiteliio unistratificato. La cisti colloide sarebbe dovuta al persistere e allo svilupparsi d'una struttura embrionale transitoria nell'uomo, la parafisi, organo permanente in alcuni vertebrati: questa genesi è per altro contestata, per ragioni di carattere topografico e istologico. Si è ritenuto quindi che la cisti colloide si potesse originare dai plessi corioidei (ove sono reperibili spesso cisti, che però hanno un carattere del tutto diverso [cfr. Steegmann, 1965]) o dall'ependima, Shuangshoti e Nestky (1966) in base all'anatomia comparata ritengono che la parafisi sia un plesso corioideo extraventricolare; i plessi corioidei, come l'ependima, derivano da un neuroepitelio comune; la cisti colloide (da questi AA. chiamata cisti neuroepiteliale) si presenterebbe ovunque

vi sia una « linea neuroepiteliale », quindi sia dai plessi corioidei che dall'ependima, con un'invaginazione anomala della primitiva lamina neuroepiteliale.

Gli altri tumori disembrionoplastici del III ventricolo rappresentano semplici curiosità, come gli amartomi, le cisti epidermoidi, i craniofaringiomi ad esclusivo sviluppo intraventricolare. Vi sono poi neoplasmi non disembrionoplastici, comuni anche ad altri distretti cerebrali, come i gliomi subependimali, che sono astrocitomi fibrillari peduncolati, l'ependimoma, il meningioma, etc.

La manifestazione tipica di questi tumori sarebbe la « sindrome ventricolare » (cfr. Pecker, Guy, Scarabin, 1974) da blocco intermittente del liquor a livello del III ventricolo, e quindi comparsa di un'ipertensione endocranica acuta ma transitoria. Questa si esprime con attacchi cefalgici parossistici, vomito e ambliopia, spesso seguiti da perdita della coscienza. La cefalea, in particolare, è caratterizzata da un inizio brusco, da un decorso ingravescente, da una dipendenza posturale: gli improvvisi movimenti del capo possono scatenare la crisi cefalgica, oppure determinare una brusca attenuazione del dolore in atto. Tra un episodio e l'altro vi sarebbe una condizione di normalità. Questa sintomatologia tuttavia, secondo Grossiord (1941) e Kelly (1951), non solo non è frequente, ma può essere presentata da soggetti portatori di neoplasmi in tutt'altra sede. Secondo Pecker ■ coll. essa si riscontrerebbe invece in ca. la metà dei casi.

Lo scatenamento della crisi avverrebbe con un meccanismo a valvola per cui il tumore mobile occluderebbe i forami di Monro; tale ipotesi idrodinamica non è esente da critiche, ma le altre ipotesi proposte (brusco aumento del volume del tumore; ipersecrezione liquorale improvvisa; reazione meningeo asettica per liberazione di proteine tumorali) appaiono altrettanto insoddisfacenti.

Vi può essere, peraltro, un secondo modo di presentazione e decorso dei tumori del III ventricolo: quello di una sindrome da ipertensione endocranica continua, ingravescente; tale sindrome può essere accompagnata da vomito, da perdita di coscienza, oppure da improvvisa crisi d'astenia agli arti inferiori, per cui il paziente cade a terra. L'incidenza e l'importanza di queste crisi, già note, sono state in particolare sottolineate da Pecker e coll. che ritengono esse siano presenti in ca. 1/3 dei casi. L'improvvisa perdita di tono con conseguente caduta si produce senza prodromi e senza alcun disturbo dello stato di coscienza. Possono comparire disturbi psichici i quali ricordano la sindrome dismneseica di Korsakoff, con difetti di memoria a breve termine, confabulazione, disorientamento ■ relativa conservazione della memoria per eventi remoti. La sintomatologia può progredire fino ad un vero stato demenziale.

L'esame clinico spesso dimostra soltanto edema papillare e alterazioni campimetriche di ogni forma, quali possono risultare da una stasi prolungata. In alcuni pazienti si rilevano falsi segni di localizzazione come paralisi del VI, segno di Babinski bilaterale, sintomi della serie cerebellare.

In breve, di fronte a pazienti cefalgici nei quali la papilla da stasi riassume quasi tutta la sintomatologia o che presentano una sindrome neurologica modesta ed elusiva, si dovrebbe pensare più spesso di quanto non si faccia ad un tumore del III ventricolo. Comunque in nessun caso della serie di Dandy questa diagnosi fu formulata su basi cliniche e nella serie di 29 casi di Kelly tale diagnosi fu posta una sola volta. In ogni caso la diagnosi clinica rimane sempre ipotetica; sarebbe erroneo affidarsi, nella esclusione di un neoplasma in questa regione, alle tecniche ambulatoriali quali l'EEG, l'ecoencefalo-

gramma o la scintigrafia cerebrale; la stessa angiografia cerebrale può non rivelarsi sufficiente. La certezza diagnostica resta quindi affidata alla sola ventricolo- o pneumoencefalografia. In assenza di una chiara visualizzazione del III ventricolo, che in una fase preliminare della ricerca si dovrebbe ben dimostrare con la T.A.C., il tentativo di differenziare questa neoformazione dalle altre eventualità neoplastiche, della stessa o di altre sedi, appare un mero esercizio scolastico di diagnostica differenziale.

La cisti parafisaria è operabile con discreto successo.

Tumori del talamo

Si tratta di neoplasmi relativamente rari, rappresentando essi ca. l'1% di tutte le neoplasie cerebrali. Nella maggior parte dei casi sono gliomi di diverso tipo con una lieve preponderanza, forse, di astrocitomi a diversa differenziazione (fig. 37).

La sintomatologia iniziale è in molti casi quella dell'ipertensione endocranica associata ad una emiparesi di grado variabile e a sintomi oculari quali l'anisocoria con alterate reazioni pupillari, alterazioni della motilità oculare, talvolta difetti campimetrici. In un certo numero di casi si notano sintomi atassici, tremori, alterazioni della marcia. I disturbi della sensibilità sono rari o comunque non particolarmente frequenti e la classica sindrome talamica non si osserva per lesioni neoplastiche; se talvolta compaiono disestesie o altri disturbi della sensibilità, essi non sono mai tali da dominare il quadro clinico, anche quando il talamo è coinvolto in un processo neoplastico assai diffuso o colpito bilateralmente da una gliomatosi ai limiti tra il vero neoplasma e la malformazione blastomatosa. Anche in lavori meno recenti si trova stabilito che l'assenza di disturbi cosiddetti talamici, e in particolare i fenomeni sensitivi, è da ricordare in quanto osservabile anche nei gliomi talamici più distruttivi (Guillain, Bertrand, Gruner, 1945). In precedenza Smyth e Stern avevano messo in evidenza la rarità con cui è osservabile una sindrome talamica in rapporto a lesioni neoplastiche. Le disestesie comparirebbero, invece, quando il talamo è invaso da un processo ad esso estrinseco che l'aggrede dal suo lato esterno (neoplasmi capsulo-talamici). Smyth e Stern (1938) ritengono che i tumori talamici intrinseci interessino solo tardivamente, o non interessino affatto, i nuclei ventrali posteromediale e

posterolaterale, unici nuclei del mosaico talamico intercalati su vie sensitive: di qui l'assenza dei segni sensitivi. Causerebbero invece lesioni precoci del nucleo dorso-mediante che ha connessioni con le aree frontali agranulari da un lato e con l'ipotalamo dall'altro.

I disturbi mentali che spessissimo si accompagnano a tumori talamici non possono essere giustificati sempre dall'ipertensione endocranica, talora assente, né possono essere spiegati dall'invasione delle strutture vicine, come l'ipotalamo, trovate assai spesso istologicamente indenni. È lecito quindi ritenere, secondo Smyth e Stern, che vi sia una certa relazione tra la distruzione della parte mediale del talamo e il grave decadimento mentale.

I tracciati elettroencefalografici non hanno specifico valore diagnostico e dalla letteratura appaiono diversi secondo i casi e l'evoluzione della malattia neoplastica: il reperto più comune sembra essere quello d'una attività theta ipsilaterale nelle regioni parietotemporali e precentrali.

Dell'esame carotidografico i dati più significativi sono quelli flebografici, ove si può rilevare la dislocazione dorsale e l'incurvamento della vena talamostriata. L'arteriografia vertebrale fornisce un dato utile costituito dalla dislocazione dell'arteria corioidea posteriore all'indietro e cranialmente (cfr. Krayenbühl e Yasargil).

La prognosi è abitualmente infausta, sebbene procedimenti di decompressione chirurgica seguiti da radioterapia abbiano consentito parziali successi.

Tumori del chiasma ottico e dell'ipotalamo

I tumori del nervo ottico e del chiasma si rivelano clinicamente nell'infanzia o nell'adolescenza, in genere prima dei 20 anni. I tumori del nervo ottico sono nella grandissima maggioranza dei casi astrocitomi o forme miste astrocitomi-oligodendrogliomi (Cogan, 1974); possono superare il forame ottico e invadere la cavità cranica raggiungendo il chiasma e il III ventricolo.

Il tipico tumore delle forme chiasmatiche è lo spongioblastoma (Zülch, 1965): è dubbio che esista una profonda differenza istologica tra i gliomi del nervo ottico e quelli chiasmatici.

I sintomi fondamentali delle forme intraorbitali sono: l'esoftalmo, l'ambliopia grave e l'atrofia ottica. L'esoftalmo può non comportare alcuna alterazione della motilità oculare; talora invece il globo oculare, spinto in avanti e ruotato verso il basso, subisce limitazioni notevoli della motilità. L'ambliopia qualche volta può non essere riferita data la giovanissima età dei pazienti. Il quadro allora è quello d'un esoftalmo con strabismo e atrofia ottica. Raramente invece dell'atrofia si trova una stasi papillare.

I gliomi che nascono nel tratto endocranico danno esoftalmo minimo, ambliopia e difetti campimetrici contralaterali; possono, per interessamento del III ventricolo, associarsi con tipici disturbi ipotalamici (diabete insipido, pubertà precoce, etc.).

I limiti macroscopici dei tumori in questione sono malamente delimitabili: spesso le forme intraorbitali, superato il forame ottico, invadono la cavità cranica e raggiungono il chiasma, mentre forme primitivamente chiasmatiche si estendono all'orbita.

Nelle forme primitivamente chiasmatiche i sintomi più importanti sono quelli campimetrici: spesso si nota un restringimento concentrico del campo visivo a confini bizzarri, talora uno scotoma, oppure, meno frequentemente, difetti a tipo emianopsico bitemporale o addirittura un'emianopsia laterale omonima. L'esame oftalmoscopico rivela un'atrofia ottica primaria, talora una papilla da stasi. Gli AA. americani hanno descritto quadri papil-

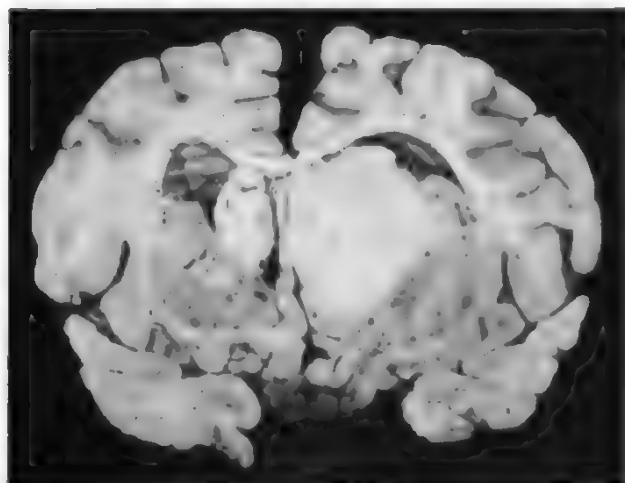


Fig. 37. Tumore del talamo (astrocitoma diffuso). (Osservazione Ederli).

lari di difficile interpretazione, con atrofia ottica cui si sovrappone una stasi papillare (atrofia + stasi). Comunque alterazioni campimetriche bizzarre in un bambino devono far sospettare un glioma chiasmatico (Bailey, 1933). In ca. il 10% dei casi i tumori dell'ottico e del chiasma si associano con segni delle neurofibromatosi di Recklinghausen: chiazze discromiche cutanee, noduli sottocutanei, etc., possono far sospettare la vera natura del processo in atto sulle vie ottiche.

Per la diagnosi è decisiva la dimostrazione radiologica di una dilatazione del forame ottico. La pneumoencefalografia potrà dimostrare l'eventuale estensione endocranica del neoplasma e l'orbitografia, come l'ecografia della cavità orbitale, l'estensione entro l'orbita.

Il trattamento è chirurgico; la radioterapia appare di discutibile utilità.

I tumori dell'ipotalamo si manifestano, in oltre il 60% dei casi, entro il primo ventennio di vita: si tratta spesso di astrocitomi che partono dal chiasma, talora di piccoli amartomi.

Una comprensione fisiopatologica adeguata dei sintomi da lesione ipotalamica comporterebbe un preliminare discorso neuroendocrino che andrebbe oltre i limiti della presente trattazione e per cui si rimanda alle voci IPOFISI; NEUROENDOCRINOLOGIA.

La distruzione della parte mediana dell'ipotalamo e del nucleo ventromediale determina un'insufficiente secrezione di gonadostimoline e bulimia: ne conseguono ipogenitalismo e adiposità, come nella distrofia adiposogenitale descritta da Froelich in un caso di lesione ipotalamica da craniofaringioma.

In maniera schematica Fahlbusch e Marguth (1974) distinguono, da un punto di vista neuroendocrino, i tumori ipotalamici dell'infanzia in due grandi gruppi: un gruppo con alterata secrezione dell'ormone somatotropo (sindrome di Russel) e un gruppo con ipersecrezione di gonatropine (pubertà precoce); inoltre si trovano casi con alterato metabolismo idrosalino sia nella espressione più comune di diabete insipido, sia nella forma rara di ipersodiemia centrale (neurogena) o di sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico.

I tumori ipotalamici, scrivono sempre Fahlbusch e Marguth, possono essere al pari dei pinealomi causa di pubertà precoce. Pur presumendo che vi siano regioni ipotalamiche che normalmente ritardino la crisi puberale, come confermato in parte da sperimentazioni sugli animali, nulla si è potuto stabilire per l'uomo e quindi manca la premessa fisiologica per sostenere che la pubertà precoce s'origini da lesione di tali zone.

Spesso in pazienti con pubertà precoce si è dimostrato un aumento delle gonadotropine, il che ha fatto ipotizzare che il *releasing factor* ipotalamico per le gonadotropine fosse alterato.

Come è noto la pubertà precoce, la sindrome di Pellizzi, è stata descritta in casi di pinealomi; tuttora è aperta la discussione sulla dipendenza di questa sindrome dal tumore epifisario o meno. Ora la vecchia ipotesi di Berblinger (1944), che possano cioè esservi sia una forma pineale che una forma ipotalamica della pubertà precoce, ritorna d'attualità in seguito alle recenti scoperte sulle funzioni endocrine dell'epifisi.

Nel 1951 Russel ha descritto una rara sindrome diencefalica della prima infanzia caratterizzata da cachessia grave fino a scomparsa del tessuto sottocutaneo, ipercinesia, nistagmo, abnorme accrescimento delle mani e dei piedi, euforia. La sindrome compare tra il 3° e il 12° mese di vita; nei pochissimi casi riferiti, la causa più frequente era un astrocitoma della parte anteriore dell'ipotalamo.

L'alterato metabolismo idrosalino, oltre a manifestarsi con il comune diabete insipido, può assumere aspetto diverso: quello dell'ipersodiemia neurogena (centrale). Oltre che nell'aumento del Na nel sangue, la sindrome consiste in perdita del senso della sete, diminuita assunzione ed escrezione di liquidi, ipopituitarismo. Con la dizione di «sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico» si è descritto il quadro opposto: abbassamento della natriemia, aumento dell'escrezione urinaria di Na, mancata diluizione urinaria dopo carico idrico, assenza di edemi.

Le possibilità terapeutiche di questi neoplasmi, piuttosto modeste, sono affidate alla neurochirurgia e variano da caso a caso.

Tumori dell'adenoipofisi

Gli adenomi ipofisari sono tra i più comuni neoplasmi cerebrali, ponendosi al terzo posto come frequenza dopo i tumori di derivazione neuroectodermica e dopo i meningiomi.

Le percentuali medie si aggirano sull'8% (cfr. Zülch, 1965), ma da questa cifra, che è fondata sui casi istologicamente comprovati, esulano tutti quei pazienti nei quali la diagnosi è stata correttamente posta ma che non sono andati incontro a controllo istologico.

Gli adenomi ipofisari non hanno una preponderanza numerica in rapporto al sesso; compaiono nell'età media della vita.

Da moltissimi anni questi tumori sono classificati, in rapporto alle proprietà tintoriali delle loro cellule, in: adenomi basofili, eosinofili, cromofobi. Questa distinzione riflette in fondo la formula istologica della normale adenoipofisi ove la popolazione cellulare è per il 50% cromofoba; 40% eosinofila; 10% basofila; ma l'incidenza dei rispettivi tumori non rispetta queste proporzioni, essendo di gran lunga preponderanti gli adenomi cromofobi, mentre, all'inverso, l'adenoma basofilo è pressoché una rarità.

La sintomatologia clinica è ovviamente di due ordini: sintomi da compressione di strutture vicine, e sintomi generali «sistemici» da alterazioni ormoniche.

In rapporto ai sintomi di prim'ordine, la loro comparsa, estensione e gravità sono ovviamente in rapporto al grado d'estensione del neoplasma; quindi da un neoplasma rigorosamente intrasellare, che fa sentire i suoi effetti solo in via endocrina oppure protrude appena sopra la sella interessando il chiasma (adenoma stadio I di Martins, 1974), si passa ad adenomi che, superato il diaframma sellare, spingono sulle strutture vicine (adenomi con estensione endocranica; grandi adenomi soprasellari; adenomi pituitarici al II stadio di Martins), infine ai tumori che, perforata la dura, invadono le strutture cerebrali, le formazioni ossee, la dura, etc. (adenomi maligni; adenomi invasivi; carcinomi-adenomi pituitarici al III stadio).

In una situazione particolare si pongono quei tumori della adenoipofisi chiamati carcinomi ipofisari (negati da alcuni AA.) e che metastatizzano. Da Zülch (1965), questi tumori, del resto molto rari, sono essi stessi considerati metastasi ed esclusi dal gruppo degli adenomi ipofisari.

I sintomi locali in primo luogo sono quelli visivi: mentre gli adenomi dell'ipofisi nella fase di sviluppo intrasellare (stadio I secondo Martins) si manifestano solo con disturbi endocrini, quando oltrepassano il diaframma sellare (stadio Ib o stadio II di Martins) provocano sintomi da compressione delle strutture vicine. Ciò avviene molto più frequentemente con gli adenomi cromofobi, che hanno una maggior velocità d'accrescimento e raggiungono un volume maggiore degli adenomi eosinofili. Le prime ad essere interessate dalla compressione sono le vie ottiche,

particolarmente il chiasma, con conseguente diminuzione della *visus*; qualche volta lo stesso paziente informa il medico della diminuzione della vista in zone periferiche mentre la visione centrale resta intatta. I difetti nel campo visivo, ad inizio insidioso ed a lenta evoluzione, cominciano con difetti bilaterali nei quadranti supero-esterni, progredendo poi verso la tipica emianopsia bilaterale. Lo studio campimetrico accurato può dimostrare la presenza di difetti che ad un esame routinario potrebbero passare inosservati: si possono rilevare scotomi paracentrali mentre il contorno del campo visivo appare normale, oppure come semplice «intacca» nel contorno temporale superiore. Il difetto campimetrico si estende a spirale in senso orario nell'occhio destro, antiorario nell'occhio sinistro. Un certo numero di pazienti presentano cecità in un occhio ed emianopsia temporale nell'altro, per compressione d'un nervo ottico e della parte adiacente del chiasma; scotomi centrali bitemporali sono reperibili in una minoranza di casi. L'emianopsia laterale omonima incongrua, per interessamento del tratto ottico o, meno frequentemente, delle radiazioni, si presenta nel 3-10% dei casi. L'atrofia ottica accompagna il difetto visivo; non sempre esiste un rapporto diretto tra atrofia papillare, difetto campimetrico e la diminuzione del *visus*.

La cefalea è un sintomo iniziale, frequente, ma non costante, nei tumori ipofisari. La sua sede è frontale, sopraorbitaria o bitemporale; la sua intensità varia da caso a caso. Più raramente la cefalea è un sintomo tardivo e allora rappresenta un sintomo d'ipertensione endocranica da compressione del III ventricolo. In questo caso assume i caratteri tipici della cefalea ipertensiva e può associarsi a stasi papillare.

L'estensione extrasellare dei tumori ipofisari è, secondo Jefferson, provocata da tre fattori: 1) dall'accrescimento rapido del tumore; 2) dalla fissità del chiasma; 3) dalla forma della *sella turcica* e dai caratteri del tentorio sellare. L'estensione extrasellare del tumore può verificarsi nelle seguenti direzioni: 1) verso la faringe, in basso, attraverso il pavimento della sella, nel seno sfenoidale: è la via più comune e non provoca sintomi; 2) verso l'ipotalamo, in alto, verso il pavimento del III ventricolo, dietro un chiasma prefissato. Si hanno disturbi del metabolismo dei carboidrati, sopore, crisi di narcolessia, polidipsia e poliuria; per compressione del III ventricolo e blocco liquorale si manifestano segni d'ipertensione endocranica; 3) verso la regione temporale, lateralmente, tra il chiasma e il seno cavernoso. Si osserva, in tal caso, una emianopsia omonima per compressione del tratto ottico e si possono manifestare crisi uncinate; 4) verso il seno cavernoso e il cavo di Meckel, con segni a carico dei muscoli motori dell'occhio e del trigemino; 5) in alto e in avanti verso la regione frontale al disotto di un chiasma; 6) nella regione interpeduncolare, con segni di compressione delle vie piramidali e, perfino, rarissimamente, al disotto del tentorio.

1. Sindrome da ipopituitarismo. - È la conseguenza della compressione e atrofia del parenchima normale ad opera della parte adenomatosa. L'ipopituitarismo si rivela come difetto secretivo particolarmente di tre ormoni: gonadotropo, tireotropo e adrenocorticotropo; ne risultano disturbi della sfera genitale; amenorrea nelle donne, diminuzione della libido nei maschi; alopecia; sindrome ipotiroidica; infine l'insufficienza di ACTH induce astenia, diminuita resistenza agli sforzi o alle infezioni. La sindrome di ipopituitarismo è determinata da adenomi cromofobi, sebbene si sia dimostrato come questo tipo di tumore, potendo secernere ormoni, possa talora associarsi ad acromegalia, galattorrea e ipertiroidismo. L'adenoma eosinofilo è classicamente noto per la sindrome acromegalia che produce.

2. Sindrome da iperpituitarismo. - Il quadro dell'acro-

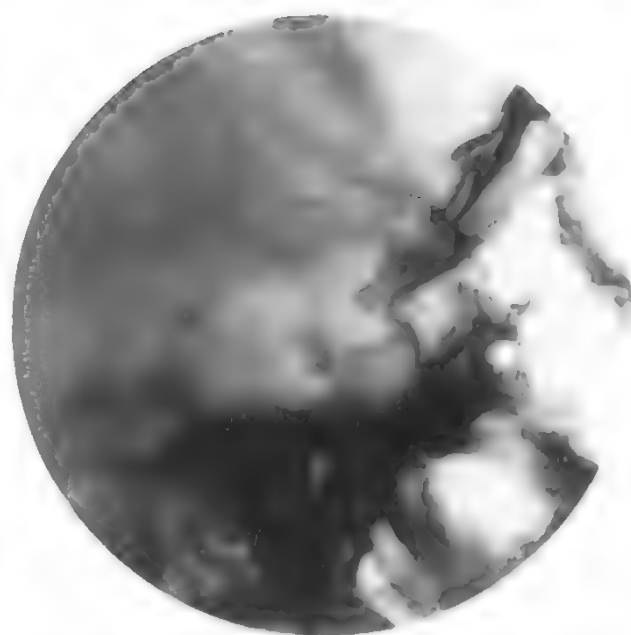


Fig. 38. Radiogramma in proiezione laterale della regione sellare. La sella turcica appare slargata mentre il pavimento sellare è regolarmente approfondito; era presente un adenoma ipofisario con segni clinici di diabete insipido. (Istr. Radiol. Med., Univ. di Roma).

megalia è nelle sue linee generali assai noto: le modificazioni fisionomiche, l'ingrandimento osseo degli arti, le cefalee, etc., sono tipici; comunque questa sindrome, per le implicazioni etiopatogenetiche che comporta, è di prevalente interesse endocrino; essa è legata ad un eccesso di ormone somatotropo.

Nel 1932, con la dizione di «basofilismo pituitario», Cushing ha descritto una sindrome che porta oggi il suo nome ed alla cui descrizione originale vi è poco o nulla da aggiungere. La sindrome di Cushing è costituita da adiposità del tronco, ipertricosi, ipertensione arteriosa e policitemia, lombaggine; cianosi cutanea con strie violacee caratteristiche sull'addome; cefalea, astenia; talora segni di ipertensione endocranica.

A parte il fatto che la sindrome di Cushing è stata descritta anche in adenomi cromofobi, essa compare anche per neoplasie site in altre sedi ed ha come premessa endocrinologica un eccesso di cortisolo circolante. V. anche: CUSHING, MORBO E SINDROME DI.

3. Apoplessia pituitaria. - In rari casi il neoplasma può essere sede di infarto con necrosi, o di emorragie spontanee; si tratta di eventi rari, 180 casi in letteratura (Rovit e Fein, 1973), ad inizio improvviso e ad esito, in molti casi, catastrofico. La necrosi improvvisa, espansiva, in un adenoma ipofisario, induce cefalea intensa, ad inizio fulminante, generalizzata oppure retrororbitaria, che ricorda molto quella dell'emorragia subaracnoidea; seguono alterazioni dello stato di coscienza; nausea, vomito. All'esame il paziente appare sofferente, confuso, torpido; può esservi rigidità nucale, diminuzione della vista, paralisi della muscolatura oculomotoria. Conomy e coll. (1975) affermano che in questi casi non si verifica la catastrofe endocrinologica che si constata con altre forme di necrosi ipofisaria (sindrome di Sheehan e Summers; sindrome di Simmonds).

Negli adenomi cromofobi dell'ipofisi l'esame radiologico dimostra costantemente un ingrandimento della *sella*

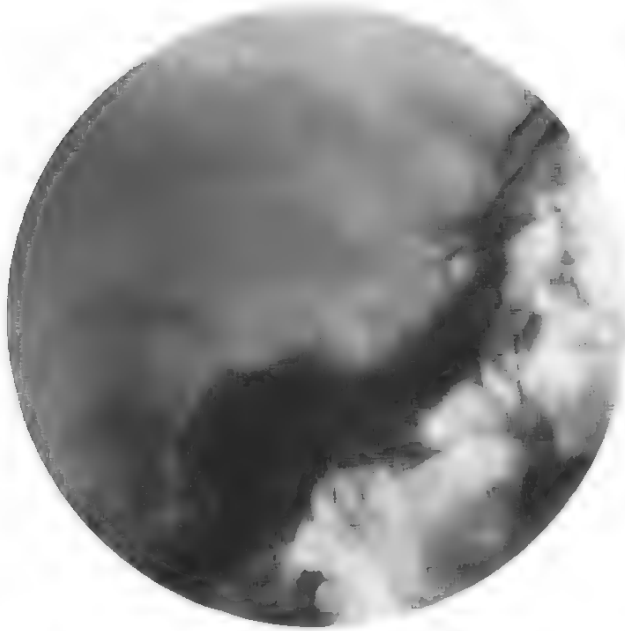


Fig. 39. Radiogramma in proiezione laterale della regione sellare. Notevole distruzione della sella turcica da parte di un adenoma cromofobo. Sono apprezzabili soltanto alcuni residui della lamina quadrilatera respinta all'indietro. (Ist. Radiol. Med., Univ. di Roma).

turcica in tutti i suoi diametri. In essi è molto frequente, almeno in uno stadio avanzato dello sviluppo, osservare un'erosione dei processi clinoidi, sia anteriori che posteriori; il *dorsum sellae* si assottiglia notevolmente e appare arcuato posteriormente, ma raramente scompare del tutto. Nello stadio terminale l'*aditus sellae* può apparire allargato e il pavimento sellare può essere distrutto, consentendo al tumore di penetrare nei seni sfenoidali.

Negli adenomi eosinofili con acromegalia la sella rimane a lungo del tutto normale, mentre sono visibili gli altri segni caratteristici acromegalici: ingrandimento dei seni frontali, ispessimento della volta cranica, ipertrofia della mandibola. Frequente è l'ipertrofia del *tuberculum sellae*, che dà origine al cosiddetto « becco acromegalico ». Se l'adenoma eosinofilo raggiunge un certo volume si possono osservare modificazioni radiologiche della sella del tutto simili a quelle dell'adenoma cromofobo.

Gli adenomi basofili non determinano invece quasi mai modificazioni radiologiche della *sella turcica*.

L'indagine radiografica è utile per confermare l'esistenza di un tumore ipofisario a sviluppo extrasellare; allorché si esegua, la cisternografia può dimostrare il sollevamento delle cisterne. Negli adenomi che hanno dato segni di compressione del III ventricolo, riesce utile anche la ventricolografia per mettere in evidenza un sollevamento della porzione anteriore dello stesso. La T.A.C. sembra di relativa utilità in casi di tumori soprasellari; secondo Ambrose, Gooding, Richardson (1975) « l'identificazione dei tumori nella regione soprasellare appare estremamente difficile ».

La diagnosi di adenoma ipofisario non comporta automaticamente un trattamento chirurgico: se non vi sono segni neurologici, se l'esame campimetrico è normale, anche in presenza di modesti segni disendocrini, conviene attendere; l'intervento diviene viceversa la terapia d'elezione se compaiono sintomi chiasmatici o altri segni neurologici indicativi dell'estensione soprasellare del pro-

cesso oppure se l'indagine neuroradiologica dimostra una estensione endocranica anche con esami oftalmoneurologici nella norma.

Craniofaringiomi

Craniofaringioma (*sin.*: tumore di Erdheim) significa tumore non neurale originato da anormale sviluppo di residui cellulari del dotto ipofisario e della tasca di Rathke, presenti in una vasta percentuale di soggetti normali. In senso stretto si tratta sempre di tumori extracerebrali che eventualmente invadono il III ventricolo respingendo e usurando l'ipotalamo; è tuttora argomento di discussione l'esistenza di craniofaringiomi primitivamente intraventricolari (III ventricolo).

Il craniofaringioma risulta costituito da masse di cellule epiteliali in genere ordinate in strati, simili a quelle del corpo malpighiano, con occasionali perle di cheratinizzazione. Tali masse cellulari sono tenute insieme da uno stroma connettivo-vascolare. Due particolarità occorre tener presenti: la tendenza alla calcificazione e la possibilità di formare cisti con un eventuale trasformazione cistica completa del tumore. Le cisti contengono un liquido vischioso bruno-verdastro, ricco di cristalli di colesterolo.

Si deve distinguere una varietà intrasellare, che si sviluppa dalla tasca di Rathke, e varietà soprasellari, che forse prendono origine dai residui del dotto che si trovano sulla faccia anteriore dell'infundibolo presso il III ventricolo.

Il craniofaringioma è tumore dell'infanzia e dell'adolescenza; si sono per altro descritti numerosi casi in adulti.

In soggetti prepuberi la cefalea e il vomito sono i disturbi preponderanti e talvolta costituiscono da soli tutta l'anamnesi; la cefalea assume i più diversi aspetti.

Si tratta di soggetti che presentano varie combinazioni di arresto o di ritardo dello sviluppo; a causa dell'interessamento dell'ipotalamo si ha la tipica distrofia adiposogenitale di Froelich; se il tumore è endosellare la sintomatologia endocrina può essere indistinguibile da quella di un adenoma ipofisario del II stadio (v. sopra, *tumori dell'adenopofisi*) con una sintomatologia ipopituitaria semplice.

In un secondo momento intervengono disturbi della funzione visiva, consistenti in difetti campimetrici sia a tipo di emianopsia bitemporale sia a tipo di emianopsia laterale omonima; generalmente questi difetti sono assai asimmetrici e irregolari; la tipica alterazione oftalmoscopica è la papilla da stasi, talora, in casi evoluti rapidamente, l'atrofia post-stasi; eccezionalmente si ha quel quadro di difficile definizione, chiamato dagli AA. americani *atrofia + stasi*.

L'invasione diencefalica, l'abbiamo già accennato, determina la classica sindrome di Froelich associata ad altri eventuali disturbi diencefalici: bulimia, diabete insipido, etc.

La sintomatologia neurologica di vicinanza comprende attacchi epilettici, in verità non frequenti, sindrome motoria uni- o bilaterale, sindromi cerebellari, tardive. L'estensione del tumore verso il basso e all'indietro può indurre gravi sofferenze mesencefaliche, fino alla rigidità da decerebrazione.

Negli adulti la sintomatologia inizia con disturbi endocrini di tipo ipofisario: la perdita della libido o un'amenorrea possono precedere ogni altro disturbo anche per anni. La malattia può anche rivelarsi con cefalea continua o a crisi di poche ore, prevalentemente orbitofrontale, talora associata a vomito. La vista viene colpita in ritardo rispetto alla data di insorgenza della cefalea; i difetti campimetrici appaiono molto diversi da caso a caso; prevalgono gli elementi delle due fondamentali emianopsie bitemporale o laterale omonima, variamente complicate da restringimenti periferici, talora nettamente prevalenti nei

settori temporali superiori o inferiori. L'esame oftalmoscopico dimostra in genere un'atrofia primaria più o meno grave; rara è la comparsa d'una stasi papillare. Frequenti i disturbi psichici: si possono osservare stati di eccitamento o di euforia, stati depressivi, talora gravi alterazioni del contegno; meno frequenti sindromi dismnestiche tipo Korsakoff.

L'esame radiologico della sella dimostra alterazioni di questa nei 2/3 dei casi con erosione del *dorsum sellae*, del pavimento e distruzione delle clinoidi posteriori. Le calcificazioni intrasoprasellari sarebbero presenti nell'80-85% dei casi (fig. 40).

La diagnosi differenziale in soggetti prepuberi potrebbe essere posta con l'adenoma ipofisario (ma questo raramente compare prima del 15° anno di età) e con il glioma del chiasma: in quest'ultimo il reperto a carico del forame ottico appare decisivo; comunque la pneumoencefalografia permette la differenziazione. Negli adulti il craniofaringioma dovrà essere distinto da un meningioma del *tuberculum sellae*, il quale non dà in genere disturbi endocrini, e da un adenoma ipofisario.

Tumori del tronco dell'encefalo

I limiti anatomici di questa struttura sono variamente fissati dai diversi AA. Con Bailey intendiamo per tronco dell'encefalo quella sezione del neurasse estesa dai corpi mammillari e dalla regione subtalamica cranialmente, all'uscita delle prime radici cervicali caudalmente. Questo tratto comprende bulbo, ponte e mesencefalo.

Noi ci riferiremo, soprattutto, alla patologia neoplastica intrinseca la quale ovviamente non rispetta le varie partizioni anatomiche: così i tumori del bulbo raggiungono il midollo; quelli pontini, in realtà, sono assai spesso protuberanziali e bulbari, oppure protuberanziali e mesencefalici; in casi non rarissimi, poi, il tronco dell'encefalo può essere invaso da una proliferazione neoplastica di cellule gliali in ogni fase di evoluzione (gliomatosi diffuse). La descrizione clinica, quindi, dei tumori del tronco in rapporto alla topografia segmentale ha un valore relativo; è chiaro che parlando di tumori del ponte, del mesence-

falo, etc., verrà descritto quel raggruppamento sintomatologico indicativo dell'addensamento massimo, prevalente, ma non esclusivo, del processo il quale, in genere, non appare confinabile al solo segmento indicato.

1) *Localizzazioni pontobulbari.* - Secondo recenti statistiche i neoplasmi pontobulbari assommano al 10% di tutti i t. e.

È stato forse Bailey l'A. che più di ogni altro ha contribuito alla definizione anatomoistologica di queste neoplasie e ne ha tracciato un preciso profilo clinico, in gran parte oggi ancora valido; è alla sua autorità che si deve la tendenza prevalente tra gli AA. americani di inserire tutti i neoplasmi nel gruppo degli spongioblastomi o, quanto meno, di considerare lo spongioblastoma come l'oncotipo più importante e frequente. È soprattutto a proposito dello spongioblastoma che detto A. ha insistito sul carattere infiltrante dei gliomi pontini, sulla loro sintomatologia a tipo encefalitico, sull'assenza o tardività della sindrome d'ipertensione endocranica. Così, in collaborazione con Ectors, Bailey asserì che « questo tumore (cioè lo spongioblastoma) è diagnosticato dai pediatri come encefalite. In effetti, sebbene originato presso l'acquedotto di Silvio, esso non ostacola la circolazione liquorale e non determina ipertensione endocranica. La malattia inizia insidiosamente con paralisi dei nervi bulbari, seguita da segni piramidali, sensitivi o cerebellari. La cefalea o la stasi papillare sono assenti. Solo il vomito da invasione diretta del bulbo suggerisce la possibilità di un'ipertensione ». Secondo AA. americani, la diagnosi di tumore pontobulbare, o del tronco dell'encefalo, implica già la definizione della sottostante struttura istologica: si tratterà, nella maggioranza dei casi, di uno spongioblastoma polare o di un astrocitoma; meno frequentemente di un glioblastoma multiforme.

In fasi precoci la diagnosi differenziale tra tumori pontobulbari ed encefaliti appare pertanto complessa specie in malati inizialmente febbrili, con paralisi di alcuni nervi cranici. I nervi cranici particolarmente lesi sono, nell'ordine di frequenza: il VI; il V, nella metà dei casi (Foerster e Gagel); il VII. L'interessamento dell'VIII non è riferito sovente; in genere il cocleare è più chiaramente danneggiato del vestibolare. Alcuni caratteri dell'ipoacusia conseguente meritano di essere sottolineati: i disturbi uditivi sono tardivi, contrariamente a quanto si osserva nei neurinomi dell'acustico; secondo Horrax e Buckley, solo in casi eccezionali di spongioblastomi dell'angolo i disturbi uditivi compaiono inizialmente; in ogni modo non si associano ad acusmi. Nelle localizzazioni pontine i disturbi uditivi sono unilaterali e nelle localizzazioni mesencefaliche bilaterali. I segni dell'alterata funzione vestibolare sono poco appariscenti e assai spesso di scarso significato diagnostico. Il IX è sovente colpito, in genere assieme al X; la paralisi del velo palatino è ricordata in ca. 1/4 dei casi della letteratura; i disturbi della deglutizione possono anche essere dovuti a lesioni sopranucleari bilaterali. Il XII è colpito soprattutto nelle astrocitomatosi dense bulbari infantili: ne risulta glossoplegia uni- o bilaterale con atrofia senza fibrillazioni.

I disturbi della motilità sono assai più frequenti di quelli della sensibilità; i sintomi da lesione delle vie piramidali, associati ai segni cerebellari, dominano il quadro; sembra che essi esistano sotto forma di tetraparesi, emiplegia, emiparesi, in ca. 2/3 dei casi. Segni cerebellari sono presenti in ca. la metà dei pazienti; dipendono da invasione neoplastica dei peduncoli o del cervelletto: l'ipotonìa, l'asinergia, i disturbi dell'andatura, meno frequentemente il tremore e il nistagmo, sono i sintomi che ne conseguono. Secondo Bailey, Bucy, Buchanan (1939), le lesioni associate piramidali e cerebellari in questi casi sono così gravi che nella metà dei loro pazienti con tale localizzazione, al momento del ricovero, non erano possibili la deambulazione e la stazione eretta.

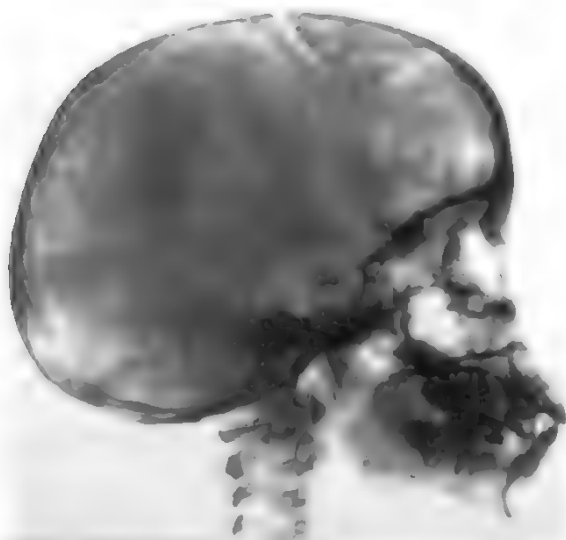


Fig. 40. Tumore calcifico della tasca di Rathke (craniofaringioma). Esame diretto del cranio in proiezione laterale destra. Segni radiologici di ipertensione endocranica e presenza di calcificazioni soprasellari. (Ist. Radiol. Med., Univ. di Roma).

ENDOCRANICI TUMORI

I sintomi dell'ipertensione endocranica compaiono costantemente e tardi.

Sintomi assai meno frequenti sono: il vomito indipendente da ipertensione endocranica, dovuto ad interessamento dei centri visceromotori della regione; singhiozzo indomabile; emispasmo o miochimia della muscolatura facciale.

Intorno al 1950 Cairns segnalò per primo in questi pazienti la frequenza di disturbi psichici indipendenti dall'ipertensione endocranica. Secondo Lassman (1974) i disturbi psichici nei bambini avrebbero un'espressione bipolare: in una prima fase comparirebbero apatia, rallentamento psicomotorio, depressione; in una seconda fase il bambino diverrebbe aggressivo, violento, con scariche di ira incontrollata, etc.

Il decorso, con o senza radioterapia, oscilla tra i 18 mesi e i due anni.

La diagnosi è assicurata soprattutto dalla pneumoencefalografia o meglio dalla procedura combinata ventricolo-pneumoencefalografia; i quadri significativi consistono in uno spostamento della parte posteriore del III ventricolo, nello spostamento all'indietro dell'acquedotto e del IV ventricolo.

Il trattamento neurochirurgico non ha obiettivi raggiungibili tranne che per eccezionali casi ove si è potuto svuotare una cisti astrocitomatosi o, a livello pontino soprattutto, evacuare un ematoma intrassiale. Il trattamento operatorio può porre un sintomatico riparo all'ipertensione endocranica là dove essa esiste; unica risorsa terapeutica resta la cobaltoterapia, ma non sembra che la prognosi ne risulti apprezzabilmente modificata.

2. *Localizzazioni mesencefaliche.* - Le forme strettamente mesencefaliche, intrinseche, sono piuttosto rare e assommano a ca. 1,9% di tutti i t. e.

I tumori mesencefalici sono rappresentati da astrocitomi, spongioblastomi, ependimomi; rarissima l'occorrenza di piccoli gliomi intra- o paracquedottali, che determinano una sindrome occlusiva pura, indifferenziabile da quella della stenosi acquedottale semplice.

In genere il mesencefalo è « aggredito » da neoplasmi estrinseci quali il pinealoma, i teratomi dell'epifisi o, ventralmente, da cordomi, meningiomi del *clivus*, sarcomi della stessa zona. La descrizione dei tumori mesencefalici da molti AA. è ricondotta a quella dei pinealomi o considerata una variante dei neoplasmi della porzione posteriore del III ventricolo.

La sintomatologia iniziale è condizionata dall'area di sviluppo neoplastico: se questo evolve nella zona tegmento-quadrigenale si avrà una stenosi precoce dell'acquedotto con ipertensione endocranica. La sindrome dell'acquedotto di Silvio, recentemente oggetto di numerosi studi, consiste in anomalie pupillari (anisocoria, assenza del riflesso alla luce), astenia dello sguardo verso l'alto, nistagmo di convergenza, nistagmo retrattorio, nistagmo verso l'alto, paralisi di alcuni muscoli oculari. Ora questa sindrome è pressoché assente nei tumori intrinseci di questa regione mentre non sono rare paralisi isolate del III paio, più rare del IV; per altro la classica sindrome di Weber, come altre sindromi alterne mesencefaliche, è di rara osservazione.

Nella sua evoluzione il neoplasma, presto o tardi, verrà ad interessare i peduncoli cerebellari superiori o il nucleo rosso; da ciò comparsa di sintomi neocerebellari, quali atassia degli arti, ipotonia, disturbi della stazione eretta e della deambulazione.

L'interessamento delle vie della sensibilità è meno frequente; per compressione peduncolare più frequentemente compaiono sintomi motori uni- o bilaterali. Sono stati segnalati disturbi verbo-artrici, « parola scandita » simile

a quella che appare nella sclerosi a placche; inoltre in stadi avanzati possono comparire crisi toniche transitorie tipo « rigidità decerebrata ».

Le indagini collaterali sono analoghe a quelle eseguibili in tumori pontobulbari: particolare rilievo ha la ventricolografia, che può dimostrare un blocco dell'acquedotto.

La T.A.C. in questi casi può essere veramente una metodica insostituibile: i neoplasmi in queste sedi vengono identificati dalla modificata densità della sostanza cerebrale, dallo spostamento del IV ventricolo o dalla distorsione delle cisterne della base (Ambrose e coll., 1975).

Tumori della pineale

I neoplasmi della pineale si sviluppano in uno spazio che ha rapporti con la parte posteriore del III ventricolo, con lo splenio del corpo calloso, con le eminenze quadrigemine anteriori e il sottostante acquedotto, e determinano una sindrome abbastanza caratteristica di quest'area. L'interesse che questi neoplasmi hanno sempre suscitato non è certamente proporzionato alla loro frequenza, fortunatamente bassa (1,8% nelle statistiche americane; singolarmente alta invece nelle sole statistiche giapponesi), ma è dovuta alla loro occasionale associazione con la *sindrome di Pellizzi* (macrogenitosomia precoce) e alle sottintese questioni di neuroendocrinologia che tale associazione si è supposto comportasse, per cui ancora oggi la questione dei rapporti tra tumori della pineale e disturbi delle gonadi è un problema irrisolto.

Un secondo punto d'interesse generale è quello istogenetico; come è noto il termine pinealoma fu creato da Krabbe nel 1916 nel presupposto che questi neoplasmi derivassero da pinealociti; gli elementi cellulari del neoplasma possono avere diverso grado di maturazione, per cui si è parlato di pinealocitomi e pinealoblastomi. Ma successivamente Russel e altri AA. hanno negato che i neoplasmi della pineale derivassero da pinealociti, sostenendo che nella maggioranza dei casi si tratta di teratomi atipici: le grandi cellule poligonali e i piccoli elementi linfocitosimili sono comuni sia ai cosiddetti pinealomi che ai teratomi; sorprendente è la somiglianza tra questi e il seminoma del testicolo o il disgerminoma ovarico; ora Davis (1970) considera identici il disgerminoma ovarico e il seminoma testicolare e per entrambi impiega il termine germinoma supponendone il carattere teratomatoso. La conclusione è che il comune pinealoma, con la sua struttura a mosaico, non deriverebbe da elementi della pineale ma da elementi teratomatosi compresi nell'area di questa ghiandola. Russel e Rubinstein poi (1963) rifiutano il concetto di pinealoma ectopico, di pinealomi cioè che si trovano vicino al III ventricolo, all'ipotalamo, all'ipofisi o al chiasma ottico e che hanno una formula istopatologica identica al cosiddetto pinealoma, essendo in questi casi presente un'epifisi normale. Anche questi pinealomi ectopici sarebbero teratomi che si sviluppano nella linea del sistema ventricolare da cui precocemente sviluppa l'epifisi. Russel e Rubinstein non escludono l'esistenza di « veri » pinealomi, come anche tumori gliali nati all'interno della ghiandola, ma questi sarebbero assai rari, per cui i tumori della pineale sarebbero: a) teratomi in gran parte atipici (germinomi); b) pinealomi (pinealocitomi, pinealoblastomi); c) gliomi (astrocitomi, spongioblastomi).

Nella trattatistica recente viene spesso riportato lo schema di decorso di Poppen e Marino (1968), che distingue l'evoluzione della sintomatologia dei pinealomi in tre fasi:

I fase: cefalea, con o senza nausea e vomito;

II fase: oscuramenti del *visus*; diplopia, vertigini, disturbi psichici, atassia, paresi dello sguardo verso l'alto, reazioni pupillari anormali, disturbi della muscolatura oculare estrinseca;

III fase: stasi papillare; astenia spiccata, spasticità di grado variabile.

La sintomatologia dipende molto dalla direzione che

assume l'accrescimento neoplastico. Vi sarebbero quattro direttrici di marcia (Poppen 1966; Smith e Estridge, 1974): a) in avanti verso la parete posteriore del III ventricolo, quindi verso talamo, ipotalamo, chiasma con comparsa di disturbi endocrini, alterazioni visive, deterioramento psichico; b) estensione anteroinferiore con compressione dei tubercoli quadrigemini anteriori e della regione pre-tettale con stenosi parziale dell'acquedotto di Silvio; questa direttrice di accrescimento conduce alla caratteristica sintomatologia oculare; c) estrinsecazione verso il basso, quindi compressione del cervelletto e insorgenza di una sindrome atassica; d) pressione diretta sull'acquedotto con blocco completo e comparsa di idrocefalo precoce con i conseguenti segni: cefalea precoce; vertigini, vomito, disturbi del *visus*; in 3 casi (Bailey, Buchanan, Bucy, 1938) l'ipertensione endocranica e gli attacchi tonici, tipo rigidità da decerebrazione, riassunsero tutta la sintomatologia.

La compressione della calotta mesencefalica e dei sottostanti nuclei dà segni caratteristici, se non patognomonicamente, consistenti soprattutto nella paresi o paralisi dello sguardo verso l'alto, in midriasi, raramente miosi, e anisocoria, con tarda o assente reazione pupillare alla luce, talora Argyll-Robertson. Possono associarsi: diplopia, paresi della convergenza; in qualche caso può riscontrarsi la completa sindrome di Parinaud. Il nistagmo può assumere aspetti inusuali, quale il nistagmo di convergenza-retrazione (*nistagmo retrattorio*), consistente in rapidi movimenti di retrazione dei globi oculari alternantisi con più lento movimento di ritorno alla posizione originale. Questo nistagmo, il cui ritmo è di 1-2 scosse al sec. può comparire nei tentativi di sguardo verso l'alto, si esaurisce rapidamente, talora si associa a retrazione della palpebra superiore nei tentativi di sursumvergenza. In sintesi la sindrome periaquedottale caratteristica consiste in paralisi dello sguardo verso l'alto con anomalie pupillari, paralisi o spasmo della convergenza, nistagmo retrattorio.

La compressione dei corpi genicolati mediali può essere la causa dei rari segni auditivi: paracusie, diminuzione dell'udito.

La sintomatologia cerebellare cui si è fatto cenno è in genere di tardiva comparsa; consiste in disturbi della stazione eretta e della deambulazione, ipotonia, dismetria, etc. Il tremore si osserva raramente; in sintesi l'atassia generalizzata sembra il sintomo più frequente.

In passato, come è noto, fu attribuito un valore pressoché patognomonicamente alla sindrome di macrogenitosomia precoce di Pellizzi, consistente in uno sviluppo precoce dei genitali esterni, modificazione della voce, comparsa prematura di peli, sviluppo precoce della funzione sessuale, sviluppo corporeo. Ora sappiamo che detta sindrome può comparire per tumori diversi da quelli dell'area della pineale, mentre spesso neoplasmi della pineale si associano a ritardo dello sviluppo sessuale (Russel, 1943; Kuniki, 1960). Contro la tesi che il tumore della pineale distrugga totalmente questa ghiandola e blocchi la produzione di un ormone ad attività inibente sull'asse infundibulo-ipofisario, da altri si sostiene che disturbi neuroendocrini comparirebbero per invasione del III ventricolo e del *tuber cinereum*, oppure semplicemente a seguito d'una condizione d'idrocefalo (v. anche: *tumori dell'ipotalamo*).

L'estensione in avanti del pinealoma o la presenza d'un pinealoma ectopico può coinvolgere le strutture diencefaliche: possono allora comparire disturbi quali diabete insipido, adiposità, bulimia, sonnolenza, etc.

La comparsa di dolori radicolari o di segni midollari è indicativa d'una complicazione rara: l'impianto secondario del pinealoma a livello midollare.

La diagnosi in questi casi è praticamente certa quando in un giovane prepubere compare una sindrome di Parinaud con una pubertà precoce; si tratta però di un'associazione infrequente in un tipo di tumore già di per sé raro.

Per altro un'astenia dello sguardo verso l'alto, associata ad anomalie pupillari, con segni d'ipertensione endocranica, è fortemente sospetta per un pinealoma; l'ingannevole sindrome cerebellare associata ad ipertensione endocranica conduce verso la diagnosi di t. e. della fossa cranica posteriore.

Già una radiografia diretta del cranio può essere risolutiva: se in un giovane la pineale appare calcificata la diagnosi di tumore è assai probabile. La tecnica d'elezione per la diagnosi è la ventricolografia, la quale precisa molto dettagliatamente la sede e l'estensione della neoplasia. Una interessante dimostrazione di come possa essere seguita con la T.A.C. l'evoluzione di un pinealoma è esemplificata da Kistler, Hochberg, Brooks, Richardson, New, Schnur (1975). La terapia è neurochirurgica e consiste, in genere, nelle varie procedure di derivazione ventricolare con successiva radioterapia. I tentativi di aggressione diretta dei tumori della pineale risalgono al 1907 (Krause) e molte vie di approccio sono state proposte (v. sotto: *terapia chirurgica*).

Tumori del cervelletto

Sembrerebbe che, più di tutti gli altri centri nervosi, il cervelletto sia dotato di una tolleranza notevolissima alle neoformazioni che lo spostano, lo respingono, lo deformano; eppure i neoplasmi di questa sede vengono a svilupparsi in uno spazio relativamente ristretto, pochissimo estensibile, affollato di formazioni nervose essenziali. Pare che, mentre le strutture a diretto contatto con il neoplasma si adattino alle modificazioni volumetriche, le parti più lontane subiscano, in maggior misura e più precocemente, tutte le conseguenze della compressione massiva, con comparsa di sindromatologie pseudofocali. Così, i sintomi più specificamente cerebellari possono fare difetto, mentre i sintomi dovuti all'ipertensione, all'edema, allo spostamento, occupano un posto di grandissimo rilievo.

I sintomi delle neoplasie di quest'organo possono essere divisi in tre gruppi: sintomi generali d'ipertensione endocranica; sintomi a focolaio o cerebellari; sintomi di compressione a distanza della fossa cranica posteriore.

I primi a comparire sono proprio i *segni dell'ipertensione endocranica*, che, in questi casi, è in genere precoce e grave; nel 80% dei casi si nota papilla da stasi uguale nei due occhi; la cefalea ha caratteri d'intensità e diffusione; spesso accanto a questo tipo di dolore cranico i pazienti riferiscono dolenzie intense occipito-nucali le quali probabilmente nascono dall'irritazione dei rami meningei del vago per azione diretta del neoplasma; sono riferiti anche dolori circoscritti frontali dipendenti dalla stimolazione del ramo ricorrente tentoriale della I branca del V.

Bradycardia, sonnolenza, disturbi episodici dello stato di coscienza compaiono in una fase meno precoce; la rigidità nucale è indizio di impegno tonsillare; le crisi di decerebrazione con atteggiamento di opistotono con arti superiori estesi rigidamente, addotti e iperpronati, e arti inferiori in estensione estrema con piedi flessi, addotti, compaiono tardivamente e sono dovute a lesioni del mesencefalo o della parte rostrale del ponte o ad azione compressiva diretta del neoplasma o all'ipertensione endocranica.

I *sintomi focali* possono essere modesti, tanto da scomparire nel quadro generale; assai spesso non sono i primi cronologicamente ad emergere. Nel caso che la neoplasia

si sviluppi lungo la linea mediana si osservano, primitivamente, disturbi della stazione eretta e della deambulazione, marcia da ebbro, titubazioni; la testa e il tronco sono frequentemente inclinati all'indietro; talora il paziente cade all'indietro e la stazione eretta non è sempre possibile. L'inclinazione della testa e del tronco si associa ad un certo grado d'inclinazione laterale e di rotazione. Inizialmente si osserva che la base di appoggio è allargata, con gli arti superiori allontanati dal tronco; successivamente fanno la loro comparsa l'instabilità, le oscillazioni del tronco in senso anteroposteriore; insensibilmente s'instaura l'andatura sopraddehita.

Se la lesione interessa primitivamente gli emisferi, l'equilibrio non appare immediatamente compromesso; solo saltuariamente il paziente sbanda sul lato della neoplasia. Gli arti inferiori sono sollevati troppo bruscamente e troppo in alto, i talloni battono sul suolo come negli atassici periferici; quando le prove classiche della dismetria sono compiute a letto, si presentano alterazioni dello stesso tipo. Una sintomatologia analoga compare a carico degli arti superiori (dismetria, adiadococinesia); il tremore sembra particolarmente infrequente. Nel caso di una lesione espansiva prevalentemente emisferica potranno comparire i vari segni descritti nel capitolo della semeiotica cerebellare (v. CERVELLETTI).

La passività è un rilievo frequente e compare anche per i movimenti del tronco trasmessi agli arti.

Spesso il capo è tenuto inclinato dal lato colpito e con l'occipite ruotato verso questo. L'astenia può apparire nel lato della lesione, dando in un primo momento l'impressione di una emiparesi; in linea generale i sintomi cerebellari predominano, secondo la sede del neoplasma, su un lato del corpo e sono prevalentemente a carico dell'equilibrio e dei movimenti degli arti; può succedere che i disturbi della motilità siano, in una sindrome generalizzata, più evidenti a carico degli arti inferiori che dei superiori, e viceversa.

La vertigine vera rotatoria non è specifica delle lesioni propriamente cerebellari e si presenta con gli stessi caratteri della vertigine labirintica; parimenti non hanno valore focale gli stordimenti transitori, accompagnati da vomito, che talora insorgono in seguito a variazioni posturali.

Il nistagmo per lesioni espansive della fossa cranica posteriore compare con una frequenza del 60% dei casi e nel 68% dei tumori cerebellari; la presenza di nistagmo di ogni tipo, sebbene non decisiva, indica con una certa forza una lesione espansiva sottotentoriale.

I sintomi a distanza comprendono le eventuali paralisi dei nervi cranici e i sintomi a carico delle lunghe vie di proiezione. Per ordine di frequenza, dopo il VI, colpito in via ipertensiva, appaiono lesi: il VII, il V, raramente il IV, interessato in genere dalle estrinsecazioni verso l'alto di un medulloblastoma del verme; il IX, il X e l'XI mostrano segni di sofferenza in uno stadio terminale della malattia. I disturbi dell'VIII hanno un particolare rilievo nelle sindromi tumorali paracerebellari. In definitiva, tutti i nervi cranici possono venir colpiti e forse non soltanto dall'azione compressiva diretta, ma anche dallo stiramento, oppure dalle alterazioni circolatorie conseguenti all'ipertensione endocranica.

La comparsa di segni piramidali avviene con una certa frequenza dallo stesso lato della lesione, e dal lato opposto; si osserva un aumento dei riflessi con segni di Babinski, Oppenheim, etc. Talora i riflessi profondi appaiono diminuiti e il Babinski solamente testimonia una sofferenza delle vie corticospinali. I sintomi sensitivi sono assai più rari.

1. *Medulloblastoma del verme.* - Dal verme cerebellare, oltre i medulloblastomi evolutivi e maligni, possono prendere origine anche gliomi più maturi e benigni, quali gli astrocitomi; questi ultimi determinano una sintomatologia analoga a quella dei primi, ma a più lenta e graduale evoluzione.

Il medulloblastoma è una neoplasia caratteristica, o quasi esclusiva, dell'età infantile che colpisce in prevalenza il sesso maschile. La frequenza varia naturalmente secondo le casistiche; le medie italiane (Schiffer e Fabiani, 1970) danno una percentuale del 5,8% di tutti i tumori; considerando invece la percentuale dei soli tumori dell'infanzia, la frequenza è del 20% (Zülch, 1965); 25% (Schiffer e Fabiani, 1970).

La massima incidenza si ha, secondo Zülch, tra i 7 e i 12 anni.

Nella grande maggioranza dei casi, secondo Bailey, Bucy, Buchanan (1938), il sintomo precoce è il vomito mattutino, a digiuno; in una minoranza di casi aprono la scena i segni dell'ipertensione endocranica, o i disturbi della stazione eretta e dell'equilibrio.

È probabile che il vomito sia dovuto ad una stimolazione diretta bulbare; comunque un bambino che presenti una storia di attacchi di vomito ricorrenti e ingravescenti dovrà considerarsi come un possibile portatore di questa neoplasia, e il fatto che il vomito sia mattutino, spesso non in rapporto con l'assunzione di cibo, dovrà ancor più attirare l'attenzione verso questa particolare causa. La nausea potrà accompagnare o meno il vomito; talora coesistono disturbi intestinali di tale entità da far porre diagnosi di addome acuto.

I segni dell'ipertensione endocranica si instaurano rapidamente: diastasi delle suture, ingrossamento del capo, stasi papillare. In genere la cefalea non è un disturbo di particolare rilievo; spesso compaiono dolore e rigidità nucale, con fissità del capo, dovuti forse ad impegno precoce delle tonsille cerebellari attraverso il forame occipitale.

I sintomi focali riguardano prevalentemente la stazione eretta e l'equilibrio: nei casi meno gravi il piccolo paziente tende a camminare a gambe divaricate con andatura esitante, talora cade all'indietro o in avanti, il tronco non segue bene e sinergicamente i già incerti movimenti degli arti e rimane su un piano posteriore rispetto a questi (atassia del tronco); detti sintomi sono, con ogni probabilità, espressione di un disturbo primitivo dell'equilibrio causato da un impegno lesionale diretto del lobo flocculonodulare, struttura a importanti connessioni vestibolari.

Secondo Bailey, Buchanan e Bucy, nel 60% dei casi compare nistagmo: in genere si tratta di nistagmo rilevato di I o II grado; solo eccezionalmente, e come espressione di una metastasi al mesencefalo, potrà osservarsi nistagmo verticale, e paralisi dello sguardo verso l'alto.

La compressione sul tronco encefalico determina un interessamento delle vie piramidali con comparsa del segno di Babinski; meno frequentemente si osserva aumento dei riflessi da uno o entrambi i lati: la stessa ragione o una metastasi verso l'alto può spiegare i sintomi, talora presenti, a carico del V o del VII.

Le radici spinali sono spesso infiltrate, con conseguenti dolori, rachialgia, etc.; la diffusione nello speco può causare paraplegia, anestesia, disturbi sfinterici. Il liquor è sovente xantocromico con ipercitosi (fino a 200 elementi) e iperalbuminosi.

In genere la diagnosi differenziale si pone con l'idrocefalo occlusivo da cause non neoplastiche e, soprattutto, con gli altri tumori sottotentoriali che possono presentarsi nell'età infantile, quali: l'astrocitoma cerebellare e l'epen-

dimoma del IV ventricolo. Diremo che quest'ultima diagnosi differenziale non ha molta importanza ai fini pratici; in genere la condotta più consigliabile è pur sempre quella d'esplorare la fossa cranica posteriore. Sebbene alcuni AA. abbiano consigliato una roentgenterapia a teca cranica chiusa, questo è un procedimento tutt'altro che scevro di rischi: è ben noto che tale terapia può determinare un edema del contenuto intracranico e un ulteriore aumento dell'ipertensione liquorale in atto.

Il decorso è rapido, in genere di un anno dalla comparsa dei primi sintomi; l'intervento e la roentgenterapia hanno solo un valore palliativo, ritardando, al massimo di qualche mese, l'esito. La sopravvivenza più lunga ricordata sembra sia sui 5 anni (Bucy).

2. Tumori emisferici: astrocitoma cerebellare dei bambini. — Dal gruppo delle neoplasie cerebellari H. Cushing (1929) staccò clinicamente il tumore in parola, considerandolo localizzazione di un oncotipo istologicamente già precisato. Alcuni AA. sostengono che l'astrocitoma cerebellare, più che una localizzazione, sia un'entità a sé stante nel gruppo dei gliomi: il suo comportamento clinico, e ancor più i suoi aspetti morfologici, inducono a pensare che abbia in comune solo il nome con l'astrocitoma sopratentoriale degli adulti. Per Zülch (1965) si tratterebbe di «spongioblastoma cerebellare»; istologicamente, infatti, pur essendo presenti in questo neoplasma numerosi astrociti, prevarrebbero largamente elementi spongioblastici.

Questo tumore nel 51,5% dei casi (Mabon, Svien, Adson, Kernohan, 1951) si origina dal verme diffondendosi poi negli emisferi. In ca. il 60% dei casi il tumore è cistico, talora con cisti multiple; gli astrocitomi solidi avrebbero una predilezione per la linea mediana (ca. il 76% degli astrocitomi del verme sono solidi). La frequenza dell'astrocitoma è doppia di quella del medulloblastoma.

Sono colpiti in prevalenza bambini sui 13 anni; il soggetto più giovane ricordato aveva 16 mesi, il più vecchio 50 anni.

Istologicamente la neoplasia è costituita da cellule astrocitarie mature a basso grado di malignità.

La sintomatologia degli astrocitomi cerebellari si differenzia da quella dei medulloblastomi per un decorso più cronico, per una maggior evidenza della sindrome ipertensiva, per una più netta sintomatologia neocerebellare. Questa appare maggiormente sviluppata, o è solamente presente sul lato della lesione: essenzialmente consiste in lentezza dei movimenti volontari, in asinergia, adiadococinesia. Il tremore, in genere, è assente. L'ipotonìa con iporefflessia tendinea è, nella metà circa dei casi, presente d'ambo i lati; l'andatura appare incerta, oscillante, con tendenza alla caduta verso il lato del neoplasma.

L'arto del lato colpito è leggermente rialzato rispetto al controlaterale.

Il capo è spesso ruotato con l'occipite verso la sede della lesione; questo atteggiamento può essere dovuto sia ad un interessamento asimmetrico delle vie o dei centri vestibolari, sia ad una pressione più intensa esercitata dal neoplasma sulle meningi.

Il nistagmo è presente in ca. i 2/3 dei casi: assai spesso è un nistagmo da fissazione, meno frequentemente un nistagmo spontaneo, in genere orizzontale. Talora esiste un deficit del VII, omolaterale alla lesione.

Anche in questo caso la compressione sul tronco encefalico può essere la causa della comparsa di sintomi piramidali. La compressione o l'invasione del lobo cerebellare anteriore possono spiegare l'insorgenza di attacchi cerebellari: è noto, infatti, che questa sezione del cervelletto controlla lo stato dei riflessi posturali.

Radiologicamente si osservano spiccati segni di ipertensione endocranica: diastasi delle suture, allargamento della sella ed erosione delle clinoidi posteriori; si deve osservare che i segni radiologici di ipertensione appaiono più evidenti negli astrocitomi che nei medulloblastomi. La ventricolografia è il mezzo diagnostico indispensabile.

L'astrocitoma cerebellare è il glioma più benigno dell'infanzia, è caratterizzato da decorso relativamente lento ed ha ottime prospettive dal punto di vista neurochirurgico.

3. Emangioblastoma cerebellare (angioblastoma; angioreticoloma; emangioendotelioma cerebellare). — L'emangioblastoma è il tipico tumore cerebellare dell'adulto; esso si presenta in soggetti tra i 30 e i 40 anni d'età (età media, secondo Bailey e Cushing, 34 anni; secondo Jeffreys, 1975, 38 anni); statisticamente rappresenta il 7-12% di tutti i tumori in fossa cranica posteriore. Esso interessa per due ragioni: la prima è quella dei suoi rapporti con una delle faccomatosi fondamentali, l'angiomatosi di von Hippel-Lindau; la seconda è rappresentata dalla singolare eritrocitosi che in ca. il 20% dei portatori di questo tumore compare nel sangue periferico.

La sintomatologia dell'emangioblastoma è indifferenziabile da quella di qualsiasi altro neoplasma della stessa sede; la cefalea in genere apre il quadro morboso: essa può essere di due tipi, cefalea diffusa senza localizzazioni o caratteri specifici e/o dolore cervicale intenso; il vomito compare in un secondo momento; più tardivamente disturbi del *visus* da grave idrocefalo secondario; paralisi dei muscoli oculomotori sarebbero presenti in ca. 1/3 dei casi.

Secondo Jeffreys (1975) tre sintomi sarebbero particolarmente frequenti: papilla da stasi, atassia, nistagmo. L'atassia può assumere qualsiasi aspetto.

Come si è accennato, nel 20% dei pazienti con emangioblastoma cerebellare compare un'eritrocitosi periferica senza modificazioni dei globuli bianchi o delle piastrine; un ormone, l'eritropoietina, è stato trovato nel liquido della cisti, nel nodulo tumorale e nel plasma di questi soggetti. L'eritropoietina avvia la differenziazione delle cellule staminali verso la serie eritrocitica. Per altro l'eritrocitosi non compare in tutti i casi: forse esiste un rapporto tra i vari sottotipi istologici e la comparsa dell'alterazione ematologica (cfr. Jeffreys, 1975).

Come si è detto, la sintomatologia di questo tumore non ha nulla di caratteristico ed è variabile da caso a caso: in alcuni pazienti può essere assente ogni segno focale e la sola ipertensione endocranica può riassumere tutto il quadro; in alcuni casi la cefalea nucale e l'atteggiamento del capo, lievemente rigido con l'occipite ruotato verso il lato della lesione, costituiscono, per un certo tempo, gli unici segni. Comunque, se un adulto presenta una sindrome tumorale neocerebellare, senza l'interessamento dei nervi cranici nel raggruppamento e nella successione tipici dei neoplasmi dell'angolo, la diagnosi più verosimile è quella di emangioblastoma (Bucy); se poi si osservi un'angiomatosi retinica o si abbiano nell'anamnesi precedenti familiari significativi, la diagnosi può essere posta con relativa certezza. La certezza pressoché assoluta è fornita dall'angiografia vertebrale: «l'anatomia della lesione può essere definita accuratamente, così che il nodulo murale non potrà essere ignorato all'intervento e i vasi afferenti saranno precisamente definiti, fatto importante nella rimozione d'un tumore dal pavimento del IV ventricolo» (Jeffreys, 1975).

Tumori del IV ventricolo

Nella sua trattazione dei tumori cerebellari Biemond (1974) ha incluso i tumori del IV ventricolo tra i tumori

cerebellari giacché « la loro separazione sarebbe stata artificiosa e di nessun valore pratico ». Si ripropone anche per questa sezione del sistema ventricolare il discorso fatto per i tumori del III ventricolo e cioè della notevole rarità d'un neoplasma che sia rigorosamente cavitario. Secondo Bailey, Bucy e Buchanan (1939), l'unico vero tumore del IV ventricolo è il papilloma dei plessi corioidei. Ora Laurence (1974) ha trovato che su 452 casi di papilloma intraventricolare contenuti nella letteratura ■ da lui analizzati, solo 167 erano localizzati nel IV ventricolo: da ciò si può valutare la rarità della forma. Nel IV ventricolo possono svilupparsi anche ependimomi che riempiono tutta la cavità; esiste qui un problema di frontiera tra papillomi ed ependimomi: molti AA. non fanno distinzione tra i due tipi, ■ altri AA., pur valutandoli separatamente, li pongono nello stesso gruppo.

Altri tumori (colesteatomi; cisti dermoidi) sono reperti d'eccezione; mentre la cisticercosi, secondo una letteratura non recente, sarebbe non rara.

La sintomatologia dei neoplasmi di questa sede non ha carattere di specificità: comprende la « sindrome ventricolare » descritta da Bruns intorno al 1900, proprio in tumori del IV ventricolo, e consistente in crisi d'ipertensione liquorale acuta con parossismi cefalgici violentissimi spesso a scatenamento posturale, vomito, etc., ■ in una altrettanto brusca attenuazione (v. *tumori del III ventricolo*), e la sindrome archicerebellare, flocculonodulare con i caratteristici disturbi della stazione eretta e della deambulazione. Ovviamente sia i tumori del verme cerebellare che quelli del IV ventricolo finiscono per interessare quelle strutture cerebellari che hanno vaste connessioni vestibolari; accanto all'atassia di questo particolare tipo compare anche nistagmo.

Sono stati riferiti altri sintomi quali l'ipotonia generalizzata con cospicua diminuzione dei riflessi da tensione, e l'interessamento sporadico dei nervi cranici; nei bambini, come sintomo iniziale, è frequente il vomito. Comunque la sindrome ventricolare e la sindrome cerebellare non conferiscono all'insieme alcun carattere di specificità: la diagnosi resta quindi affidata alla neuroradiologia; già l'esame diretto del cranio, in qualche caso, può fornire indicazioni preziose: oltre i segni dell'ipertensione endocranica, in pazienti con ependimoma, possono notarsi calcificazioni in fossa cranica posteriore; più che l'arteriografia vertebrale, la ventricolografia è la tecnica che dà l'indicazione risolutiva.

Tumori dell'acustico (sindrome dell'angolo pontocerebellare)

È noto che tutti i tumori posti lateralmente al tronco dell'encefalo, tra questo e il cervelletto, possono, con qualche variante, realizzare la sindrome in parola: oltre i neurinomi dell'VIII possono produrla i meningiomi del recesso, i colesteatomi primitivi ■ secondari, i carcinomi nasofaringei a particolare sviluppo verso la fossa cranica posteriore, eccezionalmente gliomi pontini ad estrinsecazione laterale (spongioblastomi dell'angolo).

Si dice che il neurinoma dell'acustico rappresenti dal 5 al 10% di tutti i t. e.; ma House e Hitselberger (1974) ritengono che la sua frequenza sia maggiore. È un tumore dell'età adulta (4°-5° decennio); è stato descritto anche in soggetti al di sotto dei 20 anni e in questi casi è spesso bilaterale, ma allora rappresenta l'espressione endocranica della neurofibromatosi di Recklinghausen. In tali pazienti possono trovarsi varie altre malformazioni blastomatose caratteristiche di questa facomatosi.

La leggera prevalenza, già affermata da molti AA., del neurinoma nel sesso femminile, è oggi posta in dubbio.

È sufficientemente provato che il tumore s'origina nel

condotto uditivo dalle cellule di Schwann della parte vestibolare del nervo, si estende poi oltre il meato acustico interno e si colloca nella fossa cranica posteriore, situandosi tra la rocca petrosa anteriormente, la base cranica posteriormente, il tentorio in alto; ha sul lato mediale il tronco dell'encefalo con i nervi cranici e il cervelletto.

Nella grande maggioranza dei casi iniziano la sintomatologia i disturbi dell'VIII, particolarmente della sua sezione cocleare: paracusie continue o con crisi variamente denunciate (scrosci d'acqua, rumori di campane, ronzii sordi come d'un macchinario in funzione, etc.). Nel suo sviluppo il neoplasma distrugge completamente o quasi l'acustico ■ le paracusie sono gradualmente associate o sostituite da sordità. Data la lunghezza dell'evoluzione taluni pazienti finiscono per accorgersi della sordità sul lato colpito in un'occasione banale, ad es. rispondendo al telefono: così si accredita una storia inesatta di sordità ad inizio improvviso. Sembra peraltro che in taluni casi la sordità sia stata improvvisa ■ totale.

I sintomi cocleari compaiono in uno stadio precoce della malattia e in ca. il 65% dei casi (Edwards e Paterson, 1951) costituiscono per un certo tempo l'unico disturbo; talora precedono la restante sintomatologia di molti anni, fino a 10. Al momento del ricovero solo pochi pazienti dichiarano di non aver o non aver avuto disturbi subiettivi dell'udito. Inoltre nella metà dei pazienti le paracusie e l'ipoacusia compaiono associate: una storia di sole paracusie senza un corrispettivo di sordità è eccezionale. Solo nel 18% dei casi (Edwards e Paterson) sintomi vestibolari accompagnano quelli cocleari, raramente poi li precedono; House e Hitselberger (1974) descrivono una precoce instabilità e disquilibrio in occasione di cambiamenti di posizione; ma solo 1/3 dei pazienti sperimenta vere vertigini iniziali, simili a quelle della sindrome di Menière.

Dopo questa sintomatologia iniziale la situazione del paziente può stabilizzarsi per molto tempo e nella seconda fase (quella che segna l'inizio d'interessamento lesionale di altre strutture oltre l'VIII) il segno caratteristico è trigeminale; il paziente comincia ad avvertire parestesie facciali in genere nel territorio della II e III branca; tali parestesie possono essere riferite come senso di addormentamento, di formicolio; sia, meno frequentemente, come tic doloroso facciale; obiettivamente spesso si riscontra un'ipoestesia globale; la scomparsa del riflesso corneale è tipica e precoce. I sintomi trigeminali aprono da soli la II fase della malattia in una minoranza di casi; molto spesso appare interessato anche il VII; l'emispasmo facciale è ricordato nel 10% dei casi.

L'interessamento degli ultimi nervi cranici è relativamente raro, comunque tardivo; altrettanto tardivi e rari i disturbi dell'oculomozione estrinseca. I sintomi della serie cerebellare, secondo lo schema di Cushing (1917), comparirebbero nella terza fase: consistono assai spesso in disturbi della stazione eretta e della deambulazione, variabili da una modesta instabilità e insicurezza nella stazione eretta e nella deambulazione, a notevoli deviazioni verso il lato colpito, con cadute. La sindrome incoordinativa degli arti è meno comune della sintomatologia di disquilibrio; essa comprende la nota serie dei sintomi neocerebellari sul lato omolaterale alla lesione.

La contemporanea pressione sul tronco encefalico può determinare sintomi delle vie motorie omolaterali ■ controlaterali alla lesione; i disturbi della sensibilità sono poco frequenti.

La cefalea è riferita dalla maggior parte dei pazienti ed è un sintomo precoce; i dolori sono in genere riferiti in sede frontale o, meno spesso, in sede occipitale; variano

da un senso di profondo continuo dolore, ad improvvise puntate algiche; il dolore acuto in area sottoccipitale od occipitonucale è legato a meccanismi locali (interessamento dei nervi cervicali che invierebbero fibre sensitive alla dura madre della fossa cranica posteriore) oppure è dovuto a riflessi vestibolo-spinali con risultante tensione dei muscoli cervicali spinali.

A sintomatologia conclamata la papilla da stasi è presente nell'80% dei casi, associata spesso a diminuzione del *visus*.

Nella diagnostica di un tumore dell'acustico ha ovviamente una fondamentale importanza l'esame audio-vestibolare. Accertata grossolanamente un'ipoacusia grave unilaterale associata a nistagmo orizzontale od orizzontale giratorio di 1° o 2° battente verso il lato sano, le varie tecniche audiologiche potranno indicare nel 70% dei tumori dell'acustico un reperto tipico di sordità retrococleare, nel restante 30% potranno segnalare semplicemente che esiste un « problema » retrococleare (House e Hitselberger, 1974). È importante che venga impiegata tutta la batteria dei test audiologici.

L'esame vestibolare, integrato dall'elettronistagmografia, completerà la ricerca.

L'esame radiologico diretto nelle varie proiezioni di Stenvers, etc., potrà dimostrare a confronto una dilatazione del meato acustico interno sul lato colpito; il diametro deve essere di almeno un millimetro superiore a quello controlaterale perché il reperto abbia valore. La T.A.C. mostra una immagine uniforme di alta densità; non dissimile da quella d'un meningioma, mentre l'emangioblastoma spesso si manifesta come una zona di aumentata densità dovuta al nodulo murale, contenuta in una area più grande di bassa densità rappresentata dalla cisti associata (Ambrose e coll., 1975). L'esame del liquor, infine, potrà rivelare un altro dato importante e cioè un aumento della proteinorachia.

La pneumoencefalografia consente la diagnosi di certezza.

Secondo il classico schema di Cushing, la progressione sintomatologica dei neurinomi dell'acustico si attuerebbe attraverso i seguenti stadi: 1°) disturbi cocleari e vestibolari; 2°) cefalee occipitofrontali e dolore sottoccipitale; 3°) incoordinazione e disturbi dell'equilibrio a tipo cerebellare; 4°) interessamento degli altri nervi del recesso; 5°) ipertensione endocranica; 6°) disartria, disfagia, e infine crisi cerebellari e disturbi respiratori. La maggioranza degli AA. americani ha accettato rigidamente questo schema evolutivo e se una sindrome dell'angolo non si inquadrava in esso, si sarebbe dovuto ipotizzare a carico del recesso un'eventualità neoplastica diversa dal neurinoma. Le esperienze successive hanno da un lato relativizzato le fasi evolutive di Cushing (cfr. Edwards e Paterson, 1951), dall'altro hanno dimostrato come altri neoplasmi dell'angolo pontocerebellare possano essere, su basi cliniche, indistinguibili da un tipico neurinoma dell'VIII.

I *meningiomi dell'angolo pontocerebellare* s'originano dai villi aracnoidei che si situano sui piccoli e grandi seni venosi che circondano la rocca petrosa; macroscopicamente appaiono di notevole consistenza fibrosa, con calcificazioni psammomatose e con tendenza ad adesioni salde sia con la sede di origine che con altri nervi del recesso. La loro ricchezza di vasi è in rapporto diretto con il loro volume; è nota la loro tendenza invasiva ossea, attraverso i canali haversiani, con la conseguente risposta osteoplastica, la quale a livello macroscopico può essere colta radiologicamente (tipiche iperostosi).

Clinicamente questo neoplasma è indistinguibile dal neurinoma: forse radiologicamente, con indagine molto fine, può dimostrarsi quell'iperostosi distintiva nei confronti del neurinoma.



Fig. 41. Tumore dell'angolo pontocerebellare (colesteatoma). Si noti che l'angolo pontocerebellare di destra è occupato da una massa irregolare capsulata di aspetto madreperlaceo. (Lab. Istopatol. Osped. Psichiat., Roma).

Un'ulteriore possibilità diagnostica può essere fornita dalla arteriografia vertebrale, che può mostrare quella ricchezza vascolare prerogativa di molti meningiomi.

Per inciso si noti che alcuni meningiomi potrebbero originare all'interno del condotto uditivo (Cushing e Eisenhardt, 1938) e che è stata descritta l'associazione tra meningioma e neurinoma.

Colesteatomi primitivi. — I colesteatomi veri o primitivi sono cisti epidermoidi originate da residui embrionali epiteliali e devono essere distinti dai colesteatomi « secondari » dipendenti da infezioni dell'orecchio medio e della mastoide. Macroscopicamente queste neoplasie appaiono lisce, biancastre, lobulate (tumori perlacei), scarsissimamente irrorate; il loro contenuto è caseoso e può essere facilmente rimosso all'intervento, mentre la capsula può presentare tenaci aderenze alle strutture vicine.

Clinicamente il colesteatoma produce un sintomo che talvolta serve a distinguerlo da altre eventualità del recesso: si tratta dell'emispasmo facciale primitivo dovuto all'irritazione del neoplasma sul tronco del VII. È inspiegabile perché questo accada con relativa frequenza nel colesteatoma, mentre non succede per altri neoplasmi. A differenza del neurinoma, questo tumore non induce modificazioni nella proteinorachia.

Gliomi del ponte. — I *gliomi del ponte* ad estrinsecazione verso l'angolo (spongiblastomi dell'angolo) sono in genere tumori dell'età infantile, a differenza dei neurinomi, meningiomi, etc. La comparsa di sintomi acustici è precoce nei neurinomi e in altri tumori, mentre in questi gliomi segue una sintomatologia troncoencefalica già in atto. L'interessamento delle vie lunghe è di maggiore entità: più precoce, talora bilaterale, nei gliomi, mentre è meno evidente e comunque tardivo nei tumori dell'acustico.

Tra le eventualità rare che possono simulare un neurinoma dell'acustico ricordiamo ancora l'aneurisma dell'arteria cerebellare anteroinferiore (arteria cerebellare media di Foix e Hillmand). Questa arteria nasce dalla basilare, da un tronco

ENDOCRANICI TUMORI

comune con l'uditiva interna ed essa stessa contribuisce all'irradiazione del VII e del meato acustico interno.

Eccezionali gli ependimomi del recesso; questi talora inviano un prolungamento verso lo speco e si comportano come un neoplasma craniospinale. Sempre nell'ambito degli eventi eccezionali sono le metastasi adenocarcinomatose o l'estrinsecazione, rigorosamente ristretta al recesso, di carcinomi nasofaringei.

Bibliografia

- Allen I. M., *Brain*, 1930, 53, 194.
 Ambrose J., Gooding M. R., Richardson A. E., *Brain*, 1975, 98, 569.
 Arseni C., Voinescu, Goldenberg M., *Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat.*, 1970, 106, 209.
 Bailey P., *Intracranial Tumors*, 1948, Thomas, Springfield.
 Bailey P., Cushing H., *Tumors of the Glioma Group*, 1926, Lippincott, Philadelphia.
 Bailey P., Ectors M., *Bruxelles Méd.*, 1938, 18, 1233.
 Bailey P., Bucy P., Buchanan D. N., *Intracranial Tumors of Infancy and Childhood*, 1939, Univ. Chicago Press, Chicago.
 Bartlett J. R., in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, XVII, 1974, North-Holland, Amsterdam, p. 596.
 Biemond A., in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, XVII, 1974, North-Holland, Amsterdam, p. 707.
 Botez M. I., in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, XVII, 1974, North-Holland, Amsterdam, p. 234.
 Bucy P., in Grinker R. R., *Neurology*, 1949, 3 ed., Thomas, Springfield.
 Cairns H., *Folia Psychiat. Nederl.*, 1950, 53, 193.
 Challiol V., *Fisiopatologia e clinica del lobo frontale*, 1949, Universo, Roma.
 Cogan D. G., in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, XVII, 1974, North-Holland, Amsterdam, p. 350.
 Conomy J. P., Ferguson J. H. et al., *Neurology*, 1975, 25, 580.
 Critchley, MacDonald, *The Parietal Lobes*, 1969, 2 ed., Hafner, London.
 Critchley, MacDonald, *Brain*, 1966, 89, 183.
 Cushing H., *Tumors of the Nervus Acusticus and Syndrome of Cerebellopontine Angle*, 1917, Saunders Philadelphia.
 Cushing H., *Brain*, 1921, 44, 341.
 Cushing H., *Surgery*, 1929, 52, 129.
 Cushing H., Eisenhardt L., *Meningiomas: Their Classification, Regional Behavior, Life History and Surgical End Results*, 1938, Thomas, Springfield.
 Dandy W. E., *Benign Tumors in the Third Ventricle of the Brain: Diagnosis and Treatment*, III, 1933, Thomas, Springfield.
 Dandy W. E., *Benign Encapsulated Tumors in the Lateral Ventricles of the Brain*, 1934, Williams & Wilkins, Baltimore.
 Edwards C. H., Paterson J. H., *Brain*, 1951, 74, 144.
 Fahlbusch R., Marguth F., in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, XVI, 1974, North-Holland, Amsterdam.
 Ferraris M., Zucchi M., De Negri M., *Sist. Nerv.*, 1953, 5, 315.
 Gassel M. M., *Arch. Neurol.*, 1961, 4, 526.
 Gassel M. M., Davies H., *Brain*, 1961, 84, 605.
 Gassel M. M., in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, XVII, 1974, North-Holland, Amsterdam, p. 310.
 Gozzano M., *Riv. Neurol.*, 1929, 2, 1.
 Grossiord A., *Le kyste colloïde du IIIe ventricule*, Thesis 1941, Paris.
 Guillain G., Bertrand L., Gruner J., *Les gliomes infiltrés du tronc cérébral*, 1945, Masson, Paris.
 Hécaen H., de Ajuriaguerra J., *Méconnaissances et hallucination corporelles*, 1956, Masson, Paris.
 Horrax G., Buckley R. C., *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1927, 17, 179.
 House W. F., Hittselberger W. E., in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, 1974, North-Holland, Amsterdam, p. 666.
 Jeffreys R., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1975, 38, 105; 112.
 Kelly R., *Brain*, 1951, 74, 23.
 Kenstenbaum A., *Clinical Methods of Neuro-ophthalmologic Examination*, 1947, Heinemann, London.
 Kistler J. P., Hochberg M. D. et al., *Neurology*, 1975, 25.
 Kolodny A., *Brain*, 1928, 51, 385.
 Krayenbühl H.A., Yasargil M. G., *L'angiografia cerebrale*, 1967, Piccin, Padova.
 Kretschmer H., in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, XVII, 1974, North-Holland, Amsterdam, p. 490.
 Lassman L. P., in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, XVII, 1974, North-Holland, Amsterdam, p. 693.
 Laurence K. M., in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, XVII, 1974, North-Holland, Amsterdam, p. 555.
 Lerner A. B., Case J. D. et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, 80, 2587.
 Mabon R. F., Svien H. F. et al., *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1950, 64, 74.
 Mannironi G., *Riv. Sper. Freniat.*, 1954, 78, 735.
 Martins A. N. in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, XVII, 1974, North-Holland, Amsterdam, p. 375.
 Parkinson D., Craig W., Kernohan J. W., *J. Neurosurg.*, 1950, 7, 555.
 Pecker J., Guy G., Scarabin J., in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, XVII, 1974, North-Holland, Amsterdam, p. 440.
 Penfield W., Perot P., *Brain*, 1963, 86, 595.
 Pollice L., Colonna M., Losacco T., *Recenti Progr. Med.*, 1972, 53, 615.
 Poppen J., *J. Neurosurg.*, 1966, 25, 706.
 Poppen J., Marino R., *J. Neurosurg.*, 1968, 28, 356.
 Rovit R. L., Fein M., *J. Neurosurg.*, 1973, 37, 280.
 Seyffarth H., Denny-Brown D., *Brain*, 1948, 71, 109.
 Shuangshoti S., Netzky M., *Neurology*, 1966, 16, 887.
 Smith R. A., Estridge M. N., in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, XVII, 1974, North-Holland, Amsterdam, p. 148.
 Smyth G. E., Stern K., *Brain*, 1938, 61, 339.
 Strobos R. J., in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, XVII, 1974, North-Holland, Amsterdam, p. 281.
 Suchenwirth R. M. A., in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, XVII, 1974, North-Holland, Amsterdam, p. 296.
 Wilson A. K., *Neurology*, II, 1938, Arnold, London.
 Zülch K. J., *Brain Tumors. Their Biology and Pathology*, 1965, Heinemann, London.
 Zülch K. J., in Fields W. S., Sharkey, *The Biology and Treatment of Intracranial Tumors*, 1962, Thomas, Springfield.
 Zülch K. J., Mennel H. D., in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, XVI, 1974, North-Holland, Amsterdam, p. 32.
 Zülch K. J., Mennel H. D., Zimmermann V., in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, XVI, 1974, North-Holland, Amsterdam, p. 89.

ALBERTO EDERLI

TERAPIA MEDICA E RADIOLOGICA

SOMMARIO

Terapia medica (col. 2032). - Terapia radiologica (col. 2034).

Terapia medica

Mentre dagli anni '60 in avanti si sono registrati importanti progressi nel campo della chemioterapia di vari tipi di tumori maligni, per quanto riguarda i tumori cerebrali i risultati del trattamento chemioterapico sono ancora limitati. Lo scarso sviluppo delle applicazioni della chemioterapia nei tumori del S.N.C. dipende da una serie di fattori quali: 1) la difficoltà che molti agenti antiblastici hanno ad attraversare la barriera ematoencefalica e, soprattutto, a raggiungere in concentrazione attiva la parte più profonda della neoplasia; 2) la mancanza di modelli sperimentali appropriati per uno screening efficace dei composti da selezionare per la sperimentazione nei tumori cerebrali dell'uomo; 3) la difficoltà di valutare, in termini quantitativi, la risposta clinica ai vari agenti.

Molte neoplasie del S.N.C. hanno un accrescimento di tipo infiltrativo, il quale è facilitato dalla scarsa resistenza offerta dal tessuto cerebrale alla migrazione cellulare. L'infiltrazione neoplastica, inoltre, precede i fenomeni di neovascolarizzazione e, pertanto, le cellule tumorali situate più profondamente sono scarsamente

accessibili ai farmaci idrosolubili. I composti liposolubili si sono dimostrati in effetti gli agenti più attivi sulle neoplasie cerebrali. Le indagini condotte da Hausch e coll. (1972) hanno dimostrato l'esistenza di una correlazione di tipo parabolico tra l'attività antineoplastica di certi composti e il loro grado di lipofilia espresso come $\log p$ (coefficiente di ripartizione della sostanza in octanolo/acqua).

Un primo gruppo di composti di particolare interesse per il trattamento dei tumori cerebrali è rappresentato dalla classe delle *N*-alchil-*N*-nitrosouree.

Recenti indagini condotte da Levin e Kabra, nel sarcoma del ratto 9L trapiantato per via intracerebrale, hanno dimostrato che il BCNU è il derivato più attivo. Per quanto riguarda le applicazioni cliniche i dati più indicativi sono stati ottenuti nella sperimentazione condotta con il BCNU e il CCNU. Il BCNU si impiega in genere alle dosi di 80-100 mg/m² al giorno per via endovenosa per 3 giorni. Il CCNU si somministra *per os* in dose unica alla dose di 130 mg/m². Il metil-CCNU si somministra in dose unica *per os* o per via endovenosa (120-220 mg/m²). Gli intervalli tra le somministrazioni di derivati nitrosoureici sono di 6-8 settimane data la mielotossicità ritardata di questi composti.

Un altro gruppo di sostanze che possiedono una certa attività sui tumori del S.N.C. è rappresentato dai derivati dell'aminoimidazolcarbrossamide (AIC) e in particolare dalla 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)imidazol-4-carbossamide (DTIC) che è liposolubile e dalla 5-[3,3-bis(2-cloroetil)-1-triazeno]imidazol-4-carbossamide (BIC). Ambedue i derivati sono mielotossici con un massimo di inibizione mielopoietica raggiunto più o meno verso la 4^a settimana. Indagini sperimentali condotte sul glioma 26 del topo con 7 derivati dell'AIC, con $\log p$ tra 0,24 e 3,25, hanno dimostrato una buona correlazione tra $\log p$ e attività antitumorale; i derivati più lipofili si sono dimostrati superiori al DTIC e al BIC. Nel complesso il gruppo dei derivati dell'AIC sembra sia meno attivo delle nitrosouree.

Altri farmaci dotati di attività sui tumori del S.N.C. sono la procarbazine, il methotrexate, l'epipodofillotossina (VM-26), la vincristina.

La procarbazine (PCB) è un derivato della metilidrazina il cui meccanismo d'azione non è completamente chiarito anche se è stata postulata un'attività di tipo alchilante. È un debole inibitore delle monoaminossidasi e *in vivo* viene rapidamente ossidata ad azocomposto che è liposolubile e attraversa la barriera ematoencefalica. La PCB si è dimostrata molto attiva sui modelli sperimentali (Dudeck e coll., 1974) e osservazioni recenti sembrano indicare l'utilità del suo impiego nel trattamento dei tumori del S.N.C. (Vasanta Kumar e coll., 1974).

Il methotrexate (MTX) è un antifolico estensivamente impiegato nel trattamento di vari tipi di neoplasie. Per quanto riguarda le neoplasie cerebrali, il MTX, somministrato per via intratecale, è l'agente più comunemente impiegato nel trattamento delle neoplasie cerebrali del bambino. Il farmaco non attraversa la barriera ematoencefalica e per questo viene abitualmente inoculato per via intratecale o intraventricolare utilizzando il catetere di Ommaya. La somministrazione per via intraventricolare può essere pericolosa quando vi sia ostruzione dei ventricoli, perché può aversi una grave encefalopatia periventricolare. Nel trattamento dei tumori cerebrali dell'adulto i risultati ottenuti con il MTX, sia per via intratecale che intraventricolare, sono meno incoraggianti. Un posto di particolare importanza, sia nel bambino che nell'adulto, occupa il MTX nel trattamento delle meningosi leucemiche.

L'epipodofillotossina (VM-26) è un derivato della podofillotossina dotato di un elevato grado di liposolubilità e capace di attraversare la barriera ematoencefalica.

L'utilità del composto nel trattamento dei tumori cerebrali è stata recentemente dimostrata da Sklansky e coll. (1974).

La vincristina (VCR) è un alcaloide estratto dal *Catharanthus roseus* e appartiene al gruppo degli agenti statmocinetici. La VCR è stata impiegata, sia per via endovenosa che endarteriosa, nel trattamento dei tumori cerebrali, con risultati non sempre ben definibili e in ogni caso modesti. Una limitata attività dell'alcaloide viene ammessa soprattutto nei casi di medulloblastoma.

Come per altri tipi di tumori è verosimile che anche per le neoplasie cerebrali i migliori risultati si potranno avere con l'impiego della polichemioterapia. Alcuni modelli di polichemioterapia sono stati già sperimentati quali, ad es., l'associazione BCNU + vincristina; procarbazine + vincristina + CCNU (PVC); ciclofosfamide + CCNU + vincristina (CCV); metil-CCNU + DTIC; finora tuttavia non è emersa alcuna sicura superiorità rispetto ai risultati ottenuti con le singole nitrosouree o con la procarbazine, o addirittura l'associazione si è dimostrata meno attiva della sola nitrosourea come ad es. nell'associazione BCNU + vincristina. Altri modelli di chemioterapia combinata sono allo studio ed è possibile che alcuni di essi si dimostrino più utili di quelli finora sperimentati per il trattamento dei tumori cerebrali.

Al momento attuale la chemioterapia presenta notevoli limitazioni nella programmazione terapeutica delle neoplasie del S.N.C. pur essendo già ben delineato un suo ruolo nella strategia dei trattamenti citoreducenti di queste neoplasie in associazione alla chirurgia e alla radioterapia.

Bibliografia

- Gutin P. H., Wilson Ch. B. et al., *Cancer*, 1975, **35**, 1938.
 Levin A. V., *Basi farmacologiche della chemioterapia dei tumori cerebrali*, in *Aggiornamenti in oncologia clinica*, II, 1976, Pensiero Scientifico, Roma, p. 90.
 Levin A. V. et al., *Cancer Chemother. Rep.*, 1975, **59**, 327.
 Levin A. V., Kabra P., *Cancer Chemother. Rep.*, 1974, **58**, 787.
 Levin A. V., Wilson Ch. B., *Chemioterapia: farmaci di uso corrente*, in *Aggiornamenti in oncologia clinica*, II, 1976, Pensiero Scientifico, Roma, p. 99.
 Shapiro W. R., *Cancer*, 1975, **35** (suppl. 3), 965.
 Taylor S. G., Nelson L. et al., *Cancer*, 1975, **36**, 1269.
 Vasanta Kumar A. R., Renaudin J. et al., *J. Neurosurg.*, 1974, **40**, 365.
 Walker M. D., *Chemotherapy of Malignant Brain Tumors*, in Holland J. F., Frei E., III, *Cancer Medicine*, 1973, Lea & Febiger, p. 1399.

GIUSEPPE CARDINALI

Terapia radiologica

I t. e., pur non costituendo un campo elettivo di applicazione della radioterapia, possono ricevere sostanziali e duraturi benefici da questo tipo di trattamento. Le esperienze accumulate negli ultimi due decenni hanno infatti dimostrato che una radioterapia correttamente impostata e razionalmente condotta può non solo raggiungere buoni effetti palliativi, con remissione prolungata dei disturbi associati alla neoplasia (con particolare riguardo per quelli legati alla sindrome da ipertensione endocranica), ma permette di ottenere delle apprezzabili percentuali di sopravvivenza a 5 e anche a 10 anni. Nella grande statistica di Bouchard (788 casi di t. e. sottoposti a radioterapia) si può rilevare una sopravvivenza a 5 anni di ca. 1/3 dei casi, sia nel gruppo dei pazienti trattati postoperatoriamente che in quelli trattati con sola terapia radiante.

Nei tumori primitivi dell'endocranio la radioterapia trova indicazioni non solo nei casi ritenuti, per sede o per estensione, inadatti all'intervento chirurgico, ma anche in quelli operati con asportazione parziale del tumore (evenienza questa molto frequente nel gruppo dei gliomi, nei quali una vera rimozione *in toto* è raramente possibile) e, infine, nelle recidive postoperatorie.

Controindicazioni assolute al trattamento radiante sono generalmente considerate un'inadeguata diagnosi o localizzazione del tumore o la presenza di un'encefalite degenerativa diffusa. Un pregresso ciclo radioterapico sconsiglia quasi sempre di effettuare un nuovo trattamento per il rischio dell'insorgenza di danni molto gravi (necrosi cerebrale, v. sotto). I più negano anche la fondatezza scientifica di un trattamento radiante esteso a tutti indistintamente gli operati per neoplasia endocranica, ivi inclusi quelli nei quali il neurochirurgo si senta sicuro di aver asportato completamente la neoplasia (caso frequente nei meningiomi dell'adulto).

Una controindicazione relativa e transitoria è rappresentata dalla presenza di una grave ipertensione endocranica con probabile edema cerebrale. Una craniotomia decompressiva dovrà allora precedere l'inizio del ciclo radioterapico.

L'introduzione delle radiazioni di alta energia (raggi gamma del radiocobalto e del radiocesio, raggi X ed elettroni veloci prodotti da betatroni o altre macchine acceleratrici di particelle negative) ha portato notevoli vantaggi nel trattamento dei tumori dell'endocranio, sia per il maggiore potere di penetrazione di queste radiazioni nei confronti della roentgenterapia tradizionale, sia per il loro ridotto assorbimento a livello della cute (cosiddetto effetto *build-up*) e delle strutture ossee, sia superficiali che profonde. Quest'ultimo fenomeno è dovuto essenzialmente alla quasi totale scomparsa dell'effetto fotoelettrico, che predomina invece nel tessuto osseo quando si utilizzano le classiche radiazioni X prodotte con tensioni di 200 a 300 chilovolt.

La radioterapia con alte energie ha così permesso di ottenere una marcata riduzione di incidenza di tipiche complicazioni postoperatorie, quali la necrosi ossea asettica delle ossa craniche, le reazioni necrotico-essudative del cuoio capelluto e la depilazione permanente.

Neppure questa nuova metodica tuttavia ha annullato il rischio della comparsa e dell'aggravamento di un edema cerebrale durante le prime sedute radioterapiche. I terapeuti concordano a tal proposito sull'opportunità che ogni ciclo radiante debba essere iniziato con 3 o 4 sedute a dosaggio ridotto (50-100 rad al tumore) e che successivamente il frazionamento della dose sia tale da raggiungere i 5000-6000 rad totali in un lasso di tempo di almeno 50 o 60 giorni.

Fra i danni tardivi che possono seguire a un trattamento radioterapico, talora a distanza di anni, il più temibile è la radionecrosi cerebrale. L'insorgenza della necrosi è denunciata da un improvviso o graduale deterioramento delle condizioni cliniche del paziente, non accompagnato da segni di ipertensione endocranica ma da turbe neurologiche di vario genere, in rapporto al territorio cerebrale colpito. La diagnosi differenziale è da porre con le recidive neoplastiche, le trombosi, le emorragie e gli ascessi cerebrali. Quasi tutti gli AA. sottolineano la stretta relazione esistente fra la radionecrosi cerebrale e l'incongrua intensità della precedente irradiazione, nel senso di dosi totali troppo elevate ovvero somministrate in periodi di tempo troppo brevi; le ripetizioni dei cicli radioterapici costituiscono spesso il fattore scatenante decisivo.

Una guida pratica molto efficace a disposizione del radioterapista è costituita dalle curve di frazionamento della dose ricavate da Lindgren sulla base dei classici diagrammi di Strandqvist. Da dette curve si deduce, ad es., che una dose totale di 5000 rad richiede un ciclo di sedute distribuite in un arco di tempo di almeno 40-50 giorni, se si vuole ridurre praticamente a zero la probabilità di complicanze postirradiatorie.

I risultati più o meno favorevoli del trattamento radioterapico sono, naturalmente, legati anche alla natura istologica del t. e. La scala della radiosensibilità vede al primo posto i medulloblastomi (un tipo di tumore dell'età infantile), subito seguiti dagli ependimomi e dagli ependimoblastomi. I tumori più radioresistenti e meno radiocurabili sono senza dubbio i glioblastomi multiformi: secondo la statistica di Bouchard solo il 7% dei portatori di questo frequentissimo tipo di neoplasia cerebrale ha la possibilità di sopravvivere per almeno 5 anni.

Per quanto riguarda i t. e. metastatici il ruolo della radioterapia è solo palliativo, nel senso che provoca, in molti casi, un miglioramento delle condizioni fisiche e psichiche dei pazienti affetti da metastasi cerebrali. Nelle metastasi isolate taluni propugnano la craniotomia con asportazione chirurgica della massa metastatica: una simile terapia chirurgica è peraltro attuabile solo in una piccola minoranza di casi, mentre un tentativo di radioterapia, sia pure a dosaggio moderato, non è solitamente controindicato.

Una particolare menzione meritano i tumori dell'ipofisi, costituenti poco meno del 10% di tutti i t. e. L'uso delle radiazioni di alta energia, con fasci ben collimati e dosi totali di 4000-5000 rad, permette di ottenere sopravvivenze a 5 anni del 60-80% dei pazienti, sia nei casi di adenoma ipofisario cromofobo che in quelli di adenoma eosinofilo e basofilo. Data la relativa lentezza di sviluppo di queste neoplasie, meglio dei dati di sopravvivenza sono i sintomi di arresto di sviluppo del tumore, con miglioramento dei difetti del campo visivo negli adenomi cromofobi e riduzione del tasso di ormone somatotropo negli adenomi eosinofili, che documentano l'efficacia del trattamento radioterapico.

Oltre all'applicazione di radiazioni dall'esterno, sono stati tentati nei tumori ipofisari metodi di irradiazione diretta del contenuto sellare mediante impianto *in loco* di preparati radioattivi a vita media molto breve. I radioisotopi più comunemente utilizzati sono al momento ¹⁹⁸Au e ⁹⁰Y, sotto forma di piccoli «semi» che vengono infissi nel parenchima ipofisario sotto controllo scopico e grafico, mediante uno speciale applicatore introdotto attraverso il cavo nasale e il seno sfenoidale. Il principale inconveniente del metodo sta nella difficoltà di ottenere distribuzioni uniformi del materiale radioattivo, con rischio di creazione di zone «calde» (sovradosate) o «fredde» (sottodosate).

Bibliografia

- Acta XI Int. Cancer Congr.: Surgery, Radiotherapy and Chemotherapy of Cancer, Florence 1974, Excerpta Medica, American Elsevier, Amsterdam, New York.
- Fletcher G. H., *Textbook of Radiotherapy*, 1973, 2 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
- Hendrickson F. R., *Semin. Oncol.*, 1975, 2, 43.
- Kramer S., in *Seventh National Cancer Conference Proceedings*, 1973, Lippincott, Philadelphia, p. 823.
- Murphy W. T., *Radiation Therapy*, 1967, Saunders, Philadelphia.
- Raffa S., Rotman M., *Introduction to Radiotherapy*, 1974, Mosby, St. Louis.
- Sheline G. E., *Semin. Oncol.*, 1975, 2, 29.
- Verity G. L., *Radiol.*, 1968, 91, 1221.

GIORGIO SCARPA

TERAPIA CHIRURGICA

SOMMARIO

Nozioni generali sul trattamento chirurgico dei tumori endocranici (col. 2037): *Cura radicale*. - *Cura palliativa*. - *Trattamento di urgenza*. - *Interventi diagnostici e reinterventi*. - *Nozioni generali di tecnica chirurgica* (col. 2041). - *Principali vie di accesso per le diverse regioni dell'encefalo* (col. 2043). - *Tecnica di intervento per tumore sopratentoriale* (col. 2045). - *Tecnica di intervento per tumore della fossa cranica posteriore* (col. 2049). - *Indicazioni e tecnica delle operazioni di derivazione* (col. 2052). - *Indicazioni e tecnica delle lobectomie* (col. 2055): *Indicazioni*. - *Lobectomia frontale*. - *Lobectomia occipitale*. - *Lobectomia temporale*. - *Decorso e cure postoperatorie* (col. 2057). - *Complicazioni postoperatorie* (col. 2058). - *Indicazioni, vie di accesso e particolarità di tecnica in rapporto ai diversi tipi e sedi dei tumori. Risultati immediati e a distanza* (col. 2059): *Gliomi*. - *Meningiomi*. - *Adenomi dell'ipofisi*. - *Neurofibromi dell'acustico*. - *Tumori endoventricolari*. - *Pinealomi*. - *Tumori del sistema vascolare*. - *Sarcomi*. - *Tumori e cisti congenite*. - *Tumori metastatici*. - *Tuberculomi*. - *Gomme*. - *Parassiti*. - *Considerazioni conclusive sul trattamento chirurgico dei tumori endocranici* (col. 2079).

Nozioni generali sul trattamento chirurgico dei tumori endocranici

Come premessa è necessario sottolineare il fatto che i t. e. sono più frequenti di quanto comunemente si creda.

Secondo Berkson, il 9% di tutti i tumori controllati nella Clinica Mayo fino al 1951 era costituito da tumori del sistema nervoso centrale: 4/5 da t. e. e 1/5 da tumori spinali. Ciò che è interessante in questa statistica, come risulta dalla tabella seguente, è che la frequenza dei tumori del nevrasse risulta inferiore soltanto di poco più dell'1% a quella dei carcinomi dello stomaco, del colon, del retto e della mammella, cioè di tumori considerati fra i più frequenti (tab. I).

Russel Brain (1955) calcola che all'incirca l'1% di tutti i decessi è dovuto a t. e. che rappresentano, in media, il 17% di tutte le neoplasie maligne dell'uomo.

Per ulteriori dati sull'incidenza dei t. e., v. sopra *epidemiologia*, a col. 1937.

Il trattamento dei t. e. è, almeno fino ad oggi, prevalentemente, se non esclusivamente, chirurgico. Per quanto nel giudizio di operabilità si debba tener conto oltre che della malignità istologica anche della «malignità di sede», sta di fatto che, a parte alcuni tumori concordemente giudicati come inoperabili (gliomi del corpo calloso, del tronco cerebrale, del chiasma ottico), «esiste, come sosteneva Bailey, un solo trattamento razionale dei t. e. ed è l'asportazione chirurgica appena fatta la diagnosi». Occorre, per la verità, ricordare che oggi per alcuni dei tumori inoperabili e per molti di quelli che si sono potuti

TAB. I. FREQUENZA DEI TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE RISPETTO A QUELLI DEGLI ALTRI ORGANI

Sede del tumore	% di tutti i tumori
Carcinoma dello stomaco	10,2
» del colon	9,5
» del retto	10,4
» della mammella	9,9
Tumori del sistema nervoso centrale	9,0

asportare solo in modo incompleto e che si sono dimostrati radiosensibili, un valido contributo nel trattamento ha apportato la terapia radiante, con le moderne tecniche di roentgenterapia con supervoltaggio e di telecobaltoterapia. Risultati incoraggianti ha dato anche l'impiego di nuove metodiche, quale l'impianto con tecnica stereotassica di isotopi radioattivi nella massa o nelle immediate vicinanze del tumore (Talairach, 1954; Munding, 1969) come pure la chemioterapia con farmaci anti-blastici introdotti anche per perfusione carotidea (v. sopra, col. 2032, per la *terapia medica*; col. 2034, per la *terapia radioisotopica*).

Appare superfluo insistere sulla necessità di una diagnosi precoce e il più possibile precisa per quanto riguarda la sede, l'estensione e la natura del tumore. Questi dati permettono un giudizio esatto di operabilità ed eventualmente una adeguata esposizione del tumore attraverso una craniotomia praticata nel punto esatto e di sufficiente ampiezza. La diagnosi precoce dei t. e. è possibile oltre che con l'esame clinico, con i vari mezzi di diagnosi strumentale a nostra disposizione: esami oftalmologico ed audiovestibolare, esami radiologici diretti e con mezzi di contrasto (pneumoencefalografia, cisternografia, pneumoventricolografia, iodoventricolografia, angiografia cerebrale), elettroencefalografia, ecoencefalografia, gammaencefalografia, scintigrafia (diagnostica radioisotopica) e, recentemente, anche con la tomografia assiale computerizzata (v. sopra, col. 1987 e segg., *tomografia assiale computerizzata*).

Le possibilità di cura chirurgica dei t. e. variano a seconda del tipo e della sede del tumore. Possono essere considerate le modalità seguenti.

Cura radicale

L'asportazione completa, che rappresenta l'unico trattamento razionale nella chirurgia dei tumori in genere, è la sola che possa condurre il paziente a guarigione definitiva. Essa può essere attuata solo nei tumori non infiltranti, macroscopicamente circoscritti, situati in sedi accessibili e in aree nelle quali un deficit funzionale postoperatorio, anche transitorio, di centri vitali, non sia tale da compromettere la vita del malato.

Cura palliativa

Comprende l'asportazione parziale del tumore, le operazioni decompressive e le operazioni di derivazione.

1. *Asportazione parziale*. - Questo tipo di operazione, non considerato se non eccezionalmente nei programmi operatori di altre branche chirurgiche, è ancora purtroppo frequentemente impiegato nella chirurgia dei tumori gliali che costituiscono poco meno della metà di tutti i t. e. Questi tumori in grandissima maggioranza non sono delimitati dalla sostanza nervosa normale e, se talora sono circoscritti, non sono mai incapsulati, cosicché l'asportazione completa è molto spesso impossibile anche ricorrendo ad estese demolizioni e ciò per l'impossibilità di distinguere ad occhio nudo la sostanza sana dal tumore che la infiltra senza limiti netti. D'altra parte anche alcuni tumori benigni possono essere situati in sedi di difficile accesso (meningiomi del clivus, meningiomi della base cranica inglobanti la carotide interna e invadenti il seno cavernoso) cosicché anche in questi casi un'asportazione completa è spesso praticamente impossibile. Tanto i tumori benigni quanto i maligni possono essere situati in zone fisiologicamente importanti e la loro asportazione completa provocherebbe danni gravi ed irreparabili, come la lesione di strutture quali le pareti del III ventricolo e le arterie cerebrali anteriori nei craniofaringiomi, la

lesione dell'area motoria o di quella del linguaggio nei tumori di queste sedi, la lesione dei centri cardiorespiratori nei tumori del pavimento del IV ventricolo. In molti casi, perciò, l'opera del neurochirurgo si deve limitare ad asportazioni più o meno generose, ma sempre parziali. L'asportazione parziale di un tumore, che può sembrare un assurdo in chirurgia generale, offre spesso al paziente, in neurochirurgia, notevoli benefici, determinando un miglioramento delle condizioni generali, una regressione notevole e addirittura la scomparsa, sia pure temporanea, dei sintomi (soggettivi o obiettivi) e il prolungamento di una vita che può essere socialmente utile, prolungamento che talvolta può raggiungere alcuni anni. Gli effetti benefici di una asportazione parziale possono essere consolidati e prolungati dalla terapia radiante postoperatoria nei tumori radiosensibili. Osserva giustamente Penfield (1936) che una guarigione temporanea può costituire un successo, mentre una guarigione definitiva ottenuta a prezzo di gravi esiti permanenti può rappresentare un insuccesso.

2. *Operazioni decompressive.* - Le craniectomie decompressive rappresentano interventi palliativi diretti a diminuire l'ipertensione endocranica che costituisce uno dei fenomeni più gravi e frequenti nei t. e. Gli interventi decompressivi, introdotti da Horsley, hanno come principio quello di aumentare la capacità della cavità cranica mediante la resezione di un tratto più o meno ampio di osso, in genere in zone protette da formazioni muscolari (temporale, occipitale) e successiva ampia apertura della dura. Questi interventi hanno soprattutto lo scopo di diminuire la cefalea e la stasi papillare, di prevenire o curare altre complicazioni legate alla ipertensione e di consentire con maggiore sicurezza, nei tumori inoperabili e radiosensibili, la terapia radiante. Oggi questi interventi, grazie ai progressi della diagnostica e della tecnica neurochirurgica e all'impiego di farmaci atti a combattere l'ipertensione endocranica (urea, mannitolo, cortisonici), presentano indicazioni molto più limitate di un tempo.

3. *Operazioni di derivazione.* - In tumori profondi, non aggredibili direttamente e determinanti stato idrocefalico ipertensivo per blocco delle vie liquorali (alcuni tumori del III ventricolo e della regione epifisaria, alcuni craniofaringiomi, tumori infiltranti del talamo e ipotalamo) possono essere indicati interventi di derivazione liquorale che hanno appunto lo scopo, in casi di ostruzione delle vie di circolazione del liquor provocata da varie cause, oltre che da tumori, di creare nuove comunicazioni tra le vie stesse allo scopo di superare, con un corto circuito, l'ostacolo e ripristinare in tal modo il circolo liquorale avviando agli effetti dannosi del blocco.

Trattamento d'urgenza

Una terapia d'urgenza può essere imposta, nei t. e., da complicazioni gravi che possono divenire rapidamente mortali se non trattate e che provocano, nella grande maggioranza dei casi, un improvviso aumento della pressione endocranica. Un ulteriore aumento della pressione, già al di sopra della norma, può essere provocato da un blocco improvviso delle vie di circolazione del liquor per opera di un piccolo tumore, ad es. una cisti colloide del III ventricolo, o per il verificarsi di una emorragia nel tumore o di un edema acuto peritumorale.

In tutti questi casi è facile lo stabilirsi delle cosiddette « ernie interne »: penetrazione, con impegno, attraverso l'incisura del tentorio, della circonvoluzione dell'ippocampo e, in specie, del suo segmento più rostrale, l'*uncus*, l'incuneamento delle amigdale cerebellari nel forame occipitale o, più raramente, della parte superiore del verme

degli emisferi cerebellari verso l'alto, con conseguente pericolosa compressione sul tronco cerebrale.

Un improvviso aumento della pressione endocranica può verificarsi anche per un ostacolo al drenaggio venoso dell'encefalo che può essere provocato da varie cause, tra le quali la compressione del tumore stesso sui grossi seni venosi encefalici.

Come trattamento d'urgenza delle crisi ipertensive acute nei t. e. possono essere impiegati i seguenti mezzi:

a) soluzioni ipertoniche: oggi, alle iniezioni endovenose di soluzioni di glicoso al 50% o di solfato di magnesio al 15%, si è sostituito con vantaggio l'impiego, sempre per via endovenosa, di soluzioni di urea al 30% in zucchero invertito al 10%, alle dosi di g 1-1½ per kg di peso oppure, soprattutto, di soluzioni di mannitolo al 20% (500 ml). Tali soluzioni hanno un effetto più costante e più rapido e possono permettere di guadagnare tempo per ricerche diagnostiche in attesa di un eventuale intervento;

b) punture e drenaggio dei ventricoli laterali: le punture anche ripetute dei ventricoli laterali, attraverso trapanazioni occipitali o frontali o il loro drenaggio con un piccolo catetere di gomma (De Martel) o un tubicino di politene munito di valvola unidirezionale, possono riuscire utili negli accidenti ipertensivi acuti e permettere di guadagnare tempo in attesa dell'operazione di elezione;

c) intervento chirurgico d'urgenza. Quando è possibile porre una diagnosi di sede del tumore, il trattamento d'urgenza più efficace degli accidenti ipertensivi acuti è, di solito, rappresentato dall'intervento diretto sul tumore; l'asportazione di questo e del parenchima peritumorale edematoso rappresenta la migliore decompressione (decompressione interna di McKenzie).

Nei casi di ernia incisurale temporale da tumore sopratentoriale si può completare l'intervento di exeresi (totale o parziale) del tumore con la riduzione chirurgica dell'ernia sollevando il lobo temporale e liberando la circonvoluzione erniata, ciò che può essere facilitato dalla sezione del margine libero del tentorio del cervelletto.

Interventi diagnostici e reinterventi

Meritano ora un breve cenno gli *interventi diagnostici* e i *reinterventi*.

Tra gli *interventi diagnostici* vanno considerate le operazioni esplorative: attraverso fori di trapano frequentemente impiegate un tempo, sono divenute oggi molto più rare grazie ai notevoli progressi dei mezzi diagnostici, specie neuroradiologici, ed anche perché, in presenza di una ipertensione endocranica, possono essere pericolose. In casi particolari, nei quali il quadro clinico e i reperti neuroradiologici fanno sospettare la presenza di un tumore inoperabile senza darne la certezza, si può ricorrere alla cosiddetta « biopsia all'ago » attraverso un foro di trapano praticato nella zona del tumore: infiggendo un ago da ventricolo nel tumore se ne può asportare un piccolo frammento che verrà sottoposto all'esame istologico. La puntura permette anche di riconoscere i tumori cistici e gli ascessi. Alla biopsia all'ago si deve ricorrere in casi del tutto eccezionali, in quanto può comportare seri pericoli.

Possono essere considerate operazioni diagnostiche anche le trapanazioni occipitali o frontali per la puntura dei ventricoli che permette lo studio della dinamica liquorale ventricolare, la « stima ventricolare » e ulteriori indagini diagnostiche neuroradiologiche (pneumo- o iodoventricolografia).

Per quanto riguarda i *reinterventi* diremo che l'espressione « asportazione totale » di un t. e. ha talora un significato

approssimativo, specialmente quando si tratta di gliomi. Le recidive sono non raramente di grande interesse chirurgico. Un reintervento può essere coronato da un successo definitivo e, in casi particolari, come nei tumori benigni, si può reintervenire più volte prolungando la vita di molti anni. Sono ben noti i due casi di meningiomi parasagittali operati da Cushing rispettivamente ben 11 e 17 volte. Nei reinterventi, che sono di solito praticati attraverso la stessa via seguita nella prima operazione, ampliando eventualmente la craniotomia, le aderenze, l'estensione della recidiva, l'alterazione dei rapporti anatomici, possono costituire problemi più o meno ardui.

Nozioni generali di tecnica chirurgica

La testa del paziente deve essere completamente rasata poche ore prima dell'intervento e la cute lavata con acqua e sapone.

L'anestesia comunemente impiegata nella chirurgia dei t. e. è quella generale. Si ricorre alla analgesia locale soltanto per piccoli interventi diagnostici (trapanazione per ventricolografia) o per interventi di breve durata e nei rari casi nei quali sia assolutamente controindicata l'anestesia generale.

La medicazione preanestetica viene di solito eseguita con un antistaminico in associazione con atropina. L'induzione mediante somministrazione endovenosa di un barbiturico ad azione rapida (tiopentone) seguita da una dose appropriata di un curarosimile ad azione breve (succinilcolina), permette l'intubazione orotracheale con tubi armati. Il mantenimento dell'anestesia viene ottenuto con protossido d'azoto e ossigeno in associazione, in genere, con Fluothane®. Generalmente la ventilazione polmonare viene condotta con respiratori automatici a pressione positiva-negativa.

La posizione del paziente sul tavolo operatorio varia a seconda delle regioni sulle quali si interviene. La testa deve essere sollevata rispetto al resto del corpo. Negli interventi per tumori sopratentoriali sarà posto in posizione supina se si tratta di tumori delle regioni anteriori, frontali; nei tumori delle regioni laterali una modica rotazione della testa verso il lato opposto sarà completata dalla posizione di 3/4 o sul fianco dell'intero corpo, mantenuta mediante appositi sostegni o cuscini; in tal modo si eviteranno eccessive rotazioni del capo che provocano compressione delle vene giugulari con stasi venosa e aumento della pressione endocranica. Negli interventi occipitali o sulla fossa cranica posteriore la posizione sarà quella prona, con la testa flessa sul tronco ma non troppo, per evitare congestione venosa. Le spalle del paziente saranno sostenute da supporti a ferro di cavallo imbottiti, in modo da lasciare liberi da compressione il torace e l'addome. La posizione seduta indicata da De Martel (che ha ideato una speciale poltrona operatoria della quale oggi esistono vari tipi) è impiegata da molti chirurghi negli interventi sulla fossa cranica posteriore e offre il vantaggio della riduzione della pressione endocranica e dell'emorragia, specie venosa, sebbene esponga più facilmente alla sincope da shock primitivo o emorragico e al pericolo delle embolie gassose.

La cute del campo operatorio viene disinfettata con alcol iodato o altri antisettici. I punti di repere e il tracciato stesso della ferita vengono disegnati sulla cute con una matita dermatografica e mediante una incisione superficiale col bisturi; lungo la linea di incisione si tracciano poi 3 o 4 piccole incisioni trasversali che serviranno come repere per la sutura. Si procede quindi alla protezione del campo operatorio. Ad una certa altezza dal torace viene posto un tavolino mobile che serve a mantenere sollevati dalla faccia del paziente i teli sterili di protezione del campo operatorio. In tal modo il malato può essere sorvegliato dagli anestesisti; sul tavolo vengono deposti gli strumenti chirurgici.

Il campo operatorio viene protetto con un telo adagiato sul tavolino mobile e con teli fissati alla pelle con pinze fissatili o con punti di seta a ca. 1 cm all'esterno del tracciato della incisione. Si può anche aggiungere, al di sopra dei teli sterili, un quadrato di gomma o di tela cerata aperto al centro in corrispondenza del campo operatorio per impedire ai teli di bagnarsi durante l'intervento.

Se si presume l'esistenza di una notevole ipertensione endo-

cranica si potrà ricorrere, fin dall'inizio dell'intervento, alla somministrazione per via endovenosa di soluzioni di mannitolo, oppure anche alla somministrazione di cortisonici.

Gli interventi di asportazione di un t. e. vengono oggi, come regola, eseguiti in un solo tempo. Gli interventi in due o più tempi, impiegati frequentemente dai primi neurochirurghi (Horsley: cranioresezione osteoplastica o più spesso craniectomia in un primo tempo; asportazione del tumore dopo una settimana), non rappresentano più interventi di scelta, ma possono essere imposti in casi eccezionali da difficoltà di ordine tecnico: notevole estensione o eccessiva vascolarizzazione del tumore, o da aggravamento non dominabile delle condizioni del paziente durante l'operazione.

Il perfezionamento della tecnica ha anche notevolmente abbreviato la durata degli interventi per t. e. che oggi non supera, salvo casi eccezionali, le 3-4 ore. È particolarmente nel primo e nell'ultimo tempo dell'operazione (confezione del lembo e chiusura) che si può e si deve guadagnare tempo, mentre nel tempo « cerebrale » propriamente detto bisogna procedere con la massima cautela. Le manovre di manipolazione del tessuto nervoso vanno eseguite con particolare delicatezza evitando qualsiasi lesione del tessuto stesso e dei vasi più importanti, proteggendo sempre la sostanza encefalica con tamponi di cotone umido.

Particolare importanza ha l'emostasi. Tutti i tessuti attraversati tendono a sanguinare, specie in presenza di una ipertensione endocranica che provoca sempre stasi venosa e spesso anche aumento della pressione arteriosa. Molti tumori sono inoltre, di per sé stessi, molto vascolarizzati per cui la perdita di sangue che il paziente può subire durante un intervento risulta spesso assai rilevante. Brennan ha misurato la quantità di sangue perduta in alcuni casi operati da Jefferson ed ha ottenuto valori che vanno da un minimo di 645 g per un adenoma dell'ipofisi ad un massimo di 1500 g per un meningioma parietale. Alla perdita di sangue, che riesce oltretutto pericolosa se si verifica in breve tempo, si deve aggiungere la perdita insensibile di liquidi attraverso la pelle e i polmoni che può raggiungere, nei lunghi interventi, anche i 2000 ml (White). Prima dell'avvento della moderna tecnica neurochirurgica, una notevole percentuale delle morti durante gli interventi per t. e., o nell'immediato decorso postoperatorio, era dovuta allo shock emorragico e agli ematomi postoperatori. Il controllo dell'emorragia è oggi affidato ai mezzi moderni emostatici (*clips* di Cushing, elettrocoagulazione uni- o, preferibilmente, bipolare, cera da osso di Horsley, muscolo, spugna di fibrina, spugna di gelatina, ossicellulosa), al lavaggio del campo operatorio con soluzione fisiologica tiepida e all'uso continuo dell'aspiratore per prosciugare il campo operatorio. Si previene e si domina lo shock emorragico con la somministrazione continua, durante l'intervento, di liquidi per via endovenosa e soprattutto con generose trasfusioni di sangue.

Notevoli progressi sono stati conseguiti nell'impiego di mezzi per ridurre l'emorragia intraoperatoria. Esistono da tempo farmaci con i quali è possibile ottenere un'ipotensione arteriosa controllata. Sono questi i ganglioplegici, introdotti in chirurgia da Enderby, la cui azione ipotensiva è dovuta all'abolizione dei riflessi vasocostrittori alle variazioni posturali; la posizione è pertanto un elemento importante nella pratica dell'ipotensione controllata (ischemia posturale). Durante l'ipotensione controllata con ganglioplegici, nella zona operatoria (la testa, nel caso in esame) sopralievata rispetto al resto del corpo con una inclinazione di 20-30°, contemporaneamente alla diminuzione della pressione arteriosa si ha una diminuzione della pressione venosa fino al suo annullamento, una diminuzione del flusso ematico ed un rallentamento notevole della velocità di circolo. Si ottiene, in tal modo, una cospicua diminuzione della sanguinazione. L'ipotensione indotta con i ganglioplegici può, nei pazienti normotesi, essere spinta fino a 50 mmHg di pressione sistolica e, se correttamente eseguita e per breve durata di tempo, è praticamente innocua.

I primi ganglioplegici entrati nella pratica clinica sono stati i composti del metonio (penta- ed esametonio) e il Pendiomid®. Oggi l'Arfonad® (derivato del tiofanio) rappresenta il farmaco più usato, per la rapidità e potenza d'azione, la breve durata e la rapida reversibilità. Esso è impiegato, di solito, per infu-

sione goccia a goccia, alla concentrazione di 1:1000 in soluzione fisiologica; la pressione scende gradualmente in 2-3 min e si mantiene a bassi valori regolando opportunamente la velocità d'infusione, e ritorna al livello di partenza alcuni minuti dopo la cessazione della somministrazione del farmaco. Prima della fine dell'intervento la pressione viene fatta risalire ad un livello di 90-100 mmHg, che permette un'emostasi più sicura.

Le indicazioni all'impiego dell'ipotensione controllata sono rappresentate soprattutto da tumori particolarmente vascolarizzati (meningiomi, angiomi). Le controindicazioni sono costituite da malattie gravi del sistema cardiovascolare (specialmente le coronaropatie) e dell'emuntorio renale.

Le complicazioni del metodo sono in massima parte dovute all'ipossia tessutale o a trombosi, prevalentemente venose, per diminuzione della velocità di circolo. Altra complicazione possibile è l'emorragia tardiva per distacco del trombo quando la pressione arteriosa risale ulteriormente. Inoltre i decubiti prolungati possono provocare necrosi anche gravi nelle zone di maggiore pressione: particolarmente temibili le compressioni sui bulbi oculari e gli effetti ischemizzanti esercitati dalla divaricazione intraoperatoria dei tessuti cerebrali.

È indispensabile che durante l'intervento il paziente si trovi sotto sorveglianza continua e intelligente da parte di personale specializzato. Fin dall'inizio dell'operazione debbono essere controllati e registrati ogni 10-15 min e anche con maggior frequenza, durante alcuni tempi, i valori del polso, del respiro e della pressione arteriosa. Un ago-cannula, mantenuto in permanenza in una vena fin dall'inizio dell'intervento, permetterà la somministrazione continua di liquidi (soluzione fisiologica, plasma e sangue).

È superfluo sottolineare l'importanza dell'asepsi che, in neurochirurgia, deve essere quanto mai rigorosa. La contaminazione dei ventricoli e degli spazi sottoaracnoidei espone ai pericoli di una meningite; quella del tessuto cerebrale ad una encefalite; anche un'infezione superficiale, intorno ad un punto di sutura della galea, può ritardare la chiusura della ferita. Non vi è dubbio che l'impiego profilattico e curativo degli antibiotici, sia per uso locale (che deve essere prudente data l'azione convulsivante di questi farmaci in forte concentrazione) che generale, ha notevolmente ridotto la frequenza delle infezioni ed ha contribuito efficacemente alla loro cura.

Principali vie di accesso per le diverse regioni dell'encefalo

Principio fondamentale nella esposizione delle varie zone encefaliche è che, quando queste posseggono una protezione adeguata da parte dei muscoli (come nelle regioni temporali e sottoccipitale), si può praticare una craniectomia, cioè una resezione definitiva dell'osso, mentre, in tutti gli altri casi, si deve ricorrere ad una craniotomia, cioè alla confezione di un lembo osseo che alla fine dell'intervento deve essere rimesso in posto.

Nell'esposizione delle varie regioni del cervello il tracciato del lembo cutaneo può variare ma, qualunque ne sia la sede e l'ampiezza, ha di solito una forma a ferro di cavallo con la curva aperta in basso, verso la base del cranio e verso la regione temporale. Il lembo osseo ripete, di solito, la forma e l'ampiezza del lembo cutaneo e viene fratturato in corrispondenza della squama del temporale, dove l'osso è più sottile, in modo che il lembo rimanga connesso al muscolo temporale. In questo modo viene rispettata al massimo la vascolarizzazione del lembo cutaneo e di quello osseo.

Il lembo durale ha, di solito, il peduncolo verso la linea mediana, verso il seno longitudinale superiore, sia perché, in tal modo, nei lembi che arrivano alla linea mediana vengono più facilmente evitate le lesioni del seno stesso e delle sue vene affluenti, sia perché, in caso di notevole ipertensione e di impossibilità di sutura completa della dura, questa può essere lasciata aperta in basso, al disotto del muscolo temporale, là dove può essere resecato l'osso.

I lembi cutanei e ossei, per l'accesso alle varie regioni dell'encefalo, possono variare come sede, forma ed ampiezza e sono stabiliti caso per caso, ma i principali di essi possono essere considerati come ben definiti, pur potendo talora sconvolgersi nelle regioni vicine (fig. 42).

Come lembi principali per l'accesso unilaterale alle varie regioni del cervello si possono ricordare i seguenti.

Lembo frontale (più precisamente frontotemporale): per l'accesso al lobo frontale, ipofisi e regione ottico-chiasmatica, parte anteriore del III ventricolo, corno frontale del ventricolo laterale, pavimento della fossa cranica anteriore.

Lembo temporale: per l'accesso al lobo temporale, corno temporale del ventricolo laterale, pavimento della fossa cranica media.

Lembo parieto-temporale (talora fronto-parieto-temporale): per l'accesso al lobo parietale e al lobo temporale.

Lembo parieto-occipitale (prevalentemente occipitale o prevalentemente parietale e con base sempre temporale): per l'accesso al lobo parietale, al lobo occipitale, al corpo e al corno occipitale del ventricolo laterale, alla parte posteriore del III ventricolo, al corpo calloso, alla regione epifisaria.

Talora i lembi ricordati possono sconfinare oltre la linea mediana, come nei meningiomi parasagittali, oppure essere francamente bilaterali come i seguenti.

Lembo frontale bilaterale o coronale: per l'accesso alle fosse craniche anteriori e alla parte anteriore della falce.

Lembo occipitale bilaterale: per l'accesso alla parte posteriore della falce, alla parte posteriore del III ventricolo e alla regione epifisaria.

Per l'accesso contemporaneo alle regioni sopra- e sottotensoriali, che è raramente richiesto, viene impiegato il lembo di Bailey: lembo occipito-sottoccipitale unilaterale, che dà accesso alla tenda del cervelletto e alla faccia superiore del cervelletto ed è utile in caso di tumori molto voluminosi dell'angolo pontocerebellare.

Per l'accesso alla fossa cranica posteriore si debbono ricordare i lembi seguenti.

Lembo sottoccipitale bilaterale: per l'accesso agli emisferi cerebellari, al verme, al IV ventricolo, agli angoli pontocerebellari.

Lembo sottoccipitale unilaterale: per l'accesso ad un emisfero cerebellare, all'angolo pontocerebellare, ai nervi cranici dal V all'XI.

Craniectomia sottoccipitale bilaterale attraverso incisione longitudinale mediana delle parti molli (e resezione ossea definitiva della squama dell'occipitale, eventualmente con resezione dell'arco posteriore dell'atlante) nei tumori mediani e paramediani del cervelletto.

Lembi più ampi, che scoprono praticamente tutto un emisfero cerebrale, sono di solito impiegati solo nei rari interventi di emisferectomia.

I lembi descritti servono, naturalmente, per l'accesso alle regioni superficiali dell'encefalo e permettono di aggredire i tumori superficiali. L'accesso ai tumori profondi degli emisferi cerebrali e cerebellari, a quelli endoventricolari, a quelli della base cranica o in sedi particolari (angoli pontocerebellari, etc.) richiede ulteriori manovre, quali l'incisione o la resezione di un tratto di corteccia cerebrale e del tessuto sottostante, l'apertura dei ventricoli, oppure il sollevamento dei lobi cerebrali o la loro amputazione (lobectomia parziale o totale) per poter raggiungere la base cranica.

L'incisione della corteccia cerebrale viene praticata, previa

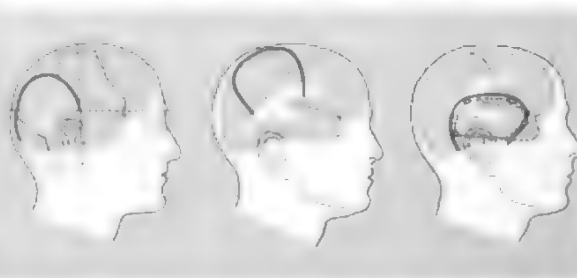


Fig. 42. Schema di alcuni lembi per l'aggressione dei t.e. In nero: la linea d'incisione cutanea. A sinistra: lembo occipitale. Al centro: lembo parietale. A destra: lembo temporale (in tratteggiato: la sezione del lembo osseo). (Da Quénu, modificata).

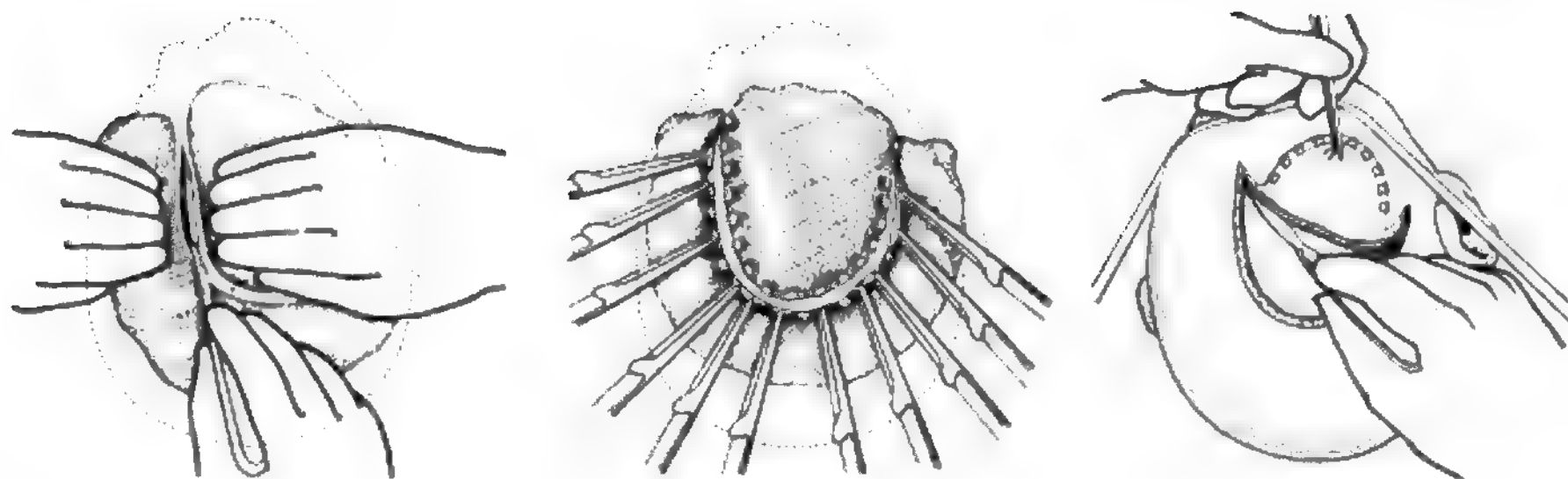


Fig. 43. Tecnica di un intervento per tumore sopratentoriale. *A sinistra*: incisione cutanea ed emostasi temporanea per compressione digitale. *Al centro*: emostasi con *agraphe* di Michel sul lembo e con pinze emostatiche sulla *galea*. *A destra*: sollevamento del lembo. (Da Quènu, modificata).

emostasi preventiva mediante elettrocoagulazione ■ applicazione di *clips* ■ allacciatura con punti di seta dei vasi corticali che saranno interessati dall'incisione; si prosegue l'incisione sottocorticale in profondità con spatole smusse con le quali ci si fa delicatamente strada, attraverso la sostanza bianca, verso il tumore.

La resezione di un disco ■ di un ovale di corteccia cerebrale con la sostanza bianca sottostante (*uncapping* di Cushing), quando è possibile senza danno di strutture importanti, offre il vantaggio, sulla semplice incisione, di permettere una vista migliore ■ di evitare l'edema dei margini cerebrali contusi che segue quasi sempre al divaricamento di una semplice incisione. È consigliabile quindi, una volta scoperto il tumore profondo, praticare, previa emostasi dei vasi corticali, la resezione circolare od ovale, ad imbuto, della sostanza cerebrale soprastante al tumore.

Anche l'accesso alle varie porzioni dei ventricoli si compie mediante incisione, o meglio resezione parziale, del tessuto cerebrale soprastante.

Più sotto sarà descritta la tecnica delle lobectomie che possono essere utilmente impiegate per l'accesso alle regioni della base cranica ■ per l'asportazione di un tumore infiltrante un lobo.

Tecnica di intervento per tumore sopratentoriale

L'incisione cutanea, comprendente anche la *galea*, viene eseguita mentre gli assistenti esercitano sui due margini dell'incisione una pressione digitale per ridurre al minimo l'emorragia. L'incisione si esegue a tratti di non oltre 6-8 cm praticando per ogni tratto l'emostasi con numerose pinze emostatiche, applicate sulla *galea* in ambedue i margini della ferita e ribattute in fuori in modo da arrestare l'emorragia degli strati superficiali del cuoio capelluto. Eseguito il primo tratto dell'incisione e fatta l'emostasi, si applica un tampone di garza umido tra i due labbri della ferita e si incide il tratto successivo e così via fino a completare l'incisione. Nei veri lembi osteoplastici, in cui il lembo osseo è ribattuto insieme con le parti molli ad esso aderenti, si deve adesso, dopo aver dissecato per breve tratto i margini della ferita, passare al tempo osseo. Comunque, però, il lembo cutaneo viene dissecato completamente dall'osso (*scalp*) fino alla base ■ il lembo osseo scolpito separatamente. Ribattuto il lembo cutaneo, coagulati tutti i punti sanguinanti della superficie interna di questo e del pericranio e completata l'emostasi dei margini cutanei, si dividono le pinze emostatiche del margine esterno dell'incisione in gruppi, fissandole insieme con anelli di gomma, mentre quelle del lembo dissecato vengono egualmente raggruppate mediante lunghette di garza i cui estremi vengono posti in trazione. Sui margini cutanei vengono fissate pezze di protezione per mezzo di *agraphe* di Michel che servono anche a completare l'emostasi.

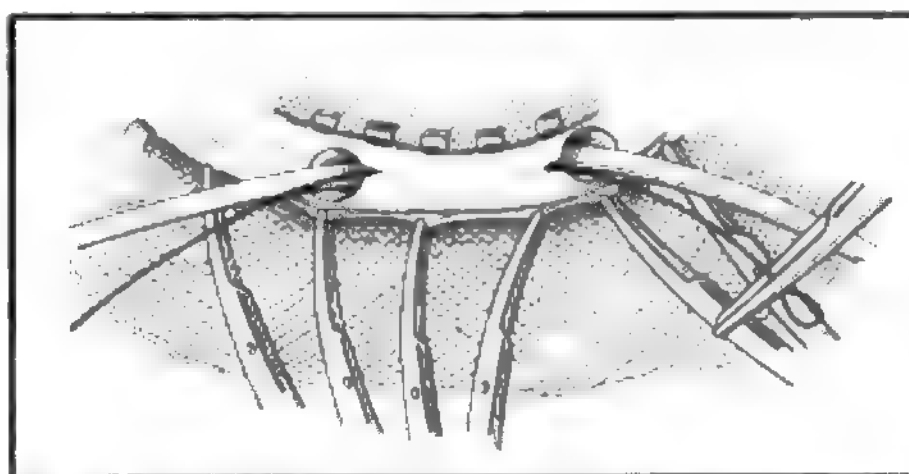


Fig. 44. Tecnica di un intervento per tumore sopratentoriale. Praticati i fori da trapano, il passasega protegge la dura consentendo alla sega di Gigli di sezionare la teca cranica. (Da Quènu, modificata).

Si disegna allora il lembo osseo, incidendo, col bisturi elettrico, lungo tutta la linea di incisione cutanea, il pericranio ■ si disseca questo per breve tratto, all'interno e all'esterno, con lo staccaperiostio. Il muscolo temporale viene inciso col bisturi elettrico fino al piano osseo e dissecato da questo per un certo tratto. Se l'incisione ha interessato l'arteria temporale superficiale, questa viene legata con lacci di seta: in neurochirurgia la seta sostituisce quasi sempre il catgut perché offre maggiori garanzie di sterilità.

Con il trapano a mano o elettrico vengono praticati alcuni fori, in genere 5 o 6, che circondano ■ delimitano il lembo osseo; i fori vengono temporaneamente chiusi con tamponi di garza. Successivamente si distacca la dura dall'osso tra un foro di trapano e quello vicino con lo staccadura curvo, in modo da permettere il passaggio, da un foro all'altro, della guida per la sega di Gigli, specie di nastro metallico con un uncino al quale viene attaccata la sega e che serve sia per il passaggio di questa, sia per proteggere la dura durante il taglio dell'osso. Se in alcuni punti si incontra qualche difficoltà nel distacco della dura dall'osso ■ nel passaggio della guida, che talora può perforare la dura e ledere la corteccia, è consigliabile praticare col trapano un foro intermedio oppure procedere alla sezione del tratto di osso aderente alla dura con la pinza ossivora. Le seghe di Gigli, modificate da Stille, molto robuste e taglienti, permettono di sezionare l'osso in pochi secondi; la sezione verrà fatta obliquamente in modo da impedire l'avvallamento del lembo quando verrà rimesso in posto. Se la linea di sezione dell'osso sanguina, vi si applica temporaneamente della cera.

Dopo che con la sega sono stati sezionati tutti i tratti

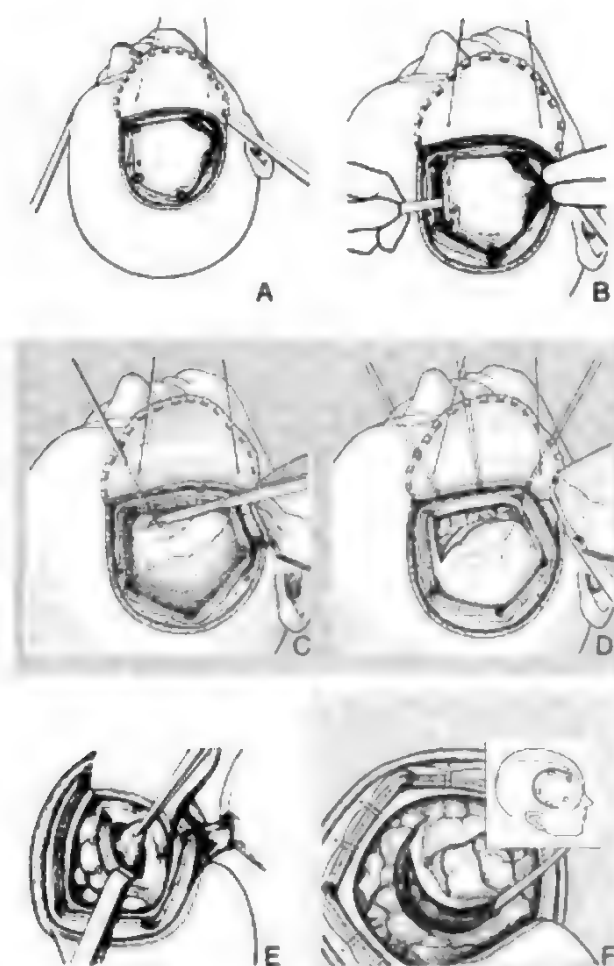


Fig. 45. Tecnica di un intervento per tumore sopratentoriale. A e B) Preparazione e sollevamento del lembo osseo. C) Si inizia l'incisione della dura che (D) viene proseguita scoprendo il cervello. E) Incisione cerebrale per l'aggressione di un tumore profondo. F) Resezione corticale e sottocorticale parziale per un tumore profondamente situato. (Da Quénu, modificata).

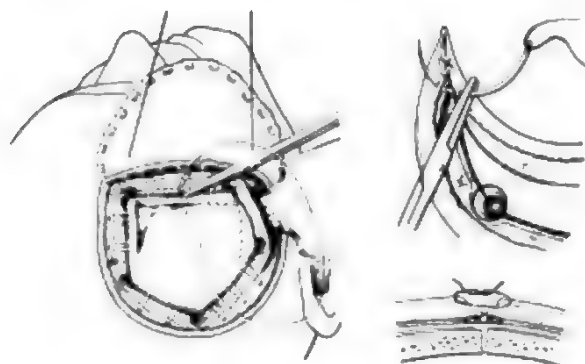


Fig. 46. Tecnica di un intervento per tumore sopratentoriale. A sinistra: sutura della dura e a destra: sutura della galea dopo aver riapposto il lembo osseo. (Da Quénu, modificata).

di osso intermedi tra i fori di trapano, tranne quello tra i due fori situati alla base del lembo, al disotto del muscolo temporale, si riduce d'ampiezza questo tratto con la pinza ossivora in modo da facilitare la frattura del lembo. Questo viene sollevato con speciali leve introdotte nella linea di sezione ossea e, fratturatane la base, ribattuto all'esterno. In questo momento si verifica, di solito, una emorragia dei vasi meningei che viene prontamente dominata mediante elettrocoagulazione o allacciatura del tronco della meninge e dei suoi rami principali oppure, se l'arteria è stata lesa nel suo decorso intraosseo, con cera o con una piccola punta di legno conficcata nel canale osseo. L'emorragia può provenire anche dalle lacune parasagittali quando il lembo raggiunge o supera la linea mediana: sui punti sanguinanti si applicano tamponi di cotone umido o, se ciò non è sufficiente, frammenti di muscolo o di spugna di fibrina. Il gemizio ematico proveniente dalla dura, al disotto dei margini della breccia ossea, può essere arrestato ponendo, tra dura e margine osseo, tamponi di cotone imbevuti di acqua ossigenata o strisce di spugna di fibrina, oppure con punti di seta, posti sulla dura a pochi mm dal margine osseo e messi in tensione. L'emorragia dai vasi diploici della superficie di sezione ossea viene facilmente arrestata con la cera.

Il lembo osseo, col suo peduncolo rappresentato dal muscolo temporale, viene avvolto con una compressa umida e mantenuto ribattuto all'esterno. Completata l'emostasi, si passa all'apertura della dura. Questa viene incisa trasversalmente nella parte più bassa della breccia ossea sollevandola prima con un piccolo uncino, in modo da evitare la lesione della corteccia sottostante. L'incisione viene poi allargata con le forbici da dura di Taylor, a punta smussa, oppure con piccole forbici comuni proteggendo sempre la corteccia, dapprima con una sonda scanalata, poi, ampliata l'apertura, con piccole spatole. La dura viene incisa su tutto il contorno della breccia ossea, a 5 mm dal margine osseo, lasciando verso la linea mediana un peduncolo ristretto per ridurre al minimo la sanguinazione del lembo durale. I vasi durali sezionati vengono di mano in mano chiusi con *clips* di Cushing o di McKenzie. Le grosse vene che sia verso la linea mediana che verso la base si portano dalla superficie cerebrale ai seni attraversando la dura, saranno sezionate previa applicazione di *clips* o elettrocoagulazione.

A questo punto ha inizio la ricerca del tumore la cui sede esatta e la cui natura saranno state, nella grande maggioranza dei casi, già dimostrate dai vari esami neuroradiologici.

Il tumore può affiorare alla superficie cerebrale: se aderente alla dura, ben delimitato, piuttosto duro, di colorito grigio-rossastro, con la superficie solcata da grossi vasi, si tratta quasi certamente di un meningioma. Anche i tumori metastatici, i sarcomi e i tubercolomi possono aderire alla dura ed essere ben delimitati, ma sono di solito meno voluminosi, hanno un colore variegato e una minore vascolarizzazione. I gliomi che affiorano sono anch'essi riconoscibili per i loro margini di solito non netti, il colore variegato, la consistenza più molle.

La presenza di tumori profondi non affioranti potrà essere rivelata dal particolare appiattimento dei solchi, dalla dilatazione di una o più circonvoluzioni, dal pallore o dalla particolare vascolarizzazione della corteccia, dallo spostamento dei grossi vasi venosi (vene silviane e grande vena rolandica). Con la palpazione si potrà apprezzare un particolare senso di diminuita, oppure aumentata, consistenza della massa cerebrale in una zona localizzata. Tali modificazioni di consistenza potranno essere meglio apprezzate e confermate dalla puntura esplorativa praticata con aghi da ventricolo, previa elettrocoagulazione della corteccia. Con la puntura esplorativa si potranno identificare assai spesso la sede e la profondità del tumore ed eventualmente stabilirne la natura parzialmente cistica; lo svuotamento di una cisti faciliterà le manovre di accesso e di asportazione del tumore.

Se le punture esplorative riescono negative o dubbie, in caso di fondato sospetto clinico e sulla base dei reperti ventricolo- e arteriografici, si potrà ricorrere all'incisione esplorativa della corteccia.

La chiusura della ferita rappresenta un tempo importante e deve essere praticata con estrema accuratezza dopo un'emostasi meticolosa.

La dura viene di solito suturata completamente con punti staccati di seta. Se il tumore non è stato completamente asportato o esiste una notevole ipertensione o è da temere l'edema postoperatorio, la dura viene lasciata aperta in basso, al disotto del muscolo temporale, dove di solito viene resecata la parte più bassa della squama del temporale insieme col tratto inferiore del lembo osseo, in modo da ottenere una buona decompressione. Se la sutura completa della dura riesce impossibile per la forte tensione del cervello sottostante, si può lasciare la dura aperta anche più largamente (purché si abbia cura di proteggere la zona motoria e quella del linguaggio per evitare gravi disturbi funzionali), oppure si può ricorrere ad una plastica della dura servendosi di lembi di fascia lata o di fascia temporale prelevati dallo stesso paziente o di dura liofilizzata, oppure la soluzione di continuo della dura può essere ricoperta di lamine di ossicellulosa o di spugna di fibrina. È sempre consigliabile tendere la dura con punti passati tra questa, a pochi mm dal margine osseo, e il pericranio: è il sistema migliore per prevenire gli ematomi epidurali postoperatori.

Prima di ribattere il lembo osseo si praticherà l'emostasi della sua superficie interna con l'elettrocoagulazione o l'applicazione di cera. Se si ritiene necessario, si potrà applicare al disopra della dura un drenaggio che verrà fatto passare attraverso uno dei fori ossei verso la base e fuoriuscire all'esterno attraverso una piccola controapertura cutanea praticata vicino all'estremo posteriore e inferiore della ferita.

Ribattuto e giustapposto il lembo osseo (l'obliquità della sezione ne impedisce l'avvallamento), questo può essere fissato con due o tre punti di seta transossei passati attraverso piccoli fori di trapano praticati sui margini. Altri punti passati sui margini muscolari e sul pericranio completeranno la fissazione del lembo.

Nei casi nei quali è necessaria un'ampia decompressione o non sia possibile riporre *in situ* il lembo osseo senza comprimere il cervello sporgente, si può essere costretti a sacrificare il lembo staccandolo dal muscolo e dal pericranio; questi saranno adagiati sulla dura o suturati ai margini di questa per offrire, così, maggiore spazio al cervello rigonfio.

La sutura delle parti molli va praticata in due strati: la *galea* e la cute. Tolte le pinze emostatiche, in un breve tratto della ferita, si sutura la *galea* e quindi la cute in quel tratto, e così di seguito. L'elettrocoagulazione dei vasi cutanei deve essere evitata perché espone alla necrosi dei margini della ferita. La sutura della *galea* deve essere particolarmente accurata con punti staccati di seta a 1 cm di intervallo, togliendo, come si è detto, le pinze emostatiche e le *agrafes* di Michel di mano in mano che si procede nella sutura. Altrettanto accurata deve essere la sutura della pelle. Si lava poi la cute con soluzione fisiologica sterile e si applica una fasciatura.

Tecnica di intervento per tumore della fossa cranica posteriore
Si impiega di solito la craniectomia definitiva. La craniotomia osteoplastica occipito-sottoccipitale bilaterale (De Martel) offre

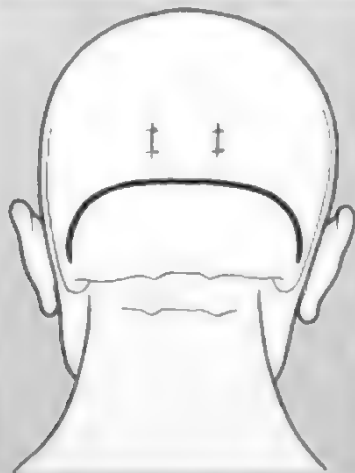


Fig. 47. Tracciato d'incisione per l'aggressione di un tumore della fossa cranica posteriore. (Da Quénu, modificata).

una migliore visibilità e permette una buona ricostruzione, ma è certamente più indaginoso.

All'incisione cutanea a balestra (Cushing) ed a quella ad arco, che permettono ampie craniectomie occipitali bilaterali, si preferiscono oggi i lembi cutanei sottoccipitali unilaterali con craniectomia definitiva della metà corrispondente della squama occipitale, nei tumori laterali (emisfero cerebellare, angolo pontocerebellare). Nei tumori mediani (verme-IV ventricolo) viene sempre più preferita l'incisione verticale mediana, dalla protuberanza occipitale esterna fino all'apofisi spinosa della III-IV vertebra cervicale. Con tale incisione, a patto che la demolizione ossea della squama dell'occipitale venga estesa molto lateralmente, è possibile trattare anche tumori degli emisferi cerebellari. La classica incisione ad arco, che va da una mastoide all'altra con punto di mezzo sulla protuberanza occipitale esterna, continua ad essere impiegata generalmente nei casi nei quali non sia stata possibile l'esatta diagnosi preoperatoria di lato e quando occorra una esplorazione dei due angoli pontocerebellari. Nei tumori dell'angolo pontocerebellare, oltre ai lembi cutanei unilaterali, viene impiegata anche l'incisione rettilinea verticale paramastoidea di Bucy, occipitonucale.

Il lembo occipitale di Naffziger viene in alcuni casi impiegato per l'accesso transtentoriale alla superficie superiore del cervelletto e all'angolo pontocerebellare.

Qui viene comunque descritto un intervento di craniectomia bilaterale con incisione ad arco (fig. 47).

L'intervento si inizia di solito con la puntura di un ventricolo laterale allo scopo di diminuire la tensione endocranica e quindi ridurre la sanguinazione venosa e rendere più facile l'apertura della dura. L'ago da ventricolo può essere lasciato *in situ* durante tutto l'intervento, o meglio, sostituito con una sonda di gomma o di politene.

Si incide la cute e si pratica l'emostasi dei vasi cutanei con pinze emostatiche o con *agrafes* di Michel. Il margine inferiore della cute è disseccato fino a scoprire i muscoli: questi vengono incisi trasversalmente col bisturi elettrico per tutta la lunghezza dell'incisione cutanea, 1 cm al disotto della loro inserzione sulla linea curva occipitale, in modo da lasciare un margine per la sutura.

Si pratica l'emostasi delle arterie occipitali, che possono essere sezionate più volte nel loro decorso tortuoso. I muscoli vengono poi distaccati dalla squama occipitale verso il basso fino a scoprire il contorno posteriore del forame occipitale, in mezzo, e le basi delle mastoidei, ai lati. La dissezione dei muscoli è facile nei bambini, più difficile negli adulti muscolosi. Si pratica l'emostasi delle vene diploiche, che possono sanguinare notevolmente, specie sulla linea mediana, con cera, e delle vene mastoidee, emissarie del seno laterale, con punte di legno o con cera. Si completa l'emostasi del lembo muscolare con l'elettrocoagulazione. Il lembo muscolocutaneo viene ribattuto e divaricato servendosi delle pinze applicate per l'emostasi, riunite in gruppi mediante lunghezze di garza che vengono fissate al tavolino portaferri oppure, se si sono impiegate per l'emostasi le *agrafes* di Michel, mediante fili di seta passati nel muscolo stesso, ancorati e fissati al tavolo portaferri. Per rendere più ampio il campo operatorio riesce utile l'applicazione, da ambo i lati, di un divaricatore autostatico di Adson. Ricoperta la superficie muscolare del lembo con una compressa umida e la cute con pezze fissate con *agrafes*, si praticano due o più fori di trapano sulla squama dell'occipitale (che talora è molto sottile, specie nei bambini) e si reseca poi con la pinza ossivora l'osso fino alle mastoidei lateralmente (evitando di aprire le cellule mastoidee), fino al seno laterale in alto e in basso fino a tutto il margine posteriore del foro occipitale. La sanguinazione dell'osso sulla linea mediana, verso l'alto, viene dominata con cera; quella della dura al disotto dei margini ossei con schiuma di fibrina o muscolo. Occorre evitare di ledere, da ciascun lato del forame occipitale, le vene condiloidee posteriori che, eventualmente, verranno elettrocoagulate o ricoperte con muscolo.

Si scopre e si isola in basso l'arco posteriore dell'atlante e se ne reseca il tratto mediano; in tal modo, quando sarà aperta la dura a questo livello, si faciliterà il circolo refluo venoso, si otterrà una migliore visibilità della metà inferiore del IV ventricolo e si potranno liberare le tonsille cerebellari eventualmente prolapsate.

La dura viene aperta da ambo i lati sugli emisferi cerebellari, con incisioni oblique convergenti in basso sulla linea mediana dove il seno occipitale viene sezionato tra due *clips* o tra due pinze emostatiche e successivamente allacciato. In basso l'incisione prosegue verticalmente sulla linea mediana al di sotto della membrana atlantoccipitale sezionata e del tratto resecato dell'arco posteriore dell'atlante ponendo, di mano in mano che si procede nell'incisione, alcune *clips* sui margini durali. I lembi durali sono ancorati con punti di seta e ribattuti all'esterno.

La grande cisterna, possibilmente, non deve essere aperta se non per ispezionare il IV ventricolo o per sezionare il verme inferiore, ma si può pungere o aprire solo parzialmente per permettere la fuoriuscita di liquor senza che il sangue penetri negli spazi sottoaracnoidei.

Se esiste un tumore della fossa cranica posteriore, qualunque ne sia la sede, si nota una tensione della massa cerebellare e il prollasso verso il basso delle amigdale il cui apice può arrivare, talora, fino alla II vertebra cervicale. Il prollasso tonsillare può essere asimmetrico ■ in tal caso il tumore si trova dalla parte della tonsilla più grossa e più abbassata. Secondo Dandy, quando le tonsille sono grosse e la cisterna piccola, il tumore è superficiale; se le tonsille sono piccole e la cisterna grande, il tumore è profondo.

In alcuni casi il tumore può essere visibile e affiorare su uno degli emisferi cerebellari (astrocitoma, tuberculoma) oppure, più raramente, si può osservare un prolungamento del tumore (medulloblastoma, ependimoma) che fuoriesce dal IV ventricolo, si fa strada tra le tonsille e ricopre la superficie dorsale del bulbo. Infine si possono talora notare sulla corteccia metastasi a goccia di cera, tipiche del medulloblastoma.

In altri casi il tumore non è visibile, ma si può notare una asimmetria degli emisferi cerebellari uno dei quali appare più espanso e sporgente, con distanziamento dei vasi corticali, appiattimento, allargamento e pallore delle lamelle e incurvamento del verme. In tal caso è indicata la puntura esplorativa dell'emisfero, che può permettere l'evacuazione di un liquido giallocitrino (astrocitoma cistico dei bambini, emangioma cistico degli adulti) oppure può dimostrare la presenza di una massa di aumentata consistenza (astrocitoma solido o medulloblastoma invadente un emisfero): in questi casi si praticherà una incisione trasversale per l'identificazione e l'asportazione del tumore.

In altri casi gli emisferi cerebellari sono sporgenti, ma simmetrici; il verme, però, appare aumentato di volume: si tratta, in tal caso, di un tumore del IV ventricolo (ependimoma, papilloma) o del verme (medulloblastoma, astrocitoma) che sarà raggiunto con una incisione verticale del verme stesso.

Nei casi in cui non appare nessuna deformazione degli emisferi o del verme, ma solo una sporgenza della massa cerebellare con ernia delle tonsille, è necessario aprire ampiamente la

cisterna magna per permettere la fuoriuscita del liquor: le tonsille vengono sollevate e separate delicatamente con spatole in modo da poter esplorare l'orificio inferiore del IV ventricolo e introdurre un piccolo catetere per esplorare l'acquedotto e stabilire la presenza di una eventuale stenosi di questo, tumorale o di altra natura. Se anche questo esame riesce negativo, si dovranno esplorare gli angoli pontocerebellari. Se anche l'esplorazione degli angoli è negativa, si dovrà dedurre che la lesione è presumibilmente profonda, probabilmente nel verme superiore (specie nei bambini, nei quali un medulloblastoma può invadere tutto il verme senza provocare la sporgenza). In caso di fondato sospetto, si potrà praticare una incisione verticale esplorativa del verme. Se la puntura degli emisferi cerebellari ■ l'incisione del verme riescono negative, si dovrà trattare con grande probabilità di una lesione ventrale del tronco encefalico.

La chiusura della ferita negli interventi per tumori sottotentoriali rappresenta, come è forse più che in quelli sopratentoriali, un tempo importante dell'operazione. L'emostasi dell'intero campo operatorio deve essere perfetta, particolarmente temibili essendo le emorragie postoperatorie in questa regione. Quando siano stati asportati grossi tumori, può accadere che la superficie del cervelletto si distacchi dalla dura e le vene che vanno dalla superficie cerebellare al seno laterale divengano tese; per evitare la loro rottura è consigliabile afferrarle tra due *clips*, ed elettrocoagularle senza sezionarle.

Tanto nei lembi unilaterali che in quelli bilaterali, se il tumore è stato asportato in modo completo, la dura viene suturata; in caso contrario i lembi durali sono ribattuti in fuori e fissati con punti ai muscoli circostanti. La sutura completa della dura, quando è possibile, mette al riparo dal pericolo di formazione di pseudocisti liquorali postoperatorie (*pseudomeningocele* di Cushing).

Si deflette la testa e si procede alla sutura dei muscoli, dell'aponeurosi e della pelle. Si applica una fasciatura che viene tenuta in posto con strisce di cerotto girate intorno alla testa e incrociate sulle spalle per mantenere la testa deflessa e i muscoli suturati detesi.

Indicazioni e tecnica delle operazioni di derivazione

In caso di ostruzione, neoplastica o di altra natura, non rimovibile, delle vie di circolazione del liquor, si possono creare tra le vie stesse nuove comunicazioni. A seconda della sede dell'ostruzione, la comunicazione può essere effettuata tra due settori delle cavità ventricolari (ventricoloverniculostomia), tra un ventricolo e una cisterna (ventricolocisternostomia) o tra due settori cisternali (cisternocisternostomia).

Tra le ventricolocisternostomie, il cui scopo è quello di drenare il liquor dai ventricoli laterali o dal III ventricolo negli spazi sottoaracnoidei, meritano di essere ricordate la ventricolocisternostomia tra il III ventricolo e la cisterna interpe-

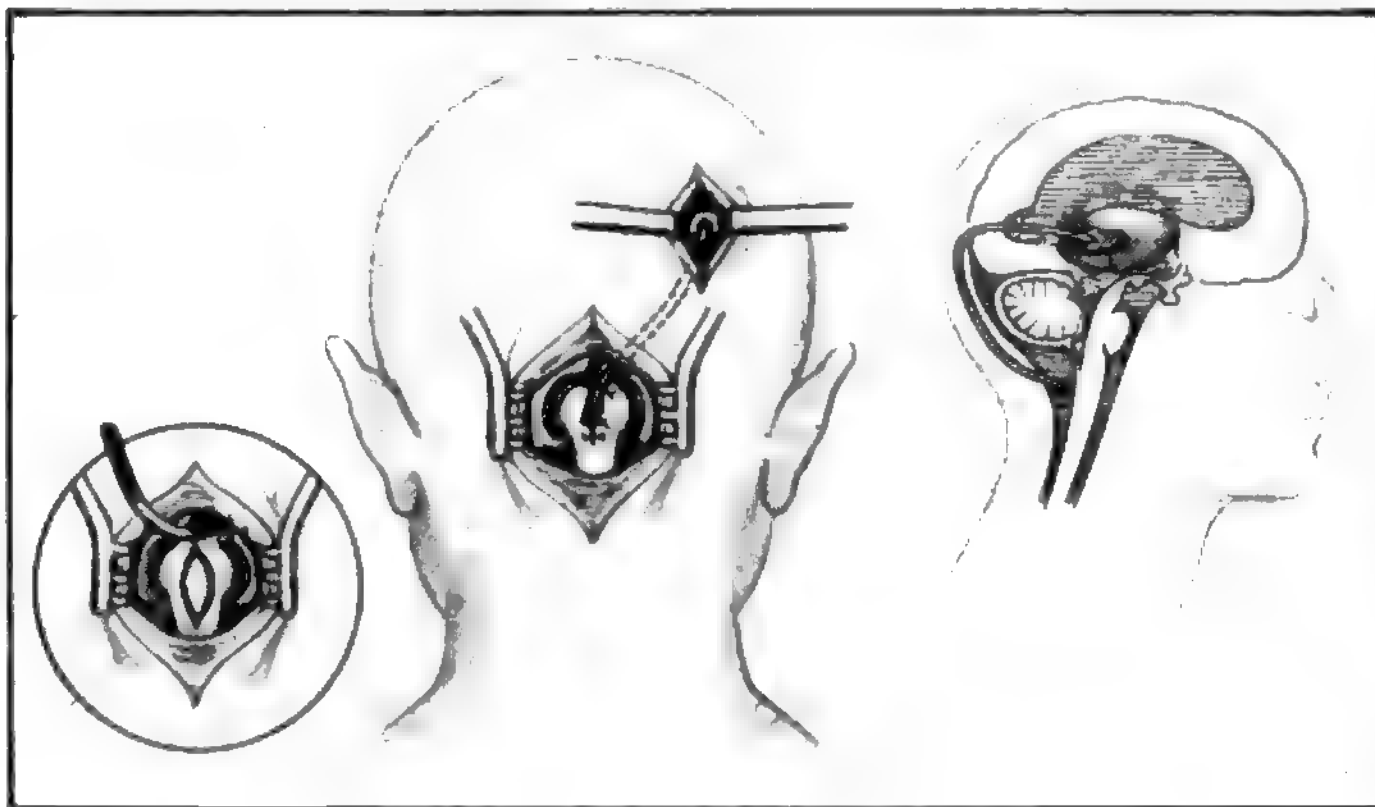


Fig. 48. Operazione di Torkildsen per drenaggio ventricolocisternale. (Da Poppen, modificata).

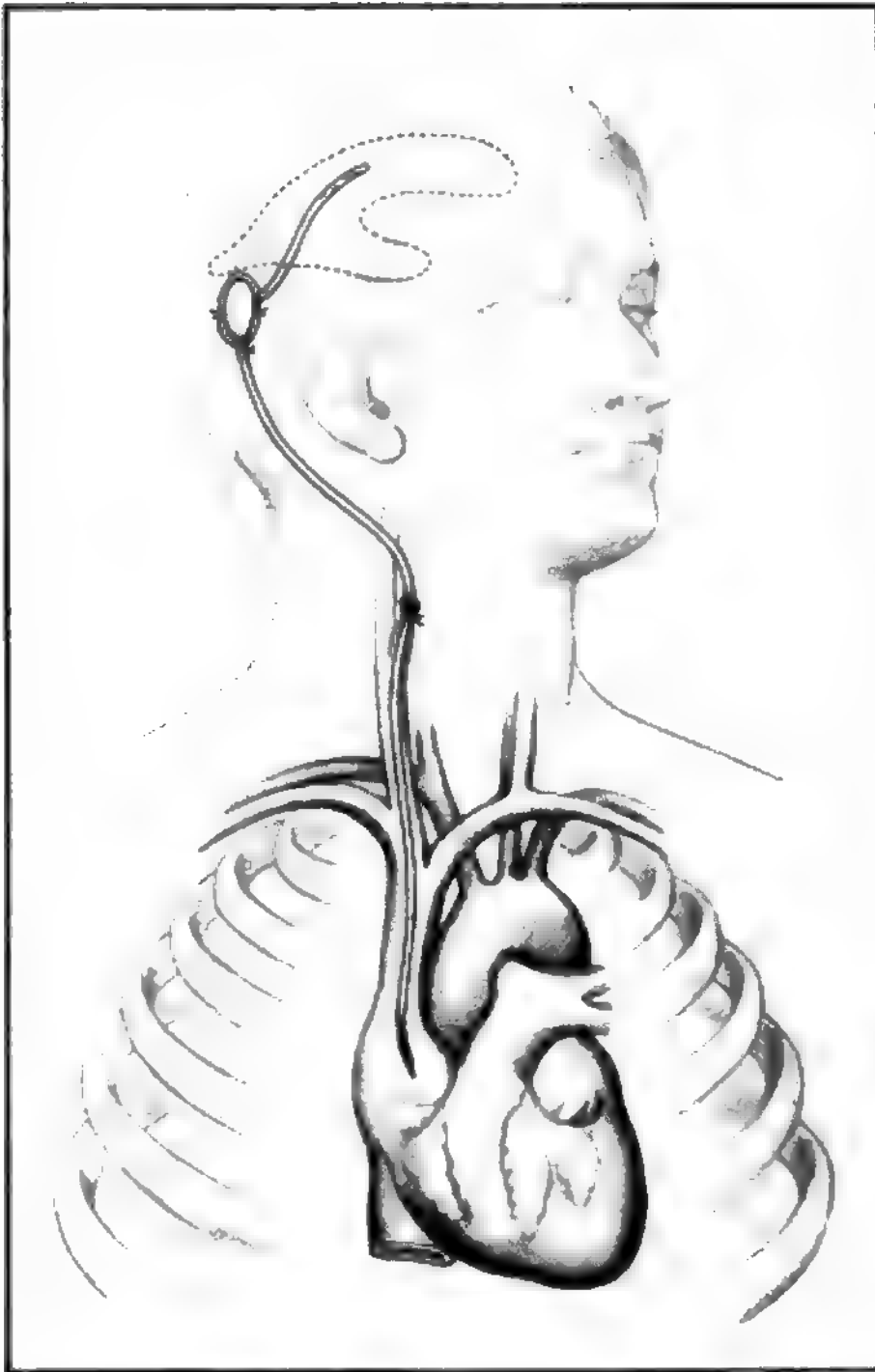


Fig. 49. Operazione di Pudenz: per la descrizione della tecnica, v. testo. (Da Heyer e Schulte, modificata).

duncolare mediante apertura della porzione ipotalamica del III ventricolo (Dandy); la doppia ventricolocisternostomia tra il III ventricolo, la cisterna chiasmatica e la cisterna interpeduncolare mediante la doppia apertura della *lamina terminalis* e del pavimento del III ventricolo (Stookey e Scarff, 1936); e la ventricolocisternostomia posteriore tra un ventricolo laterale e la cisterna cerebellomedollare (Torkildsen, 1939).

L'operazione di Torkildsen, che è una ventricolocisternostomia indiretta perché praticata attraverso un tubo di gomma o di politene, è la più comunemente usata ed è applicabile in tutte le ostruzioni neoplastiche dei fori di Monro, del III ventricolo e dell'acquedotto di Silvio.

È anche impiegata come completamento di una asportazione incompleta di un tumore del III ventricolo e, infine, anche se raramente, come tempo conclusivo dell'esplorazione di un tumore della fossa cranica posteriore giudicato inasportabile.

Secondo la tecnica originale di Torkildsen, può essere impiegato anche il foro di trapano che è servito per la ventricolocografia. Si scollano le parti molli dell'osso in modo da preparare, sotto la *galea*, un tunnel in cui si fa passare un tubo di gomma, avente un lume di 2-3 mm. Dopo aver scavato a doccia il contorno inferiore del foro osseo occipitale, per evitare angolature del tubo, si introduce l'estremo superiore di questo, opportunamente fenestrato, nella cavità del ventricolo laterale, per una profondità di almeno 6 cm e ci si assicura che il lume sia pervio e defluisca liquor. L'estremo distale del tubo viene accorciato in modo tale che arrivi esattamente nella parte centrale della grande cisterna scoperta mediante una piccola craniotomia occipitale mediana, praticata nel frattempo. Si introduce quindi

il tubo per ca. 1 cm nel cavo della cisterna e si sutura la piccola apertura durale e cisternale fissando il tubo al margine della dura (fig. 48).

L'operazione può essere attuata bilateralmente: in ciascuno dei due ventricoli viene introdotto un tubo e ambedue gli estremi distali vengono introdotti e fissati nella grande cisterna.

Nei casi di tumori che ostruiscono le cisterne basali peritroncolari (interpeduncolare e *ambiens*): tumori extrassiali inasportabili o neoplasie intrinseche del tronco encefalico, o quando non si è avuto corretto funzionamento di una delle derivazioni intratecali descritte, incontrano sempre maggior favore altre operazioni di derivazione liquorale *extratecale*: le derivazioni ventricolo-venose e, in particolare, ventricolo-atriali. Esse consentono, avvalendosi dell'azione regolatrice di valvole unidirezionali, lo scarico graduale del flusso liquorale nella corrente ematica intracardiaca, mettendo in comunicazione mediante semplici apparecchi, realizzati in materiale inerte (al silicone) il lume di un ventricolo cerebrale con quello dell'atrio di destra, *via* giugulare interna e cava superiore.

I metodi oggi più largamente adottati sono le derivazioni con apparecchi di Spitz-Holter e di Pudenz-Heyer. La disposizione esterna (sottocutanea) delle valvole sia nell'uno che nell'altro apparato offre la possibilità di attivare (mediante compressione percutanea, ottenendo un vero pompaggio liquorale) il deflusso del liquor verso il cuore nelle prime ore e nei primi giorni dopo l'intervento, fino alla normalizzazione dello stato idrocefalico ipertensivo. Il funzionamento dei due apparati è eccellente, ma sembra più diffusa l'adozione del sistema di Pudenz, la cui tecnica qui descriviamo (fig. 49).

Paziente in posizione supina, con spalle lievemente sollevate, capo esteso e ruotato di 45°-60° verso sinistra. Al disotto del torace viene posta una lastra radiografica di ampie dimensioni. Misurata la distanza centimetrica tra l'osso ioide e il III spazio intercostale, lungo la linea parasternale destra, si applica ivi un repere radiopaco: alla radiografia esso dovrà proiettarsi all'altezza del V spazio intersomatico dorsale o del VI corpo vertebrale dorsale, a livello del quale si trova il lume della cavità auricolare destra. Abituamente si ha la conferma radiografica della misurazione esterna. Anestesia generale con intubazione orotracheale. Applicati gli elettrodi per il rilevamento peroperatorio dell'E.C.G., viene isolato e preparato un campo comprendente la regione temporo-parieto-occipitale destra e la faccia anterolaterale destra del collo, fin oltre la clavicola. Piccola incisione semicircolare poco al di sopra e all'indietro del padiglione auricolare. Scolpito un piccolo lembo cutaneo, si incide circolarmente il periostio, per un'area del diametro di ca. 3 cm, e lo si asporta, praticando quindi un foro di trapano, ulteriormente ampliato con ossivora fino ad ottenere una soluzione di continuo della teca cranica pari all'area circolare preparata. Termocoagulata la dura, si localizza con ventricolopuntura il lume del crocicchio o del corpo del ventricolo laterale destro e, connesso alla valvola il catetere ventricolare, lo si introduce per tutta la sua lunghezza (6-7 cm) nel ventricolo. Accertatisi del corretto funzionamento della valvola (mediante pompaggio di questa si otterrà liquor dal suo segmento distale), si pratica una piccola incisione lineare, lievemente obliqua verso l'interno, lungo il margine anteriore della salienza del muscolo sternocleidomastoideo destro, centrata poco al disopra della cartilagine tiroide. Raggiunta la vena giugulare interna, si ricerca lo sbocco in essa del tronco venoso tiro-loquio-facciale che viene reperato tra due lacci non annodati. A questo punto si collegano, creando per via smussa un tunnel sottocutaneo, l'incisione cranica con quella cervicale e si predispone il tubo distale dell'apparato di Pudenz per una lunghezza pari alla distanza tra la valvola e lo sbocco della vena facciale nella giugulare più quella, precedentemente misurata, tra l'osso ioide e il III spazio intercostale, lungo la parasternale. Collegato per via retrograda attraverso il tunnel l'estremo prossimale del catetere cardiaco con la valvola, si pompa liquor fino ad ottenerne fuoriuscita dall'estremo distale. Piccola incisione trasversale della vena tireofacciale e introduzione nel suo lume del catetere cardiaco che viene spinto dolcemente nella giugulare interna verso la cavità atriale. Annodati temporaneamente i fili attorno al tronco venoso stesso, si esegue una radiografia per il controllo dell'esatta sede raggiunta dal catetere atriale (che ha l'estremo

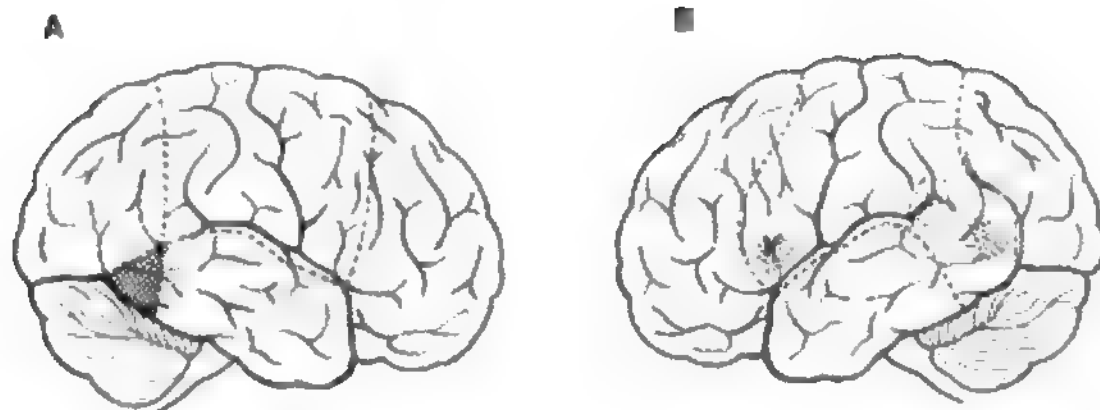


Fig. 50. Lobectomia. A) In tratteggiato, le regioni dell'emisfero destro che possono essere amputate senza che residuo disturbi funzionali gravi. B) In tratteggiato, le aree dell'emisfero sinistro resecabili (rispettando i centri del linguaggio indicati in punteggiato).

radiopaco), sebbene possa anche essere sufficiente a segnalare una peculiare variazione del quadro elettrocardiografico. Ciò fatto si annodano definitivamente i fili attorno alla vena facciale e assicurata la valvola (già allogata nella breccia craniectomica) al periostio, si procede alla chiusura delle due ferite operatorie, cranica e cervicale, senza alcun drenaggio. Come già si è detto, per le prime ore e per qualche giorno il definitivo funzionamento dell'apparato potrà essere facilitato dal pompaggio percutaneo (2-3 volte ogni 3 h per 2-3 giorni) della valvola esterna, il cui rilievo sottocutaneo verrà marcato con precisione sulla fasciatura del capo, all'uopo scarsamente imbottita. Altra derivazione liquorale extratecale largamente impiegata è la ventricoloperitoneale: in questa il tubo distale dell'apparato valvolare viene introdotto nel cavo addominale (spazio subfrenico o fossa iliaca, per ca. 15 cm) attraverso una piccola incisione laparotomica, dopo averlo portato *in situ* attraverso tunnel sottocutaneo.

Indicazioni e tecnica delle lobectomie

Queste consistono nella resezione, parziale o totale, di un lobo cerebrale (fig. 50). I lobi che di solito vengono resecati sono il frontale, l'occipitale e il temporale (il temporale destro nei destrimani ma, in casi particolari, anche il sinistro).

Indicazioni

Asportazione di tumori, in genere gliomi, « asportazione di tubercolomi » angiomi.

Come mezzo di accesso per l'asportazione di tumori profondi (meningiomi delle docce olfattorie o della fossa cerebrale media temporale, alcuni tumori ipofisari, craniofaringiomi).

Lobectomia frontale

Lembo osteoplastico frontale ampio. Apertura della dura a lembo in modo da scoprire superiormente il seno longitudinale, anteriormente il polo frontale, in basso la scissura di Silvio e indietro il solco precentrale. Si sposta il lobo dalla falce e dal seno, si isolano e si sezionano, previa elettrocoagulazione o applicazione di due *clips*, le vene corticali che vanno dal lobo frontale al seno longitudinale superiore. Il lobo frontale viene divaricato dalla falce; si arriva così a identificare il corpo calloso e si può praticare l'emostasi preventiva dei rami fronto-polari dell'arteria pericallosa. La linea di incisione della corteccia comincia 1 cm al davanti della vena silviana; il taglio decorre rettilineo verticalmente attraverso il lobo frontale dallo spigolo emisferico fino alla base.

In corrispondenza di questa linea di incisione i vasi superficiali sono sezionati tra 2 *clips*, o tra 2 legature in seta sottile, o previa elettrocoagulazione. La corteccia viene poi incisa col bisturi comune o con quello elettrico per la profondità di ca. 1 cm. Successivamente si approfonda delicatamente l'incisione con uno strumento smusso (divaricatore a spatola). Di mano in mano che compaiono i vasi provenienti dai solchi e sfuggiti alle legature si occludono con *clips* e si sezionano; più profondamente la sostanza bianca è praticamente avascolare e non sanguina. Ad una certa profondità la separazione del lobo da asportare può essere praticata col dito, che è la migliore guida per riconoscere i limiti posteriori del tumore e per rivelare le arterie in profondità e permettere di chiuderle con *clips* (Dandy). Ad un certo momento si può incontrare ed aprire il corno frontale del ventricolo. Quando il lobo da resecare

è divenuto abbastanza mobile, si inclina leggermente in avanti in modo da afferrarne con le *clips* i vasi della faccia inferiore. Si separa quindi il polo frontale dall'estremità anteriore del corpo calloso ed il polo, completamente liberato, viene asportato. Il cavo residuo, poco sanguinante se l'emostasi è stata corretta, viene lavato con soluzione fisiologica tiepida e tamponato per qualche minuto. Completata l'emostasi si passa alla chiusura della ferita.

Eventuali disturbi funzionali (emiparesi leggera, disartria, nella lobectomia sinistra) si attenuano progressivamente e finiscono con lo scomparire.

Se il glioma è esteso al polo frontale del lato opposto, Dandy consiglia di resecare la falce per poter asportare il prolungamento del tumore.

Lobectomia occipitale

La tecnica è fondamentalmente simile; si deve evitare di oltrepassare in avanti il piano frontale passante per l'estremo posteriore della piccola circonferenza del tentorio, per non danneggiare funzioni di senso e di moto. A sinistra, la resezione deve essere limitata, risparmiando il giro angolare e il giro sopra-marginale, per evitare l'afasia di comprensione. L'esposizione deve essere ampia, in alto fino al seno longitudinale, anteriormente sino al solco postorolandico e inferiormente fino al seno laterale e al tentorio. Si deve praticare l'emostasi dei rami dell'arteria cerebrale posteriore nel fondo della scissura calcarina e delle arterie parietale posteriore e angolare.

Lobectomia temporale

Lembo osteoplastico con epicentro poco al davanti del padiglione auricolare. Si amplia quindi, con ossivora, la breccia ossea verso il basso, si dà raggiungere il pavimento della fossa cranica media e, verso l'avanti, lo sperone sfenoidale. Aperta la dura, si identificano il punto silviano e la fessura silviana in avanti e in alto e la vena di Labbé indietro e verso il basso. Nell'emisfero dominante la lobectomia non dovrà estendersi all'indietro di questa formazione venosa, onde risparmiare il segmento posteriore del giro temporale superiore (e ovviare così a disturbi afasici di comprensione), a meno che la neoplasia non abbia già interessato tale area. Divaricando verso l'indietro la punta del polo temporale e interrotte tra *clips* una o più piccole vene temporali polari dirette al seno sfenoparietale, si introducono tamponi di cotone umidificato tra il lobo e il piano osseo, proseguendo via via verso l'indietro fino al punto di sbocco della vena di Labbé nel seno laterale. Ciò fatto, termocoagulata linearmente la leptomeninge lungo la I circonvoluzione temporale, 1 cm circa al disotto della vena silviana (che verrà accuratamente risparmiata), si incide la corteccia cerebrale e si procede in profondità, dissociando per via smussa o con l'aspirazione la sostanza bianca in direzione lievemente obliqua verso l'interno ed il basso, in modo da non ledere il tronco e i grossi rami di suddivisione dell'arteria cerebrale media: a varia profondità si incontrerà la parte superiore del tumore che potrà essere seguita, spesso agevolmente, verso la sua periferia. Si continua a questo punto l'incisione corticale verso il basso e l'indietro, al davanti della vena di Labbé e parallelamente ad essa, fino alla base e si completa il piano lobotomico posteriore dissociando anche qui la sostanza bianca e interrompendo, tra *clips*, vari ramoscelli posteriori dell'arteria cerebrale media, decorrenti al fondo delle circonvoluzioni temporali; si incontra talvolta e si supera il corno temporale del ventri-

colo laterale, raggiungendo infine la corteccia della superficie inferomediale del giro temporale inferiore. Questa verrà sezionata con l'elettrobisturi gradualmente, fino a scoprire il piano basale (fossa cranica media) già protetto con tamponi di cotone. Altri piccoli rami collaterali dell'arteria cerebrale posteriore e talvolta lo stesso ramo collaterale principale potranno a questo punto essere incontrati e sezionati tra *clips*. Il lobo temporale, ormai libero da ogni connessione, viene rimosso. Si attua quindi accurata emostasi dell'ampio cavo residuo (superficie di transezione cerebrale ed eventuali residui tumorali sul versante mediale del piano lobectomico, nei tumori infiltranti in profondità le strutture grigie della linea mediana). Ove sia stato interessato il corno temporale del ventricolo (frequentemente la *noxa* tumorale ne disloca verso l'alto e l'indietro il lume), si controllerà l'emostasi del plesso corioideo e dell'ependima, ricoprendo quindi con spugna di fibrina la soluzione di continuo della parete del ventricolo. Sutura della dura madre a tenuta. Ricostruzione del lembo osteoplastico, senza alcun drenaggio.

Decorso e cure postoperatorie

Il paziente operato in anestesia generale non deve essere rimosso dal tavolo operatorio fino a che non abbia recuperato la coscienza. Occorre tener presente che bruschi cambiamenti di posizione possono, specialmente dopo interventi per tumori della fossa cranica posteriore, provocare sincopi e talora la morte.

Il soggetto viene posto a letto con la testa sollevata e in posizione tale che la regione operata non preme sul cuscino. Se le condizioni generali lo richiedono, si continuerà la somministrazione endovenosa di liquidi ed eventualmente si praticheranno trasfusioni di sangue.

Nei primi giorni dopo l'intervento si attuerà una sorveglianza continua da parte di personale specializzato. Si registrano ogni ora temperatura, polso, respiro e pressione arteriosa e si tiene conto dello stato della coscienza e dell'eventuale insorgenza di vomito, convulsioni, etc.

Se il paziente appare agitato, si possono somministrare sedativi non oppiacei perché questi deprimono i centri bulbari e diminuiscono l'evidenza dei segni di un eventuale ematoma postoperatorio. Nei primi giorni, specie dopo interventi sulla fossa cranica posteriore, sono frequenti i disturbi della deglutizione: in tal caso si deve ricorrere alla somministrazione parenterale di liquidi. Se i disturbi si prolungano, il paziente viene nutrito per mezzo di sondina gastrica introdotta attraverso il naso. Per evitare le broncopolmoniti *ab ingestis*, si inizia la somministrazione di liquidi per bocca solo quando il paziente deglutisce normalmente.

In caso di dolori al dorso e agli arti (espressione, in genere, di presenza di sangue nel liquor) ed in caso di cefalea, iperpiressia e segni di ipertensione endocranica, si potranno praticare punture ventricolari e, se non controindicate, lombari, anche quotidiane.

Gli eventuali drenaggi vengono rimossi dopo 24-48 h; i punti cutanei dopo 5-7 giorni; negli interventi sulla fossa cranica posteriore, dopo 7-8 giorni. Se esiste tensione della zona operatoria provocata da raccolte liquide (ematiche o liquorali) sottocutanee, si vuotano tali raccolte con agopunture percutanee, giorno per giorno. Se la tensione è dovuta ad edema cerebrale si ricorrerà a somministrazione endovenosa di soluzioni di mannitolo.

Gli eventuali deficit (disturbi motori, sensitivi, del linguaggio) che possono insorgere dopo l'intervento quando questo si è svolto in vicinanza, ma senza lesione, dei rispettivi centri, sono legati all'edema postoperatorio e scompaiono in pochi giorni. Nel decorso postoperatorio possono verificarsi disturbi degli equilibri metabolici (specie idroelettrolitici) che debbono essere opportunamente corretti.

Complicazioni postoperatorie

La frequenza e la natura delle complicazioni postoperatorie variano a seconda della sede, del tipo dell'intervento e della natura del tumore.

Le più frequenti sono l'emorragia e l'edema cerebrali che provocano ambedue un aumento della pressione endocranica. Queste due complicazioni si manifestano nelle prime 24-72 h, con un quadro clinico analogo, sicché è spesso impossibile riconoscerle clinicamente.

Le *emorragie postoperatorie* possono verificarsi in sedi diverse: sopra e sotto la dura, nel parenchima cerebrale, dentro i ventricoli. La sede più frequente è rappresentata dallo spazio epidurale. L'ematoma epidurale postoperatorio si manifesta, di solito, da 6 a 48 h dopo l'intervento. Il sangue, che si raccoglie in forma di un grosso coagulo tra la dura e l'osso, può provenire dalla superficie interna del lembo osseo, dalla dura, dal muscolo temporale. L'ematoma epidurale si manifesta con sopore ingravescente, edema della faccia e delle palpebre, bradicardia, ipertensione arteriosa, convulsioni localizzate, emiparesi, anisocoria. La cura consiste nell'immediata riapertura della ferita, nel vuotamento dell'ematoma e nell'emostasi.

L'*edema cerebrale* postoperatorio, la cui patogenesi non è del tutto chiara, rappresenta una delle complicazioni più temibili e contro la quale è talora difficile lottare. Esso è il risultato dei traumi portati al cervello durante l'intervento e si manifesta con ipertermia, disturbi della coscienza, del polso e del respiro. Particolarmente gravi sono gli edemi del tronco encefalico e dell'ipotalamo dopo interventi in prossimità di queste regioni. La cura comprende la somministrazione endovenosa di urea o di mannitolo e l'impiego dei cortisonici contro lo stato ipertensivo endocranico e gli impacchi di acqua ghiacciata, i clisteri freddi e la somministrazione di piramidone come antitermici. Utile per combattere gli effetti dell'edema cerebrale si è anche dimostrato il metodo dell'ipotermia indotta moderata per mezzo di speciali apparecchi che sfruttano l'azione dell'aria e dell'acqua fredda, metodo che realizza nell'organismo in neuroplegia farmacologica una riduzione metabolica che protegge il tessuto cerebrale dall'ipossia di origine ischemica. Nei casi molto gravi, per tentare di arrestare il decorso progressivo e fatale dell'edema cerebrale, si può essere costretti a riaprire la ferita, asportare il lembo osseo e resecare eventualmente parti del cervello edematoso, ad es. il lobo frontale, per realizzare una « decompressione interna ».

L'*ipertermia* può assumere isolatamente tale importanza da costituire una vera e propria complicazione: essa si manifesta specialmente negli interventi in vicinanza dell'ipotalamo e del tronco cerebrale e sulla fossa cranica posteriore e può essere combattuta con i mezzi antitermici ricordati per l'edema.

Contro le crisi convulsive, nelle quali si possa escludere con certezza l'origine da ematomi postoperatori, è indicata la comune terapia anticomiziale (barbiturici, idantoinici, etc.).

La *broncopolmonite* è spesso dovuta a disturbi della deglutizione (broncopolmonite *ab ingestis*) e può essere prevenuta, oltre che evitando la somministrazione di liquidi *per os*, con frequenti cambiamenti di posizione, l'aspirazione frequente della secrezione bronchiale, il drenaggio di posizione. Come cure sono impiegati gli antibiotici a largo spettro. Nei gravi disturbi del respiro da ingombro delle vie aeree superiori non si deve esitare a ricorrere alla tracheotomia.

La *meningite settica*, divenuta oggi rara, si giova delle punture lombari ripetute e della somministrazione di

antibiotici per via generale e intratecale, sotto la guida dell'esame colturale e dell'antibiogramma.

Le *fistole liquorali*, dovute di solito a soluzioni di continuo della dura, si giovano di medicazioni accurate e frequenti ed eventualmente delle punture lombari ripetute; utile sempre la somministrazione di antibiotici. Se la fistola non si chiude dopo un ragionevole periodo di tempo, si può essere obbligati a reintervenire per chiudere il tramite fistoloso.

La *meningite asettica*, dovuta in genere alla presenza nel liquor di sangue o di detriti tumorali e di tessuto cerebrale, viene facilmente dominata con le punture lombari.

Una interessante, anche se rara e poco nota, complicazione è costituita dall'*ipotensione endocranica*, di patogenesi complessa e non del tutto chiara, che si manifesta con un quadro clinico quanto mai variabile e spesso molto simile a quello dell'ipertensione. I segni più sicuri per la diagnosi sono rappresentati dall'avvallamento della zona operatoria e dai dati manometrici della puntura lombare o ventricolare. La cura è costituita dalla somministrazione di liquidi per fleboclisi ed eccezionalmente, nei casi ribelli, dalle iniezioni intratecali di soluzione fisiologica.

Indicazioni, vie di accesso e particolarità di tecnica in rapporto ai diversi tipi e sedi dei tumori. Risultati immediati e a distanza

Gliomi

Per quanto riguarda l'indicazione all'intervento, i gliomi presentano ancora una serie di problemi non sempre facilmente risolvibili.

La condotta del neurochirurgo in questi casi non può essere stabilita con regole fisse: la decisione dipende dalla sede e dalle caratteristiche cliniche e radiologiche del tumore, dall'età e dalle condizioni del paziente, dal giudizio soggettivo dell'operatore e dalla sua esperienza e abilità tecnica. Spesso non è facile stabilire la linea di condotta più utile all'interesse del paziente: ad es., quando non è possibile un trattamento radicale (e nei gliomi questa eventualità ricorre nella grande maggioranza), non è facile concludere tra fattori negativi, quali il rischio operatorio e l'eventualità di una sopravvivenza sofferente e socialmente inutile, e fattori positivi quale la possibilità di concedere al paziente, anche con un intervento palliativo, un periodo di alcuni mesi e forse di anni di relativo benessere. Oggi si tende sempre più ad essere interventisti. MacCarty, in una revisione globale dei gliomi operati, riporta una sopravvivenza del 36% dei casi oltre i 5 anni.

1. *Gliomi degli emisferi cerebrali.* - I mezzi diagnostici attuali permettono, in un'altissima percentuale dei casi, la diagnosi preoperatoria di natura del tumore, e, in molti casi, la diagnosi di tipo istologico del glioma. In maggioranza gli AA. ritengono che tutti i gliomi degli emisferi cerebrali debbono, in linea di massima, essere esplorati. A parte la possibilità, sia pure minima, di errori diagnostici, l'asportazione completa può, in un discreto numero di casi, essere realizzabile ed anche l'asportazione parziale quanto più vasta possibile ed una larga decompressione, seguita dalla terapia radiante (se il tumore è radiosensibile), possono offrire al paziente notevoli benefici.

Riscontrato al tavolo operatorio un glioma degli emisferi e riconosciuto il tipo con un esame istologico estemporaneo, il problema pratico da risolvere è relativamente semplice: stabilire se i caratteri istologici, la sede del tumore e le condizioni del paziente giustificano o meno l'asportazione. Se il glioma è giudicato inasportabile in modo

radicale, si procederà ad una asportazione parziale, completata da estesa decompressione che sarà realizzata lasciando la dura ampiamente aperta e rimuovendo in parte o eccezionalmente, in caso di grave ipertensione, tutto il lembo osseo.

Se l'esame istologico dimostra che il tumore è radiosensibile, si sottoporà successivamente il paziente alla terapia radiante.

Se il glioma è giudicato asportabile i metodi di tecnica sono fondamentalmente tre.

a) L'*asportazione a frammenti*, indicata nei gliomi voluminosi, molli, dei quali non è riconoscibile alcun limite netto con la sostanza nervosa. L'asportazione può essere praticata con le pinze speciali da tumore o con il cucchiaino tagliente oppure con l'ansa elettrica, se il tumore è molto vascularizzato o mediante l'aspiratore se il glioma è molto molle. Durante il vuotamento del glioma si pratica, via via, l'emostasi; se l'emorragia è notevole, si tampona temporaneamente il cavo con cotone umido. Asportata la maggior parte della porzione centrale del tumore e arrivati alla periferia, occorre individuare i vasi peritumorali e farne l'emostasi. Terminata l'asportazione, si controlla l'emostasi lavando il cavo residuo con soluzione fisiologica tiepida e tamponandolo con cotone umido, eventualmente impregnato di acqua ossigenata a 1/3. Nei gliomi molto voluminosi e infiltranti strutture profonde o aree di grande valore funzionale, non sempre è possibile, né conveniente, asportare tutto il tumore. Tuttavia anche in questi casi l'asportazione della maggior parte del tessuto neoplastico rappresenta una vera decompressione interna, favorisce la detensione del cervello, facilita la chiusura della dura e del lembo e offre al paziente incontestabili vantaggi.

b) L'*enucleazione*, indicata nei gliomi che sono, almeno parzialmente, abbastanza solidi e relativamente delimitati. L'enucleazione viene praticata con la stessa tecnica impiegata per i meningiomi. Raramente è possibile asportare tutto il tumore poiché questo, di solito, si continua, almeno in alcuni punti, senza limiti precisi, con la sostanza nervosa sana; d'altra parte è difficile asportare queste zone infiltrate, sia per la difficoltà di discriminare il tessuto sano dal malato, sia per il rischio di ledere vasi arteriosi e aree funzionalmente importanti.

c) La *lobectomia* rappresenta il metodo di scelta per la cura radicale dei gliomi degli emisferi perché realizza, almeno teoricamente, l'ideale chirurgico di asportare il tumore con un margine di tessuto sano vicino. La lobectomia è indicata nei gliomi che appaiono abbastanza circoscritti e limitati a un lobo e situati in zone mute o relativamente poco importanti del cervello (lobi frontali, lobo temporale destro, lobo occipitale destro). Purtroppo in questi casi è difficile poter stabilire, solo dall'aspetto esterno, se un glioma è asportabile completamente con la lobectomia; molti tumori, circoscritti in superficie, diventano infiltranti in profondità invadendo regioni insospettite, per cui al termine della lobectomia accade spesso al chirurgo di dover constatare che il tumore oltrepassa in profondità i limiti del lobo e che non può essere asportato completamente. Anche in questo caso, la lobectomia con asportazione subtotala del tumore offre risultati migliori e più duraturi di qualsiasi altro procedimento perché realizza una decompressione interna assai ampia. Occorre tener presente che l'asportazione parziale di gliomi molto vascularizzati espone ai gravi pericoli dell'emorragia dalla porzione residua del tumore per cui, in alcuni casi, si è costretti, per ottenere l'emostasi, a estendere l'asportazione a tutto il tessuto tumorale visibile.

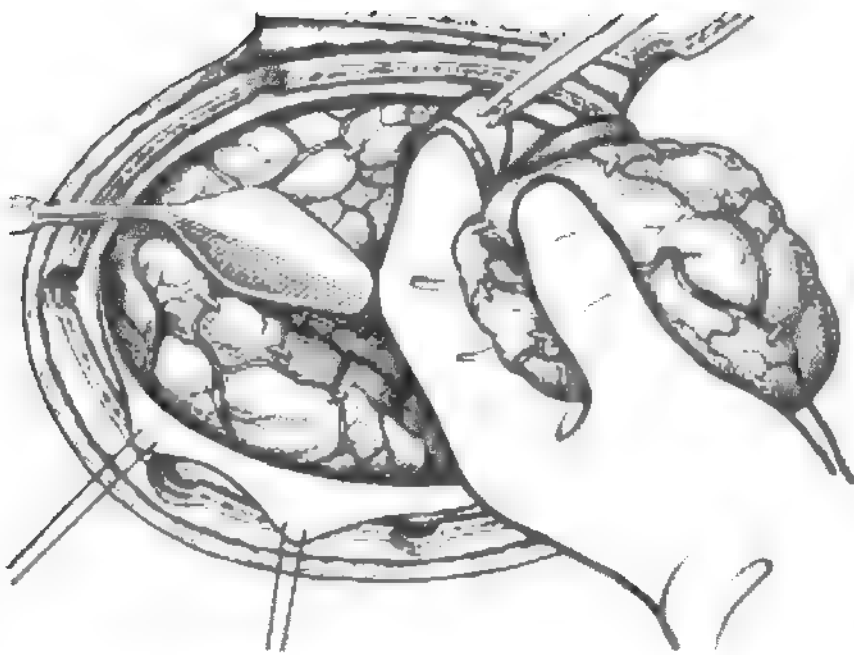


Fig. 51. Enucleazione di un glioma. Il dito, repertando i vasi nutritizi del tumore, facilita l'emostasi. (Da Dandy, modificata).

In alcuni casi il glioma è situato in sedi tali (temporo-occipitale sinistra, regione rolandica) per le quali la lobectomia è da escludere e si dovrà ricorrere a lobectomie atipiche cercando di estirpare il tumore in totalità, evitando la lesione di zone funzionalmente importanti. Si può, ad es., praticare una lobectomia temporale sinistra senza provocare afasia, purché il margine superiore dell'incisione rimanga 1 cm al disotto della scissura di Silvio. Altre volte il tumore invade più lobi e si rendono necessarie resezioni più ampie. In pazienti destrimani, con tumori molto estesi dell'emisfero destro, si è ricorso anche alla resezione dell'intero emisfero esclusi i gangli della base (Dandy).

Le indicazioni e la tecnica dell'intervento nei gliomi emisferici variano a seconda, oltre che della sede, del tipo istologico del tumore ed in stretto rapporto con questo sono i risultati immediati e a distanza.

I *glioblastomi multiformi*, che sono i più frequenti e i più maligni ed invadono spesso il corpo calloso e i nuclei grigi centrali, rappresentano il problema più controverso per quanto riguarda l'indicazione operatoria. Di fronte ad alcuni neurochirurghi che affermano che tutti i glioblastomi emisferici debbono essere operati, se ne schierano altri i quali ritengono che, una volta stabilita con sicurezza la diagnosi di natura con l'angiografia ed eventualmente con la biopsia, qualsiasi intervento è controindicato in quanto sono d'avviso che né l'operazione, a parte i pericoli ch'essa comporta, né la terapia radiante, possono prolungare la vita di questi pazienti. È in questi casi, in modo particolare, che l'esperienza del neurochirurgo, vagliando caso per caso e tenendo conto dell'età, delle condizioni del paziente, del decorso clinico, della sede ed estensione del tumore, della possibilità o meno di praticare una lobectomia, deve intervenire nel giudizio di operabilità. Nei glioblastomi multiformi la mortalità operatoria è piuttosto alta (20-30%) e la durata della sopravvivenza postoperatoria, che sembra essere prolungata dalla terapia radiante, va da pochi mesi ad un massimo di due anni. Solo il 30% sopravvive più di un anno. Sono riportate osservazioni di sopravvivenza anche più lunghe, fino a 5 anni, ma in alcuni di questi casi sorge legittimo il dubbio sull'attendibilità dell'esame istologico.

Negli *astrocitomi* l'intervento è sempre indicato e l'asportazione sarà praticata, a seconda dei casi, a frammenti o con l'enucleazione in blocco o, quando è possibile, con una lobectomia. Negli *astrocitomi cistici* con nodulo murale (rari in sede supratentoriale) è sufficiente l'apertura e il vuotamento della cisti e l'asportazione completa del nodulo murale, che non sempre riesce facile, per ottenere guarigioni definitive o sopravvivenze molto lunghe.

La mortalità operatoria è relativamente bassa e varia a seconda delle casistiche, dal 7% (David, 1967) al 16% (Gioli, 1961). La durata della sopravvivenza postoperatoria è in stretto rapporto col tipo istologico di astrocitoma (fibrillare, protoplasmatico, gemistocitico, astroblastoma). La durata media della sopravvivenza è di 24 mesi; il 15% degli operati vive oltre i 5 anni. Negli *astrocitomi fibrillari*, i più benigni, la durata della sopravvivenza è relativamente lunga: in media 5-10 anni fino ad un massimo di 25 anni (mentre è progressivamente minore nelle altre varietà).

Gli *oligodendrogliomi*, se piccoli e abbastanza delimitati, possono essere asportati in blocco, mentre è consigliabile l'asportazione a frammenti o meglio ancora, quando è possibile, la lobectomia in quelli più voluminosi e profondi. La durata media della sopravvivenza è, nella grande maggioranza dei casi, relativamente lunga, dai 5 ai 10 anni, ma sono stati segnalati anche casi di durata più lunga, fino a 40 anni (Melville e German, 1969).

2. Gliomi del cervelletto.

a) *Astrocitomi*. - Gli *astrocitomi cistici*, che sono i più frequenti, guariscono definitivamente con l'apertura della cisti e l'asportazione completa del nodulo murale. Questo può, in alcuni casi, aderire al pavimento del IV ventricolo e al tronco cerebrale per cui l'asportazione dovrà essere forzosamente incompleta; anche in questi casi possono trascorrere alcuni anni prima che la recidiva obblighi al reintervento.

Negli *astrocitomi solidi*, più rari e spesso molto voluminosi, l'asportazione completa, che conduce a guarigioni definitive, è più difficile e dipende, oltre che dal volume e dalla vascolarizzazione del tumore, soprattutto dai rapporti col pavimento del IV ventricolo e col tronco cerebrale.

Nella casistica di Goll e McKissock (1959) la mortalità operatoria è relativamente bassa nelle forme cistiche (14%), più alta nelle forme solide (36%). Nella stessa casistica la sopravvivenza postoperatoria dopo 5 anni risulta dell'80% dei casi dopo asportazione totale, del 64% dopo asportazione parziale.

b) *Medulloblastomi*. - Sono tra i tumori più maligni e nel contempo più radiosensibili, tanto che l'irradiazione preoperatoria venne impiegata da alcuni come mezzo diagnostico (Cutler e coll., 1936). Recidivano sempre, anche dopo un intervento apparentemente radicale seguito da terapia radiante, ed hanno grande tendenza a disseminarsi negli spazi sottoaracnoidei cerebrali e spinali. Per tali ragioni alcuni AA., una volta posta la diagnosi di medulloblastoma, specie se l'irradiazione ha determinato un netto e rapido miglioramento, ritengono controindicato l'intervento che faciliterebbe la disseminazione (Zuppinge e Krajenbühl) e consigliano la terapia radiante su tutto l'asse cerebrospinale. Dato però che la diagnosi non è sempre sicura in modo assoluto ed esiste la possibilità di lasciare inoperato un tumore benigno come l'astrocitoma e poiché, d'altra parte, la terapia radiante a cranio chiuso può riuscire pericolosa, è consigliabile, nella maggioranza dei casi, l'esplorazione. Sezionato verticalmente il verme, si rinviene, a scarsa profondità, un tumore grigio-violaceo, molle, molto vascolarizzato. Se l'esame istologico estemporaneo conferma la diagnosi di medulloblastoma ci si può limitare alla semplice biopsia seguita da terapia radiante o, ancor meglio, all'asportazione parziale allo scopo di ristabilire la pervietà del IV ventricolo e dell'acquedotto. Il vuotamento del tumore con l'aspirazione e con le apposite pinze deve essere iniziato al centro (fig. 52). Svuoato il tumore, si può, se non esistono aderenze, scollare il polo inferiore dal pavimento del IV ventricolo ed asportare il polo superiore incuneato nell'orificio inferiore dell'acquedotto. Verso l'alto e ai lati

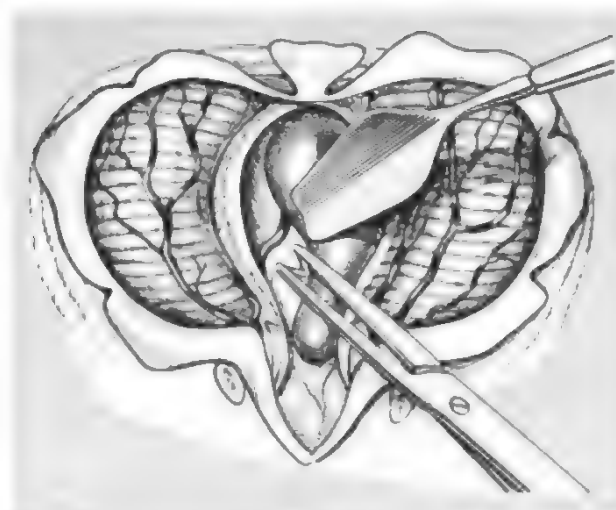


Fig. 52. Ablazione di un medulloblastoma cerebellare mediano. (Da Quenu, modificata).

è quasi sempre necessario lasciare una lamella di tessuto neoplastico perché in questi punti il tumore infiltra le strutture vicine (peduncoli cerebellari, emisferi cerebellari).

Tutti gli AA. sono concordi nel ritenere che i risultati più accettabili si hanno con il trattamento chirurgico e radiante combinati. L'intervento è gravato da mortalità di circa il 20%. La durata media della sopravvivenza è di 18 mesi.

Una prognosi migliore sembrano avere i medulloblastomi cerebellari negli adulti; sono state segnalate sopravvivenze di oltre 5 anni nel 25% dei casi (Spitz e coll., 1947).

3. *Gliomi del tronco cerebrale.* - Sono inoperabili in modo radicale. Ma mentre alcuni AA. ritengono inutile ed anzi pericolosa anche la semplice decompressione seguita da terapia radiante, nel 1968 Pool ha riferito su tre pazienti con gliomi verificati del tronco encefalico sottoposti a semplici interventi decompressivi seguiti da terapia radiante, vissuti rispettivamente 22, 20 e 10 anni.

Meningiomi

La chirurgia dei meningiomi, tumori solitamente benigni e circoscritti, offre nella maggioranza dei casi risultati veramente brillanti con un'alta percentuale di guarigioni definitive.

L'asportazione di un meningioma può essere facile, ma in genere, a causa del volume spesso notevole (fino a 400 g e oltre) e della cospicua vascolarizzazione di questi tumori, che invadono frequentemente la dura e l'osso, l'intervento mette spesso a dura prova l'abilità del chirurgo. L'asportazione è più difficile nei tumori molli, lobulati, del tipo meningoteliale o angioblastico; più facile nei tumori duri, lisci, del tipo fibroblastico. Particolarmente indaginoso e piena di pericoli è l'asportazione dei meningiomi della base cranica e della fossa cranica posteriore che, in alcuni casi, deve essere forzosamente incompleta per evitare lesioni di strutture vitali.

In alcuni casi già la semplice confezione del lembo può essere particolarmente indaginoso e tale da imporre la divisione dell'intervento in due tempi.

Nei meningiomi, più che negli altri tumori, non si deve iniziare l'intervento se non si hanno a disposizione notevoli quantità di sangue.

I metodi di asportazione sono fondamentalmente due: l'enucleazione in massa del tumore oppure lo svuotamento intracapsulare (*scalloping*) seguito dall'asportazione della capsula residua. La scelta del metodo dipende dal volume e dalla sede, dai rapporti vascolari e con altre strutture importanti e dalla possibilità di una buona esposizione del tumore. Come regola generale si può ritenere che l'asportazione in massa è possibile nei tumori superficiali, non troppo voluminosi, duri, con impianto durale limitato e quando può essere compiuta senza eccessivo danno delle strutture vicine; il metodo, in questi casi, è preferibile, in quanto comporta, di solito, una minore perdita di sangue. Lo svuotamento intracapsulare allo scopo di ridurre il volume del tumore e permettere il collasso della capsula, che viene asportata successivamente, è invece preferibile nei tumori molto voluminosi e in quelli della base cranica. In questi il metodo, pur esponendo a emorragie anche notevoli dalla massa tumorale durante il vuotamento, ne offre una migliore preparazione e permette di controllarne meglio i rapporti con strutture importanti, specie con i grossi vasi profondi (carotide interna, cerebrale media, seni venosi). A tale scopo, nei meningiomi della base, possono rendersi molto utili lobectomie parziali o totali.

Come tipo di intervento sarà descritta l'asportazione di un *meningioma della convessità* e di un *meningioma parasagittale*. In questi ultimi il lembo cutaneo e osseo deve essere ampio e oltrepassare di 2 dita trasverse la linea mediana e il seno sagittale deve essere esposto per almeno 10 cm (Olivecrona). Secondo Cushing e Jefferson, invece, è preferibile, per evitare le emorragie dovute alle aderenze tra l'osso e il seno, non oltrepassare con il lembo la linea mediana e scoprire il seno dopo aver ribattuto il lembo osseo, resecando l'osso soprastante al seno stesso con la pinza ossivora.

Nel ribattimento del lembo osseo si verifica spesso una emorragia notevole nei punti di aderenza del tumore alla dura e all'osso, emorragia che sarà temporaneamente tamponata con compresse di cotone umido e dominata successivamente con applicazione di lembi di muscolo o di schiuma di fibrina o di altro materiale emostatico. L'emorragia può essere tale da obbligare, seppure eccezionalmente, come è stato detto, il chirurgo a sospendere a questo punto l'intervento e a rinviare di 5-7 giorni il secondo tempo. Dominata l'emorragia e identificata la zona di dura aderente al tumore, la dura stessa viene incisa tutto intorno, a ca. 1 cm all'esterno del tumore, che tende allora a sporgere. L'incisione durale viene poi ulteriormente ampliata. Se si decide l'asportazione in blocco, dopo aver inciso la pia lungo la superficie affiorante del tumore ed elettrocoagulati (o chiusi con *clips*) e sezionati in vicinanza del margine tumorale tutti i vasi che si portano dalla superficie del cervello a quella del tumore, questo viene ancorato con parecchi punti di seta che servono per fare trazione. L'isolamento viene iniziato alla periferia; con una dolce trazione sui punti di ancoraggio, il tumore viene enucleato dal proprio letto, divaricando delicatamente la sostanza nervosa circostante con spatole protette da tamponi di cotone umido o incidendo addirittura la corteccia per ottenere più spazio, se il tumore è voluminoso. I vasi che decorrono in profondità, tra il tumore e la sostanza cerebrale, vengono sezionati previa elettrocoagulazione o applicazione di *clips*; questi vasi possono essere palpati quando, per lo scollamento profondo, si impiega, con la dovuta delicatezza, il dito. Di mano in mano che si procede nell'isolamento e nell'enucleazione, il letto tumorale viene tamponato con strisce di cotone umido per arrestare eventuali piccole emorragie

che saranno definitivamente controllate dopo completata l'asportazione. Nei meningiomi laterali della convessità, non in rapporto col seno longitudinale, si riesce in tal modo a liberare completamente il tumore e ad asportarlo insieme con la zona di impianto durale.

Nei tumori impiantati sulla falce o sul seno longitudinale superiore, il distacco dal punto di impianto rappresenta un tempo importante; nonostante l'emostasi preventiva con elettrocoagulazione (da usare con cautela in vicinanza del seno) e con le *clips*, il distacco provoca sempre una discreta emorragia che sarà dominata con la coagulazione o l'applicazione di frammenti di muscolo o di schiuma di fibrina. Una eventuale lacerazione del seno longitudinale sarà riparata con l'applicazione di un frammento di muscolo mantenuto in posto con sottili punti di seta passati sulla parete del seno. Generalmente la liberazione del tumore dai punti di attacco sulla falce o sul seno viene praticata per via smussa; i frammenti tumorali residui possono essere asportati successivamente o elettrocoagulati, insieme con la superficie di impianto.

Dopo l'asportazione, il letto del tumore è tamponato con cotone umido e l'emostasi viene completata con i mezzi abituali tappezzando, se occorre, tutte le pareti della cavità, con lamine di schiuma di fibrina o di ossicellulosa. Per controllare l'emostasi si può invitare l'anestesista ad aumentare passivamente la pressione endobronchiale; comunque, bisogna tener conto dello stato della pressione arteriosa per giudicare l'efficienza dell'emostasi.

Nei casi in cui l'enucleazione in blocco del meningioma non sia possibile e si debba ricorrere allo svuotamento intracapsulare, si apre con l'elettrocoagulazione la capsula tumorale e si scava l'interno della massa con l'ansa elettrocoagulante o col cucchiaino tagliente. L'emorragia, piuttosto notevole, viene dominata temporaneamente con il tamponamento del cavo. Solo dopo aver ridotto sufficientemente il volume del tumore si passa, col procedimento già descritto, all'isolamento e all'asportazione completa del residuo tumorale, resa più facile dal collasso della capsula residua.

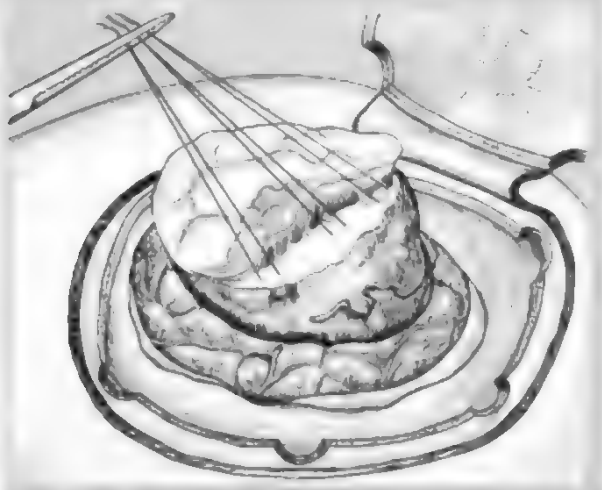


Fig. 53. Ablazione di un meningioma della convessità. Meningioma ammassato con parecchi fili di seta e asportato con progressiva e dolce trazione dopo coagulazione dei vasi profondi. Quando il tumore è voluminoso, è preferibile ridurlo di volume, scavando con l'ansa elettrica, per evitare di traumatizzare il cervello. (Da Quénu, modificata).

Un problema di particolare importanza può presentare l'invasione del seno longitudinale superiore da parte del tumore. Il seno può esser resecato solo quando il tratto invaso è situato anteriormente al punto di sbocco della vena rolandica; nei 2/3 posteriori la resezione è consentita solo quando il seno è completamente chiuso dal tumore, ciò che può essere stabilito con la puntura esplorativa con un ago sottile. È noto, infatti, che la chiusura improvvisa del seno longitudinale pervio, posteriormente alla zona rolandica, provoca una paralisi permanente degli arti inferiori o dei 4 arti e può essere anche mortale. Anche la legatura del terzo anteriore, del resto, non sempre è completamente scevra da pericoli e può provocare disturbi mentali gravi e definitivi. Quando il seno è solo parzialmente ostruito dal tumore è consigliabile, soprattutto nei 2/3 posteriori, tentare di estirpare il nodulo tumorale dopo aver aperto il seno, previa emostasi provvisoria con pinze o lacci (procedimento difficile che espone a lacerazioni e può obbligare all'allacciatura). Oppure ci si può limitare alla semplice elettrocoagulazione della porzione intrasinusale del tumore; in caso di reintervento per recidiva si potrà procedere senza pericolo alla resezione del seno ostruito, poiché si sarà già formato un circolo collaterale venoso di compenso che potrà, del resto, essere già stato dimostrato dal tempo venoso del carotidogramma.

Nei casi in cui il seno debba essere resecato, se il lembo osseo non oltrepassa la linea mediana, si dovrà asportare con la pinza ossivora un tratto di osso o scolpire un piccolo lembo addizionale al di là della linea mediana, aprire la dura parallelamente e da ambo i lati del seno, praticare una doppia allacciatura di questo e sezionarlo tra le due legature.

Nei meningiomi della falce, che rappresentano una varietà particolare, si deve, in genere, resecare la zona di tessuto cerebrale che ricopre il tumore e asportare questo, in blocco o a frammenti insieme con il tratto d'impianto sulla falce, asportando anche i prolungamenti che spesso il tumore invia verso l'altro emisfero al di là della falce stessa.

La perdita di sostanza della dura viene riparata con un lembo di fascia lata o di periostio o di fascia temporale, oppure con dura liofilizzata o con lamine di ossicellulosa. La zona del lembo osseo eventualmente invasa dal tumore viene elettrocoagulata se superficiale o meglio resecata con la pinza ossivora, se marginale oppure delimitata con più fori di trapano e asportata, se centrale. Se il lembo osseo è largamente invaso, esso dovrà essere asportato e in un secondo tempo sostituito con plastiche varie. Oggi si tende a preferire le autoplastiche ossee.

I. Meningiomi delle docce olfattorie. - Come notizia storica di un certo interesse va ricordato che il primo tumore cerebrale operato con sopravvivenza del paziente è stato appunto un meningioma delle docce olfattorie asportato nel 1884 da Durante, clinico chirurgo di Roma.

Vanno aggrediti attraverso un lembo frontale a destra oppure dal lato dove il tumore è più sviluppato. Individuato il tumore con una puntura attraverso il lobo frontale, è consigliabile, per una buona esposizione, specie se il tumore è voluminoso, praticare una resezione parziale o totale del polo frontale. L'asportazione in un solo blocco non è, in genere, possibile ed è preferibile ricorrere prima allo svuotamento intracapsulare. A livello del polo posteriore è necessario individuare, e proteggere con tamponi di cotone, l'arteria comunicante anteriore e le arterie cerebrali anteriori più o meno aderenti al tumore, il nervo ottico e il chiasma schiacciati dalla massa neoplastica. Si scolla gradualmente il tumore dalla zona di inserzione basilare sulle docce olfattorie e sull'apofisi *crista galli*, elettrocoagulando e asportando la superficie durale di

inserzione. Per asportare la porzione situata al di là della linea mediana è necessario incidere la parte inferiore della falce o la sua inserzione sulla *crista galli*. Se la porzione controlaterale è troppo voluminosa, se ne può rinviare l'asportazione in un secondo tempo, dopo qualche settimana, attraverso un lembo frontale controlaterale. Se, già prima dell'intervento, si suppone che il tumore sia molto voluminoso, è opportuno ricorrere ad un lembo coronale secondo la tecnica di Tönnis: si seziona l'estremo anteriore del seno longitudinale e della falce e, divaricando i due lobi frontali, si ottiene un'ottima esposizione del tumore.

2. *Meningiomi soprasellari.* - La via di accesso è quella frontale, come per l'esposizione della regione otticochiasmatica, a destra (a meno che non esistano asimmetrie di sviluppo diagnostiche preoperatoriamente o asimmetrie del deficit visivo, nei quali casi si interviene dal lato dove la vista è più compromessa).

Nei meningiomi del tubercolo della sella, sollevato il lobo frontale e riconosciuti il nervo ottico e il chiasma spinti verso l'alto, si distacca, con l'elettrocoagulazione, il tumore dalla zona di inserzione durale e se ne scava con l'ansa elettrocoagulante il polo anteriore. Successivamente si libera e si asporta anche la porzione posteriore, sottochiasmatica.

Nei meningiomi dello *inquitum* sfenoidale, di solito più voluminosi e che schiacciano in basso i nervi ottici e nascondono spesso la carotide e i suoi rami, è necessario quasi sempre, per una buona esposizione, resecare il polo frontale. Il tumore viene scavato con l'ansa elettrica anteriormente fino al piano osseo e, se piccolo, può essere poi asportato completamente; se voluminoso ed esteso posteriormente, con inserzione sulla tenda dell'ipofisi, non sempre può essere asportato completamente, soprattutto per il pericolo di ledere l'arteria cerebrale anteriore, per cui si può essere costretti a lasciarne *in situ* qualche frammento, prolungatamente elettrocoagulato.

3. *Meningiomi della piccola ala dello sfenoide.* - I meningiomi del tipo esterno o dello *pterion* possono essere aggrediti, come i meningiomi della convessità, con un lembo fronto-temporale. La base del lembo (squama del temporale ed estremo laterale dello sperone sfenoidale) invasa dal tumore, deve essere resecata con la pinza ossivora; una volta asportato il tumore, di solito in blocco, il suo impianto sulla parte esterna della piccola ala deve essere elettrocoagulato. Nei meningiomi pterionali a placca con osteoma tempororbitario, la resezione dell'osso invaso rappresenta un tempo particolarmente importante e difficile.

I meningiomi del tipo medio e interno possono essere aggrediti con lo stesso lembo, ma, specie se voluminosi, richiedono di solito l'amputazione del polo frontale. Il tumore deve essere prima scavato con l'ansa elettrica, soprattutto per poter controllare con la vista i rapporti con le arterie carotide e silviana, che sono in intimo contatto col tumore e che debbono essere isolate, e per evitare la lesione dei nervi ottici. Nei meningiomi del tipo interno, aderenti alla parete interna del seno cavernoso, è spesso necessario lasciare *in situ* la porzione aderente al seno. Nei meningiomi del versante inferiore della piccola ala dello sfenoide, invadenti la fossa media, occorre spesso resecare il polo temporale e praticare l'emostasi, al foro spinoso, della meningea media che fornisce gran parte del peduncolo vascolare del tumore.

Con i meningiomi della piccola ala dello sfenoide si possono considerare quelli della scissura di Silvio, nei quali il momento più delicato dell'intervento è rappresentato dall'isolamento dei vasi silviani, che debbono essere rispettati, e i meningiomi della fossa media propriamente detti (tra i quali quelli del cavo di Meckel) la cui asportazione offre, per la sede e i rapporti, particolare difficoltà di tecnica.

4. *Meningiomi della fossa cranica posteriore.* - Costituiscono un difficile problema chirurgico, dati i rapporti con i nervi cranici, il tronco cerebrale e i vasi (seni venosi, arterie del circolo vertebro-basile) per cui, talora, l'asportazione dovrà essere forzatamente incompleta lasciando tratti di capsula tumorale aderenti a queste strutture.

I meningiomi della doccia basilare e del *clivus* sono praticamente inasportabili in modo completo. Quelli della convessità del cervelletto, impiantati sul seno trasverso o sul seno petroso superiore, possono richiedere un lembo sopra- e sottotentoriale,

specie quando il tumore invia un prolungamento al disopra del tentorio, o la resezione della parte superiore dell'emisfero cerebellare. Il tumore deve essere prima ridotto di volume col vuotamento intracapsulare; successivamente la capsula viene scollata dalla faccia inferiore del tentorio che, se aderente, sarà in parte resecato. Se il seno laterale è invaso, se ne potrà resecare un tratto insieme col tentorio; se il tumore è aderente al seno petroso, l'asportazione completa può essere impossibile.

I meningiomi dell'angolo pontocerebellare sono trattati come i neurofibromi dell'acustico; le possibilità di rispettare il nervo facciale sono però maggiori.

I risultati del trattamento chirurgico dei meningiomi sono molto favorevoli per quanto riguarda i meningiomi della convessità, anche se gravati talvolta da postumi o esiti deficitari di senso e di moto, peraltro generalmente transitori e comunque riducibili con opportuni provvedimenti fisioterapici. La mortalità operatoria si aggira intorno al 10%. Da segnalare l'epilessia postoperatoria, abbastanza frequente dopo exeresi di meningiomi della convessità emisferica, anche in pazienti che non avevano presentato crisi convulsive prima dell'intervento. Questo fenomeno, in genere destinato a scomparire nel giro di qualche anno, può essere vantaggiosamente controllato con l'adozione sistematica di una terapia anticomiziale attuata fin dal giorno dell'operazione e prolungata, ove occorra, per mesi e talora anche per anni. La recidiva, qualora si sia adeguatamente provveduto, oltreché all'asportazione completa del tumore, alla exeresi di tutto l'impianto durale e del tavolato osseo sovrastante comunque compromesso, è eccezionale e non supera nelle varie statistiche il 3%. Meno favorevoli i risultati nei meningiomi della falce e parasagittali, specie se del 1/3 medio e posteriore: in essi la recidiva oscilla tra il 5% e il 15-20% nelle statistiche dei vari AA, e ciò per l'interessamento del seno longitudinale superiore o del torcolare che impedisce spesso la radicalità dell'exeresi tumorale.

Analogamente meno brillanti sono i risultati del trattamento chirurgico dei meningiomi della base in alcune localizzazioni (meningiomi della piccola ala dello sfenoide — varietà interna — meningiomi gassero-petrosi) e, in specie, di quelli sottotentoriali: in questi, nonostante i progressi della tecnica chirurgica e anestesiologica, la mortalità operatoria si avvicina al 30%; nel 50% dei casi una exeresi radicale non è attuabile e la recidiva si manifesta entro 3-4 anni.

Considerando tuttavia globalmente i risultati della chirurgia dei meningiomi intracranici si può affermare che essi sono largamente positivi: la mortalità media è inferiore al 20% e si può ritenere che l'asportazione di un meningioma di qualsiasi sede, se radicale, assicura al paziente una guarigione sicura e definitiva, spesso con pieno recupero della capacità lavorativa o con invalidità modeste. Le recidive, oltre e più che alle modalità della tecnica chirurgica, sono da riportare alla varietà istologica del tumore (le recidive sono più frequenti nei sarcomatosi, negli angioblastici e nei meningoteliali, più rare nei fibroblastici).

Adenomi dell'ipofisi

L'indicazione all'intervento nei tumori ipofisari è dominata dallo stato della funzione visiva. Tanto gli adenomi cromofobi quanto gli eosinofili presentano, nel loro sviluppo, uno stadio intrasellare senza disturbi visivi che può durare, specie negli adenomi eosinofili, parecchi anni. Se la lesione è diagnosticata in questo stadio, ciò che è piuttosto raro per gli adenomi cromofobi, può essere consigliata la terapia radiante. Va però tenuto presente che ca. il 50% degli adenomi cromofobi sono radioresistenti (mentre gli eosinofili sono più radiosensibili) per cui, durante il trattamento, è necessario un continuo e rigoroso controllo della funzione visiva.

Quando l'adenoma è divenuto extrasellare, comprime il chiasma e i nervi ottici e provoca la classica sindrome chiasmatica: atrofia ottica primitiva ed emianopsia bitemporale. In questo caso l'intervento è nettamente indicato. Secondo alcuni AA. (Grant, 1948; Davidoff e Feiring, 1948) anche in casi con manifestazioni oculari di grado

leggero può essere tentata la terapia radiante sotto stretto controllo oftalmologico. Solo nei casi nei quali non si ha alcun miglioramento dei disturbi visivi o l'arresto della progressione dei sintomi oculari avviene ad un livello insoddisfacente, oppure esiste il dubbio clinico di un tumore della regione sellare diverso dall'adenoma, si deve ricorrere all'intervento. La terapia radiante deve comunque agire entro 6 settimane. Horrax e coll. (1955) ritengono che negli adenomi ipofisari l'impiego della roentgenterapia con supervoltaggio (4000 r con metodo rotatorio con apparecchi di 2.000.000 volt) ha fatto scendere dal 58% al 18% la percentuale dei casi che richiedono la chirurgia. La grande maggioranza degli AA. è però d'avviso che non appena l'adenoma ipofisario ha determinato disturbi visivi, è necessario ricorrere subito all'intervento, perché l'efficacia della terapia radiante non è sicura e la terapia stessa può costituire una perdita di tempo e rendere l'operazione più difficile. D'altra parte l'intervento per via endocranica, quando l'adenoma non è ancora divenuto così voluminoso da provocare, con la compressione del III ventricolo, una ipertensione endocranica, offre, in mano ad abili chirurghi, una mortalità bassa che si aggira intorno al 5%. Olivecrona è decisamente favorevole all'intervento precoce che ritiene indicato anche negli adenomi eosinofili senza disturbi visivi, perché l'operazione combinata con la terapia radiante sembra più efficace della sola irradiazione nell'arrestare nei giovani l'evoluzione dell'acromegalia. In questi casi, però, in cui l'adenoma è completamente intrasellare, specie se esiste un voluminoso becco acromegamico, e i nervi ottici sono corti (chiasma prefisso) l'intervento può essere particolarmente difficile.

Le principali vie di accesso all'ipofisi sono due: la via transnaso-sfenoidale e quella intracranica per via frontale. La prima, impiegata per primo da Schlöffer (1906), modificata da von Eiselsberg (1913), Kanavel (1909), Halkstead (1910), Hirsch (1920), e che in Italia ha dato brillanti risultati nelle mani di Cavina, era stata fino a pochi anni fa quasi completamente abbandonata e impiegata solo per rare indicazioni: chiasma prefissato (rivelato da particolari alterazioni del campo visivo), età avanzata, ipertensione arteriosa, etc., in quanto è certamente meno traumatizzante.

Già Hirsch nel 1950 poteva riferire su 277 casi di tumori ipofisari da lui operati dal 1919 al 1937 per via transfenoidale e successivamente irradiati: la mortalità operatoria era stata del 4,7% e 194 pazienti erano ancora viventi. Dopo l'introduzione degli antibiotici, dato che il maggior pericolo della via transfenoidale erano appunto le infezioni, negli ultimi 32 casi la mortalità operatoria era caduta a zero.

In questi ultimi tempi, grazie all'impiego del microscopio chirurgico, la via transnaso-sfenoidale è stata ripresa da alcuni neurochirurghi (Hardy, Yasargil, Guiot, Nicola) con risultati molto buoni ed innegabili vantaggi: essa rappresenta il metodo di scelta negli adenomi eosinofili (Hardy, 1973), consentendo l'exeresi addirittura dei «microadenomi» intraipofisari con la guarigione endocrina dei soggetti. Negli adenomi cromofobi, poi, si riesce spesso ad attuare l'asportazione selettiva della sola componente tumorale con il rispetto del tessuto ghiandolare normale.

Comunque la via intracranica (subfrontale), impiegata per primi da Krause (1909), Frazier (1913) e poi da Cushing e da Dandy, è oggi ancora quella comunemente seguita.

L'intervento è praticato attraverso un lembo frontale, di regola a destra (Cushing Vincent), sebbene alcuni AA. (Dandy, Olivecrona) consiglino il lato dove la funzione visiva è più gravemente compromessa, per potere, qualora il volume del tumore sia tale da imporre di farsi spazio sezionando l'ottico, sacrificare quello più lesa.

Il lembo frontale deve essere tale che l'incisione cutanea possa essere completamente, o quasi, nascosta dai capelli. Si deve evitare di aprire il seno frontale che, specie negli acrome-

galici, può essere molto sviluppato e della cui ampiezza il chirurgo si sarà reso conto con la radiografia; se il seno viene aperto, sarà chiuso con muscolo e con cera, previo affastellamento della mucosa.

Si può seguire la via extradurale (Krause, 1909; Cushing) o quella intradurale (Heuer, 1920). Nella prima, più difficile e che offre una visione meno buona del campo operatorio, il polo frontale viene sollevato, ricoperto e protetto dalla dura, scollando questa dalla superficie interna del frontale e del piano orbitario, fino a raggiungere la piccola ala dello sfenoide. Solo allora la dura viene incisa orizzontalmente qualche mm al disopra del suo attacco sulla piccola ala dello sfenoide, non troppo lateralmente per non ledere la vena cerebrale media nel punto in cui questa raggiunge il seno sfenoparietale; medialmente la dura è incisa fino alla linea mediana e anteriormente fino all'apofisi *crista galli*. I tempi successivi sono uguali a quelli della via intradurale.

La via intradurale è quella più frequentemente seguita perché offre una esposizione migliore, pur esponendo ad un maggior trauma del polo frontale. Scolpito il lembo durale, il polo frontale viene delicatamente sollevato e scostato indietro con spatole, proteggendolo con tamponi di cotone umido; il sollevamento può essere facilitato dalla somministrazione di soluzioni ipertoniche (mannitolo, urea). La benderella olfattoria, scoperta col graduale sollevamento, viene spostata sotto la spatola; l'eventuale facile lacerazione della benderella è di scarsa importanza in quanto provoca solo un'anosmia unilaterale. Per ottenere una buona visione in profondità è utile l'impiego, oltre che della lampada frontale, di speciali divaricatori a spatola illuminante. Proseguendo nel sollevamento del polo frontale compare ad un certo momento il nervo ottico, più o meno appiattito e sollevato da una massa grigio-violacea che sporge sul suo lato mediale e che costituisce l'adenoma. Si apre allora la cisterna chiasmatica; la fuoruscita di liquor permette una migliore esposizione del tumore, dei nervi ottici e della parte anteriore del chiasma. Dilacerati i veli leptomeningei che ricoprono spesso queste formazioni e dopo aver elettrocoagulato i piccoli vasi che decorrono sopra la superficie tumorale, si punge il tumore, sia per identificare un eventuale aneurisma del poligono di Willis a sviluppo intrasellare simulante un adenoma, sia per vuotare una possibile componente cistica del tumore. La capsula tumorale viene poi incisa in senso antero-posteriore col bisturi comune o con quello elettrico e, ingran-

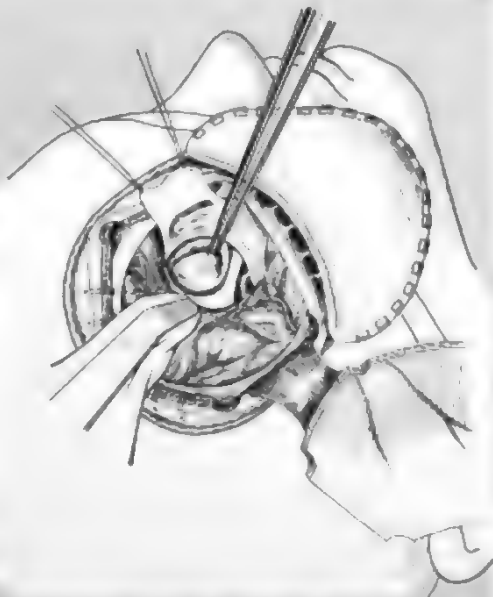


Fig. 54. Tecnica di asportazione di un adenoma ipofisario. Residua la porzione capsulare del tumore, bene evidente al davanti del chiasma ottico. (Da Dandy, modificata).

dita l'incisione sui lati, si penetra con apposita pinza nell'interno della massa neoplastica e se ne svuota il contenuto costituito da un tessuto molle grigio-roseo. Il vuotamento viene proseguito con un cucchiaino e con l'aspiratore e non deve essere troppo completo per non correre il rischio di asportare gli ultimi residui di tessuto ipofisario normale e provocare fenomeni di ipopituitarismo che possono presentarsi in forma critica ed anche grave. Ridotto di volume con il vuotamento intracapsulare il tumore, se ne può scollare la capsula dai nervi ottici e dal margine anteriore del chiasma, che vengono così liberati. Tirando cautamente in avanti la capsula si potranno individuare ed asportare eventuali noduli tumorali soprasellari situati posteriormente al chiasma che, se lasciati *in situ*, possono essere causa di recidive. La capsula tumorale può essere asportata parzialmente, a frammenti, lasciando *in situ* il fondo, che rappresenta il rivestimento durale della sella; se l'asportazione della capsula risulta difficile è meglio rinunciarvi e limitarsi al vuotamento intracapsulare. Occorre soprattutto evitare qualsiasi trauma dei nervi ottici, del chiasma e dell'ipotalamo e qualsiasi lesione dei vasi del poligono del Willis, specie della comunicante anteriore, che circondano la regione. L'emostasi del cavo tumorale dopo il vuotamento è abbastanza facile; basta, di solito, il tamponamento per pochi minuti con cotone umido o imbevuto di acqua ossigenata o con applicazione di faldine di schiuma di fibrina o di ossicellulosa o di frammenti di muscolo. La ferita viene chiusa nel modo abituale.

Poiché l'asportazione del tumore è sempre incompleta, la quasi totalità degli AA. è concorde nel consigliare la terapia radiante postoperatoria che riesce di grande utilità per combattere le recidive come è dimostrato dalla casistica di Cushing illustrata da Henderson.

Il decorso postoperatorio immediato era un tempo molto spesso complicato da turbe diencefaliche: ipertermia, sonnolenza o stati di agitazione psicomotoria. L'impiego pre- e postoperatorio dei cortisonici ha radicalmente modificato il decorso postoperatorio dei tumori della regione sellare e parasellare e in particolare degli adenomi dell'ipofisi.

La somministrazione di cortisone impedisce che la normale risposta ipofiso-surrenale allo stress possa essere depressa per danno della regione ipofisaria sia da parte del tumore, sia ad opera del trauma operatorio, con conseguente insufficienza corticosurrenale. L'uso dei cortisonici per via intramuscolare (per 1-4 giorni prima dell'intervento, il giorno stesso dell'intervento e diminuendo poi gradatamente le dosi nei giorni successivi) ha notevolmente migliorato il decorso postoperatorio dei tumori ipofisari ed ha nettamente diminuito la mortalità operatoria che oggi si aggira intorno al 5% per i tumori a sviluppo intrasellare, mentre per i tumori a notevole sviluppo extrasellare è decisamente più alta (fino al 30%). Dalle varie statistiche risulta che per gli adenomi cromofili dell'ipofisi circa l'80% degli operati con successiva terapia radiante è vivente dopo cinque anni e più del 70% di questi ottiene miglioramenti del *visus* e campimetrici apprezzabili, tanto da consentire una utile ripresa delle abituali occupazioni.

Neurofibromi dell'acustico

L'asportazione completa di questi tumori è seguita da guarigione permanente, ma è di difficile esecuzione data la sede e i rapporti con strutture importanti.

La via di accesso all'angolo pontocerebellare può essere quella sottoccipitale bilaterale con cranioresezione definitiva. Sono stati impiegati anche il lembo osteoplastico occipitale unilaterale e il lembo osteoplastico sopra- e sottoccipitale bilaterale (De Martel). Quest'ultimo offre un'ottima esposizione del campo operatorio, ma è alquanto laborioso. La via transtentoriale di Naffziger, attraverso un lembo occipitale, con sollevamento del lobo occipitale e incisione del tentorio, offre vantaggi in casi particolari. La via correntemente seguita è quella sottoccipitale unilaterale con emicraniectomia secondo Dandy (fig. 55).

L'esposizione può essere facilitata dal decubito laterale del paziente sul lato opposto, che permette all'emisfero cerebellare di abbassarsi per gravità, o dalla posizione

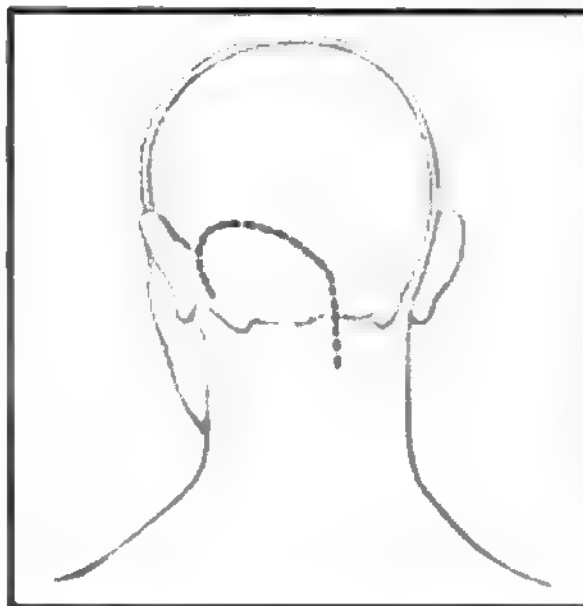


Fig. 55. Schema dell'incisione per la via di accesso sottoccipitale unilaterale. (Da P. Frugoni).

seduta. In ogni caso si deve resecare l'osso il più lateralmente possibile, pur evitando di aprire le cellule mastoidee. L'accesso all'angolo pontocerebellare richiede lo spostamento all'interno dell'emisfero cerebellare corrispondente e ciò può essere sufficiente nei tumori di piccolo volume. Di solito, però, per ottenere una buona esposizione è necessario resecare il terzo esterno dell'emisfero cerebellare (resezione che non provoca alcun deficit importante se rispetta il nucleo dentato). Il tumore è spesso ricoperto da membrane leptomeningeae racchiudenti una cisti liquorale la cui apertura ne facilita l'esposizione.

I metodi di asportazione sono fondamentalmente quattro: a) vuotamento intracapsulare del tumore senza asportazione della capsula (Cushing); b) vuotamento intracapsulare con successiva asportazione parziale della capsula (Cushing, Vincent); c) vuotamento intracapsulare con successiva asportazione completa della capsula (Dandy, Olivecrona), o lasciandone, eventualmente, un piccolo tratto a ridosso del nervo facciale per evitarne la paralisi (Jefferson); d) asportazione in blocco, indicata nei tumori di piccole dimensioni.

La scelta del metodo dipende, oltre che dall'esperienza, dall'abilità del chirurgo, dall'età e dalle condizioni del paziente, dal volume del tumore e dalle sue aderenze con gli organi vicini, specialmente con il tronco encefalico. Il secondo e terzo metodo sono quelli oggi più comunemente impiegati.

Scoperto il tumore, si elettrocoagulano i vasi che decorrono sulla capsula e questa viene aperta con il bisturi elettrico. L'interno del tumore viene parzialmente vuotato con l'ansa elettrica e con il cucchiaino tagliente in modo che la capsula collassi e si possa più facilmente scollarla dalle strutture vicine. L'emorragia più o meno cospicua che accompagna il vuotamento del tumore viene dominata con tamponamento. Si distacca la capsula dagli organi vicini, isolando dapprima il polo inferiore dai nervi IX, X, XI, senza traumatizzarli, e sezionando fra due *clips* l'arteria del polo inferiore del tumore proveniente dalla vertebrale. Il polo superiore, su cui passa di solito la vena petrosa che viene elettrocoagulata e sezionata, viene scollato dal tentorio e dal ponte evitando di traumatizzare la radice posteriore del trigemino compressa tra il polo anteriore e il tronco encefalico. In alcuni casi il polo superiore del tumore risale, attraverso l'incisura del tentorio, lungo il peduncolo cerebrale, nella fossa cranica media: è in questi casi che può riuscire utile la via transtentoriale o, più ancora, il lembo occipito-sottoccipitale. Il tumore è ora rimasto aderente solo al forame acustico e sul margine interno; se ne aggredisce il margine esterno e si seziona, col bisturi comune o elettrico, la porzione che penetra nel forame acustico interno. La massa neoplastica può essere allora ulteriormente mobilizzata e si può scoprire il nervo facciale che con opportuni accorgimenti, in molti casi, si riesce ad isolare dalla parete ventrale del tumore e a rispettare. L'ultimo tempo, il più difficile e pericoloso, è rappresentato dall'isolamento del margine interno del tumore dal ponte e dal tronco basilare. La capsula viene tirata delicatamente all'esterno scollandola cautamente dal ponte; i vasi tesi tra la capsula stessa e il tronco basilare sono chiusi con

clips e quindi sezionati ovvero elettrocoagulati (coagulatore bipolare). Il tumore, completamente liberato, viene asportato e il segmento intracanalicolare viene quindi rimosso previa apertura del canale acustico interno. L'emostasi deve essere quanto mai accurata.

La condotta ideale è l'asportazione completa del tumore. L'asportazione subtotale, che lascia *in situ* i frammenti di capsula che aderiscono al facciale e al tronco cerebrale, presenta indubbiamente molti vantaggi: evita i pericoli, anche mortali, dello scollamento della capsula dal tronco e la lesione del nervo facciale (danno funzionale ed estetico, cheratite da lagofalmo) e del trigemino (danno funzionale, cheratite neuroparalitica). È da ricordare che la paralisi del facciale può essere corretta da interventi successivi (anastomosi spinofacciale o ipoglossofacciale, plastiche aponeurotiche e muscolari) e la cheratite può essere prevenuta con la protezione della cornea mediante una tarsorrafia. Oggi, con l'adozione del microscopio operatorio, si è in grado di evitare i danni ischemici del tronco per la possibilità, offerta da questo mezzo, di riconoscere e risparmiare i rami ricorrenti dell'arteria cerebellare media; inoltre sono resi molto più agevoli l'isolamento e l'asportazione della componente intrameatale del tumore, nel canale acustico interno. Con l'asportazione subtotale la recidiva è sicura, ma poiché il tumore presenta uno sviluppo assai lento si possono avere sopravvivenze utili anche di molti anni.

Per i tumori dell'acustico della statistica di Olivecrona (1967) di 349 casi operati in modo radicale la mortalità è stata del 19,2%. Dei sopravvissuti il 38,7% godeva di piena capacità lavorativa, il 27% presentava una modesta invalidità, il 13,5% una grave invalidità, il 9,6% era seminvalido e l'1,1% totalmente invalido. Non si erano avute notizie del 10,3% dei casi. La mortalità globale entro 5 anni dei tumori dell'acustico della statistica sopra citata è stata del 20% nei tumori asportati in modo completo e di ca. il 40% in quelli asportati parzialmente. La rimozione completa comporta nel 64% dei casi una capacità lavorativa completa o solo di poco ridotta, mentre l'asportazione incompleta concede la capacità lavorativa solo nel 28%. Il nervo facciale fu potuto rispettare in circa il 50% delle asportazioni di tumori di piccole o medie dimensioni e solo in 1/3 dei tumori voluminosi. David (1967) denuncia una mortalità operativa del 15-19% per asportazioni totali, del 6% per asportazioni parziali. Comunque lunghe sopravvivenze e con buona capacità lavorativa si possono avere anche con asportazioni parziali, consigliabili nelle varietà cistiche e nei pazienti sopra i 60 anni.

Negli interventi per neurinomi dell'acustico, l'uso del microscopio chirurgico consente di rispettare più frequentemente la continuità del tronco del nervo facciale. La microtecnica ha codificato in più le seguenti metodiche e vie d'accesso, otoiatriche e combinate, all'angolo pontocerebellare:

- a) sottotemporale-transpetrosa;
- b) transtentoriale;
- c) translabyrinthica (solo i piccoli neurinomi del meato acustico interno);
- d) translabyrinthica e sottoccipitale;
- e) sottoccipitale e transmeatale (per i tumori più voluminosi).

Tumori endoventricolari

L'accesso ai ventricoli laterali si compie attraverso un lembo frontale, temporale o parietoccipitale, a seconda che si voglia raggiungere, rispettivamente, il corno frontale, quello sfenoidale o quello occipitale del ventricolo. La parte del ventricolo, sede del tumore, viene raggiunta attraverso una incisione, o meglio una resezione parziale, (*uncapping*) della sostanza cerebrale, praticata sempre in zona muta. Il corpo del ventricolo viene raggiunto, non direttamente, per evitare disturbi motori, ma dal corno frontale o da quello occipitale.

L'accesso al III ventricolo si compie, a seconda della sede del tumore, attraverso due vie principali: anteriore e posteriore. La via anteriore, frontale, può dare accesso alla parte anteriore del III ventricolo: a) attraverso la lamina sopraottica aperta dopo sollevamento del polo

frontale; b) attraverso una resezione circolare (*uncapping*) polo frontale, apertura del corno frontale ed esposizione del foro di Monro; il contorno del foro viene inciso in zona avascolare, in alto e in avanti, sezionando il pilastro anteriore del fornice, in modo da avere un più ampio accesso al III ventricolo; c) attraverso la sezione del corpo calloso. La via posteriore, attraverso un lembo parietoccipitale destro oltrepassante la linea mediana, richiede l'esposizione della scissura interemisferica e la sezione dello splenio del corpo calloso sulla linea mediana.

Per il IV ventricolo la via di accesso è quella sottoccipitale, con sezione verticale del verme.

I tumori *endoventricolari* possono essere primitivi (ependimomi) e operabili radicalmente, o secondari, dovuti alla penetrazione nel ventricolo di gliomi originati a distanza (come i gliomi sottoependimali originati dai nuclei grigi centrali), e non operabili in modo radicale.

Gli *ependimomi dei ventricoli laterali*, originati dalla parete del ventricolo, possono essere asportati in modo completo con guarigione definitiva. Se voluminosi, vanno prima ridotti di volume con asportazione a frammenti, in modo da esporre il peduncolo e sezionarlo tra *clips*; se non è possibile scoprire il peduncolo, si rimuove tutto il tumore, con l'aspirazione o a frammenti e l'emostasi viene fatta successivamente. Durante l'asportazione occorre evitare che il sangue si accumuli nel sistema ventricolare.

I risultati operatori degli ependimomi variano a seconda del tipo istologico. Negli ependimomi di I grado sono riportate sopravvivenze molto lunghe, anche di oltre 10 anni, in una discreta percentuale di casi, mentre negli ependimoblastomi la sopravvivenza media è di pochi mesi.

I rari *meningiomi dei ventricoli laterali*, occupanti il più spesso la parte posteriore del ventricolo, verso il crocicchio, sono di solito voluminosi, fino a riempire tutto il cavo ventricolare omolaterale, e molto vascolarizzati, con peduncolo alimentato dai plessi corioidei ipertrofici. Vengono scollati dalla parete del ventricolo e rimossi completamente previo vuotamento endocapsulare, se voluminosi.

I *tumori del III ventricolo* vengono enucleati delicatamente ed estratti in massa o a frammenti avendo cura di evitare la lesione delle formazioni venose del foro di Monro e dei plessi corioidei, spesso aderenti al tumore. Lo scollamento del tumore dalle pareti del III ventricolo può provocare brusche e drammatiche crisi ipotalamiche. Nei tumori del III ventricolo ritenuti inasportabili radicalmente è preferibile ricorrere ad operazioni di derivazione seguite da terapia radiante. L'asportazione è formalmente indicata nelle *cisti colloidali del foro di Monro*. La cisti è dapprima vuotata, con puntura, del suo contenuto gelatinoso; poi viene liberata ed estratta attraverso il foro tirandone la parete con una pinza, dopo aver afferrato con *clips* e sezionato il sottile peduncolo che connette la cisti al plesso corioideo.

I *tumori del IV ventricolo* (ependimomi, papillomi) guariscono definitivamente dopo asportazione completa. Questa può essere molto difficile o anche impossibile (negli ependimomi) per aderenze col pavimento del IV ventricolo e per la vascolarizzazione del tumore; ma anche l'asportazione parziale, o ■ semplice decompressione possono portare, per lo sblocco dell'acquedotto e del IV ventricolo e data la relativa benignità di questi tumori, a lunghe sopravvivenze.

Pinealomi

I pinealomi rappresentano forse i t.e. più difficili dal punto di vista chirurgico e sono molto spesso inasportabili. Le principali vie di accesso alla regione sono la transcallosa di Dandy, la transventricolare di Van Wagenen ■ la via posteriore, con lobectomia occipitale destra, di Horrax. La via di accesso transcallosa richiede un lembo parietoccipitale destro che arriva alla linea mediana o l'oltrepassa. Divaricato il lobo parietoccipitale dalla falce, si seziona la parte posteriore del corpo calloso sulla linea mediana e si espone il tumore in modo da poterlo

esplorare e giudicarne l'operabilità. Nei tumori che si estendono posteriormente è necessario sezionare il tentorio del cervelletto parallelamente al seno retto. Se il volume, la consistenza e la vascolarizzazione del tumore sono tali da far presumere troppo rischiosa anche la sola asportazione parziale, è preferibile limitarsi alla biopsia e alla decompressione, che si ottiene con la sezione del margine libero del tentorio del cervelletto. Altrimenti si apre la capsula tumorale e se ne aspira il contenuto, se molle, o lo si scava con il cucchiaino tagliente o l'ansa elettrica, se duro. Una volta collabita la capsula, si possono esaminare meglio i rapporti del tumore. L'asportabilità di questo dipende dalla possibilità di scollarlo dall'ampolla di Galeno e dalle vene cerebrali interne, la cui allacciatura va evitata ■ dai rapporti con le pareti del III ventricolo e il tronco encefalico.

Giudicato il tumore asportabile, lo si scolla dalla vena di Galeno, dal III ventricolo e dal tronco e lo si rimuove. L'emostasi deve essere rigorosa perché le emorragie del III ventricolo sono di solito fatali.

La mortalità operatoria nei pinealomi è notevole, i risultati, in genere, non buoni e le recidive frequenti specie nei pinealomi indifferenziati (pinealoblastomi). Per tali ragioni già Cushing, che affermava di non essere mai riuscito ad asportare un pinealoma, ricorreva alla roentgenterapia preceduta da una larga decompressione sottotemporale, metodo che venne poi consigliato anche da Horrax (1949); solo in caso di insuccesso sarebbe stato indicato un tentativo di asportazione. In questi ultimi anni sono stati ripresi gli interventi radicali (Suzuki, Wada e Kowadi, 1962; D'Errico), ma il metodo di trattamento più comunemente impiegato è quello delle operazioni di derivazione per ovviare all'idrocefalo interno concomitante (doppia ventricolocisternostomia secondo Scarff, ventricolo-atrionostomia), seguite da terapia radiante. Nelle forme a lento sviluppo si possono così ottenere sopravvivenze di lunga durata.

Tumori del sistema vascolare

I veri tumori vascolari sono rappresentati dagli emoangioblastomi (o angioreticulomi): quasi esclusivi del cervelletto, benigni, guariscono con l'asportazione completa. Nelle frequenti forme cistiche l'intervento è relativamente facile: aperta e vuotata la cisti, l'angioma murale, di solito non voluminoso, anche se molto vascolarizzato, può essere asportato completamente. Alcune volte il nodulo tumorale non sporge nella cisti, ma è più o meno lontano dalla parete cistica e può essere difficilmente rintracciabile. Nelle forme solide, più voluminose e talora aderenti a strutture importanti, l'asportazione completa può essere difficile e deve essere preceduta dalla coagulazione dei peduncoli vasali. In alcuni casi la vascolarizzazione è così notevole ■ la sede così profonda, che si può essere costretti ad un'asportazione parziale. L'efficacia della terapia radiante è assai dubbia per quanto da alcuni AA. sia consigliata dopo asportazioni incomplete. In 63 asportazioni totali di angioblastomi del cervelletto, Olivecrona (1952) riporta una mortalità del 17,2%.

Sarcomi

La chirurgia dei sarcomi primitivi degli emisferi cerebrali offre risultati poco incoraggianti ■ paragonabili a quelli delle metastasi encefaliche uniche. Questi tumori si presentano all'intervento operatorio in due forme: una infiltrante e l'altra, tipica dei cosiddetti sarcomi mostrocellulari, circoscritta. La diagnosi è spesso possibile solo all'esame istologico, essendo macroscopicamente del tutto simi-

le la prima forma al glioblastoma e la seconda al meningioma. Per i sarcomi del primo tipo il trattamento è quello del glioblastoma multiforme (v. sopra). La seconda varietà, ben circoscritta rispetto alla sostanza cerebrale circostante, si localizza nella convessità emisferica o nasce, infiltrandola od oltrepassandola, da un versante della grande falce od origina anche dalla dura della base, tanto da mentire, ad es. nelle localizzazioni basifrontali, un meningioma olfattorio. In questi casi l'exeresi completa è la regola e la tecnica dell'intervento è del tutto analoga a quella descritta per i meningiomi della stessa sede. La particolare consistenza e la facile isolabilità del tumore dal tessuto cerebrale circostante ne facilitano l'ablazione. La mortalità operatoria è piuttosto bassa, attorno al 10%, ma purtroppo le recidive sono la regola e si verificano entro un anno per la varietà infiltrante e fino a 4 anni dopo per la varietà circoscritta. Sembra che la terapia radiante postoperatoria abbia un ruolo innegabile nel ritardare la recidiva sulla quale, una volta manifestatasi, è tuttavia di scarsa efficacia. È caratteristico dei sarcomi circoscritti asportati e irradiati lo stato di completo benessere goduto dal paziente, anche per qualche anno, fino al momento della recidiva, il cui sviluppo avviene poi con tumultuosa rapidità.

Tumori e cisti congenite

I *craniofaringiomi* rappresentano un problema chirurgico molto difficile. La maggior parte di questi tumori, per la loro sede e volume, per i rapporti intimi con strutture importanti (regione ipotalamica, grossi vasi della base) e per la frequente mancanza di un piano di isolamento, non sono asportabili completamente; nei casi in cui l'intervento radicale è tecnicamente possibile la mortalità è alta. D'altra parte l'asportazione parziale, se in alcuni casi ha permesso sopravvivenze anche di alcuni anni, di solito comporta recidive abbastanza rapide e non mette completamente al riparo da gravi complicazioni postoperatorie. Secondo Dandy, Vincent e Matson, l'asportazione completa, se tecnicamente possibile, deve essere sempre intrapresa; la maggior parte dei chirurghi (Cushing, Frazier, Bailey, Puech e David, Buchanan e Bucy) è però d'avviso che la asportazione totale deve essere riservata ai tumori piccoli, parzialmente cistici, prechiasmatici e aderenti solo al peduncolo ipofisario. La terapia radiante non avrebbe alcuna efficacia secondo la maggioranza degli AA., mentre secondo vedute più recenti, con le moderne tecniche ad alte dosi con supervoltaggio o con telecobalto, può riuscire utile nei craniofaringiomi solidi e merita di essere impiegata perché permette più lunghe sopravvivenze.

La via di accesso è quella frontale, come per i tumori ipofisari. Nei tumori prechiasmatici non troppo voluminosi si deve tentare l'asportazione totale; di solito, una volta vuotata la parte cistica e isolata la parte solida dal chiasma, dai nervi ottici e dalla carotide, l'asportazione in un sol blocco riesce senza troppe difficoltà. Nei tumori retrochiasmatici, se l'asportazione radicale è tecnicamente possibile (ciò che è piuttosto raro), si deve anzitutto pungere e vuotare la parte cistica del tumore e liberare il polo anteriore fino alle due carotidi. Queste debbono essere accuratamente isolate, praticando l'emostasi dei piccoli vasi provenienti dalla comunicante anteriore che vanno al tumore, il quale viene poi isolato prudentemente dal chiasma e dal III ventricolo, lasciando eventualmente *in situ* il frammento che aderisce a quest'ultima struttura. Altre volte, date le aderenze del tumore alle carotidi, al III ventricolo ■ all'ipotalamo, l'asportazione sarà forzatamente incompleta ■ si sarà costretti a limitarsi alla puntura evacuativa e all'ampia apertura della parte cistica. Nelle varietà a sviluppo endoventricolare (III ventricolo), si è impiegata con successo la via transcallosa (attraverso incisione del ginocchio e del 1/3 an-

teriore del corpo calloso). Il decorso postoperatorio è, di solito, ricco di complicazioni, oggi limitate dall'impiego dei cortisonici. Date le difficoltà tecniche e l'alta mortalità operatoria, sono stati ideati metodi di trattamento palliativi, che hanno permesso sopravvivenze abbastanza lunghe. Scarff (1941) drena il contenuto della parte cistica del tumore in un ventricolo laterale. Nei pazienti con grave idrocefalo ostruttivo può essere indicata la ventricolo-cisternostomia secondo Torkildsen. David (1967) denuncia una mortalità del 9% con l'asportazione parziale, del 37% con l'asportazione totale. Su 75 operati di asportazione parziale della statistica di Bernasconi e coll. (1964), il 33% è vissuto più di 5 anni con un massimo di 20 anni.

I tumori perlacei o epidermoidi (impropriamente denominati colesteatomi, secondo Dandy) sono tumori abitualmente basilari, di accesso difficile e in genere voluminosi. Di 147 casi raccolti nella letteratura da Jefferson e Smolley (1938) 63 erano parapontini, 49 paraipofisari; gli altri erano in sede endoventricolare, sopracallosa, pineale o soprasellare. Incisa la capsula, si procede al vuotamento del contenuto. Si deve tendere ad asportare poi la capsula in modo completo per evitare recidive, ma questo non è sempre possibile per le aderenze a strutture importanti nella fossa cranica posteriore e ai grossi vasi nelle cisti sopratentoriali. In tal caso la recidiva è probabile, ma non certa (Dandy) e in ogni caso molto lenta. Molto facile è, invece, l'asportazione nella varietà extradurale di questi tumori. Su 22 casi di epidermoidi, Grant e Austin (1950) hanno potuto praticare l'asportazione completa in 7 casi a sede extradurale, senza nessun decesso, mentre in 15 tumori intradurali, in cui solo 4 volte l'asportazione ha potuto essere completa, hanno avuto 5 morti (mortalità totale 22,7%). Lunghe sopravvivenze si hanno anche dopo asportazioni incomplete: 10 anni (Horrax), 6 e 5 (Olivecrona), 4 anni (Northfield).

Le cisti dermoidi e i teratomi sono molto rari e di scarso interesse chirurgico.

I cordomi sono anch'essi molto rari e, per la loro sede sul clivus basilare da residui della notocorda, quasi sempre passibili solo di asportazione parziale (David, 1967, mortalità del 28%).

In questi ultimi anni si è anche ricorso a tecniche di rimozione di questi tumori per via anteriore, transorale, con resezione parziale del clivus; sono tecniche che si giovano dell'impiego del microscopio operatorio, durante l'intervento chirurgico.

Tra le rare cisti congenite di interesse chirurgico si possono ricordare le cisti congenite del cavo del setto pellucido (V ventricolo) e del cavo di Verga (VI ventricolo) e le cisti congenite dei forami di Luschka. Per le prime Dandy consiglia un lembo frontale e la sezione longitudinale del corpo calloso nel suo terzo e nella sua metà anteriori: subito al disotto del corpo calloso sezionato, compare la parete cistica, che viene incisa; si scopre allora la parete interna della cisti che sporge simmetricamente dai due lati nelle cavità dei ventricoli laterali. Si perfora la parete cistica in ambedue i lati praticando così un'apertura diretta in ciascun ventricolo e si ampliano queste aperture con la escissione dei margini. Gli orifici così praticati, che mettono in comunicazione la cavità cistica con le cavità ventricolari, rimangono permeabili, come accade per le discese spontanee del setto pellucido che si verificano spontaneamente in caso di idrocefalo.

Tumori metastatici

Nei casi in cui la diagnosi venga posta prima dell'intervento, se le metastasi encefaliche sono multiple o ne esistono altre in parti diverse del corpo, l'astensione opera-

toria è la regola. Se la metastasi è unica e in una zona facilmente accessibile, l'intervento può essere indicato quando si ha ragione di ritenere che possa dare parecchi mesi di sopravvivenza senza sofferenze o deficit gravi. Molto spesso, però, la metastasi rappresenta una scoperta operatoria, ad es. in pazienti con carcinomi bronchiali o iper-nefroidi misconosciuti. La natura metastatica del tumore è facilmente riconoscibile al tavolo operatorio per la presenza di un notevole grado di edema, sproporzionato al volume del tumore, per la relativamente netta delimitazione dal tessuto cerebrale sano e per la degenerazione caratteristica della zona centrale. Solo in qualche caso la consistenza fibrosa e l'aderenza alla dura possono lasciare dubbi con un meningioma o un tuberculoma. Sempreché la metastasi sia unica, l'asportazione può essere intrapresa abitualmente in blocco.

Nelle metastasi l'intervento è gravato da una mortalità che varia notevolmente da casistica a casistica, molto bassa (5,4%) in quella di Furlow (1961) e in quella di David (11%), fino al 20-30% in quelle di altri AA.

L'operazione prolunga in genere la durata della sopravvivenza di 6 mesi-1 anno, ma in alcuni casi è di maggior durata (fino a 6 anni).

È ben noto il benefico effetto sintomatico esercitato nelle metastasi dall'impiego della terapia a base di cortisonici.

Tuberculomi

I tuberculomi, divenuti sempre più rari, sono passibili di intervento chirurgico purché unici. Debbono essere asportati in blocco, con una larga zona circostante di tessuto sano per evitare la disseminazione bacillare negli spazi sottoaracnoidei e la meningite tuberculare consecutiva. L'asportazione in blocco è abbastanza facile nei tuberculomi degli emisferi cerebrali, che offrono decisamente una prognosi migliore, mentre non sempre è possibile in quelli del cervelletto, che sono i più frequenti e nei quali è più facile la disseminazione bacillare. In questi ultimi è spesso necessaria una vera lobectomia cerebellare, per quanto alcuni AA. ritengano che la semplice decompressione sottoccipitale, seguita dalla somministrazione di streptomina e di altri farmaci specifici, sia per via intratecale, sia per via generale, possa dare buoni risultati. La terapia farmacologica pre- e postoperatoria ha modificato notevolmente la prognosi dei tuberculomi endocranici; il suo impiego locale, durante l'operazione e la somministrazione postoperatoria per via intratecale e generale, ha permesso di ottenere risultati veramente brillanti con gli interventi radicali.

Gomme

Molto rare, quasi eccezionali, sono resistenti al trattamento specifico antiluetico e passibili solo di cura chirurgica. Raramente riconosciute prima dell'intervento e rivelate solo dall'esame istologico, sono facilmente asportabili in blocco. La prognosi operatoria è favorevole e i risultati buoni, specie se si fa seguire all'intervento il trattamento antiluetico.

Parassiti

Le localizzazioni encefaliche di funghi ad azione patogena, quali la blastomicosi, la torula (v. CRIPTOCOCCOSI), e di parassiti come *Cysticercus cellulosae* (forma larvale di *Taenia solium*), *Trichinella spiralis* (v. TRICHINOSI), sono quasi sempre multiple e per tale ragione non suscettibili di cura chirurgica.

Le cisti da echinococco, in genere uniche e sopratentoriali, possono essere rimosse con risultati buoni. È ne-

cessario, durante le manovre di asportazione, evitare la rottura della « delle cisti, che potrebbe provocare la contaminazione dei tessuti circostanti e reazioni allergiche (v. ECHINOCOCCOSI).

Per quanto riguarda *Cysticercus cellulosae*, particolare interesse hanno assunto nell'ultimo ventennio le localizzazioni uniche o multiple, nelle vie liquorali della fossa posteriore, inaspettatamente frequenti. Secondo l'esperienza degli AA. sudamericani nei casi di cisti unica o, più spesso, di cisti multiple situate nel lume del IV ventricolo o nell'acquedotto di Silvio o nella cisterna cerebello-midollare, la rimozione delle cisti parassitarie può rivestire carattere di radicalità e, risolvendo nel contempo lo stato idrocefalico concomitante, assicurare al paziente una guarigione clinica della durata di molti anni ed anche definitiva, con completo ricupero della capacità lavorativa. Deludenti sono invece i risultati delle altre localizzazioni e particolarmente nelle forme racemose (v. CISTICERCOSI).

Considerazioni conclusive sul trattamento chirurgico dei tumori endocranici

I progressi compiuti negli ultimi tempi nel trattamento chirurgico dei t.e. sono dovuti, oltre che al perfezionamento dei mezzi diagnostici, frutto della stretta collaborazione tra neurologo, neuroradiologo e neurochirurgo, al miglioramento delle tecniche neurochirurgiche e anestesologiche e dell'assistenza postoperatoria.

Tra le più recenti acquisizioni in tema di tecnica neurochirurgica va segnalata l'applicazione della microchirurgia mediante l'uso del microscopio operatorio nei tempi più delicati del trattamento di alcuni tumori (neurinomi dell'acustico, tumori sellari e parasellari, tumori del clivus).

Tutti questi accorgimenti hanno notevolmente abbassato nell'ultimo ventennio la mortalità operatoria che però è rimasta relativamente alta per alcuni tipi di tumore e per determinate sedi.

La mortalità dipende, oltre che dalla natura istologica e dalla sede del tumore, dall'abilità tecnica e dalla condotta del chirurgo, che può essere da un lato eccessivamente aggressivo e radicale, dall'altro eccessivamente prudente. L'operatore che non si arresta di fronte a tumori estesi, situati in sedi difficili, e tende ad essere il più radicale possibile nell'asportazione, se da un lato aggrava la propria statistica di una maggiore mortalità operatoria, vede d'altra parte migliorare i risultati a distanza; mentre l'inverso accade al chirurgo che preferisce ripiegare più spesso su interventi palliativi.

È ovvio che i risultati a distanza della cura dei t.e. sono in stretto rapporto con la possibilità o meno di una asportazione radicale.

Tale possibilità è, a sua volta, subordinata a tre fattori che influenzano, del resto, la prognosi chirurgica di tutti i tumori:

- 1) varietà istologica;
- 2) sede e volume;
- 3) precocità o meno della diagnosi.

I due primi fattori esprimono quella che Zülch, nella valutazione del grado di malignità dei t.e., denomina rispettivamente:

- 1) malignità primaria o biologica: in rapporto col tipo del tessuto tumorale e con le sue proprietà intrinseche di accrescimento infiltrativo;
- 2) malignità secondaria o clinica in rapporto con:
 - a) volume;
 - b) sede: rapporti con le vie liquorali (idrocefalo ipertensivo) e con i centri vitali;

c) reazione del tessuto circostante (edema e rigonfiamento cerebrali).

Per quanto riguarda la *varietà istologica*, esistono tumori benigni, ben circoscritti, a lento accrescimento, non recidivanti dopo asportazione completa e tumori altamente maligni, infiltranti rapidamente le strutture vicine, praticamente inasportabili in modo completo e pertanto destinati a sicura recidiva.

Per quanto riguarda il *volume* del tumore (legato naturalmente alla precocità o meno della diagnosi) ecco un esempio dell'importanza di esso nella prognosi chirurgica: in una recente statistica di Olivecrona (1967) su 349 casi di neurinomi dell'acustico operati in modo radicale, la mortalità operatoria è stata del 4,5% per tumori del volume di una nocciola, del 16,5% per quelli del volume di una noce e del 22,5% per quelli della grandezza di una palla da ping-pong.

Per quanto riguarda la *sede*, di fronte a localizzazioni tumorali circoscritte, di facile accesso, in zone di nessuna o scarsa importanza funzionale e che si prestano pertanto a vaste demolizioni chirurgiche, si hanno tumori più o meno estesi, in sedi praticamente inaggregabili sia per difficoltà di accesso, sia perché di grande importanza funzionale, come il corpo calloso, i nuclei della base, il tronco cerebrale, il chiasma ottico, la corteccia motoria, l'area del linguaggio.

Per quanto riguarda infine la *precocità della diagnosi* è da tenere presente che tutti i t.e., con il loro accrescimento lento o rapido, espansivo o infiltrante, finiscono sempre con il compromettere definitivamente dal punto di vista sia anatomico che funzionale le strutture vicine ed anche lontane dell'encefalo. Cosicché se la diagnosi è tardiva, l'opera del chirurgo diviene sempre più difficile sia per i rischi inerenti all'intervento stesso sia, soprattutto, per quanto riguarda il recupero funzionale.

Da quanto sopra esposto consegue che i t.e., anche quelli istologicamente benigni, presentano molto spesso una malignità clinica e, rispetto a tumori di altri organi, di fronte a molte caratteristiche sfavorevoli ai fini del trattamento, ne possiedono una sola, ma importante, a loro vantaggio: quella di dare solo eccezionalmente metastasi ed in questo caso la disseminazione avviene di solito per via liquorale e le metastasi sono limitate all'asse cerebrospinale (medulloblastomi, ependimoblastomi).

Da quanto esposto circa le possibilità chirurgiche in rapporto ai vari tipi di tumore, si può concludere che sono suscettibili di guarigione definitiva, col trattamento chirurgico radicale, circa il 50% dei tumori endocranici e cioè i meningiomi, i neurinomi dell'acustico, gli adenomi ipofisari (con terapia radiante postoperatoria), le dermoidi e le epidermoidi, gli emoangioblastomi, i papillomi dei plessi corioidei, gli astrocitomi cistici cerebellari, alcuni astrocitomi solidi circoscritti.

Sono suscettibili altresì di lunghe sopravvivenze, dopo trattamento chirurgico, ca. il 20% dei t.e. e cioè gli astrocitomi fibrillari, gli oligodendrogliomi, gli ependimomi, i craniofaringiomi, alcuni tumori del III ventricolo. Sono invece negativi i risultati del trattamento chirurgico dei glioblastomi multiformi, dei medulloblastomi e dei tumori metastatici, che rappresentano circa il 30% dei t.e.

Volendo concludere con uno sguardo comparativo dei risultati operatori desunti dalle maggiori casistiche, si può rilevare che:

- 1) la mortalità operatoria media globale è gradatamente diminuita negli ultimi anni con tendenza a stabilizzarsi intorno al 10%;
- 2) il 30% degli operati sopravvive per un periodo inferiore ai 5 anni;

3) il 70% degli operati vive oltre 5 anni con un'alta percentuale di guarigioni definitive e l'80% di questi recupera in modo più o meno completo la capacità lavorativa.

Bibliografia

- Asenjo A., *Neurosurgical Techniques*, 1967, Thomas, Springfield.
 Bailey P., *Intracranial Tumours*, 1948, 2 ed., Thomas, Springfield.
 Bancroft F. W., Pilcher C., *Surgical Treatment of the Nervous System*, 1946, Lippincott, Philadelphia.
 Chiasserini A., *Chirurgia delle affezioni sellari e parasellari*, in *Arch. Atti Soc. Ital. Chir.*, 1937.
 Cushing H., *Intracranial Tumours*, 1932, Thomas, Springfield.
 Cushing H., Eisenhardt L., *Meningiomas*, 1962, Hafner, New York.
 Dandy W. E., *Surgery of the Brain*, in *Lewis's Practice of Surgery*, XII, 1945, Prior, Harerstown.
 David U., Pourpre H. et al., *Neurochirurgie*, 1967, 2 ed., Flammarion, Paris.
 Guleke N., *Die Eingriffe am Gehirnschädel, Gehirn und der Wirbelsäule und am Rückenmark*, in Kirschner M., *Allgemeine und spezielle chirurgische Operationen*, II, 1950, 2 ed., Springer, Berlin.
 Gurdjian E. S., Murray T. L., *Operative Neurosurgery*, 1970, 3 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
 Horwitz N. H., Rizzoli H. V., *Postoperative Complications in Neurosurgical Practice*, 1967, Williams & Wilkins, Baltimore.
 Ingraham F. C., Matson D. D., *Neurosurgery of Infancy and Childhood*, 1954, Thomas, Springfield.
 Jefferson G., in Grey-Turner G., *Modern Operative Surgery*, II, 1943, Cassel, London.
 Kahn E. A., Bassett R. C. et al., *Correlative Neurosurgery*, 1969, Thomas, Springfield.
 Olivecrona H., *Die chirurgische Behandlung des Gehirntumoren*, 1927, Springer, Berlin.
 Olivecrona H., in Krause, *Spezielle Chirurgie des Gehirnkrankheiten*, 1941, Springer, Berlin.
 Olivecrona H., Tönnis W. et al., *Handbuch der Neurochirurgie*, 1954-1967, Springer, Berlin.
 Rand R. W., *Microneurosurgery*, 1969, Mosby, St. Louis.
 Sacchi U., *Manuale di neurochirurgia cerebrale*, 1949, Redi, Milano.
 Sachs E., *Diagnosis and Treatment of Brain Tumours and Care of the Neurosurgical Patient*, 1949, Mosby, St. Louis.
 Schiffer D., Fabiani A., *Patologia dei tumori cerebrali*, 1970, Pensiero Scientifico, Roma.
 Serra A., *Chirurgia del cervello e del midollo spinale*, 1947, Cappelli, Bologna.
 Truffert P., Puech P., David M., *Neurochirurgie*, in Quénu J. et al., *Traité de technique chirurgicale*, 1942-1944, Masson, Paris.
 Vari A.A., *Tumours of the Nervous System*, in Pack G. T., Ariel J. M., *Treatment of Cancer and Allied Diseases*, II, 1959, 2 ed., Hoeber, New York.
 Yasargil M. G., *Microsurgery Applied to Neurosurgery*, 1969, Thieme, Stuttgart.
 Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, XVI, XVII, 1974, North-Holland, Amsterdam.
 Zülch K. J., *Brain Tumours. Their Biology and Pathology*, 1965, Heinemann, London.

LIBERO UGELLI E ANGELO PATRICOLO

ENDOCRANIOSI

Sin.: endocraniosi iperostotica di G. B. Morgagni; iperostosi frontale interna. - *F.* *hyperostose frontale interne*; *syndrome de Morgagni-Morel*. - *I.* *hyperostosis frontalis interna*. - *T.* *Hyperostosis frontalis interna*. - *S.* *hiperostosis frontal interna*.

L'endocraniosi è una malattia caratterizzata dalla comparsa di un'iperostosi a carico della superficie interna dell'osso frontale. La malattia colpisce quasi esclusivamente (97%) individui di sesso femminile, specialmente in età matura e in vecchiaia.

L'etiologia non è stata ancora ben chiarita; in particolare non è noto se la sintomatologia disendocrina, che spesso si osserva in queste pazienti, sia una causa o un effetto del processo iperostotico.



Fig. 1. *In alto*: e. iperostotica massiccia del frontale, senza segni radiologici di flogosi meningea in donna sessantenne con cefalea frontale gravativa. *Al centro*: e. verrucosa frontale che si estende con iperostosi al planum etmoidale. Sella scavata da adenoma cromosomato. *In basso*: e. diffusa con iperostosi frontale, partecipazione della sella (iperostosi circumsellare), osteoporosi parietale. Segni di ipertensione endocranica e di flogosi meningea.

ENDOCRANIOSI

Il quadro anatomopatologico è caratterizzato da un notevole ispessimento del tavolato interno con eventuale riduzione della diploe e normalità del tavolato esterno. L'ispessimento è molto spesso disomogeneo, con formazione di tuberosità che aggettano verso l'interno della teca cranica, ricoperte dalla dura madre che aderisce ad esse indissolubilmente. Di regola non si estendono oltre la sutura coronale, e le loro dimensioni solo eccezionalmente superano il centimetro. Da un punto di vista istologico non si osservano anomalie qualitative di rilievo: il tessuto osseo è alterato prevalentemente in senso quantitativo.

L'e. si manifesta clinicamente con una sintomatologia estremamente polimorfa; caratteristica è la cefalea ingravescente, talora a tipo emicranico, l'insonnia, il torpore psichico, il talora grave deterioramento mentale, che corrisponde quasi sempre al rilievo anatomopatologico di una notevole atrofia corticale. Sono spesso presenti ipertensione arteriosa, turbe endocrine, le più frequenti delle quali sono note di virilismo (nel primo caso descritto da Morgagni tale sintomatologia era preminente) o turbe della funzione tiroidea. Frequenti i segni di alterata regolazione diencefalica, quali l'obesità e le turbe del sonno.

Alcuni AA. spiegano la sintomatologia endocrina e diencefalica ipotizzando una lesione di strutture ipotalamiche, lesione che però non è stata finora chiaramente dimostrata; tali nessi patogenetici vanno accettati pertanto con molta cautela, data la relativa frequenza di una sintomatologia disendocrina, analoga a quella descritta, nelle donne in età climaterica e postclimaterica: cosicché l'associazione potrebbe essere, nella maggioranza delle pazienti, casuale.

La diagnosi è radiografica: il quadro conclamato raramente lascia adito a dubbi (fig. 1).

La terapia è sintomatica e rivolta alle manifestazioni soggettivamente più rilevanti, quali l'insonnia, la cefalea, etc.

Bibliografia

Jacobson S. A., in Minckler J., *Pathology of the Nervous System*, II, 1971, McGraw-Hill, New York.

REF.

ENDOCRINE PARANEOPLASTICHE SINDROMI

F. *syndromes paranéoplastiques endocrines*. - I. *endocrine paraneoplastic syndromes*. - T. *endokrine paraneoplastische Syndrome*. - S. *syndromes endocrinas paraneoplásticas*.

Definizione

Si definiscono sindromi endocrine paraneoplastiche quadri morbosi caratterizzati da produzione di ormoni o sostanze ad azione similormonale da parte di neoplasie non derivanti da organi endocrini, indipendentemente dalla presenza di metastasi: sono anche dette «sindromi umorali associate a cancro» (Lipsett, 1965), «manifestazioni umorali di neoplasie non endocrine» (Odell, 1968) e «sindromi umorali ectopiche» (Liddle, 1969).

Per una corretta identificazione di tali quadri patologici devono essere rispettate le seguenti condizioni:

a) il tumore deve sintetizzare la sostanza ad azione ormonica, come può essere validamente sospettato quando il principio attivo si ritrovi in forti quantità nel tessuto neoplastico e quando la concentrazione di esso sia più elevata nella vena efferente dall'organo colpito che nel circolo generale;

b) tale sostanza deve essere dimostrata nel sangue circolante e deve essere capace di produrre la sindrome attribuitale;

c) i sintomi scompaiono o per lo meno migliorano dopo l'asportazione del tumore.

Classificazione

I quadri endocrini finora descritti in associazione con tumori sono:

- ipercorticosurrenalismo;
- sindrome ipercalcemica;
- sindrome ipoglicemica;
- inappropriata secrezione di ADH;
- pubertà precoce o ginecomastia con ipergonadotropinuria;
- ipertiroidismo;
- poliglobulia;
- sindrome carcinoide atipica;
- quadri compositi.

Ipotesi patogenetiche

I principi ormonicamente attivi isolati da tumori sono essenzialmente polipeptidi. Attualmente sembra da escludere che la grande ricchezza di ormoni rilevabile in tessuti neoplastici derivi dalla particolare avidità di questi tessuti («spugna ormonale» secondo Unger *et al.*, 1964).

Si deve pertanto ritenere che cellule neoplastiche producano peptidi ormonicamente attivi attraverso due possibili meccanismi:

a) produzione casuale per esaltata e anomala sintesi proteica; l'attività biologica di questi peptidi potrebbe derivare da somiglianze strutturali con le sequenze aminoacidiche attive degli ormoni naturali, o potrebbe essere caratteristica intrinseca del polipeptide neosintetizzato. Questa ipotesi sarebbe confermata dall'osservazione di sindromi ipoglicemiche nelle quali i peptidi isolati dai tumori hanno caratteristiche immunologiche diverse da quelle dell'ormone naturale (insulina);

b) produzione di ormoni strutturalmente identici ai normali per derepressione genica del DNA cellulare totipotente, come potrebbe avvenire per le neoplasie ricche di principi immunologicamente identici all'ACTH, PTH, ADH, TSH e LH.

Quadri e manifestazioni cliniche principali

Neoplasie associate a ipercorticosurrenalismo

Degli oltre 200 casi descritti in letteratura, l'80% era costituito da carcinomi bronchiogeni (in gran parte del tipo *oat cells*), da timomi e carcinomi pancreatici. Il restante 20% da tumori ovarici, prostatici, tiroidei, renali ed altri più rari.

L'ipercorticosurrenalismo paraneoplastico è frequente e nella casistica di Liddle (1965) rappresenta ca. 1/4 di tutte le sindromi di Cushing osservate.

La sindrome, che può precedere, accompagnare o seguire l'insorgenza dei segni clinici del tumore, presenta alcune peculiarità rispetto al tipico morbo di Cushing: l'età di insorgenza è piuttosto tardiva, rare sono l'obesità e la *facies* lunare, mentre dominano il quadro l'astenia muscolare da ipopotassiemia, gli edemi fino all'anasarca, il diabete mellito e la pigmentazione cutanea di tipo addisoniano, dovuta alla produzione di α e β MSH.

Poiché le surrenali di questi pazienti sono costantemente iperplastiche, si esclude la produzione diretta di steroidi da parte del tumore.

I dati umorali più significativi sono: elevati tassi di ACTH «immunoreattivo» circolante; valori estremamente elevati di cortisolemia (con curva circadiana piatta), di 17-OH plasmatici e urinari e di 17-KS urinari. L'alcalosi ipokaliemica è spiccata. I test di soppressione con desametasone e di stimolazione dell'ACTH endogeno con metopirone sono quasi costantemente negativi.

La responsabilità delle neoplasie nella produzione di ACTH è dimostrata:

dalla presenza di attività «tipo ACTH» (dosata con metodi biologici e radioimmunologici) nel plasma, negli estratti del tumore e nelle metastasi;

dalla ridotta quantità di ACTH nell'ipofisi;

dai legami fra anticorpi anti-ACTH e tessuti tumorali messi in evidenza con tecniche di immunofluorescenza;

dalla impossibilità di dimostrare differenze chimiche o biologiche fra ACTH naturale e materiale isolato dai tumori.

L'esistenza di rari casi con risposta normale al test di soppressione e di stimolazione dell'ACTH endogeno ha portato ad ipotizzare (Upton e Amatruda, 1971) la possibilità di produzione ectopica di CRF (*corticotropin releasing factor*).

Neoplasie associate a ipercalcemia

Sono descritti in letteratura oltre 70 casi di ipercalcemia in portatori di tumori senza evidenza clinica né radiologica di metastasi ossee.

Si tratta in prevalenza di carcinomi (bronchiali, di tipo squamoso, renali, ovarici, endometriali, del colon, citati in ordine decrescente di frequenza) e molto raramente di linfomi (morbo di Hodgkin, linfosarcoma).

Il quadro clinico è quello tipico della ipercalcemia (poliuria, polidipsia, anoressia, nausea, vomito, stipsi, cefalea, vertigini, obnubilamento del sensorio fino al coma). Mancano le lesioni tipiche dell'iperparatiroidismo, probabilmente perché non vi è tempo sufficiente per il loro sviluppo.

La calcemia è molto elevata (con punte oltre 20 mg%), tranne i casi associati a tumori renali, in cui l'aumento può essere solo modesto. Se non è presente nefropatia, vi è ipercalcemia e la fosforemia è bassa o più raramente normale. La fosfatasi alcalina è elevata (ma tale valore può essere falsato dalla concomitante presenza di metastasi epatiche).

La maggioranza degli AA. ritiene che il tessuto neoplastico sia capace di sintetizzare una sostanza che mostra caratteristiche fisico-chimiche ed immunologiche indistinguibili dal PTH. Tale ipotesi è confermata dalla reversibilità della sindrome dopo asportazione del tumore, dal quadro umorale tipico dell'iperparatiroidismo, dall'assenza di iperplasia paratiroidea (eccetto casi sporadici, in cui è stata sospettata l'elaborazione da parte del tumore di una sostanza capace di stimolare le paratiroidi), dal reperimento mediante dosaggi radioimmunologici nel tessuto tumorale e nel plasma di PTH immunoreattivo. In un caso di epatoma fu dimostrato un gradiente fra vene sovraepatiche e vena porta di PTH «immunoreattivo» (Knill-Jones *et al.*, 1970).

Neoplasie associate a ipoglicemia

Sono stati descritti oltre 100 casi di sindromi ipoglicemiche associate a voluminosi tumori per lo più mesodermici (il 64% tumori mesenchimali, il 21% epatomi, il 6% carcinomi surrenalici e il 9% altre neoplasie). Le neoplasie, che nell'82% dei casi sono addominali (intra- ed extraperitoneali) e nel 18% toraciche, sono di grosse dimensioni, con peso variabile fra 800 e 10.000 g e presentano sintomatologia ipoglicemica molto grave, difficilmente controllabile anche con alimentazione frequente, e tale da portare facilmente al coma.

La diagnosi differenziale con le ipoglicemie funzionali può porsi sulla base del test della tolleranza al glicoso che ha un comportamento simile a quello degli insulinomi; di scarsa utilità è la risposta alla tolbutamide, che è varia-

bile: a meno che non si proceda al dosaggio radioimmunologico dell'insulina, che negli insulinomi si eleva dopo tolbutamide, mentre non varia nell'ipoglicemia paraneoplastica. A differenza di quanto avviene nelle ipoglicemie dovute a gravi epatopatie la somministrazione di glucagone produce iperglicemia.

Notevoli incertezze permangono tuttora circa la genesi dell'ipoglicemia. Fra le numerose ipotesi particolare rilievo deve essere dato alla possibilità di eccessivo consumo di glicoso da parte del tumore o alla produzione di sostanze ipoglicemizanti. Ma non è da escludere che in questi casi la secrezione di normale insulina sia stimolata da fattori meccanici (compressione sui nervi splanchnici, sulla vena pancreatica) o da aminoacidi prodotti in eccesso dal tumore. Anche un'inibizione della insulinasi da parte della neoplasia potrebbe giustificare la sindrome ipoglicemica.

Il maggior credito è dato alla produzione di una sostanza ipoglicemizante che nella maggioranza dei casi sembra diversa dall'insulina. In effetti *insulin-like activity* (ILA) è stata trovata in molti casi sia negli estratti tumorali che nel plasma, prevalentemente però con metodi biologici (diaframma di ratto, grasso epididimale di ratto), mentre solo in casi isolati sono stati trovati elevati livelli di ILA con dosaggi radioimmunologici. In un caso (Myers e coll., 1966) elevati livelli di ILA furono rilevati a livello della vena pancreatica in conformità con le ipotesi che ammettono la stimolazione dell'insulina endogena da parte del tumore.

Neoplasie associate ad inappropriata secrezione di ADH

Questa sindrome, che si associa per lo più a carcinomi bronchiogeni del tipo *oat cells*, più raramente a carcinomi duodenali, pancreatici, timici, è dovuta ad iperproduzione di ADH.

Schwartz e Bartter, che per primi la descrissero (1957), denominarono «inappropriata» la produzione di ADH nel corso di tumori, in quanto non appariva inibita dalla bassa osmolarità plasmatica.

Tale sindrome è caratterizzata da iperidratazione intra- ed extracellulare, che può portare all'intossicazione da acqua, con depressione, letargia, confusione mentale, anoressia, debolezza muscolare estrema.

Gli esami di laboratorio mostrano una iponatriemia, spesso inferiore a 120 mEq/l (valore al di sotto del quale compaiono i sintomi) e, talvolta, fino a 100 mEq/l; l'osmolarità plasmatica è quasi sempre inferiore a 270 milliosmoli/l, mentre quella urinaria è costantemente superiore a quella plasmatica e la clearance dell'acqua libera è ridotta. Anche altri componenti plasmatici sono diluiti, così che spesso si hanno valori di azotemia inferiori a 20 mg%.

Fra le ipotesi prospettate (mancata inattivazione dell'ADH in seguito a metastasi epatiche; stimolazione della liberazione di ADH da parte di metastasi cerebrali; produzione di ADH e sostanze simil-ADH da parte del tumore) l'ultima sembra più probabile; infatti:

gli estratti dei tumori presentano caratteristiche biologiche ed immunologiche identiche all'arginin-vasopressina;

la sindrome si può manifestare indipendentemente da metastasi cerebrali;

l'antidiuresi è inibita dall'alcol (che fisiologicamente inibisce l'ADH).

Da notare infine come una sindrome indistinguibile da quella ora descritta si possa associare a tumori cerebrali, accidenti cerebrovascolari, pneumopatie, eccessivo uso di diuretici: nel primo caso non si tratta di sindrome paraneoplastica, ma di azione puramente meccanica.

ENDOCRINE PARANEOPLASTICHE SINDROMI

Neoplasie associate a pubertà precoce o a ginecomastia
L'iperproduzione di gonadotropine da parte di tumori può causare pubertà precoce nei bambini e ginecomastia negli adulti maschi.

Non rientrano nel campo delle sindromi paraneoplastiche le iperproduzioni di gonadotropine che si osservano nei tumori trofoblastici.

La pubertà precoce è stata descritta in 9 casi di epatoblastomi in bambini maschi di età inferiore a 2 anni: nei tumori non vi era presenza di tessuto trofoblastico istologicamente dimostrabile. Vi erano segni di iperstimolazione delle cellule interstiziali del testicolo ed elevati tassi di gonadotropine di tipo LH (ICSH) nel siero e nelle urine, oltre che negli estratti del tumore. Le gonadotropine erano dosate sia con metodo biologico che con metodo radioimmunologico. In due casi si aveva regressione della sindrome dopo trattamento.

La ginecomastia spesso associata a osteoartropatia pneumica non è rara in casi di carcinoma bronchiogeno, nei quali con dosaggi radioimmunologici (Fairman, 1967) è stata dimostrata la presenza di elevate quantità di gonadotropine di tipo FSH ed LH nel sangue e nell'estratto tumorale.

Queste sostanze stimolano le cellule interstiziali del testicolo con produzione di eccesso di estrogeni responsabili della ginecomastia.

Il rapporto tra l'eccesso di gonadotropine e lo sviluppo dell'osteartropatia pneumica non è chiaro.

L'iperproduzione gonadotropinica è stata segnalata in carcinomi surrenalici (in tre uomini) ed in un carcinoma mammario e in un melanoma maligno (in due donne, ovviamente senza ginecomastia, ma con cisti ovariche).

Neoplasie associate ad ipertiroidismo

La recente descrizione di una « tireotropina corionica » nel normale tessuto placentare ha fatto escludere dall'ambito delle sindromi paraneoplastiche gli ipertiroidismi che si producono in corso di coriocarcinoma e di mola idatidea.

Pertinenti a questo capitolo sono invece i rari casi di ipertiroidismo associato a tumori polmonari (carcinomi bronchiogeni del tipo *oat cells*).

Il quadro clinico è dominato dalla tachicardia, mentre scarsi o assenti sono gli altri segni; rarissima la presenza di gozzo, assente l'esoftalmo e il mixedema pretibiale. L'iperfunzione tiroidea è svelata dalla elevata captazione del ^{131}I e dagli alti valori di ormoni iodati circolanti; sia i dosaggi biologici che radioimmunologici svelano elevati tassi di TSH, mentre è assente attività LATS (v.).

Neoplasie associate a poliglobulia

Numerose neoplasie sono responsabili di poliglobulia per probabile produzione di eritropoietina. Clinicamente queste sindromi si presentano con aumento dell'ematocrito, a causa dell'iperplasia della sola serie rossa, senza leucocitosi né piastrinosi. Questo fatto, unitamente all'assenza di splenomegalia, differenzia queste forme dal quadro del morbo di Vaquez.

Riportiamo le frequenze relative dei tumori responsabili tratte da una casistica di Lipsett (1964):

- carcinomi renali: 46%;
- emangiomi cerebellari: 21%;
- lesioni renali benigne: 16%;
- fibromi uterini: 6%;
- carcinoma o iperplasia surrenalica: 3%;
- neoplasie ovariche: 3%;
- feocromocitomi: 1%.

Poiché il rene produce fisiologicamente eritropoietina, le

sindromi associate a neoplasie di quest'organo non sono da considerare « ectopiche ».

Vi sono numerosi dati a favore della produzione di eritropoietina da parte di alcune di queste neoplasie:

negli estratti tumorali, nel plasma e nelle urine è presente una sostanza dotata di attività eritrostimolante nel topo e nel ratto;

tale sostanza mostra in comune con l'eritropoietina naturale la struttura glicoproteica, la mobilità elettroforica e il peso molecolare;

anticorpi antieritropoietina inibiscono l'azione biologica della sostanza attiva isolata.

Negli epatomi (che rarissimamente sono anch'essi descritti in associazione con questa sindrome), nei fibromi uterini, nei tumori virilizzanti ovarici e surrenali non è stata per contro isolata alcuna sostanza attiva.

Sindrome carcinoide atipica

Tumori diversi dal classico carcinoide dell'intestino tenue possono produrre serotonina, 5-OH-triptofano e probabilmente istamina: si tratta di adenomi bronchiali (la maggioranza) e sporadicamente carcinomi pancreatici, insulinomi, carcinomi bronchiogeni del tipo *oat cells*, carcinomi gastrici, neuroblastomi.

Clinicamente sono presenti intensi *rashes* violacei al volto, accompagnati da ansia, disorientamento, nausea e vomito, dispnea asmiforme, sudorazione profusa, edema facciale e periorbitale.

Tipicamente è aumentata in questi casi l'escrezione urinaria di istamina, di ac. 5-OH-indolacetico (5-HIAA), di 5-OH-triptofano e di serotonina. A differenza di quanto avviene nella sindrome tipica, nelle urine invece del 5-HIAA si rinviene il 5-OH-triptofano e la stessa serotonina.

Recentemente è stato prospettato che altri peptidi vasoattivi (callicreina, bradikina), la cui importanza è ancora incerta, contribuiscano alla genesi di questa sindrome.

Quadri compositi

Talvolta le neoplasie producono contemporaneamente più sostanze ad azione ormonale.

I carcinomi bronchiogeni del tipo *oat cells* producono sempre ACTH e MSH (α e β) contemporaneamente; in alcuni casi può associarsi inappropriata secrezione di ADH. Alcuni epatomi possono determinare sindromi ipoglicemiche e poliglobuliche insieme, mentre sono descritti tumori pancreatici insulari che, oltre all'ormone tipico (insulina e gastrina), secernono ACTH, MSH, ADH, PTH in varie combinazioni.

Terapia

La terapia elettiva è sempre costituita dall'asportazione precoce, più completa possibile, del tumore; solo quando l'intervento non è possibile si ricorre a trattamenti sintomatici e palliativi.

Nell'ipercorticosurrenalismo l'alternativa alla surrenectomia (che in certi casi s'impone per la gravità del quadro) è l'uso di farmaci inibitori della sintesi ormonale (metopirone) o citotossici specifici (*o*, *p*-diclorodifenildicloroetano [*o*, *p*-DDD]) la cui utilità è naturalmente estremamente limitata.

Le sindromi ipercalcemiche regrediscono drasticamente con l'asportazione del tumore. In attesa di questa o quando essa non sia possibile, la disidratazione derivante dall'intensa poliuria deve essere corretta con larghe somministrazioni di soluzione fisiologica. Molto efficaci sono anche i cortisonici (dosi equivalenti a 30-100 mg

di prednisone/die). Nei casi di resistenza agli steroidi, molto utile si è mostrata la mitamicina, un inibitore della sintesi proteica, a dosi di 25 µg/kg endovena: il meccanismo di azione non è chiaro.

In condizioni di emergenza, con conclamati sintomi neurologici, è utile aumentare rapidamente l'escrezione urinaria di Ca, mediante la somministrazione di solfato di Na a forti dosi o determinando diuresi forzata con furosemide o ac. etacrinico.

L'uso di fosfato endovena di calcitonina è ancora in fase sperimentale.

Il trattamento elettivo delle ipoglicemie è rappresentato da infusioni di glicoso endovena. Fra le terapie sperimentali prospettate, interessanti sembrano l'uso di STH umano e quello delle benzotiadiazine (particolarmente valida si è rilevata in un caso l'associazione di diazossido e benzo-flumetiazide).

Nella sindrome da inappropriata secrezione di ADH, per prevenire l'intossicazione da acqua, la restrizione dell'apporto idrico a meno di 700 ml giornalieri è la misura più efficace. La somministrazione di soluzioni ipertoniche ha valore solo temporaneo, per la rapida escrezione del carico salino.

Nella sindrome carcinoide atipica è stata sperimentata con successo in un soggetto tenuto a dieta povera di piridossina la somministrazione di 4-deossipiridossina, un antagonista della Vit. B₆.

Bibliografia

- Bonati B., Marrama P., Della Casa L., *Le disormonosi extra-giandolari*, in *Atti 71° Congr. Soc. Ital. Med. Interna*, Roma 19-22 Ott. 1970, Pozzi, Roma.
- Demaille A., Lefebvre J., Cappelaere P., *Lille Med.*, 1972, 17, 830.
- Fairman C., Colwell J. A. et al., *New Eng. J. Med.*, 1967, 277, 1395.
- Gellhorn A., *Advances Intern. Med.*, 1969, 15, 299.
- Knill-Jones R. P., Buckle R. M. et al., *New Eng. J. Med.*, 1970, 282, 704.
- Liddle G. W., Givens J. R. et al., *Cancer Res.*, 1965, 25, 1057.
- Liddle G. W., Nicholson W. B. et al., *Recent Progr. Hormone Res.*, 1969, 25, 283.
- Lipsett M. B., Odell W. D. et al., *Ann. Intern. Med.*, 1964, 61, 733.
- Lipsett M. B., *Cancer Res.*, 1965, 25, 1068.
- Myers W. P. L., Tashima C. K., Rothschild E. O., *Med. Clin. N. Amer.*, 1966, 50, 763.
- Odell W. D., in *Textbook of Endocrinology*, 1968, Saunders, Philadelphia, p. 1211.
- Ross E. J., *Brit. Med. J.*, 1972, 1, 735.
- Schwartz W. B., Bennet W. et al., *Amer. J. Med.*, 1957, 23, 529.
- Sherwood L. M., O'Riordan J. L. H. et al., *J. Clin. Endocr.*, 1967, 27, 140.
- Unger R. H., Lochner J. V., Eisentraut A. M., *J. Clin. Endocr.*, 1964, 24, 823.
- Upton G. V., Amatruda T. T., *New Eng. J. Med.*, 1971, 285, 419.

LIDIO BASCHIERI E STEFANO MARIOTTI

ENDOCRINOCHIRURGIA

F. endocrinochirurgie. - 1. endocrino-surgery. - T. Endokrinochirurgie. - 3. endocrinocirurgia.

SOMMARIO

Definizione (col. 2089). - **Orientamenti ed applicazioni attuali** (col. 2090): *Ipofisi*. - *Tiroide*. - *Paratiroidi*. - *Timo*. - *Surreni*. - *Pancreas endocrino*. - *Carcinoidi e «apudomi»*. - *Gonadi*. - *Sindromi endocrine paraneoplastiche*. - *Innesti e trapianti di ghiandole endocrine*.

Definizione

L'endocrinochirurgia corrisponde a quella parte della chirurgia che riguarda strutture a secrezione interna per quanto concerne loro affezioni dirette, sia morfo-

giche (iperplasie, displasie, neoplasie) che funzionali (disormonosi ghiandolari ed extraghiandolari), o associate, oppure altri quadri morbosi la cui evoluzione, per il carattere di ormonodipendenza, è correlata indirettamente alla funzione degli organi endocrini.

L'e. pertanto riassume, più di altre branche chirurgiche, un aspetto morfologico e/o funzionale spesso intimamente collegati, a causa della fisiopatologia stessa delle ghiandole endocrine, delle loro intime correlazioni, della complessità e talora non netta individualità di quadri dismetabolici e disormonali.

Orientamenti ed applicazioni attuali

Ipofisi

Le indicazioni all'intervento chirurgico sull'ipofisi sono attualmente poste più frequentemente che in passato, poiché con il progresso delle tecniche chirurgiche e dell'assistenza postoperatoria l'ipofisectomia per tumori, senza diffusione intracranica, non comporta in genere una mortalità superiore al 2%.

Astraendo dalle rarissime cisti malformative a derivazione dalla *pars intermedia* dell'ipofisi, che nel loro accrescimento possono comprimere sia l'adenoma che la neuroipofisi, con conseguenti sindromi funzionali, l'indicazione fondamentale all'ipofisectomia è costituita dagli adenomi, che costituiscono secondo Bailey il 17,8% di tutti i tumori endocranici e, più raramente, dai carcinomi.

Una indiscussa indicazione chirurgica sussiste per gli adenomi a cellule eosinofile, cui si accompagnano gigantismo o acromegalia.

Per contro è più rara l'indicazione all'ipofisectomia per la malattia di Cushing, considerando che solo nel 10% ca. dei casi è presente un adenoma abbastanza voluminoso da produrre anche una sintomatologia neurologica.

Numerosi sono invece nelle casistiche chirurgiche gli adenomi cromofobi che, atrofizzando nel loro progressivo accrescimento le strutture ipofisarie ed extraipofisarie, possono indurre un ipopituitarismo parziale o totale anteriore.

Considerando l'estrema multiformità dei reperti anatomoclinici, non esiste unanimità di pareri sull'opportunità di eseguire l'atto chirurgico da solo o in alternativa alla terapia radiante o in associazione a questa, nonché sulla condotta da seguire in casi di recidiva o di mancato miglioramento dopo terapia radiante. In particolare sono stati tuttavia osservati buoni risultati con l'irradiazione degli adenomi eosinofili, mentre per la malattia di Cushing, senza cioè neoplasia surrenalica, l'ipofisectomia è indicata in associazione all'impianto di ⁹⁰Y nella sella turcica o all'irradiazione esterna. Nei tumori cromofobi, infine, i migliori effetti sono stati riscontrati con l'intervento chirurgico seguito da terapia radiante.

In linea generale si può affermare che l'indicazione chirurgica va riservata preferenzialmente a quegli adenomi che sono accompagnati da una sindrome chiasmatica; d'altra parte il trattamento chirurgico produce gli effetti più evidenti sui disturbi visivi, mentre la regressione della sindrome endocrina può essere incompleta.

Nel trattamento di neoplasie maligne ormonodipendenti e relativamente ad alcune neoplasie dell'ipofisi possono essere effettuati interventi chirurgici minori o parachirurgici come l'ipofissolisi per alcolizzazione, l'infissione d'itrio od oro radioattivi, la criopofisectomia, etc.

Tiroide

Gozzo semplice. - Molteplici sono le condizioni anatomo-cliniche per le quali si pone l'indicazione all'intervento

chirurgico. Esse sono costituite da: 1) malformazioni congenite a evoluzione iperplastica o displastica (gozzo linguale, gozzo in tiroide ectopica mediastinica, cisti del dotto tireoglossa, etc.); 2) gozzi diffusi, anche di modeste dimensioni, che non regrediscono con l'opoterapia; 3) gozzi assai voluminosi, con o senza fenomeni compressivi su organi e strutture adiacenti; 4) gozzi uni- o polinodulari con aree scintigrafiche fredde e sospetti, all'esame clinico, per la consistenza e per il rapido accrescimento; 5) gozzi fibrosi, calcifici, cistici; 6) gozzi che tendono alla « basedowificazione ».

Iperitiroidismi. - L'intervento chirurgico deve essere rigorosamente vagliato e i casi opportunamente selezionati nel quadro di un accurato trattamento pre- e postoperatorio.

L'indicazione chirurgica è elettiva nell'adenoma tossico e nell'adenomatosi tossica, è di scelta nel gozzo basedowificato e nel morbo di Basedow, per i quali può essere posta l'alternativa con la radioisotopoterapia o col trattamento tireostatico.

In linea generale l'intervento chirurgico nelle due ultime condizioni è preferibile quando il gozzo è voluminoso, multinodulare, con scoli e stenosi tracheale, quando vi siano compromissione ricorrentiale, compressione esofagea o invasione mediastinica, che causi un'accentuazione dei fenomeni compressivi stessi.

Pertanto vi sono controindicazioni generiche all'intervento, rappresentate dall'età avanzata, da broncopatia cronica con insufficienza respiratoria, da insufficienze gravi cardiaca, epatica, renale, da malattie infettive o altre malattie intercorrenti, da situazioni contingenti quale uno stato gravidico, etc.

Altre controindicazioni all'intervento chirurgico sono in stretto rapporto con la condizione ipertiroidea stessa, per la concomitanza di una oftalmopatia degenerativa grave, di un mixedema pretibiale, di un elevato titolo autoanticorpale antitiroideo, etc.

Tiroiditi. - Le indicazioni chirurgiche sono divenute più rare da quando le tiroiditi hanno avuto una più chiara sistematizzazione nosografica e patogenetica.

In linea generale l'intervento chirurgico per tiroidite acuta non suppurativa è limitato ai casi recidivanti e resistenti alla terapia antibiotica e cortisonica, nei quali l'intervento può estendersi anche nel senso di una exeresi assai ampia.

Nelle tiroiditi acute suppurative, quando non è possibile ottenere una remissione della sintomatologia con la terapia antibiotica, si può procedere all'incisione e drenaggio del cavo ascessuale ovvero anche a una lobectomia in corso di cronicizzazione della flogosi.

Nella tiroidite di Hashimoto il trattamento chirurgico s'impone quando la presenza di noduli possa indurre al sospetto di un'associazione col carcinoma o quando siano presenti, come anche nella tiroidite di Riedel, rilevanti fenomeni compressivi.

Indicazioni eccezionali sono rappresentate dalla tiroidite sifilitica, tubercolotica, actinomicotica e dall'echinococchi tiroidea.

Neoplasie. - Il concetto informatore è l'indicazione di principio del trattamento chirurgico del carcinoma della tiroide sono attualmente in prevalenza massimalisti, nel senso che anche per le forme differenziate circoscritte si ricorre abitualmente alla tiroidectomia totale, a causa soprattutto dell'elevata incidenza di focolai neoplastici multicentrici misconosciuti.

Ma si impone anche una tiroidectomia totale di necessità, oltre che nei casi di diffusione multicentrica omo- o controlaterale, nei casi di diffusione extracapsulare, di

infiltrazione degli organi circostanti, nei casi di metastasi laterocervicali mono- o bilaterali, etc. Peraltro attualmente si riconosce alla tiroidectomia anche un altro significato, poiché l'exeresi, più ampia possibile, di tessuto tiroideo in sede ortotopica, permette un successivo trattamento metabolico delle eventuali localizzazioni metastatiche.

Si discute sulla necessità o meno di associare routinariamente la dissezione linfatica radicale del collo, anche in assenza di metastasi apprezzabili clinicamente e intraoperatoriamente, specie in soggetti giovanissimi, nei riguardi dei quali, almeno relativamente ai casi iniziali, si propende per una condotta più conservativa.

Ma la linfadenectomia radicale del collo, in associazione alla tiroidectomia totale, è indiscutibile quando la neoplasia sia in fase extracapsulare, interessi entrambi i lobi o sia multicentrica, nelle recidive, nelle estese diffusioni linfonodali e nei casi con metastasi a distanza, in cui si voglia effettuare una terapia complementare con ¹³¹I.

Paratiroidi

Indispensabile premessa all'inquadramento delle affezioni chirurgiche delle paratiroidi è il riepilogo classificativo delle sindromi iperparatiroidiche, che si distinguono in: a) iperparatiroidismo primario, da stimoli iperplastici o neoplastici ignoti; b) iperparatiroidismo secondario, in risposta a processi patologici noti, quali l'insufficienza renale, il mancato assorbimento intestinale di Ca, etc. c) iperparatiroidismo terziario, dovuto ad una ipocalcemia grave in corso di iperparatiroidismo secondario, la quale, protratta nel tempo, può portare alla proliferazione cellulare paratiroidea, che si traduce in una condizione di iperattività autolimitantesi; d) pseudoiperparatiroidismo, dovuto ad una sostanza paratormone-simile di neoplasie non endocrine (sindromi paraneoplastiche), come è dimostrato dal quadro umorale dell'iperparatiroidismo, dal reperto intraoperatorio o autoptico di normalità delle paratiroidi, dall'assenza di metastasi scheletriche, dalla scomparsa della sintomatologia con l'asportazione della neoplasia, dalla possibilità di dosare la sostanza ormonosimile nel tessuto neoplastico.

Astraendo dallo pseudoiperparatiroidismo, in cui l'intervento è extraparatiroideo, le indicazioni al trattamento chirurgico dell'iperparatiroidismo sono quasi esclusivamente limitate alla forma primaria, le cui basi anatomicopatologiche sono rappresentate da un'iperplasia, da un adenoma, da forme combinate di iperplasia e di adenoma, da forme di poliadenomatosi, da carcinoma. È da sottolineare la difficoltà di distinguere macro- e microscopicamente l'iperplasia dall'adenoma, quando non si consideri che l'iperplasia in genere interessa tutte le paratiroidi.

Ma se l'indicazione chirurgica, sulla guida dei dati clinici, veniva posta preoperatoriamente, nella maggior parte dei casi, anche prima che fosse possibile il dosaggio radioimmunologico del paratormone, nondimeno le difficoltà della chirurgia delle paratiroidi consistono tuttora nella corretta interpretazione dei reperti intraoperatori sia per quanto riguarda l'identificazione del tipo di lesioni, sia per il repertamento delle paratiroidi stesse, le quali, pur essendo di norma in numero di quattro, possono in realtà variare da 3 a 12 e, specialmente quelle inferiori, possono essere variamente dislocate in sede cervico-mediastinica.

Tuttavia per una valutazione ottimale della condotta chirurgica da seguire nei singoli casi ci si avvale dei dati dedotti dalla scintigrafia e soprattutto dai dosaggi radioimmunologici del paratormone nel sangue venoso prelevato con cateterismo superselettivo dai vasi del collo.

mediante i quali è spesso possibile definire preoperatoriamente la natura e la sede della lesione.

Timo

Le acquisizioni degli anni dal '60 in poi hanno accertato per il timo una funzione preminentemente devoluta ai processi immunitari, nel senso della maturazione linfocitaria, del conferimento dell'immunocompetenza cellulare, della produzione di fattori umorali.

Ma la compartecipazione del timo alla fisiopatologia endocrinologica è dimostrata, tra l'altro, dalla frequente associazione di iperplasie o neoplasie timiche a ipertiroidismi, a tireopatie autoimmuni, a sindrome di Cushing, etc. Si che è tuttora giustificato inquadrare alcune affezioni timiche tra quelle ad impronta endocrinologica, mentre per altre, come la miastenia di Erb-Goldflam, sembra dimostrata una genesi immunitaria. Ferma restando l'incertezza dei risultati della timectomia in casi di miastenia con iperplasia, l'indicazione all'intervento è obbligatoria nei casi di neoplasia, sia perché la timectomia migliora in genere il decorso della malattia, sia perché viene asportata una neoplasia a potenziale malignità, sia perché la timectomia ridurrebbe la mortalità per carcinoma in genere (mammario, intestinale, genitourinario), come è dimostrato da numerose osservazioni sperimentali e cliniche.

Ma, oltre alle indicazioni alla chirurgia del timo per miastenia, esistono altre affezioni distrofiche (cisti congenite semplici), parassitarie (echinococco), neoplastiche funzionanti e non funzionanti (cancro indifferenziato con o senza sindrome di Cushing, linfosarcoma, timomi hodgkiniani e simil-seminomatosi), nelle quali la timectomia è l'intervento di elezione. In caso di neoplasie, peraltro, consegue all'intervento una variabilità di risultati in rapporto all'invasività del tumore, al tipo istologico, alla sensibilità a una terapia radiante complementare, all'associazione di affezioni autoimmuni (agammaglobulinemia acquisita, anemia arigenerativa, anemia emolitica, colagenosi, etc.).

Si sottolinea infine il significato endocrino che tra le neoplasie del timo può assumere il carcinoma indifferenziato ACTH-secrente (sindrome endocrina paraneoplastica).

Surreni

Esistono complessi reperti anatomopatologici che sono alla base di corrispettive sindromi funzionali, anche se per alcuni casi di iperplasia o di neoplasia corticale o midollare mancano talora i corrispondenti squilibri endocrini.

Schematicamente, ai reperti di iperplasia corticale o di adenomi o, più raramente, di carcinomi, a seconda della zona da cui il tessuto iperfunzionante ha preso origine, si associano sul piano clinico la sindrome di Cushing, la sindrome di Conn, la sindrome da pseudoiperaldosteronismo primario (relativamente a casi di iperplasia bilaterale), la sindrome adrenogenitale nelle sue varie espressioni morfologiche e funzionali, mentre feocromocitomi e feocromoblastomi costituiscono il substrato della sindrome da iperincrezione catecolaminica.

Il dosaggio frazionato, su campione di sangue venoso prelevato a livello delle vene surrenaliche o in prossimità dello sbocco di esse nella cava inferiore, permette di definire nella gran parte dei casi la sede e la natura del tessuto iperfunzionante (iperplasia o neoplasia), mentre nel caso di feocromocitomi il prelievo a livello cavale superiore, inferiore, iliaco, può permettere l'individuazione di neoplasie a sede extrasurrenalica.

A ciò si aggiungono le possibilità spesso risolutive

delle indagini arteriografiche e flebografiche, per le neoplasie di piccole dimensioni e soprattutto della scintigrafia surrenalica.

Oltre ai casi in cui la sede della neoplasia non è stata definita preoperatoriamente, sono le condizioni di iperplasia bilaterale o di localizzazione bilaterale della neoplasia che comportano maggiori difficoltà al trattamento chirurgico, per conciliare la doppia esigenza della rimozione completa della lesione e nello stesso tempo di conservazione di una valida funzione surrenalica residua.

L'intervento può raramente consistere nella semplice enucleazione dell'adenoma e nella resezione surrenalica, quando per la sede e la natura ne sussistano le premesse; nella surrenalectomia monolaterale, nella surrenalectomia totale da un lato e subtotala controlaterale, in caso di iperplasia bilaterale o di micropoliadenomatosi; nella surrenalectomia totale bilaterale. Quest'ultimo intervento peraltro è riservato quasi esclusivamente ai casi di sindrome di Cushing da iperplasia surrenalica e le sue condizioni permissive sono rappresentate dalla possibilità di instaurare una terapia steroidea definitiva con dosi standardizzate di cortisone, salvo aumento del dosaggio per malattie intercorrenti o stress in genere.

Assai ridotta è l'indicazione alla chirurgia surrenalica nella ipertensione arteriosa essenziale resistente a terapia medica.

Anche la surrenalectomia totale bilaterale per il trattamento sottrattivo ormonale, a scopo palliativo, dei carcinomi mammario e prostatico inoperabili, trova attualmente un'indicazione sempre più ristretta, nonostante che sia noto il cospicuo aumento di steroidi sessuali ad origine surrenalica dopo gonadectomia, che abitualmente è praticata come primo tempo nel carcinoma mammario e rispettivamente nel carcinoma prostatico.

Infatti viene preferibilmente attuata una surrenalectomia chimica con corticosteroidi a forti dosi, allo scopo di inibire l'ipofisi.

Peraltro si esperimenta tuttora, in campo di endocrinoterapia sottrattiva, la possibilità di drenare il sangue refluo surrenalico nel sistema portale, sia per anastomosi diretta, sia per innesto su anse intestinali defunzionalizzate, allo scopo di permettere l'inattivazione, ad opera del fegato, degli steroidi sessuali, mentre resterebbero in gran parte attivi i glicocorticoidi.

Si ricorda infine la possibilità del trattamento chirurgico di una sindrome da ipercorticismo surrenalico da ACTH ectopico, originato nell'80% dei casi da carcinomi broncopulmonare anaplastico, pancreatico, timico. In questi casi la terapia d'elezione è l'asportazione della neoplasia, cui segue di solito una regressione della sintomatologia endocrina, salvo recidiva o metastasi del tumore primitivo.

Pancreas endocrino

Il dosaggio radioimmunologico dell'insulina, della gastrina e del glucagone plasmatici ha comportato un rapido incremento dei casi accertati di sindrome endocrina pancreatica, il cui substrato anatomopatologico è per lo più rappresentato da uno o più adenomi, molto più raramente da un carcinoma o da una semplice iperplasia.

A questi processi corrispondono, sul piano clinico, sindromi del tipo di iperinsulinismo organico pancreatico od ulcerogene tipo Zollinger-Ellison o da iperglucagonemia o, infine, quadri sovrapposti di iperincrezioni plurime, sostenute da neoplasie insulari miste o da concomitanti adenomi polighiandolari.

Molteplici sono pertanto i problemi inerenti alle moda-

lità operatorie nel trattamento delle affezioni iperplastiche e neoplastiche endocrinopancratiche. Essi sono anche in rapporto alla difficoltà di esplorare chirurgicamente alcuni distretti pancreatici, alle abituali piccole dimensioni delle neoplasie, alla loro natura ed eventuale molteplicità, all'eventuale sede ectopica.

Le finalità dell'intervento chirurgico sono rappresentate dalla necessità di confermare talora la diagnosi clinica, che tuttavia resta una diagnosi essenzialmente preoperatoria, di localizzare neoplasie che spesso sfuggono anche all'indagine di angiografie selettive, di asportare la neoplasia anche in presenza di metastasi, di effettuare una pancreasectomia di riduzione, se la metastasi non viene repertata, e infine di praticare ampie demolizioni pancreatiche in successivi reinterventi, fino a che non si sia ottenuta una normalizzazione della glicemia.

Carcinoidi e «apudomi»

Considerando la distribuzione del sistema a cellule chiare di Feyrter, inteso come apparato endocrino periferico disseminato, costituito da citotipi che possono assumere i caratteri istochimici e biologici delle cellule argentaffini, si comprende agevolmente la possibile variabilità di localizzazione delle neoplasie di tipo carcinoidale (tubo digerente, dotti biliari, albero tracheobronchiale, apparato urogenitale, mammella, cute, etc.).

Carcinoidi e «apudomi» sono tumori che si originano rispettivamente dalle cellule di Kulchitsky e dalle cosiddette *APUD cells*, che si identificano con le cellule medullosurrenali, quelle dei paragangli, le cellule MSH-, ACTH- e GH-secerenti dell'ipofisi anteriore, le cellule C tiroidee, etc.

L'origine embrionale di questi tipi cellulari è unica, neuroectodermica, e numerose sono le analogie biologiche, morfologiche, ultrastrutturali, istochimiche, di immunofluorescenza. Ad essa fanno riscontro, sul piano clinico, molteplici sindromi endocrine, talora associate (sindrome di Sipple, di Werner, etc.).

La terapia chirurgica dovrà tendere all'exeresi radicale della neoplasia primitiva e delle eventuali metastasi, quando sia possibile; ovvero anche, nei casi di ampia invasività, alla rimozione anche parziale del tessuto neoplastico, al fine di dominare meglio la sindrome funzionale col trattamento medico complementare.

Gonadi

La gonadectomia è attuata per il trattamento di affezioni endocrine primarie delle gonadi stesse o, più raramente, di neoplasie da esse biologicamente condizionate, come terapia di sottrazione ormonale nel carcinoma mammario e in quello prostatico.

L'orchietomia, associata o meno a linfadenectomia lomboaortica o ad irradiazione complementare, viene effettuata per elettiva indicazione in corso di neoplasie derivanti dagli elementi cellulari endocrini del testicolo rappresentate dagli interstizialomi, dai tumori a cellule di Sertoli e dagli androblastomi, che complessivamente rappresentano ca. l'1,2% di tutte le neoformazioni del testicolo, secondo Dixon e Moore. A queste neoplasie si può aggiungere il corionepitelioma, al quale corrisponde un quadro clinico di sindrome pseudogravidica.

Esistono d'altra parte i corrispettivi tumori ovarici funzionanti, che comprendono tuttavia anche varietà non chiaramente definite e che in sintesi si possono elencare in: 1) tumori a cellule della granulosa-teca, a produzione estrogenica; 2) arrhenoblastoma; 3) ginandroblastoma, che produce estrogeni e androgeni, ma con più frequente reperto di virilizzazione; 4) tumori a cellule ilari,

simili alle cellule di Leydig, virilizzanti; 5) teratomi funzionalmente attivi (struma ovarico e corionepitelioma, al quale si associano a volte manifestazioni di pseudoermafroditismo); 6) disgerminomi.

A latere vanno considerate alterazioni ovariche non neoplastiche, ma ormonicamente attive, rappresentate da cisti del corpo luteo, da ovaie policistiche della sindrome di Stein-Leventhal, da iperplasia dello stroma corticale, da iperplasia delle cellule dell'ilo.

Per tutte le forme anzidette è opportuno segnalare che può rendersi necessaria anche l'ovariectomia contralaterale o l'istero-annessiectomia contemporanea.

Per quanto riguarda l'orchietomia, attuata come intervento endocrinoterapeutico del carcinoma della prostata inoperabile, si ammette in genere che la castrazione chirurgica, seguita da estrogenoterapia, esplica nella gran parte dei casi un effetto favorevole sul decorso clinico e sull'evoluzione del carcinoma prostatico, in quanto appunto essa può garantire la soppressione funzionale delle cellule di Leydig.

L'ovariectomia per carcinoma mammario inoperabile o metastatico trova una precisa indicazione, poiché l'ormonodipendenza si verifica nel 50% dei casi, anche se la sua durata è variabile e in rapporto a diversi elementi. Appare pertanto opportuna una selezione preoperatoria dei casi che possono giovare dell'ovariectomia, ma a tutt'oggi si sono dimostrati poco attendibili gli esami effettuati a tale scopo, come la determinazione del patrimonio ormonale, lo studio indiretto degli effetti ormonali, l'analisi del corredo cromosomico delle cellule neoplastiche. Una soluzione a tale problema risiede forse nella possibilità di identificare i recettori ormonali, nelle neoplasie dette appunto ormonodipendenti.

Rimane tuttavia acquisito che l'ovariectomia palliativa deve essere riservata alle donne in età feconda o in menopausa da non più di 5 anni; nei casi favorevoli, i risultati soggettivi e oggettivi si protraggono per 6-8 mesi, dopo i quali è opportuno ricorrere ad una surrenalectomia chimica.

Al contrario, in donne già in menopausa da oltre 5 anni, la terapia preferenziale è di apporto esogeno androgenico ed estrogenico, a meno che non si riveli persistente una certa attività estrogenica dimostrabile con le tecniche citologiche vaginali; in questi casi può essere indicata l'ovariectomia.

Sindromi endocrine paraneoplastiche

Costituiscono un capitolo di recente acquisizione che, per quanto attiene alla chirurgia endocrina, può essere altrimenti definito come «sindromi endocrine ectopiche», volendosi intendere con tale termine quadri clinici ed umorali in rapporto ad ormoni o sostanze similormonali, elaborate da neoplasie originate da tessuti che di norma non hanno una funzione endocrina.

Si ricordano brevemente le principali sindromi ectopiche, per le quali la localizzazione e il tipo di neoplasia variano grandemente in rapporto alla sede e alla struttura, potendo essere rappresentate da carcinoma a piccole cellule del polmone, da adenoma bronchiale, da carcinoma pancreatico, da carcinoma timico, tiroideo, renale, ovarico, epatico, uterino, surrenalico, dal corioncarcinoma, da voluminose neoplasie mesenchimali addomino-toraciche, etc., e alle quali di volta in volta possono corrispondere attività di tipo corticotropo, paratiroideo, antidiuretico, eritropoietinico, gonadotropinico, tireotropico, insulinico, etc.

Il fatto che l'iperincretazione ormonale abbia un'evoluzione parallela a quella della neoplasia e regredisca spesso

con l'asportazione di questa, salvo a ricomparire in caso di recidiva o metastasi, indica che l'intervento chirurgico sulla neoplasia primitiva consente spesso una regressione persistente dell'alterazione endocrina.

V. anche: ENDOCRINE PARANEOPLASTICHE SINDROMI.

Innesti e trapianti di ghiandole endocrine

Non si riscontra tuttora una convincente dimostrazione dell'efficacia di innesti o trapianti (auto-, omoplastici) di tessuti e ghiandole endocrine.

I tentativi, fatti per lo più sperimentalmente, con surrene, pancreas *in toto* o sole isole pancreatiche, con tiroide, con paratiroidi, non hanno dato risultati soddisfacenti nella maggior parte dei casi. Forse la tiroide costituisce il solo esempio di ghiandola endocrina omotraspiantata nel cane, la quale rimane funzionante per più di 2-3 mesi; mentre altri organi endocrini hanno mostrato una sopravvivenza di varia durata, che comunque non eccede detto periodo.

D'altra parte la disponibilità di una terapia steroidea sostitutiva efficiente in casi di malattia di Addison rende il trapianto di surrene di minor interesse pratico rispetto al trapianto di pancreas endocrino, ad es., per la sindrome carenziale del quale, infatti, non esiste in alcuni casi una soddisfacente terapia sostitutiva.

In definitiva la mancata disponibilità di dati sperimentali univoci e di una sistematica applicazione clinica impedisce di mettere a punto i concetti informativi, le indicazioni di questo campo dell'e., che tuttavia costituirà forse una realtà molto prossima, almeno riguardo ad alcuni tessuti.

Bibliografia

- Arch. Atti Soc. Ital. Chir., II, 1972, Roma.
 Atti XIV Congr. Naz. Chir. Torac., I, 1974, Venezia.
 Bonati B., Marrama P., Della Casa L., *Le disormonosi extra-ghiandolari*, in Atti 71° Congr. Soc. Ital. Med. Interna, 1970, Roma.
 Bucalossi P., Catania V. C., Grattarola R., *Indicazioni della terapia endocrinocirurgica dei tumori maligni*, in Arch. Atti Soc. Ital. Chir., I, 1957, Roma.
 Cevese P. G., *Chirurgia delle paratiroidi*, in Arch. Atti Soc. Ital. Chir., I, 1973, Roma.
 Cocchieri G., Picardi C., *Progr. Med.*, 1974, vol. 30, 4.
 Conn J. W., Louis L. H., *Ann. Intern. Med.*, 1956, 44, 1.
 De Blasi A., *Sindromi da iperfunzione surrenalica dal punto di vista chirurgico*, in Arch. Atti Soc. Ital. Chir., I, 1955, Roma.
 De Blasi A., Marinaccio G., *I tumori medullo-surrenali*, in Arch. Atti Soc. Ital. Chir., I, 1962, Roma.
 De Costa E. J., *Tumori funzionanti dell'ovaio e problemi relativi*, in Clin. Chir. N. Amer., II/1, 1969, Piccin, Padova.
 Gallone L., Giordanengo G., Molinatti G. M., *Le ipertireosi*, in Arch. Atti Soc. Ital. Chir., 1962, I/2.
 Hekmatpanah J., *I tumori dell'ipofisi*, in Clin. Chir. N. Amer., II/1, 1969, Piccin, Padova.
 Linquette M., *Précis d'endocrinologie*, 1973, Masson, Paris.
 Monti G. F., Leggeri A. et al., *Policlinico (Chir.)*, 1967, 74/5.
 Pearce A. G. E., *Digestion*, 1973, 8, 372.
 Shields T. W., *Il timo*, in Clin. Chir. N. Amer., II/1, 1969, Piccin, Padova.
 Stefanini P., Carboni M., Patrassi N., *Problemi chirurgici nel trattamento degli insulinomi*, in Atti XIV Congr. Naz. Endocr., 1972, Montecatini Terme.
 Tagariello P., Domini R. et al., *I carcinoidi*, in Arch. Atti Soc. Ital. Chir., I/2, 1965, Roma.
 Tomlinson S., Clements V. R. et al., *Brit. J. Surg.*, 1974, 61, 633.
 Tronillas P., Robert J. M., *Nouv. Presse Med.*, 1974, 3, 2399.

GIOVANNI COCCHIERI

ENDOCRINOLOGIA

F. *endocrinologie*. - I. *endocrinology*. - T. *Endokrinologie*. - S. *endocrinologia*.

È la scienza che studia le ghiandole a secrezione interna; è sorta e si è affermata sulla base di considerazioni cri-

tiche di ordine biologico, di rilievi anatomofisiologici, di osservazioni cliniche e sperimentali.

L'armonia con cui parti distanti dell'organismo collaborano ai fini funzionali, con cui le cellule costituenti i vari organi e tessuti risultano composte in una unità fisiologica, i perfetti coordinamenti omeostatici, hanno indotto gli studiosi ad ammettere, accanto alla regolazione nervosa, l'esistenza di un altro meccanismo associativo e di armonizzazione tra le parti costituenti l'organismo, agente per via umorale. Si è ammessa cioè, già in linea induttiva, l'esistenza di organi specifici, di strutture ghiandolari ben definite, atte ad elaborare e deversare nel sangue messaggi di tipo particolare, capaci di inserirsi in quei colloqui segreti che condizionano, a livello cellulare, l'armonia delle funzioni e quindi, in ultima analisi, l'equilibrio della nostra salute fisica e a volte anche mentale. Nasceva così il termine « secrezione interna » che veniva ad affiancarsi a quello di « milieu organique intérieur ».

« Chaque tissue et plus généralement chaque cellule de l'organisme, affirme Brown-Séquard, secrète pour son propre compte, des produits ou des ferments spéciaux qui sont versés dans le sang et qui viennent à influencer, par l'intermédiaire de ce liquide, toutes les autres cellules rendues ainsi solidaires les unes les autres par mécanisme autre que le système nerveux ». Da un lato quindi il sistema nervoso, la cui azione coordinatrice si svolge a mezzo di riflessi trasmessi per correnti direzionali, e dall'altro un sistema ghiandolare capace di elaborare sostanze chimiche di un tipo particolare che, per mezzo del circolo, raggiungono tutte le sezioni dell'organismo pluricellulare.

Si avrebbero pertanto due tipi fondamentali di meccanismi di risposta e di regolazione; l'uno pronto e rapido attuantesi per via nervosa, l'altro più lento e tardo svolgentesi per via umorale, affermarono Bayliss e Starling. Nasceva così una corrente di ricerca intesa a meglio individuare e precisare la natura di queste particolari sostanze capaci di trasmettere per via umorale stimoli o inibizioni. Venne superato il concetto che inglobava nella categoria dei secreti interni i substrati calorigeni metabolizzabili, i metaboliti, i mediatori chimici del sistema neurovegetativo, secondo la definizione di Bayliss e Starling « qualsiasi sostanza normalmente prodotta in una qualunque cellula del corpo, che viene portata dal flusso sanguigno in parti lontane e che agisce per il bene dell'organismo », e si precisò invece e si maturò la concezione di ormone come « sostanza specifica che agisce a dosi minime e a distanza e in modo differente dai materiali nutritizi, cioè come stimolatrice dei processi anabolici e catabolici delle cellule e regolatrice in tal modo dell'equilibrio trofico, funzionale, nonché delle correlazioni vitali tra le parti costituenti il nostro organismo unitario » (Pende).

Un altro criterio discriminativo e affermativo dell'esistenza di questi sistemi ghiandolari e di queste influenze umorali è derivato dalle ricerche anatomiche. Giovanni Müller già nel 1830 riconosce l'esistenza di formazioni ghiandolari sprovviste di dotti escretori, quindi prive di qualsiasi rapporto con l'ambiente esterno, e per contro intersecate da numerosi capillari atti a raccogliere e rimuovere l'increto elaborato e dismesso dalle cellule (ghiandole vascolari sanguigne in contrapposizione alle ghiandole escrettrici). Le cellule costituenti queste strutture ghiandolari, raccolte in cordoni o in piccoli nidi o in follicoli, presentano, alla microscopia ottica, caratteristiche peculiari che ne definiscono e precisano l'attività biosintetica ormonica: vedremo quanto prima come le successive, più moderne e perfezionate, indagini di citochimica, di microscopia elettronica, ne abbiano analiz-

zato e precisato le specifiche e differenziate proprietà sul piano del patrimonio enzimatico, delle disponibilità energetiche e delle correlate capacità biosintetiche.

Un ulteriore progresso delle nostre conoscenze in questo campo si è realizzato attraverso la sperimentazione: identificazione degli effetti indotti nell'animale dall'asportazione delle suddette strutture ghiandolari oppure dalla somministrazione di estratti.

La clinica con i suoi avvicinamenti nosografici e la precisazione dei corrispondenti substrati anatomopatologici aveva ispirato e dato l'avvio a molte delle suddette ricerche sperimentali e poste le premesse alla individuazione di ben definite attività funzionali.

Correlazioni precise erano già state acquisite tra morbo bronzino e patologia surrenale; tra stato cretinoide, idiozia mixedematosa e assenza di tiroide; tra tetania strumipriva postoperatoria e paratiroidi; tra quadri acromegalici e patologia ipofisaria; etc.

Si è andato così faticosamente costruendo il grande capitolo dell'endocrinologia: si è cercato di definire il concetto di ghiandola a secrezione interna, di precisare il significato di ormone. Costruzioni e precisazioni faticose e non facili se ancora oggi, a distanza di tanti anni, sussistono perplessità e incertezze d'inquadramento. Se infatti l'inquadramento nell'ambito delle ghiandole endocrine è chiaro per alcune formazioni come l'ipofisi, la tiroide, le paratiroidi, la corteccia surrenale, le isole di Langerhans, la ghiandola interstiziale del testicolo, la teca ovarica e il corpo luteo, in quanto dotati dei caratteri istologici, biochimico-enzimatici e funzionali che valgono a definire questi organi; per altre si prospettano dubbi e incertezze in quanto prive di alcune di quelle caratteristiche che vengono considerate presupposti obbligati. Riserve in questo senso sono state avanzate per quanto riguarda la midollare surrenale, il timo, la pineale, il « sistema a cellule chiare serotonina-secerne », la neuroipofisi.

Le cellule che costituiscono la midollare surrenale debbono infatti essere considerate, sotto il profilo ontogenetico, come cellule gangliari simpatiche; però esse hanno subito modificazioni morfofunzionali tali da renderle atte all'attività endocrina; nel loro orientamento architettonico sono venute ad assumere particolari e stretti rapporti con la rete vascolare; funzionalmente si sono modificate in modo da deversare il loro secreto direttamente nel circolo sanguigno; biochimicamente ed enzimaticamente si sono arricchite di una nuova attività biosintetica metilante la noradrenalina fino al prodotto terminale perfezionato a dignità ormonica. Questi fatti inducono ad inquadrare la midollare surrenale nell'ambito delle ghiandole endocrine.

Più discussa la posizione del timo, organo linfopiteliale, costituito cioè da ammassi di cellule di tipo linfocitario circondate da elementi di origine epiteliale. Gli studi degli ultimi anni, avendo dimostrato l'importanza e chiarito il significato delle cellule linfatiche nell'ambito delle difese immunitarie dell'organismo, hanno indotto alcuni AA. a negare l'appartenenza di quest'organo al gruppo delle ghiandole endocrine e ad annoverarlo esclusivamente nell'ambito dei tessuti deputati ai processi di immunopoiesi; noi, pur riconoscendo la fondatezza di queste nuove concezioni, non riteniamo tuttavia di assumere una posizione così assolutistica.

Numerosi gli interrogativi suscitati dalla pineale, da questo organo misterioso, la cui storia riflette le teorie, non solo biologiche e mediche, ma anche filosofiche che si sono avvicinate sulla scena dell'evoluzione del pensiero umano. L'individuazione della sindrome clinica

della macrogenitosomia precoce ad opera del Pellizzi con la precisazione del reperto lesionale pinealico; le considerazioni di ordine clinico di Pende; infine le più recenti precisazioni biochimiche sulla biosintesi della melatonina ad opera delle cellule della pineale per una peculiare specifica loro capacità ad operare l'introduzione di gruppi metilici nel contesto della struttura idrossindolica serotoninica; sono tutti elementi che giustificano, a nostro modo di vedere, l'appartenenza di questa formazione al gruppo delle ghiandole endocrine.

Anche il « sistema a cellule chiare serotonina-secerne » è stato considerato da Feyrter un « apparato endocrino periferico » in base ad un concetto unitario tendente ad accomunare elementi cellulari che, pur presenti quasi ubiquitariamente, hanno però in comune attività biochimico-funzionali centrate sulla capacità di operare un'efficiente sintesi di serotonina, nonché su alcune correlate particolarità citochimiche. Le strette correlazioni tra serotonina da un lato; melatonina e adrenoglomerulotropina dall'altro, sottolineano l'importanza del sistema a cellule chiare quale fattore di regolazione neuromonale.

Fino a poco tempo fa si pensava che alle cellule della neuroipofisi spettasse il compito di sintetizzare e secernere gli ormoni (vasopressina o ADH e ossitocina) che ritroviamo con i processi di estrazione presenti nel lobo posteriore della ipofisi. Questi concetti sono stati sottoposti recentemente ad una revisione critica; si è infatti negato, sulla scorta di considerazioni di ordine morfologico-citochimico-funzionale, un'attività ghiandolare secerne ai pituitari e si è ammessa invece un'importanza determinante dei centri ipotalamici: la neuroipofisi si ritiene pertanto oggi non già un organo di produzione e di sintesi ormonale, ma solo luogo di accumulo e di deposito di increti elaborati a livello delle cellule dei nuclei sopraottico e paraventricolare fluenti lungo i dendriti fino ad essa.

Abbiamo così definito le strutture ghiandolari che possono essere considerate ghiandole endocrine nel senso tradizionale del termine e ne abbiamo precisate le caratteristiche.

Vogliamo ora tentare un inquadramento classificativo dei cosiddetti « ormoni »: abbiamo già in precedenza cercato di precisarne il concetto e definirne l'essenza. All'individuazione dei singoli ormoni si è giunti attraverso un lungo travaglio concettuale e un faticoso iter sperimentale. Si è partiti dalla valutazione degli effetti realizzati sia sull'organismo integro che su quello privato sperimentalmente di una ghiandola endocrina dalla iniezione del corrispondente estratto; si è passati all'estrazione dei principi attivi, all'isolamento e individualizzazione, alla successiva purificazione. La biochimica si è a questo punto inserita nel processo sperimentale, ne è diventata parte preminente, consentendo una precisazione strutturale, premessa alla sintesi laboratoristica. Più chiari sono apparsi, in questa nuova luce biochimica, certi aspetti e certi comportamenti citochimici, correlati a determinate specifiche sequenze enzimatiche; più preciso il significato e l'importanza di alcuni substrati precursori, etc.

Si distinguono classicamente ormoni steroidei e ormoni proteici; questi ultimi differenziabili a loro volta in polipeptidi semplici; in strutture proteiche più complesse; in eteroproteine.

Quando parliamo di ormoni steroidei facciamo riferimento ai principi elaborati dalle cosiddette ghiandole steroideogenetiche e in particolare dalla corteccia surrenale, dalla ghiandola interstiziale del testicolo, dalle strutture follicolari e luteali ovariche, etc.

Si chiamano steroidi quegli ormoni il cui nucleo ripete la configurazione di un idrocarburo ciclico, il peridrociopentano-fenantrene o sterano; esso costituisce anche il nucleo fondamentale del colesterolo e degli acidi biliari. Una trattazione esauriente dell'argomento, che esula dalle finalità di questa voce, potrà essere reperita nelle voci: **SESSUALI ORMONI**; **STEROIDI**; **SURRENALI GHIANDOLE**.

I processi di iodazione che portano alla formazione dell'ormone tiroideo (triiodotironina e tetraiodotironina) sembrano svolgersi su di un substrato aminoacidico già incorporato nella molecola tireoglobulinica. La tireoglobulina è la forma di accumulo e di deposito dell'ormone. Una digestione enzimatica consente la liberazione degli aminoacidi iodati dai loro legami peptidici, e il loro «selettivo» passaggio in circolo. L'attività biologica è strettamente correlata alla struttura di etere difenilico; al tipo, numero e posizione degli atomi di alogene sostituenti; alle caratteristiche della catena terminale alifatica.

L'unità insulinica biologicamente attiva è costituita da 2 catene polipeptidiche rispettivamente di 21 (catena A) e di 30 (catena B) aminoacidi legati da due ponti disolfurici tra i residui cisteinici in posizione 7-7 e 20-19. Un terzo ponte disolfurico intrasequenziale lega i residui cisteinici in posizioni 6-11 della catena A. Questi ponti condizionano una precisa configurazione operativa spaziale della molecola atta ad assicurarle la particolare capacità biologica. La struttura a due catene sembra derivare da un precursore (proinsulina) a catena singola; un peptide di connessione, che un'azione peptidasica può staccare, congiunge la porzione C-terminale della catena B con quella N-terminale della catena A.

Anche l'ormone paratiroideo è, sul piano chimico-strutturale, una catena polipeptidica semplice composta da ca. 75 aminoacidi; l'attività biologica sembra consegnata ai ca. 50 aminoacidi che costituiscono il nucleo centrale della molecola. Esistono ancora incertezze circa il preciso ordine di sequenza dei vari aminoacidi.

La preipofisi è sede di biosintesi e di increzione di svariati principi ormonici: alcuni sono polipeptidi, altri posseggono una più complessa struttura di tipo proteico, altri infine rientrano nel gruppo delle eteroproteine.

I due ormoni melanostimolanti (α e β MSH) hanno struttura semplice. L' α MSH è un tridecapeptide e costituisce un segmento della corticotropina; il β MSH presenta diversità strutturali da specie a specie, sia come lunghezza di catena (da 18 a 22 aminoacidi) che come tipo di sequenza.

L'ACTH è un polipeptide a catena unica composta di 39 aminoacidi; l'attività biologica sembra devoluta ai primi 23 aminoacidi: i primi 13 riproducono fedelmente le sequenze dell' α MSH.

Appartengono al gruppo degli ormoni proteici, più complessi, l'ormone della crescita o STH e la prolattina.

La composizione quantitativa, qualitativa, l'arrangiamento degli aminoacidi nel contesto della molecola dell'ISTH umano sono elementi attualmente sufficientemente acquisiti. L'integrità della grossa molecola ormonale non è indispensabile ai fini dell'attività biologica, in quanto questa sembra devoluta ad un definito frammento della catena polipeptidica (*active core*). La speciespecificità sembra invece in funzione dell'arrangiamento aminoacidico del restante «supporto» proteico.

Correlata con la somatotropina, sia dal punto di vista della struttura chimica che di alcuni aspetti dell'attività biologica, è la cosiddetta prolattina o ormone lattogenico o luteotropina (LTH). Non conosciamo ancora con as-

soluta precisione l'arrangiamento degli aminoacidi nella sequenza polipeptidica della molecola, né la precisa situazione dei ponti disolfurici.

Accanto a queste sostanze ormoniche, dobbiamo ricordare altre sostanze elaborate dalla preipofisi, appartenenti al gruppo degli eteroproteidi, che all'idrolisi danno origine, cioè, non solo a residui aminoacidici, ma anche a sensibili percentuali di sostanze diverse (mucopoliosidi). Ricorderemo la tireotropina e le gonadotropine.

Finora non si è pervenuti ad una precisazione assoluta circa la composizione quantitativa e qualitativa di aminoacidi della tireotropina; sembra doversi ammettere una sequenza lineare semplice e presenza di osi e di amino-zuccheri.

Anche lo studio delle caratteristiche fisicochimiche e di quelle strutturali delle gonadotropine non ha portato ad una precisazione assoluta.

Come già abbiamo avuto occasione di dire, è stata documentata sul piano citologico la funzione neuroincretorica di quei particolari elementi nervosi che, riuniti in aggruppamenti, costituiscono i nuclei diencefalici: il concetto di ormoni va peraltro esteso alle sostanze elaborate da siffatte strutture.

Dobbiamo distinguere a questo proposito le sostanze che, elaborate in tali centri, migrano lungo i prolungamenti assonici verso la neuroipofisi, organo di accumulo e di deposito, dotate di vera attività ormonica; e quelle invece che intervengono nella regolazione dell'increzione e dismissione degli ormoni dall'adenoipofisi, con finalità puramente omeostatiche e di coordinamento.

Tra le prime ricorderemo l'ossitocina e la vasopressina o ADH, ormoni a struttura polipeptidica o octapeptidi; gli aminoacidi sono ordinati in un anello pentapeptidico e in una catena laterale tripeptidica con una funzione aminica. Posizioni chiave per la differenziazione funzionale sono la 3 e la 8.

Tra le seconde i cosiddetti *releasing factors* (RF) la cui produzione è significativa ai fini del coordinamento funzionale di tutto l'apparato endocrino essendo modulata sul tasso delle tropine ipofisarie e degli ormoni elaborati dalle ghiandole satelliti. L'adenoipofisi è in grado, di per sé e in modo autonomo, di elaborare e dismettere i suoi vari ormoni: per un ottimale e coordinato inserimento della sua attività nel fisiologico gioco delle correlazioni ormoniche essa richiede però l'intervento disciplinatore dei centri superiori ipotalamici, che si esplica attraverso i neuroinereti (RF) e le connessioni neurovascolari. Sono stati ormai bene individuati neuroinereti capaci di controllare l'increzione e dismissione di ACTH (CRF): la produzione di questi ineretici risulta modulata sul tasso di ACTH e di cortisolo circolante. Per maggiori notizie al riguardo, si rimanda alle voci IPOFISI; NEUROENDOCRINOLOGIA.

L'effetto ormonico ha massima risonanza sugli aspetti metabolici dell'organismo. La moderna biochimica ci ha insegnato che tutti i processi energetici e plastici che caratterizzano il fenomeno vitale si realizzano attraverso eventi chimici che richiedono la presenza e l'intervento di sistemi catalizzatori, dotati di specificità di substrato e di azione e distribuiti in tutte le cellule, sia sotto forma soluta che organizzata in strutture microscopiche o submicroscopiche.

Molte ricerche *in vitro* e *in vivo* hanno portato a considerare l'AMP ciclico denominatore comune dell'azione ormonica: si è cioè ipotizzato per l'AMP ciclico il ruolo di 2° messaggero, operante nell'interno delle cellule quelle trasformazioni che sono tipiche dell'ormone di partenza (1° messaggero). Oltre che trasmettere un segnale, una informazione, l'AMP ciclico opera anche una notevole amplificazione del segnale stesso, secondo il concetto di un «trasduttore collegante, discriminatore e amplificatore». La risposta della cellula alle variazioni dell'AMP

ciclico dipende a sua volta dal corredo enzimatico della cellula stessa: quello che l'AMP ciclico causa in un particolare tipo di cellula è determinato dalla cellula stessa piuttosto che dall'AMP ciclico. Si comprende quindi come un ormone possa essere responsabile di svariati fenomeni biologici.

Secondo una concezione restrittiva e severamente ortodossa il concetto di ormone andrebbe limitato, come abbiamo visto, ad una piccola categoria di sostanze dotate di un'altissima specificità, espressione finale di un'attività biosintetica procedente da organi che nella filogenesi hanno subito una particolare differenziazione e specializzazione funzionale. Una concezione più lata e più estensiva porta ad includere invece tra gli ormoni anche altre sostanze che procedono da organi non altamente differenziati, che svolgono azioni, non sul metabolismo generale e a distanza come è il caso degli ormoni classici, ma quasi *in loco*, coordinando e controllando risposte endocrine, etc.

Il concetto ad es. che elementi costitutivi del sistema nervoso possano produrre, accumulare, trasportare e liberare in circolo sostanze ad effetto ormonico, accomunando le proprietà delle cellule ghiandolari e del neurone, prospettato da Bergmann e Scharrer fin dal 1951 e particolarmente considerato per quanto riguarda l'ipofisi, è oggi ritenuto valido per quel che concerne la regolazione ipofisaria da parte delle strutture cerebrali soprastanti. Oggi noi sappiamo che l'ipofisi è quantitativamente modulata dai «messaggi» o neuroincreti che derivano dai centri diencefalici (*releasing factors*, RF); gli assoni dei nuclei ipotalamici e il sistema venoso portale ipotalamo-ipofisario rappresentano il mezzo di veicolazione di queste «informazioni». Gli studi più recenti hanno consentito di pervenire ad una individuazione e precisazione strutturale chimica di alcuni di questi principi che pertanto possono essere considerati, secondo i criteri classificativi, come neuroormoni. Assistiamo così ad un primo ampliamento del concetto di *ormone*. I variabili livelli di concentrazione degli increti ipofisari a loro volta sono in grado d'influenzare la produzione dei neuroincreti e quindi la funzione dei nuclei diencefalici, donde il gioco omeostatico ipofiso-diencefalico.

I centri diencefalici, questi piccoli raggruppamenti cellulari cui è devoluto il compito di regolare e disciplinare, attraverso i neuroincreti, l'attività e il ritmo funzionale dell'ipofisi e delle ghiandole satelliti, non devono essere considerati strutture autonome, indipendenti, a sé stanti, ma centri di regolazione e di omeostasi suscettibili ad infinite influenze, inseriti in un contesto di connessioni anatomiche e funzionali, nervose e umorali. La funzionalità di queste strutture nervose, cioè i modi con i quali stimoli di varia natura (anche psichica) possono ad esse pervenire o da esse diffondere, dipendono da processi di conduzione nervosa e di trasmissione d'impulsi a livello delle sinapsi neuronali. Tali processi sono a loro volta mediati da neuroumori identificabili fondamentalmente con l'*acetilcolina* da un lato, le *catecolamine* e la *serotonina* dall'altro. Per la normalità funzionale neuroendocrina e vegetativa, così come per quella neuropsichica, è necessario che esista a livello dei centri una concentrazione di catecolamine e di serotonina equilibrata in rapporto ai compiti specifici di modulazione dell'attività acetilcolinica. Se all'adrenalina, in quanto sostanza elaborata da una grossa formazione con tutte le caratteristiche della ghiandola endocrina e in quanto increto dotato di attività metaboliche generali, specifiche e ben definite, compete, per unanime consenso, la qualifica di ormone, una concezione più larga ci porta ad attribuire tale qualifica anche al precursore noradrenalinico (simpatina), mediatore chimico della trasmissione nervosa a livello delle terminazioni adrenergiche, pur se dotato di un'azione topograficamente più confinata e non metabolica generale. E anche alla serotonina, increta dalle cellule cromogranulari (sistema a cellule chiare) ubiquitariamente distribuite, viene attribuita una qualifica «ormonica». Questa impostazione concettuale sarebbe soprattutto giustificata da considerazioni di natura analogica nei confronti delle catecolamine.

Una problematica simile si affaccia a proposito di alcune sostanze elaborate dalla mucosa gastrointestinale, già intraviste in antiche ricerche di Bayliss e Starling (1902), e ulteriormente indagate, meglio definite, da studi recenti. Esperienze condotte *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che tutti e tre i principali substrati nutritivi, e cioè il glicoso, gli aminoacidi e gli acidi grassi liberi, sono fattori di primaria importanza nella regolazione incretorica delle insule (cellule α e β): il fatto però che la risposta insulinica dopo somministrazione di glicoso per via orale sia più elevata e più protratta che non dopo infusione endovenosa, nonostante analogo incremento glicemico, ha portato a postulare l'esistenza di fattori enterormonali liberati a livello intestinale, come conseguenza ed effetto dell'assorbimento di glicoso, capaci di un'azione di aggiustamento secondario. A livello della mucosa intestinale cioè verrebbero elaborati e dimessi principi ormonali diversi a seconda del cibo ingerito: essi avrebbero lo scopo di segnalare, in certo qual modo, alle cellule insulari il tipo di alimento introdotto, inducendo un'iposecrezione immediata e quantitativamente adeguata, di insulina, di glucagone o di entrambi già durante la fase di assorbimento intestinale della sostanza nutritiva si da prevenire slivellamenti della concentrazione massima ematica coerenti con l'assunzione alimentare. Ricerche sono state condotte allo scopo di estrarre dall'intestino le sostanze eventualmente responsabili, individuarle e precisarne la natura.

Noi disponiamo oggi di tre principi ormonici purificati, derivati dal tubo digerente (enterormoni): la *gastrina*, la *secretina*, la *pancreozimina-colecistochinina* (v. GASTROINTESTINALI ORMONI).

Un importante meccanismo umorale d'integrazione omeostatica vede coinvolte *macula densa*, cellule iuxtaglomerulari e glomerulare surrenale. La *macula densa* può essere considerata un'area osmorecetttrice, o meglio chemiorecetttrice, sensibile alle variazioni del contenuto sodico della preurina e del sangue. La sua particolare dislocazione topografica all'inizio del tubulo contorto di 2° ordine, in stretta adiacenza con l'apparato iuxtaglomerulare, la rende particolarmente adatta alla trasmissione retrograda di informazioni circa il contenuto in sodio sia della preurina che perviene al suo contatto sia del sangue che la irroria. Le variazioni di questo ione sollecitano le cellule della *macula densa*; queste a loro volta trasmettono l'informazione alle cellule iuxtaglomerulari, che rispondono con variazione della biosintesi e della liberazione di *renina*, adattando cioè la secrezione di questa sostanza alle necessità contingenti. La renina è un enzima proteolitico, attivo su di un substrato proteico plasmatico di origine verosimilmente epatica presente nella frazione α -globulinica del plasma, chiamato *ipertensinogeno*. Da questa interazione biochimica si libera un decapeptide, l'*angiotensina I*; un enzima sierico specifico può trasformare questo decapeptide in un octapeptide, l'*angiotensina II*, che oltre ad un effetto ipertensivo esplica un'azione di stimolo specifica sulla secrezione aldosteronica, nonché un effetto permissivo sul recupero tubulare del sodio. Il sistema *renina-angiotensina* è a sua volta sensibile all'eccesso aldosteronico.

Nel liquido seminale umano è stata isolata una sostanza, chimicamente caratterizzata, e studiata nelle sue proprietà biologiche, che è stata chiamata da v. Euler *prostaglandina*; impropriamente, perché sembra derivare non già dalla prostata ma dalle vescichette seminali. Sono state descritte quattro serie di prostaglandine naturali: PGE, PGF, PGA, PGB. Le prostaglandine sono capaci di attività locali e di azioni generali. Applicate localmente in vagina si dimostrano capaci di indurre un netto aumento della frequenza e ampiezza delle contrazioni uterine specie nella donna gravida, con possibilità di interruzione abortiva. A carico delle tube le prostaglandine contenute nel liquido seminale sembrano capaci di favorire la ritenzione e il soggiorno dell'ovulo facilitando il concepimento. Sono state descritte anche azioni generali svolte da queste sostanze: sul circolo (azione ipotensiva), sull'apparato respiratorio (azione broncodilatatrice antiasmatica), sull'apparato digerente (azione iposecretiva gastrica), sul sistema nervoso (azione sedativa), sul ricambio (azione antilipolitica realizzata forse attraverso l'inibizione adenilciclasica), etc. (v. PROTAGLANDINE).

È certo che volendo estendere a tutte queste sostanze il con-

cetto di «ormone» si rischia di cadere nel vago e nell'incerto e di tradire quelli che sono i canoni fondamentali che definiscono e contraddistinguono l'ormone nella classica accezione.

Abbiamo così precisato i concetti di ghiandola endocrina e di ormone nell'accezione più moderna e completa.

La patologia endocrina considera e valuta le deviazioni dalla norma che traggono origine da una turba della biosintesi, del trasporto, del metabolismo ormonico oppure della sensibilità dei recettori periferici. Si differenziano *sindromi ipercriniche* caratterizzate da un'eccessiva produzione e immissione in circolo di ormoni perfezionati; *sindromi ipocriniche* caratterizzate da una situazione opposta; *sindromi discriniche* la cui peculiarità consiste nella immissione in circolo di prodotti abnormi, per lo più rappresentati da precursori e da prodotti non ancora perfezionati. Poiché alcune ghiandole sono in grado di produrre più ormoni, così dovremo ancora distinguere *sindromi ipercriniche mono- o poliormonali* e, in caso di *dissociazioni funzionali interormoniche intraghiandolari*, eccesso di un'espressione biosintetica con difetto di un'altra e realizzazioni di quadri clinici complessi.

A fondamento degli stati ipercrinici starà un'aumentata velocità delle catene biosintetiche, cioè un'iperattività ordinata degli enzimi specifici correlata o meno ad una iperplasia e ipertrofia degli elementi cellulari. In molti casi può essere accertato un meccanismo di stimolazione tropinica nell'ambito dei meccanismi di regolazione omeostatica superiore diencefalica, in altri la spinta all'iperattività può essere legata a momenti di omeostasi intrinseca e autonoma.

A fondamento degli stati ipocrinici possono essere momenti genetici o fattori lesivi intervenuti durante lo sviluppo embriologico o nella vita postnatale. In questi ultimi anni sono state prospettate interpretazioni patogenetiche disreattive su base autoaggressiva.

I tumori possono dare fenomeni di iperattività (in certe fasi del loro sviluppo), di ipocrinia e anche di discrinia.

Segni clinici di ipofunzione ormonica possono aversi, pur in presenza di ipercrinia ghiandolare, per turbe del trasporto ormonale. La maggior parte degli ormoni, dismessi dalla ghiandola produttrice, circola legata o associata a ben definite proteine plasmatiche; il significato di questo legame non è sicuramente chiaro: è certo però che esso condiziona l'attività funzionale. Si può pensare che esista una competizione tra affinità dell'ormone per le proteine veicolanti da un lato e gli effettori cellulari dall'altro, sicché una variata disponibilità delle prime comporta un maggiore o minore contatto dell'ormone con l'effettore e si ripercuote sull'efficienza funzionale.

L'effetto ormonico potrà variare anche in rapporto alla vivacità dei processi di degradazione svolgentisi negli organi a ciò deputati, e in primo luogo nel fegato, donde quadri clinici disormonici non coerenti con lo stato funzionale endocrino.

Infine turbe della sensibilità dell'effettore possono essere a fondamento di manifestazioni cliniche dissociate da quello che è lo stato funzionale delle ghiandole endocrine. L'esoftalmo unilaterale, le anisomastie, certe distrofie adipose, etc., richiamano a fattori non umorali interferenti, atti a modificare l'espressione clinica dello stimolo ormonico. Non è sufficiente per un normale effetto clinico che l'ormone sia in creto in quantità adeguata; che raggiunga, normalmente veicolato, l'organo bersaglio; è necessario anche che questo possieda tutti i requisiti e le condizioni che garantiscono la sua capacità e possibilità di risposta.

Le funzioni delle varie ghiandole endocrine sono inter-

dipendenti e correlate a complessi meccanismi neuroumorali di regolazione.

Pertanto difficilmente potremo immaginare una lesione autonoma-protopatica di una determinata ghiandola endocrina, non sollecitata cioè da altre interferenze o non coinvolgente a sua volta altri settori della regolazione neuroendocrina. La maggior parte delle endocrinopatie è correlata ad un gioco più complesso di lesioni e turbe omeostatiche. Tutta l'e. clinica si estrinseca con complessi sintomatologici che richiamano all'interessamento di più ghiandole endocrine (*sindromi plurighiandolari*): quasi sempre però spicca la preminenza di una patologia monoghiandolare, rappresentando la sofferenza di altre ghiandole fenomeni di sintonia patologica nell'ambito di possibili consensi o antagonismi funzionali secondari reattivi.

I criteri di terapia trovano la loro giustificazione dottrinale nelle nozioni di fisiopatologia endocrina sovraespresse e nel gioco di quei consensi, antagonismi, di quelle interferenze su cui si basa l'omeostasi e l'equilibrio funzionale. Nel campo delle ipocrinie i nostri trattamenti saranno tesi ad azioni di stimolo attraverso l'apporto di tropine specifiche o di substrati peculiari; oppure avranno finalità sostitutive. Nel campo delle ipercrinie cercheremo di limitare l'eccesso incretorio attraverso la riduzione del tessuto funzionante realizzato a mezzo di provvedimenti chirurgici (resezione, allacciature arteriose, etc.) o avvalendosi dell'azione lesiva delle radiazioni ionizzanti: a volte l'azione terapeutica potrà essere portata, anziché sulla ghiandola iperplastica e iperfunzionante, sull'ipofisi, realizzando una correzione indiretta dello stato iperfunzionale di una ghiandola satellite. Potremo ricorrere anche alla somministrazione di sostanze elettivamente capaci di inibire o bloccare specifiche azioni enzimatiche. L'acquisizione recente di sostanze attive sulla produzione, sulla liberazione e sulla degradazione di quei mediatori chimici della trasmissione nervosa che intervengono nella regolazione nervosa dell'attività dei centri diencefalici liberatori di *releasing factors* ha orientato nuovi aspetti di terapia.

L'e. ha consentito l'innesto dei concetti di umorale e di neurocrino nel contesto di quei fenomeni che regolano i processi di sviluppo corporeo, che disciplinano e coordinano l'equilibrio biochimico e dinamico dell'individuo, che ne improntano l'atteggiamento psichico.

Bibliografia

Antognetti L., *Trattato di endocrinologia*, 1968, C. E. A., Milano.
Williams R. H., *Textbook of Endocrinology*, 1974, 4 ed. Saunders, Philadelphia.

LORENZO ANTOGNETTI

ENDODERMA

f. *endoderme*. - 1. *entoderm*; *hipoblast*. - T. *Entoderm*; *Hypoblast*. - 3. *endodermo*; *endoblasto*; *hipoblasto*.

L'endoderma costituisce il foglietto interno dell'embrione, che delimita l'intestino primitivo o *archenteron*. Esso si origina, con varie modalità nelle diverse specie, contemporaneamente all'ectoderma (v.).

Nelle specie che posseggono un sacco vitellino l'e. può essere distinto in embrionale (o intestinale) e in extraembrionale, che riveste la superficie interna della parete del sacco vitellino stesso.

Dall'e. derivano: l'epitelio di rivestimento del tubo digerente e delle vie respiratorie (eccetto quei tratti, derivati dall'ectoderma, che si trovano in prossimità delle aperture all'esterno); l'epitelio delle formazioni annesse a questi apparati (fegato, pancreas, etc.); la vescica uri-

ENDODERMA

naria: l'uretra femminile e la parte prostatica dell'uretra maschile; l'allantoide; i derivati branchiali (paratiroidi, timo, tiroide); l'epitelio dell'orecchio medio e della tuba di Eustachio.

V. anche: EMBRIOLOGIA.

RED.

ENDODONZIA

F. *endodontie*. - I. *endodontics*. - T. *Endodontie*. - S. *endo-doncia*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 2107). - **Incappucciamento indiretto** (col. 2107). - **Incappucciamento diretto** (col. 2108). - **Pulpotomia vitale** (col. 2108). - **Pulpotomia postmortem** (col. 2109). - **Pulpectomia totale e terapia radicolare** (col. 2110). - **Lo strumentario per endodonzia e la sua sterilizzazione** (col. 2112). - **Terapia delle affezioni periradicolari da sepsi pulpare (periodontiti, osteiti periapicali, granulomi)** (col. 2114). - **Trattamento endodontico dei denti decidui** (col. 2114).

Definizione e generalità

Col termine endodonzia si indica quella parte della odontologia che tratta della terapia della polpa dentale, della terapia delle radici e delle complicanze periapicali di origine radicolare. Essa è parte della terapia conservativa nella quale sono compresi anche lo studio e il trattamento delle lesioni dei tessuti duri del dente, con particolare riferimento allo smalto e alla dentina, lesioni per lo più derivanti da carie dentale.

La terapia della polpa viene eseguita con diverse metodiche, la cui applicazione è condizionata da fattori vari.

Questi sono rappresentati dall'anatomia e dalla topografia del dente, dall'età del paziente e dalle sue condizioni generali. Non va infatti dimenticato che la polpa dentale subisce, con l'avanzare degli anni, un processo involutivo che riduce sensibilmente le sue capacità reattive e i suoi poteri di difesa, così da rendere aleatorie le possibilità di successo dei metodi che mirano alla conservazione della vitalità pulpare e che soltanto nei denti giovani possono essere impiegati con risultati favorevoli.

La sintomatologia, per quanto non possa essere considerata esatta espressione delle condizioni anatomopatologiche del tessuto, è per lo più sufficiente per giudicare clinicamente della gravità del processo patologico e quindi per indirizzare nella scelta del metodo terapeutico più appropriato. Questo comprende: 1) l'incappucciamento indiretto (*coiffage naturel, indirect capping*); 2) l'incappucciamento diretto; 3) la pulpotomia vitale; 4) la pulpotomia *postmortem*; 5) la pulpectomia totale seguita dall'otturazione radicolare.

Incappucciamento indiretto

Questo intervento viene eseguito su denti con polpa vitale che presentino carie profonda ma non penetrante, e senza che si sia manifestata una sintomatologia pulpica, per lo più espressione di una situazione anatomopatologica irreversibile. In tali circostanze un diaframma di dentina cariata e più o meno demineralizzata separa ancora il fondo della cavità cariosa dal tessuto pulpare che si trova in uno stadio iperemico o di flogosi circoscritta per l'irritazione prodotta dalle tossine provenienti dai canalicoli dentinali in rapporto con la lesione cariosa. Nonostante l'assenza di una sintomatologia pulpica, seguendo i concetti classici di Black si dovrebbe asportare tutta la dentina cariata non soltanto dalle pareti ma anche dal fondo della cavità, con la conseguente inevitabile scopertura della polpa e sua asportazione.

Lo scopo dell'incappucciamento indiretto è di conser-

vare la polpa vitale attraverso una stimolazione «indiretta» della sua attività dentinogenetica, conseguibile mediante l'applicazione sull'esile diaframma dentinale, reso più permeabile dallo stesso processo carioso, di uno strato di idrossido di calcio o di cemento all'ossido di zinco eugenolo. La tecnica è la seguente: asportazione con escavatori, o con frese fatte ruotare a bassa velocità, di tutta la dentina cariata dalle pareti della cavità e dal fondo senza scoprire la polpa. La cavità viene quindi lavata con soluzione fisiologica o alcalina, asciugata con batuffoli di cotone e quindi rivestita sul fondo con uno strato di pasta di idrossido di calcio, la cui azione mineralizzante e di stimolazione dell'attività dentinogenetica pulpare è stata ampiamente dimostrata da ricerche cliniche e sperimentali.

Un'otturazione provvisoria, sufficientemente resistente, completerà il trattamento, che potrà essere anche ripetuto dopo 1-15 giorni rinnovando l'idrossido di calcio, il quale sarà lasciato permanentemente sotto l'otturazione definitiva. Anche il cemento all'ossido di zinco eugenolo può essere usato nell'incappucciamento indiretto, in sostituzione dell'idrossido di calcio; ma in tale caso viene a mancare l'azione remineralizzante propria di quest'ultimo.

Affinché il trattamento abbia esito favorevole è opportuno limitarlo a denti di soggetti giovani e in buone condizioni per le ragioni già esposte; se si ha motivo di considerare già in atto un'infezione della polpa (pulpite) difficilmente si otterrà un risultato favorevole con questo metodo, anche se inizialmente si ottenga la remissione della sintomatologia dolorifica.

Incappucciamento diretto

Questo intervento conservativo viene eseguito su polpa vitale e sana che sia stata incidentalmente scoperta in una piccola zona durante la preparazione di una cavità in anestesia o a seguito di una frattura della corona dentale. Ancora più che per l'incappucciamento indiretto è indispensabile, per la riuscita del metodo, che la polpa sia non soltanto vitale ma in efficienti condizioni biologiche. Il trattamento deve essere eseguito tempestivamente e con molta delicatezza evitando ogni compressione sulla zona pulpare lesa. Questa viene delicatamente lavata mediante batuffoli sterili imbevuti con soluzione fisiologica o con acqua ossigenata al 2-3% o anche con una soluzione antibiotica allo scopo di ridurre le possibilità d'infezione del tessuto, indi si ricopre la zona pulpare esposta con uno strato sottile di idrossido di calcio, operando senza pressione, e si esegue un'otturazione provvisoria con cemento all'ossido di zinco eugenolo a presa rapida.

È dimostrato dalle indagini istologiche che a contatto con l'idrossido di calcio si forma nel tessuto pulpare una ridotta area necrotica, sotto la quale si attua la formazione di nuova dentina, che dopo alcuni mesi ha formato uno strato continuo, isolando nuovamente il tessuto pulpare.

I numerosi tentativi condotti con altre sostanze, per l'incappucciamento diretto della polpa, non hanno portato a risultati favorevoli o quanto meno paragonabili a quelli conseguiti con l'idrossido di calcio. Lo stesso cemento all'ossido di zinco eugenolo non è tollerato dal tessuto pulpare qualora venga a diretto contatto con esso.

Pulpotomia vitale

Con questo intervento viene asportata chirurgicamente la porzione coronale della polpa vitale, ricoprendo poi la parte radicolare con idrossido di calcio, allo scopo di conservarne la vitalità. Come nell'incappucciamento di-

retto, ad opera della polpa radicolare si formerà uno strato di dentina a livello della zona di amputazione e si costituirà quindi un isolamento biologico del tessuto sottostante. Le indicazioni di questo intervento sono rappresentate da stati pulpiti iniziali che si presume abbiano interessato soltanto la parte coronale della polpa; in altri termini, da quei casi di pulpiti parziali di recente manifestazione.

Poiché è quasi impossibile valutare clinicamente l'estensione del processo infiammatorio pulpale, il giudizio terapeutico sarà condizionato dall'intensità e durata della risposta sintomatologica, oltre che dall'età e dalle condizioni generali del paziente. L'intervento viene eseguito in anestesia plessica o tronculare: previa asportazione con escavatori o con frese di tutta la dentina cariata e detersione della cavità con soluzione al 3% di acqua ossigenata o con soluzione antibiotica, si penetra delicatamente con fresa rotonda nella camera pulpale asportando tutta la polpa coronale. Con piccoli batuffoli sterili si asciuga la cavità fino a cessazione dell'emorragia, facendo attenzione a non esercitare pressione sulla polpa amputata ed escludendo ogni medicamento antisettico o emostatico. Cessato il sanguinamento si applica uno strato di idrossido di calcio sulla ferita pulpale, indi un batuffolo sterile e si esegue un'otturazione provvisoria ma resistente; infatti è di estrema importanza che non venga esercitata pressione alcuna sulla ferita pulpale durante la masticazione. Per facilitare l'adesione del cemento provvisorio alle pareti dentinali della cavità si fanno delle piccole nicchie su queste mediante frese a cono rovesciato.

Dopo alcune settimane, se il decorso sarà stato favorevole, si potrà rimuovere l'otturazione provvisoria ed eseguire l'otturazione definitiva, ricoprendo prima l'idrossido di calcio con un fondino di cemento ossifosfato.

Non è escluso che, soprattutto nei primi giorni, si manifestino reazioni dolorose, a volte anche piuttosto intense, dovute a processi reattivi iperemici o a piccoli focolai infiammatori localizzati in corrispondenza della zona amputata.

Questo intervento trova la sua indicazione nei denti pluriradicolarati, nei quali la delimitazione fra polpa coronale e polpa radicolare è più agevole.

La percentuale piuttosto elevata di insuccessi, legati a varie ragioni, ha fatto sì che questo intervento sia poco seguito nella pratica.

Pulpotomia postmortem

Questa tecnica è nota come «mummificazione» della polpa e consiste nell'asportazione della polpa camerale dopo avere devitalizzato tutto il tessuto mediante medicazione arsenicale. Sulla polpa radicolare necrotizzata viene applicata una pasta mummificante, composta generalmente da formalina o dal suo prodotto di polimerizzazione, il triossimetilene, dotato di forte potere antisettico e di diffusione, per cui impregnando i residui pulpari devitalizzati ne assicura la conservazione sterile. Questo metodo, che in pratica è largamente usato per la facilità e rapidità dell'intervento, non deve essere considerato di elezione.

Esso trova indicazione soprattutto in caso di particolari condizioni anatomiche (canali solo parzialmente sondabili, atresici e tortuosi, apice radicolare ancora beante, carie profonda dei terzi molari, etc.).

L'intervento viene eseguito seguendo queste fasi: asportazione di tutta la dentina cariata, previo accurato isolamento del dente con diga di gomma (*cofferdam*) o rulli di cotone e uncini, scopertura della polpa in anestesia e

applicazione della medicazione arsenicale, che verrà lasciata 24-48 h o più a seconda del medicamento usato. Nella successiva seduta, rimosso l'arsenico, la cavità viene lavata con alcol e asciugata, indi la polpa coronale viene asportata con frese sterili.

Se vi è emorragia si pratica l'emostasi con batuffoli sterili, indi, allargati con frese gli imbocchi dei canali radicolari, si applica uno strato di pasta mummificante in quantità tale da ricoprire completamente il fondo della camera pulpale, ma senza eccessiva pressione. Sulla pasta si esegue una prima otturazione con cemento all'ossido di zinco eugenolo o con ossifosfato, seguita dalla completa otturazione provvisoria della cavità. L'otturazione definitiva verrà eseguita dopo 8-10 giorni o più, se non si sono verificati disturbi.

Se l'intervento è stato condotto in modo corretto, in corrispondenza dell'apice radicolare avvengono processi reattivi che portano alla formazione di cemento od osteocemento sulle pareti del canale radicolare e attorno all'apice, così da obliterarlo totalmente (chiusura biologica dell'apice radicolare). Può anche verificarsi il totale riassorbimento dei residui pulpari mummificati e la completa mineralizzazione del lume canale.

In ogni caso è opportuno eseguire un controllo radiografico del dente trattato dopo 6 mesi o 1 anno.

Pulpectomia totale e terapia radicolare

Se è in atto una pulpite acuta o se il processo infiammatorio si è cronicizzato è necessario procedere alla completa estirpazione della polpa coronale e radicolare, seguita da un trattamento radicolare e dall'otturazione delle radici. I tentativi condotti sperimentalmente e clinicamente con antibiotici e corticosteroidi *in loco*, per vincere l'infezione della polpa e conservarne la vitalità, non hanno portato a risultati favorevoli, per la persistenza di gravi lesioni a carico del tessuto e per l'arresto dell'attività dentinogenetica conseguente all'applicazione dei corticosteroidi. Questi al contrario si sono dimostrati molto efficaci per sedare rapidamente l'acuta sintomatologia dolorosa propria delle pulpiti acute.

La completa asportazione della polpa vitale viene eseguita in anestesia plessica o tronculare, oppure dopo devitalizzazione chimica mediante arsenico o cobalto. Alla rimozione del tessuto pulpale si fa seguire la dilatazione strumentale del o dei canali radicolari, la disinfezione degli stessi se ritenuti settici e quindi l'otturazione delle radici con paste o cementi appropriati, associate a sottili coni di guttaperca o di argento.

L'intervento comprende quindi quattro fasi che potranno essere riunite in una sola seduta oppure richiederne diverse, e ciò in relazione alle condizioni della polpa e alla metodica seguita. Se, come spesso avviene per ragioni preventive o protesiche (possibilità di necrosi pulpale conseguente alla notevole asportazione di smalto e dentina, necessità di creare mezzi validi di ritenzione nel canale radicolare, etc.) si deve ricorrere alla pulpectomia di denti vitali, specialmente monoradicolarati, si procederà di preferenza alla pulpectomia in anestesia, onde eseguire nella stessa seduta la rimozione della polpa e l'otturazione della radice, così da ridurre il più possibile il rischio d'infezione. Un esame radiografico preliminare è sempre consigliabile, e così un controllo radiografico dell'otturazione radicolare.

Nei denti pluriradicolarati, specialmente nei molari nei quali la radiografia abbia dimostrato la presenza di canali radicolari atresici o tortuosi, è preferibile procedere alla pulpectomia dopo avere devitalizzato la polpa, il che consentirà di ripiegare sulla pulpotomia e mummificazione

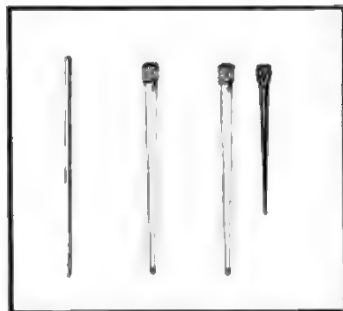


Fig. 1. Coni di argento e di guttaperca per l'otturazione dei canali.

nelle radici non sondabili, procedendo invece alla totale asportazione della polpa e all'otturazione canalare nelle radici sondabili per tutta la loro estensione.

La devitalizzazione della polpa con arsenico si ottiene mediante l'applicazione di una piccola quantità di pasta o di fibra arsenicale nella cavità cariosa, preferibilmente sulla polpa già scoperta e per un tempo che, a seconda del medicamento e del volume della polpa, varia da 24 a 48 h o più. Esistono in commercio preparati sotto forma di piccoli dischi o di palline, già dosati e contenenti da 1/2 ad 1 mg di triossido di arsenico (As_2O_3), dose quest'ultima ritenuta ottimale per una completa devitalizzazione del tessuto. Lasciando la medicazione arsenicale oltre il tempo indicato, si potrà determinare una reazione periodontale anche violenta per la diffusione oltre apice dell'azione tossico-necrotica. Per la stessa ragione si dovrà porre la massima cura nell'otturazione provvisoria della cavità contenente l'arsenico, per evitare gravi danni alla papilla gengivale e all'osso sottostante. Infatti le necrosi alveolari da arsenico sono particolarmente dolorose, di difficile risoluzione e facilmente esitano in sequestri ossei. Nei denti decidui è preferibile usare, in luogo dell'arsenico, il cobalto che ha azione meno intensa. Poiché lo stadio necrotico è preceduto da uno iperemico, è sempre preferibile applicare il medicamento arsenicale sulla polpa già scoperta per ridurre di intensità e durata la fase dolorosa.

Nella seduta successiva, previo accurato isolamento del dente con diga o con batuffoli e uncini, l'otturazione provvisoria viene rimossa, la medicazione arsenicale tolta, la cavità lavata con alcol e asciugata; quindi si procede con frese sterili all'asportazione della polpa camerale. Ripulita la camera pulpare con batuffoli sterili, si individuano con la sonda gli imbocchi dei canali radicolari e si procede gradualmente al loro sondaggio e alla loro dilatazione mediante alesatori canalari o *drills* manovrati a mano (il che consente all'operatore di percepire la resistenza che lo strumento incontra durante

l'approfondimento nel canale fino alla zona apicale), oppure montati sul manipolo o sul contrangolo e fatti ruotare a velocità molto bassa.

Se il processo pulpitico era in fase iniziale (pulpite acuta parziale) si potrà procedere nella stessa seduta al trattamento radicolare completo. Se al contrario la pulpite era in uno stadio molto avanzato o cronico e più ancora in presenza di residui pulpari necrotico-gangrenosi, è consigliabile intercalare una o due medicazioni antisettiche o antibiotiche prima di procedere all'otturazione della radice. Infatti è possibile nella fase di sondaggio e di dilatazione dei canali spingere meccanicamente verso l'apice materiale settico; da ciò l'opportunità di un sondaggio iniziale parziale seguito da una medicazione canalare. Ottimo ausilio è rappresentato dall'irrigazione o lavaggio dei canali, durante il loro trattamento, con soluzioni antibiotiche o antisettiche non irritanti (acqua ossigenata al 3%, Desogen® 1%) meglio se calde per rimuovere i residui dentali prodotti dall'azione meccanica degli alesatori e delle lime. Per le medicazioni radicolari si usano stucchi di cotone montati su aghi Miller e sterilizzati, o meglio appositi coni di carta sterili intrisi di medicamenti antisettici; fra questi il più usato è il clorofenolo associato o meno a soluzioni antibiotiche a largo spettro. Fra i mezzi fisici di disinfezione dei canali radicolari ricorderemo la ionoforesi, l'ozonoterapia, l'elettrodiatermia; si tratta comunque di tecniche che richiedono apparecchiature speciali e che non hanno permesso di conseguire i risultati sperati.

L'ultima fase della terapia radicolare è rappresentata dall'otturazione dei canali. Questa si effettua o mediante paste antisettiche a base di iodoformio o di derivati della formalina, destinate ad essere gradualmente riassorbite e sostituite da tessuto mineralizzato prodotto dall'attività di elementi cellulari penetrati nel canale dal periapice; oppure, secondo l'orientamento oggi dominante, mediante cementi canalari (*Kerr Canal Sealer*, *N₂*, *Diaket*, etc.) che, immessi nel canale allo stato cremoso denso, si solidificano aderendo alle pareti dentinali e occludendo il lume canalare in modo da costituire un'otturazione solida e difficilmente riassorbibile. Questa può essere completata introducendo nei canali con la pasta o i cementi ancora fluidi dei coni di guttaperca o di argento (fig. 1), scelti di diametro e di lunghezza appropriati così da riempire completamente il canale. I coni di guttaperca o di argento, in quanto radiopachi, consentono altresì una più netta visualizzazione radiografica dell'avvenuta otturazione radicolare.

Lo strumentario per endodonzia e la sua sterilizzazione

Oltre alle frese da trapano comunemente usate nella preparazione delle cavità sui tessuti duri è necessario per il trattamento endodontico un assortimento di strumenti adatti al sondaggio, dilatazione e otturazione dei canali radicolari. Tutto lo strumentario impiegato in un intervento endodontico dovrà essere sterile e in perfetta efficienza, anche in considerazione della sua relativa fragilità. Appositi cestelli o scatole metalliche di varie fogge e dimensioni consentono un'ordinata disposizione dei piccoli strumenti canalari, la loro sterilizzazione in sterilizzatrici a secco o in piccole autoclavi e la loro conservazione asettica. Lo strumentario verrà di volta in volta prelevato dai cestelli o dalle scatole contenitrici con pinzette passate alla fiamma. Si dovrà evitare con cura ogni contaminazione manuale con le parti attive degli strumenti canalari.

Ad ogni seduta è indispensabile un accurato isolamento del dente da trattare mediante diga di gomma e rulli di cotone tenuti da appositi uncini, e l'ausilio dell'aspirasaliva o dell'aspiratore elettrico.

Per l'asportazione della polpa radicolare si usano i tiranervi (aghi dentellati (fig. 2)), costituiti da un ago sottile e



Fig. 2. Tiranervi: aghi dentellati per asportazione della polpa radicolare.

flessibile munito di finissimi dentelli che viene introdotto nel canale il più profondamente possibile, aiutandosi con lievi movimenti di rotazione. Il filamento di polpa rimane attorcigliato e trattenuto dai dentelli dell'ago, per cui può essere facilmente rimosso. L'emorragia che può seguire all'estirpazione della polpa radicolare viene arrestata mediante coni di carta sterili e asciutti o imbevuti di acqua ossigenata.

L'asportazione della polpa radicolare può essere fatta anche mediante i *drills*, o alesatori (fig. 3), preferibilmente usando quelli a mano; anche con questi, facendoli ruotare, si ottiene l'attorcigliamento della polpa e la sua facile rimozione.

Il successivo allargamento dei canali deve essere fatto per gradi, usando la serie degli alesatori dal numero minore al maggiore compatibilmente col diametro del canale, per non creare difficoltà per quelli più stretti e tortuosi, nei quali più facilmente si possono creare gradini sulle pareti dentinali, con grave ostacolo per l'ulteriore approfondimento degli strumenti.

Un giudizio preliminare sulla direzione e ampiezza dei canali si potrà ricavare soltanto con l'esame radiografico.

L'allargamento dei canali meno accessibili può essere ottenuto anche con mezzi chimici, ricorrendo a soluzioni di acidi (ac. solforico, ac. nitrico, ac. tricloroacetico) per l'azione decalcificante sulle pareti dentinali, il che facilita la successiva penetrazione strumentale; tali mezzi tuttavia non sono esenti da critiche per la possibile azione irritante sui tessuti periapicali.

Sono state sperimentate a tale scopo anche soluzioni chelanti (sali dell'ac. etilendiaminotetracetico [EDTA]), ma la loro azione è estremamente lenta. Alla fase di dilatazione dei canali si fa seguire la detersione delle pareti dentinali con lime e raspe di varia foggia; molto pratiche le lime di Hedström che consentono un facile impiego in ogni direzione (fig. 4).

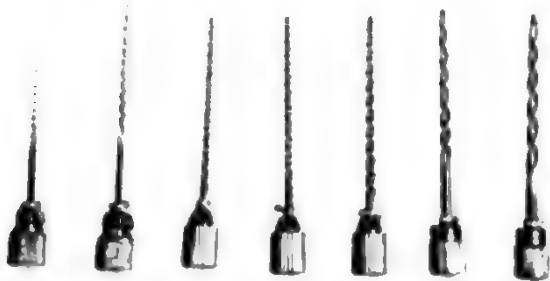


Fig. 3. Serie di alesatori di Kerr per canali.

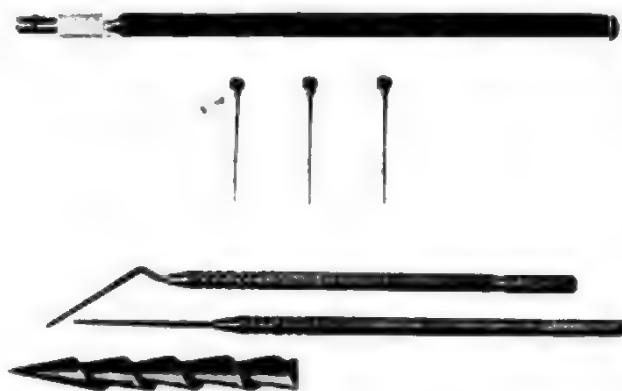


Fig. 4. In alto: lime di Hedström orientabili in ogni senso; in basso: lime di Hedström.

Fig. 5. A sinistra: granuloma periapicale a carico di un incisivo superiore; a destra: guarigione e ricostruzione ossea alveolare dopo terapia radicolare.

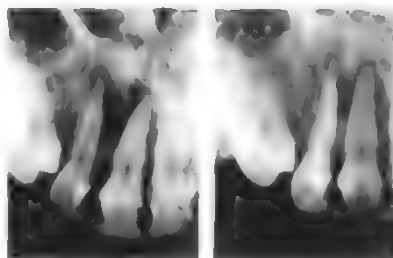


Fig. 6. Granuloma apicale a carico di un incisivo superiore. Sondaggio canalare, apertura dell'apice radicolare ed immissione oltre apice di pasta iodoformica (a destra).



Terapia delle affezioni periradicolari da sepsi pulpale (periodontiti, osteiti periapicali, granulomi)

La moderna e. ha dimostrato che una terapia canalare eseguita *lege artis*, seguita da una corretta otturazione dei canali responsabili delle affezioni periapicali acute o croniche, è per lo più in grado di consentire ai tessuti periradicolari l'attuazione di un processo riparatore che porterà, attraverso il riassorbimento dei tessuti patologici, alla ricostruzione anatomica delle zone periapicali lese (fig. 5).

Seguendo un'altra metodica, si può procedere all'apertura meccanica, mediante un sottile *drill*, dell'apice radicolare, tanto da permettere la successiva e ripetuta immissione oltre apice della pasta iodoformica, in seno alla lesione osteitica o nel granuloma (fig. 6). Questo trattamento, che viene ripetuto 3 o 4 volte a distanza di 8-10 giorni, determina un processo reattivo nei tessuti periapicali con graduale riassorbimento dei tessuti patologici e la ricostruzione ossea alveolare. Dopo alcuni mesi del trattamento si può controllare radiograficamente la scomparsa dell'area di rarefazione periapicale e l'avvenuta ricostruzione alveolare.

In caso di insuccesso si può ripetere il trattamento o ricorrere, se possibile, all'intervento chirurgico dell'apicectomia, cioè dell'asportazione attraverso una breccia alveolare (fibromucosa e ossea) dell'apice della radice in causa e dei tessuti patologici con esso in rapporto. Questo intervento è di facile esecuzione nei denti anteriori, ma può presentare qualche difficoltà nei denti laterali, specialmente nei molari, per la loro posizione e per la molteplicità delle radici.

Trattamento endodontico dei denti decidui

La terapia endodontica dei denti decidui si riporta nelle linee fondamentali ai concetti già esposti per il trattamento endodontico dei denti permanenti, con alcune limitazioni legate alla particolare psicologia del piccolo paziente, alla necessità di semplificare e abbreviare al massimo la cura, e al fatto che per lo più si deve intervenire su denti le cui radici sono in fase di riassorbimento fisiologico più o meno avanzato; il che rende difficile o addirittura impossibile potere eseguire un trattamento radicolare completo quale si attua nei denti permanenti.

Va ancora notata la rapidità evolutiva dei processi cariosi nei denti decidui, con facile interessamento pulpale, anche per la maggiore ampiezza della camera pulpale. La devitalizzazione della polpa si esegue mediante il cobalto o mediante una pasta alla paraformaldeide se la polpa è scoperta; l'azione meno energica di quest'ultima richiede un tempo di applicazione più lungo (3 o 4 giorni). Il sondaggio dei canali deve essere fatto pruden-

temente in considerazione del possibile riassorbimento delle parti apicali delle radici. Bisogna infatti evitare di ledere il tessuto di granulazione riassorbente e il sacco dentale del germe sottostante. Lo stesso vale per il successivo allargamento, medicazione e otturazione dei canali. Per quest'ultima fase è preferibile ricorrere a paste riassorbibili, anziché a cementi, escludendo nel contempo i coni di guttaperca. Se il riassorbimento radicolare è in fase avanzata ci si limiterà ad una pulpotomia alta, che interessi soltanto la prima parte del canale radicolare.

Le infezioni radicolari con complicanze ascessuali e fistolizzazione gengivale sono frequenti nei denti decidui; va notato tuttavia che tali complicanze vengono facilmente risolte mediante trattamento endodontico, anche se non completo, con o senza l'ausilio di una terapia antibiotica generale. Queste infezioni non provocano generalmente danni apprezzabili al sottostante germe permanente per la difesa rappresentata dal sacco dentale, per cui è da condannare l'avulsione prematura del dente deciduo che potrebbe determinare alterazioni nel regolare allineamento dei permanenti.

Bibliografia

- Grossmann L. I., *Endodontic Practice*, 1965, 6 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
 Ingle J., *Endodontics*, 1965, Lea & Febiger, London.
 Lasala A., *Endodoncia* 1963, Ed. Universitaria L.V.Z., Maracaibo, Venezuela.
 Marmasse A., *Odontoiatria conservativa*, 1961, Promed, Como.
 Sargenti A. G., Richter S., *Méthode N2. Traitement radiculaire rationnel*, 1960, AGSA, Locarno.
 Sommer R. F., Ostrander F. D., Crowley M. C., *Clinical Endodontics*, 1966, 3 ed., Saunders, Philadelphia.
 Zerosi C., *Terapia conservativa in odontostomatologia*, 1964, 2 ed., Minerva Medica, Torino.

CARLO ZEROSI

ENDOLIMAX GENERE: V. AMERE (I, 1402).

ENDOMETRIO: V. UTERO.

ENDOMETRIOSI

F. *endométriose*. - I. *endometriosis*. - T. *Endometriose*. - S. *endometriosis*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 2115). - Etiopatogenesi (col. 2116). - Anatomia patologica (col. 2118). - Sintomatologia (col. 2120). - Diagnosi (col. 2122). - Terapia (col. 2123).

Definizione e generalità

Per endometriosi s'intende quella affezione caratterizzata dalla presenza di tessuto endometriale in sede ectopica; essa è più specificamente definita come adenomiosi o e. interna se i nidi di endometrio aberrante sono limitati dalla sierosa viscerale uterina, mentre se questi ultimi sono localizzati in altra sede, anche extragenitale, si parla più propriamente di e. esterna.

Una delle prime osservazioni di reperti macroscopici riferibili alla lesione che stiamo esaminando risale al 1861 e porta la firma di Rokitsky, il quale descrisse la presenza di piccole formazioni cistiche nel contesto di una parete uterina.

Successivamente le comunicazioni di reperti analoghi si moltiplicarono e finalmente, nel 1882, Babesieu poté constatare e dimostrare che dette formazioni cistiche erano per lo più delimitate da un epitelio cilindrico o cilindrocubico monostratificato di tipo endometriale.

Etiopatogenesi

Com'è naturale, alla documentazione istologica seguita immediatamente la ricerca di una interpretazione del reperto, ricerca che tuttora non si può considerare conclusa.

Fu lo stesso Babesieu a dar l'avvio ai numerosi tentativi d'inquadramento etiopatogenetico della lesione interpretando le formazioni ghiandolari osservate come dovute alla proliferazione di germi embrionali.

In seguito von Recklinghausen definì meglio la teoria impostata dal Babesieu prospettando la derivazione dei germi embrionali dai dotti di Wolff.

Numerosi altri AA., avendo via via osservato la presenza di tessuto endometriale aberrante in distretti anatomicamente distanti, anche in linea ontogenetica, dalla sfera genitale, scartarono la possibilità di una sua derivazione da residui wolffiani per attribuirli a residui dei dotti di Müller.

Nel 1916 veniva da Cullen postulata la teoria della mucosa acquisita, secondo la quale l'impulso alle formazioni endometriosiche era determinato dalla natura stessa dello strato basale dell'endometrio, che è sospinto ad una continua rigenerazione dalla ciclica stimolazione ormonale.

Quasi contemporaneamente Iwanoff e Meyer, sulla base di numerose osservazioni personali, esponevano la teoria dell'origine sierosa degli elementi ghiandolari, che riesce a rendere ragione delle varie localizzazioni dell'e. anche in sedi lontane, sia in linea anatomica che ontogenetica, dall'apparato genitale femminile. Secondo essa l'epitelio piatto che caratterizza la sierosa peritoneale, in seguito a stimoli di natura variabile (ormonale o infiammatoria), potrebbe trasformarsi in epitelio cilindrico determinando in tal modo la formazione, nelle sedi più disparate, di seni ghiandolari endometriosici.

Il favore della maggior parte degli AA. converge attualmente verso la teoria del « trapianto diretto » e della « migrazione » che si è andata via via sviluppando per opera principalmente del Sampson.

Tale teoria si basa sulla possibilità che piccoli frustoli di endometrio mobilizzati dalla loro sede naturale possano migrare in punti lontani, impiantarvisi e iniziare un'attiva riproduzione. Detta migrazione potrebbe verificarsi principalmente mediante la comprovata possibilità di reflusso del sangue mestruale dagli osti tubarici, ma anche attraverso il torrente circolatorio sanguigno e linfatico.

In un settore di ricerche sviluppatosi contemporaneamente allo svolgersi degli studi fin qui riassunti si è cercato di indagare e di chiarire i rapporti intercorrenti tra la lesione e i vari ormoni che dirigono le cicliche fasi della vita femminile.

Naturalmente l'attenzione principale è stata rivolta agli ormoni ovarici.

Katz e Szenes, tra i primi, riferirono che le isole di endometrio aberrante in alcuni casi mostravano delle modificazioni morfologiche in diretta dipendenza dalla variazione secretiva di estrogeni e di progesterone.

In seguito numerosi altri AA. dimostrarono in vario modo l'interdipendenza tra l'attività endocrina delle gonadi e i focolai endometriosici.

Un'ulteriore conferma dei rapporti di interdipendenza esistenti tra endometrio aberrante e increti ovarici è data dalla constatazione che sia in menopausa, sia dopo castrazione chirurgica o attinica, i nidi endometriosici vanno incontro a fenomeni di regressione e di atrofia.

Frequenza. - Tale affezione è giudicata ora eccezionale, ora rara, ora frequente. Evidentemente tale disparità di giudizio deve dipendere in primo luogo

dal non uniforme criterio di valutazione usato nel raccogliere le casistiche e nel ricavare i dati statistici.

I dati riferiti, sull'incidenza nelle pazienti ostetrico-ginecologiche, sono i seguenti: Cruz = 2,7%, Schmitz = 10%, Cotte e Mathieu = 10-15%, Falles e Roseblum = 16%, Durando e Macchioni = 17,8%, Sampson = 20%, Lock e Meyer = 28%.

A questo riguardo occorre anche aggiungere che secondo molti AA. da alcuni anni si sta verificando un aumento assoluto dell'incidenza della lesione. Javert, per es., esprime la convinzione che detto aumento sia da mettere in relazione con il maggior uso di antifecondativi, con la tendenza al minor numero di gravidanze e con la consuetudine crescente a fare uso di tamponi vaginali durante le mestruazioni.

Età. — Per quanto concerne questo parametro si può affermare che se è vero che l'e. globalmente considerata è affezione propria di donne in età secondaria, l'e. esterna è appannaggio dell'acme del periodo generativo, mentre l'adenomiosi lo è della seconda metà di esso.

Si ritiene però che molto spesso anche l'adenomiosi s'instauri in un periodo più giovanile ma che venga solitamente diagnosticata in seguito, dal momento che in genere le donne affette da adenomiosi sono per lo più spinte all'osservazione del medico da disturbi legati al sovrapporsi più tardivo di altre affezioni.

Parità. — Il problema dei rapporti intercorrenti tra e. e fertilità continua ad essere uno dei più controversi ed ha finora suscitato numerose ipotesi tra loro nettamente contrastanti e tuttavia tutte suffragate da valide argomentazioni.

Nelle casistiche pubblicate la percentuale d'incidenza della sterilità oscilla tra il 40% e il 55%, mentre altri riferiscono tale condizione presente addirittura nell'80-90% dei casi.

In un recente lavoro della scuola di Torino, in cui è stata presa in particolare considerazione l'adenomiosi, è stato constatato che la sterilità involontaria era presente solo nel 5,2% delle pazienti e quindi in una percentuale troppo bassa perché tale condizione potesse essere messa in relazione con lo stato morboso in esame. Counseller, d'altro canto, riferisce che nel 100% delle sue pazienti con adenomiosi era presente il dato anamnestico di pregresse gravidanze.

Sembra quindi di poter concludere che la sterilità sia precipuamente legata all'e. esterna.

Nello studio delle correlazioni esistenti tra e. e sterilità manca tuttora l'accordo sulla questione basilare di causa ed effetto; è l'e. che determina la sterilità o è invece la sterilità che favorisce l'insorgenza dell'affezione?

Molti AA. ritengono che l'e. coesista con la sterilità e che ambedue siano legate all'esistenza di una turba della funzione endocrina.

Quest'ultima ipotesi è la più suggestiva e uno dei motivi di ciò è costituito dalla constatazione che non si è notata alcuna significativa variazione di incidenza della sterilità in rapporto alle varie localizzazioni dell'e. esterna. Tale risultanza induce a ritenere che la sterilità non dipenda tanto dalla lesione di organi precipuamente deputati alla riproduzione quanto da una condizione direttamente connessa col meccanismo etiopatogenetico dell'e.

Detta interpretazione contrasta solo apparentemente con la normale fertilità riscontrabile nel settore dell'adenomiosi.

Tale lesione infatti sembra riconoscere proprio nei traumi gravidici ripetuti (lesioni del miometrio con conseguente penetrazione dell'endometrio) uno dei momenti etiopatogenetici più importanti.

Anatomia patologica

1. Macroscopica. — I quadri macroscopici con i quali si presenta l'e. sono assai variabili principalmente in ragione delle sue diverse localizzazioni.

La localizzazione ovarica si presenta in genere in due aspetti tipici.

In uno di essi l'ovaio appare modicamente ingrossato ma di forma conservata e con caratteristiche sovrapponibili a quelle determinate dalla degenerazione microcistica se non fosse per il colore rosso-vinoso o violaceo che assumono le piccole formazioni cistiche presenti per lo più sul margine libero convesso dell'organo o sulla sua superficie laterale. Alla sezione esse risultano ripiene di liquido ematico di colore rosso-scuro.

In altri casi l'ovaio appare completamente trasformato in una tumefazione cistica, che non supera in genere le dimensioni di un piccolo arancio, a superficie irregolare, più o meno sottile a seconda del volume della cisti, e più o meno fragile. All'apertura della tumefazione fuoriesce materiale che può risultare o francamente ematico oppure, più frequentemente, di quel particolare aspetto che lo fa definire, sia per colore che per consistenza, «a cioccolato».

Esistono naturalmente molte forme intermedie tra quelle descritte e in esse il parenchima ovarico conservato appare più o meno rappresentato in ragione inversa alle dimensioni assunte dalla formazione cistica.

Queste varie forme rappresentano ovviamente le tappe successive dell'evoluzione dell'affezione. Occorre però rilevare che talvolta la lesione non è neppure sospettabile all'esame macroscopico dal momento che l'ovaio si presenta sia *in toto*, sia in sezione, con le caratteristiche tipiche della degenerazione microcistica, e la diagnosi può essere posta solo in base all'esame istologico (fig. 1).

Nell'e. tubarica si può osservare il quadro di una salpingite nodosa, a livello principalmente dell'istmo, o la presenza di tessuto rilevato di colore rosso-violaceo impiantato nella sierosa viscerale.

Pressoché tra loro sovrapponibili si dimostrano i quadri anatomopatologici delle e. peritoneali, del Douglas, della vescica e del setto rettovaginale. In essi è in genere presente un tessuto esuberante, di colore rosso vivo o più spesso vinoso, che alla palpazione consente di apprezzare formazioni nodulari di vario volume, da quello di un grano di miglio a quello di un pisello.

Una descrizione a parte meritano l'e. vaginale e cervicale.

In alcuni casi l'aspetto anatomopatologico della lesione è tale da consentire anche all'indagine speculare una diagnosi preventiva, che risulta in seguito confermata. Si tratta in genere di formazioni nodulari e cupoliformi nettamente rilevate, attraverso il cui rivestimento traspare talvolta un colore cianotico più o meno accentuato. Tali rilevatezze mostrano spesso cospicue variazioni sia di volume che di colore in periodo pre-mestruale, e tale dato costituisce indubbiamente un segno di notevole importanza diagnostica. L'anatomia patologica delle altre forme di e. esterna è condizionata ovviamente dalla sede

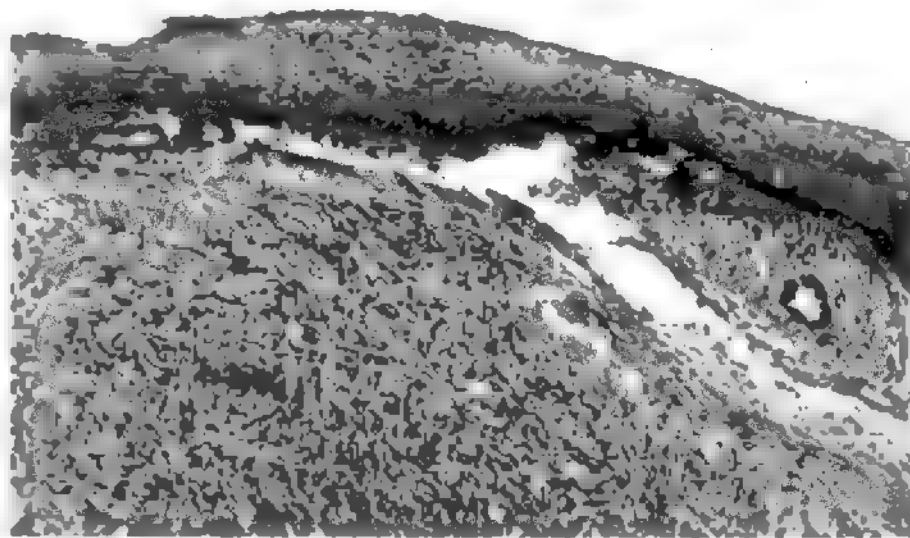


Fig. 1. Quadro istologico di e. ovarica iniziale.

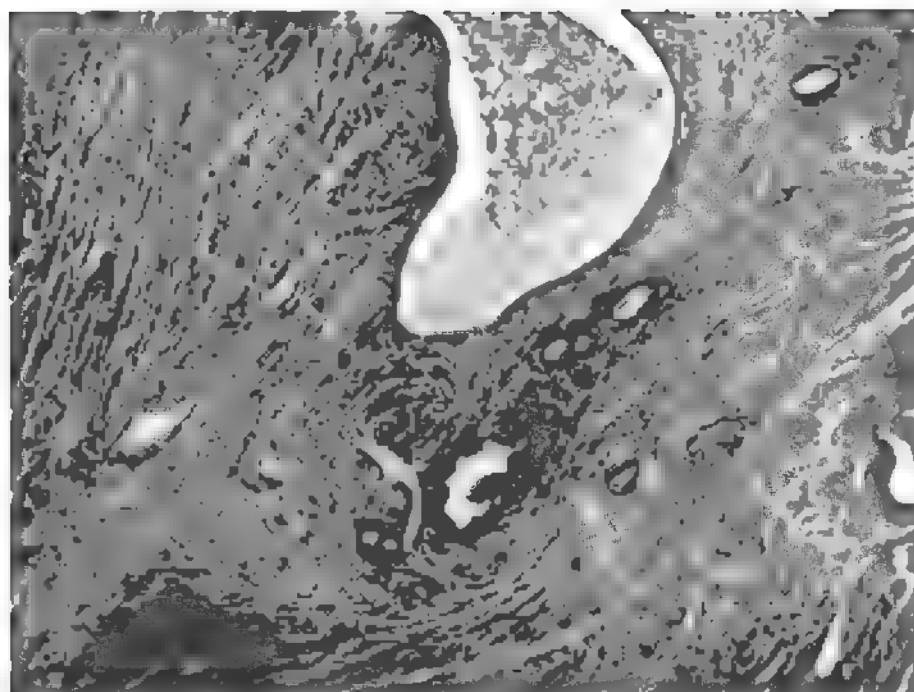


Fig. 2. Microfotografia illustrante un caso di e. del setto retto-vaginale. La componente stromale è scarsamente rappresentata e non risultano evidenti modificazioni ghiandolari di tipo secretivo.

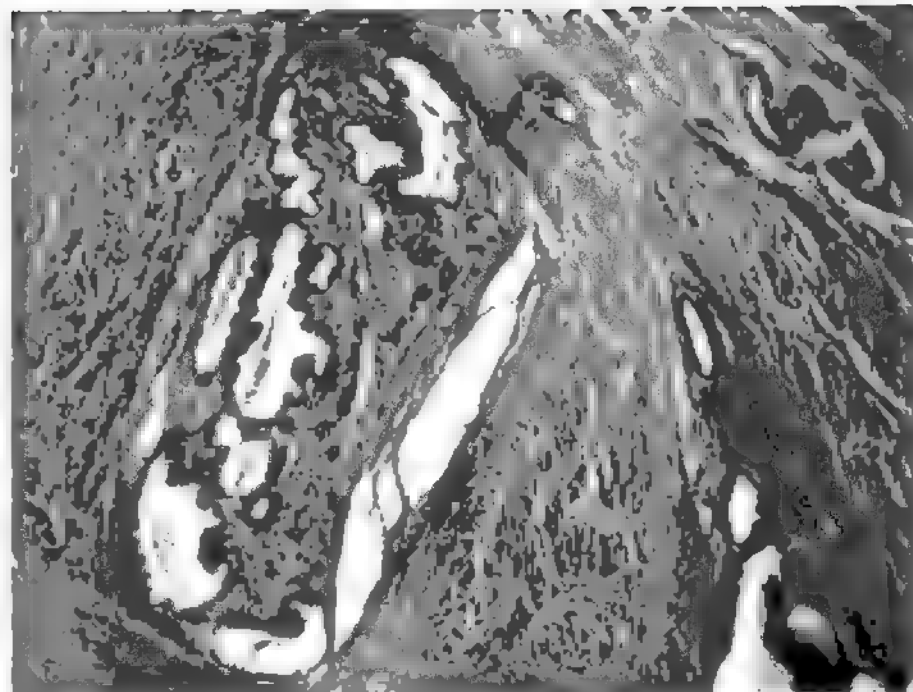


Fig. 3. Caso di e. del setto retto-vaginale: qui il corion citogeno è ben rappresentato e la componente ghiandolare si dimostra recettiva anche allo stimolo luteinico.

in cui si trovano i nidi di tessuto ectopico. Nelle sedi cutanee (ombelico, cicatrici laparotomiche, vulva, etc.) sono presenti caratteristiche tumefazioni che possono presentare emorragie locali periodiche, preziose per la diagnosi.

Le isole endometriosiche del setto retto-vaginale e della parete vescicale talora assumono un aspetto invasivo, con infiltrazione del connettivo circostante; può aversi un infiltrato duro nel fornice, tale da mentire l'aspetto macroscopico di un tumore maligno.

2. *Microscopica.* - Il giudizio diagnostico definitivo sulla natura della lesione spetta comunque all'indagine istologica. L'aspetto istologico dell'e. è costituito da isole di tessuto endometriale dislocate in tessuti di parenchimi diversi. Tali isole risultano costituite, nel loro aspetto più caratteristico e completo, sia da una componente connettivale che da una epitelio-ghiandolare.

La prima può essere più o meno rappresentata e ricalca i caratteri del connettivo endometriale. Di particolare interesse si dimostra lo studio dei capillari sanguigni presenti in tale stroma eterotopico: essi possono essere più o meno numerosi e, secondo la nostra esperienza, il loro aspetto è più o meno simile a quello dei capillari endometriali a seconda che lo stroma stesso sia più o meno abbondante.

Le formazioni ghiandolari ricalcano i caratteri di quelle endometriali, ma si dimostrano molto variabili sia per forma e numero che per dimensioni.

In linea teorica, una volta dimostrata la recettività delle isole endometriosiche agli ormoni sessuali, noi dovremo in ogni caso osservare nelle isole stesse degli aspetti sia stromali che epiteliali ricalcanti quelli contemporaneamente presenti nell'endometrio della paziente in esame. Ciò non è sempre vero e anzi è assai frequente il reperto di isole endometriosiche non reagenti alla stimolazione luteinica, e quindi non mostranti le modificazioni di tipo secretivo.

Numerose ipotesi sono state formulate per spiegare tale evenienza.

Secondo Philipp e Huber le isole di endometrio ectopico possono o meno reagire alla stimolazione luteinica a seconda del carattere del tessuto parenchimale in cui si sono impiantate. In sostanza la maggiore o minore lassità del tessuto circostante consentirebbe o meno al tessuto eterotopico di assumere ciclicamente gli atteggiamenti dettati dalle variazioni ormonali. In tal modo gli AA. spiegherebbero la minor frequenza di modificazioni reattive registrabile nelle isole adenomiosiche.

D'altra parte tale teoria non è in grado di spiegare i casi discretamente frequenti di e. cervicale, in cui il tessuto circostante è particolarmente compatto e tali modificazioni sono documentabili.

Un'ipotesi senza dubbio più convincente è quella esposta da Antoine, secondo il quale la recettività o meno alla stimola-

zione del secondo periodo del ciclo è in stretta dipendenza con la sede dell'endometrio da cui è partito il frustolo che si è successivamente impiantato e riprodotto in sede eterotopica. Se questo si è staccato dall'endometrio basale, che è, in genere, in grado di reagire alla sola stimolazione follicolinica, anche l'isola endometriosica conserverà le stesse caratteristiche.

Per quanto concerne la nostra esperienza noi abbiamo notato che in genere la rispondenza alle variazioni ormonali è tanto più fedele quanto maggiormente è rappresentata la componente di corion citogeno in cui sono immerse le formazioni ghiandolari (figg. 2 e 3).

Questo dato sembra d'altra parte logico dal momento che le isole stromali, se più abbondanti, risultano anche più riccamente fornite di capillari con i caratteri di quelli dell'endometrio, attraverso i quali, in ultima analisi, sono convogliati gli increti ovarici.

In tali casi, quindi, le formazioni ghiandolari finiscono con l'essere ospiti non del tessuto di un organo inadatto a consentirne le normali modificazioni, ma di un connettivo di tipo prettamente endometriale.

Sotto un profilo istologico è ancora interessante notare come spesso in pazienti con iperplasia più o meno spiccata dell'endometrio anche le isole endometriosiche mostrino caratteri sovrapponibili.

Per quanto essa non sia strettamente connessa con l'argomento che stiamo considerando, pensiamo non sia fuori luogo accennare qui brevemente alla questione della più o meno possibile trasformazione maligna dell'epitelio endometriale eterotopico. Accanto ad alcuni AA. che considerano tale evenienza relativamente frequente, i più obiettano che, quando ci si trova di fronte ad un'isola endometriosica con caratteristiche di atipia, non si può mai affermare che si sia verificata una trasformazione neoplastica, escludendo a priori l'eventualità di una diffusione diretta o metastasica di un primitivo carcinoma endometriale.

Su questa base, malgrado le numerose comunicazioni, pochi furono i casi in cui fu possibile dimostrare lo sviluppo di una forma tumorale maligna da endometrio in sede ectopica. Tuttavia la constatazione che nella maggior parte dei casi discussi le neoplasie erano costituite da forme adeno-acantomatose, che sono di quasi esclusiva insorgenza endometriale, induce numerosi ricercatori a ritenere assai probabile la loro insorgenza da isole endometriosiche.

Sintomatologia

I disturbi legati all'e. sono ricollegabili ovviamente all'estensione e quindi alla fase evolutiva raggiunta dalla malattia, alla sua localizzazione nonché alle cicliche modificazioni cui vanno soggette le isole endometriosiche, mo-

dificazioni che, peraltro, non sempre si verificano. Si comprende quindi come la sintomatologia non possa essere che estremamente polimorfa e rappresentata da segni tanto numerosi quanto poco caratteristici.

Accenniamo solo brevemente come in alcuni casi in cui l'endometrio eterotopico è localizzato in organi extra-genitali i sintomi siano quasi esclusivamente in dipendenza dell'alterata funzione dell'organo stesso e quindi difficilmente ricollegabili alla causa primitiva, che è essenzialmente di carattere ginecologico.

Considerando la sintomatologia che si può ricavare da un'attenta indagine anamnestica delle pazienti, è possibile notare che tre sono i principali motivi che inducono le pazienti a sottoporsi alle valutazioni diagnostiche e ai successivi interventi chirurgici. Tali motivi sono: insorgenza di un fenomeno doloroso; alterazioni mestruali; sterilità.

La dismenorrea è senza dubbio il sintomo più frequente.

Interessante si rivela l'analisi delle caratteristiche del sintomo: esso in genere è stato riferito dalle pazienti come insorto alcuni anni dopo il menarca e come caratterizzato inizialmente da dolori sopportabili e poi gradualmente da algie più violente.

La sede della sintomatologia dolorosa ricorrente è molto varia ma per lo più essa si trova localizzata alle fosse iliache e alle regioni ipogastrica e lombosacrale. Il dolore, che nella maggior parte dei casi fa la sua comparsa tra il 15° e il 20° giorno del ciclo, si esacerba progressivamente raggiungendo il culmine nel corso del 1°-2° giorno del ciclo mestruale.

Meno direttamente ricollegabili all'affezione sono le alterazioni del flusso mestruale, che riguardano per lo più il ritmo, raccorciato, e l'intensità del fenomeno emorragico, aumentata. Riteniamo che esse siano da riguardare non tanto come direttamente legate all'e. quanto come determinate dal disordine endocrino (iperestrogenismo) che è quasi sempre rilevabile in tali casi e dei cui rapporti etiopatogenetici con l'e. stessa non esiste a tutt'oggi una sicura interpretazione.

Nella graduatoria di incidenza dei sintomi, al terzo posto troviamo la condizione di sterilità che, sovente, viene trascurata o quanto meno sminuita.

Dopo questa triade sintomatologica seguono, con una notevole minor incidenza, altri disturbi sui quali non è necessario dilungarci eccessivamente.

I dolori subcontinui ai quadranti addominali bassi con frequenti irradiazioni lombosacrali e alle radici degli arti inferiori sono comuni a tutti gli stati di flogosi pelviche e riteniamo siano senz'altro riconducibili al fenomeno flogistico reattivo all'e., fenomeno che determina la costituzione di lacinie aderenziali variamente disposte e di normale reperto intraoperatorio.

La dispareunia è di riscontro abbastanza frequente tra le pazienti affette da e. specie a localizzazione cervicale.

Le perdite ematiche intermestruali sono riscontrate quasi esclusivamente in pazienti in cui coesisteva all'e. un'affezione ginecologica a cui tale sintomo poteva essere ricondotto.

Rimane da considerare la febbre, che è sempre di lieve grado (37,2, 37,8) e non dà quasi mai alle pazienti le sensazioni che in genere ne indicano la presenza.

Assai convincente è l'interpretazione che ne dà Sbariglia, il quale pensa che il fenomeno sia determinato dal riassorbimento del sangue versato in sede ectopica durante la mestruazione.

Per quanto concerne l'adenomiosi occorre rilevare che essa è quasi sempre asintomatica. Le localizzazioni esterne

presentano sintomatologia varia a seconda della localizzazione; nelle forme cutanee caratteristico è l'andamento ciclico della tumefazione. Le forme intestinali generalmente non danno alcun sintomo specifico; in quelle del setto retto-vaginale si può apprezzare un aumento dello spessore della parete vaginale posteriore, generalmente con presenza di un nodulo poco mobile, indolente nel fornice posteriore. Se l'e. è prevalentemente vaginale, caratteristiche sono le colporragie periodiche. Se invece l'e. si sviluppa prevalentemente posteriormente, potranno osservarsi disturbi della funzione rettale o vescicale.

Caratteristica è la sintomatologia dolorosa pelvica o più raramente lombosacrale che si esacerba in periodo mestruale.

Diagnosi

Premesso che l'e. può essere definita con sicurezza solo mediante l'esame istologico, sulla base di quanto fin qui esposto risulta chiaramente quali e quante siano le difficoltà che s'incontrano per giungere ad una diagnosi clinica preoperatoria della lesione.

Occorre innanzitutto che in ogni caso in cui la sintomatologia accusata dalla paziente sia particolarmente polimorfa si abbia costantemente presente la possibilità che alla sua base esista una localizzazione endometriotica.

L'attuazione di alcune prove può talvolta consentire la chiarificazione del quadro patologico; tanto la sindrome emorragica che quella dolorosa, così frequentemente vaghe e di difficile interpretazione, possono infatti assumere un significato particolare orientando con maggior precisione verso la diagnosi qualora il ginecologo si valga del sussidio rappresentato dai test ormonali. Infatti se la somministrazione giornaliera di piccole dosi di estrogeni o di alte dosi di testosterone e di progestinici determina rispettivamente un peggioramento o un'attenuazione della sintomatologia accusata, è possibile presumere che il quadro morboso sia legato alla presenza di e.

Un valido sussidio diagnostico può essere costituito dall'indagine celioscopica. Essa consente quasi sempre di definire con sicurezza pressoché assoluta quei casi in cui l'e. ha determinato la costituzione di formazioni cistiche di volume variabile. Mediante il celioscopio si può inoltre giungere ad una diagnosi preoperatoria nelle e. diffuse peritoneali e dei legamenti pelvici, nelle quali la lesione si manifesta attraverso quadri caratterizzati dalla presenza di piccoli nodi irregolari di colore rosso-blauastro contornato da un alone di reazione fibrosa. I casi però che maggiormente si giovano dell'attuazione di tale metodica sono quelli nei quali l'esame ginecologico non ha consentito di notare altro che un modico ingrossamento delle ovaie. In essi assai spesso abbiamo potuto osservare dei quadri celioscopici molto indicativi in quanto sulla superficie degli organi esaminati erano presenti minutissime formazioni cistiche di colore rosso-blauastro o grigio-scuro rilevabili anche attraverso l'albuginea, che perde il suo caratteristico aspetto translucido (fig. 4).

Un'altra indagine, che consente spesso di esprimere un giudizio diagnostico, in seguito confermato dall'esame istologico, è quella colposcopica. Attraverso questa metodica vanno particolarmente valutate quelle pazienti che lamentano stillicidio ematico, specie dopo i rapporti, e dispareunia.

Colposcopicamente la lesione si manifesta attraverso vari quadri più o meno caratteristici ma che richiamano l'attenzione dell'osservatore e che inducono quanto meno, comunque, ad eseguire prelievi biotici mirati e quindi nella sede più appropriata. L'e. cervicale o vaginale appare spesso



Fig. 4. Celiofotografia relativa ad un caso di e. iniziale dell'ovaio destro.

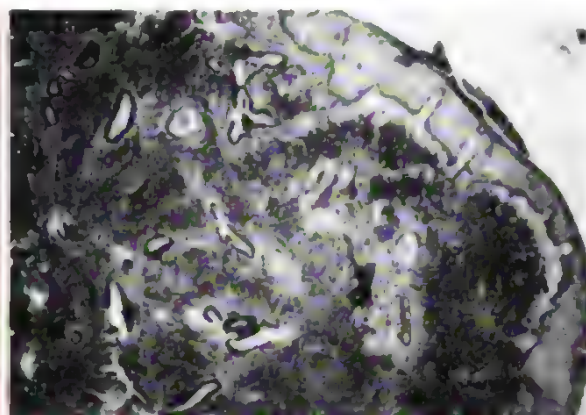
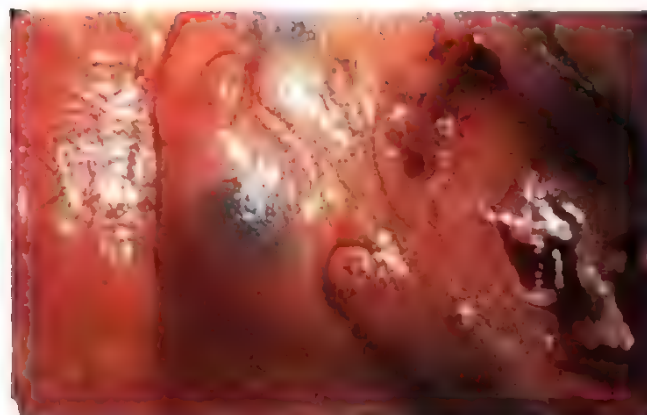


Fig. 5. A sinistra: quadro caratteristico (colpofotografia) di e. cervicale; sono osservabili le vescichette bluastre che traspaiono attraverso un rivestimento epiteliale sottile, facilmente lacerabile. A destra: il reperto istologico corrispondente.

colposcopicamente caratterizzata da un rivestimento epiteliale più o meno sottile attraverso il quale traspaiono piccole vescichette bluastre e formazioni cupoliformi o nodulari rosso-bluastre, biancastre o lievemente cianotiche (fig. 5).

Accanto a queste indagini, che rivestono nella maggior parte dei casi un valore diagnostico determinante, vanno ricordate l'isterosalpingografia e la ginecografia, che talvolta mostrano quadri interessanti.

Merita una particolare attenzione la diagnosi differenziale tra l'e. e la tubercolosi genitoperitoneale.

Ricavando dalla letteratura i dati circa l'età di maggiore incidenza delle due malattie considerate e circa la sintomatologia da esse determinata, si può facilmente dedurre come tanto le notizie di ordine anamnestico che i reperti obiettivi siano nei due casi molto spesso sovrapponibili.

D'altra parte, dal momento che i moderni metodi terapeutici hanno reso meno urgente o addirittura non necessario l'intervento chirurgico in numerosi casi di forma tubercolare, occorre che il giudizio diagnostico sia posto prima dell'intervento stesso.

A tale scopo occorre giovare di numerosi test e metodiche atti ad evidenziare le forme specifiche.

Terapia

Il problema terapeutico dell'e. si presenta spesso di difficile soluzione.

Il corteo sintomatologico dell'affezione è determinato, come è noto, dalla dislocazione ectopica dell'endometrio e dalla ciclica funzione endocrina dell'ovaio. Ne deriva, come diretta conseguenza, che la guarigione può essere

conseguita sia mediante la distruzione delle isole endometriosiche sia bloccando quel gioco ormonale, che è però di fondamentale importanza nella regolazione fisiologica della vita della donna in età fertile.

Queste due sono essenzialmente le vie che possono essere battute dal ginecologo per la cura della malattia e a tale scopo possono servire presidi terapeutici di carattere medico, chirurgico e fisico.

La scelta deve essere di volta in volta valutata vagliando accuratamente alcuni fattori legati alla paziente e che sono il più delle volte determinanti: l'età, la parità, l'epoca funzionale ovarica, l'estensione e la dislocazione della lesione e le condizioni generali dell'organismo nonché l'eventuale patologia ginecologica associata.

Non vi è dubbio che il trattamento ideale, specie nelle donne giovani, dovrebbe consistere nella distruzione od

escissione chirurgica del tessuto endometriale eterotopico salvaguardando sia l'attività ovarica che le possibilità riproduttive delle pazienti. In alcuni casi però la generalizzazione della lesione e la grave sintomatologia che essa comporta impongono l'esecuzione di trattamenti radicali.

Accenneremo innanzitutto all'e. cervicale e vaginale che, anche sotto il profilo terapeutico, possono essere considerate a parte. Infatti, in tali casi, una diatermocoagulazione profonda che distrugga le isole di tessuto eterotopico, e che può essere eseguita anche ambulatoriamente, è in grado per lo più di risolvere il quadro morboso.

Riteniamo opportuno soffermarci particolarmente a considerare le modalità del trattamento medico.

La terapia medica, facendo astrazione dalle possibilità di carattere palliativo, è essenzialmente ormonale ed è particolarmente indicata nelle pazienti di giovane età.

Il trattamento ormonale si è avvalso degli androgeni, degli estrogeni, del progesterone, dei progestinici di sintesi, del progesterone associato con estrogeni.

Gli androgeni (propionato di testosterone, metiltestosterone, etc.) sono stati ormai superati. Gli estrogeni (etinilestradiolo, dietilstilbestrolo), che a piccole dosi non portano che a un peggioramento della sintomatologia per reazione iperplastica dell'endometrio ectopico, ad alte dosi bloccano il ciclo mestruale e inibiscono il dolore con risultati definitivi mediocri e con svariati inconvenienti (metrorragie da caduta del tasso ormonale, nausea, eccessiva ritenzione di liquidi, possibile degenerazione maligna).

Sia il trattamento con estrogeni sia quello con androgeni

hanno semplicemente lo scopo di bloccare l'ipofisi o comunque di ottenere un'azione antifollicolinica. L'obiettivo è sintomatico e temporaneo ma non causale e duraturo quale è quello cui si mira provocando l'involutione dell'endometrio col metodo della pseudogavidanza.

È stata l'osservazione fatta da diversi AA. (Meigs, Andrews e coll., Kistner, etc.), che la gravidanza induce una regressione dell'e., a suggerire l'indirizzo terapeutico della provocazione della pseudogavidanza. I risultati ottenuti con questo metodo fino ad oggi si calcola siano positivi in ca. il 60% dei casi.

Circa il problema se usare in questo trattamento il progesterone o i progestinici di sintesi da soli ovvero progesterone più estrogeni, sulla base dei risultati ottenuti dalla maggior parte degli AA. bisogna convenire che è meglio utilizzare l'associazione progestinici-estrogeni.

Infatti la trasformazione deciduale che si verifica spontaneamente durante la gravidanza è il risultato di un'azione ormonale combinata del progesterone e degli estrogeni.

Il fatto che vi siano casi di e. che rispondono favorevolmente al trattamento ormonale e casi che pur trattati nel medesimo modo non rispondono affatto, si può senz'altro mettere in relazione con la diversa reattività dell'endometrio ectopico alla stimolazione degli steroidi ovarici.

Per quanto riguarda il meccanismo dell'azione terapeutica della pseudogavidanza si ritiene che essa si svolga attraverso la trasformazione prima secretiva e poi deciduale dell'endometrio, a cui seguono la necrosi e il riassorbimento della decidua (Kistner). Murray ha dimostrato che l'atrofia interessa precocemente le ghiandole mentre lo stroma, che in un primo tempo si presenta iperplastico ed edematoso, involge solo tardivamente.

Il trattamento progestinico deve proseguire ininterrottamente per un periodo minimo di 6 mesi.

Gli effetti collaterali più importanti di questa terapia sono la nausea, la mastodinia e la comparsa di acne. Con l'interruzione della terapia il ciclo mestruale riprende, e con il *rebound effect* è facile l'insorgenza di una gravidanza.

Le notevoli limitazioni delle possibilità fisioterapiche in questo campo sono legate all'azione della terapia radiante sugli organi genitali femminili. Essa infatti, inducendo la castrazione, è controindicata nelle donne giovani alle quali, potendo, è opportuno conservare l'attività ovarica.

Rimane da considerare la terapia chirurgica la quale, in effetti, occupa un posto di preminente importanza. A prescindere infatti da numerosi casi in cui le cure mediche si dimostrano inefficienti e dagli altri, pure frequenti, in cui l'e. coesiste con altre condizioni patologiche dominabili in via chirurgica, l'intervento offre al ginecologo la possibilità di una valutazione diretta della situazione anatomopatologica caso per caso e consente quindi, a differenza di ogni altra forma terapeutica, di attuare quelle misure che di volta in volta si dimostreranno le più idonee ad eliminare il fatto morboso in modo radicale, conservando nel contempo alla paziente la funzionalità ovarica e, ove possibile, la capacità riproduttiva.

È inoltre da ricordare che nelle pazienti affette da e. una parte dei disturbi è riconducibile alla presenza di aderenze pelviche, che non possono essere rimosse se non mediante un intervento di viscerolisi.

Altra possibilità sperimentata con soddisfazione consiste nella combinazione del trattamento medico e di quello chirurgico. In alcuni casi si è infatti proceduto alla somministrazione di progesterone o di progestinici nell'intento di distruggere gli eventuali focolai endometriosici residuati all'intervento chirurgico conservatore.

Bibliografia

- Andrews A. C., Andrews W. C., Strauss A. F., *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1959, 78, 4, 776.
 Antoine T., *Bull. Féd. Soc. Gynec. Obstet.*, 1960, 12, 133.
 Couseller V. S., Crenshaw J. L., *Gynaecologia*, 1951, 62, 930.
 Cruz P. jr., *Philippine J.*, 1951, 6, 155.
 Cullen T. S., *J.A.M.A.*, 1916, 67, 401.
 Durando C., Macchioni B., Pazzaglia L., *Minerva Ginec.*, 1965, 10, 501.
 Hatz H., Szenes A., *Z. Geburts. Gynaek.*, 1926, 90, 74.
 Kistner R. W., *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1958, 75/52, 264.
 Kistner R. W., *Fertil. Steril.*, 1959, 10, 6, 539.
 Javert C. T., *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1951, 62, 477.
 Meigs I. V., *Surg. Gynec. Obstet.*, 1938, 67, 253.
 Meigs I. V., *Surg. Gynec. Obstet.*, 1949, 39, 317.
 Meigs J. V., *Obstet. Gynec. (Philadelphia)*, 1953, 2/1, 46.
 Murray E. C., *Sem. Med. B. Aires.*, 1961, 119, 1459.
 Sampson J. A., *Surg. Gynec.*, 1924, 38, 287.
 Shariglia G., *Riv. Ginec.*, 1949, 22, 110.
 Siliquini P. N., Russo A., Macchioni B., *Minerva Ginec.*, 1964, 22, 1075.

BRUNO MACCHIONI

ENDOMETRITI

F. *endométrites*. - I. *endometritis*. - T. *Endometritis*. - S. *endometritis*.

SOMMARIO

Definizione (col. 2126). - Etiologia e patogenesi (col. 2126). - Anatomia patologica (col. 2127). - Sintomatologia (col. 2131). - Diagnosi (col. 2131). - Prognosi (col. 2132). - Terapia (col. 2132).

Definizione

Per endometrite, in senso stretto, s'intende un insieme di alterazioni della mucosa dell'istmo e del corpo uterino dovute ad agenti microbici; ma, comunemente, sotto questo termine si comprendono anche quelle alterazioni che sono dovute a stimoli meccanici e tossici e a modificazioni di circolo.

Attualmente, invece, vengono escluse quelle alterazioni dell'endometrio che sono dovute ad anomalia dell'attività endocrina dell'ovaio e che, accompagnandosi costantemente a modificazioni della muscolatura uterina, vengono comprese nella trattazione delle metropatie; con questo, però, non si vuol dire che nelle e. il miometrio venga sempre risparmiato, perché, anzi, l'interessamento del solo endometrio da parte del processo infiammatorio, senza che almeno coesistano fatti reattivi secondari a carico del miometrio, può ritenersi eccezionale.

Etiologia e patogenesi

I *germi* che, sovente associati, provocano le e. sono soprattutto il gonococco e lo streptococco, specialmente nelle forme puerperali; ma, più frequentemente di quello che non fosse ritenuto una volta, devono essere riconosciuti responsabili anche il colibacillo e l'enterococco; più raramente, il bacillo tubercolare, lo stafilococco, il pneumococco, il difterico, vari germi anaerobi e, in via eccezionale, il *treponema pallidum*.

Gli *stimoli meccanici* che possono causare una e. sono costituiti dai pessari endouterini applicati per vincere una stenosi cervicale, dai pessari antifecondativi muniti di asticella penetrante nel canale cervicale o anche nella cavità uterina o, come di uso più recente, dalle spirali di metallo o di plastica, e da qualunque altro corpo estraneo, come fili di garza, punti di seta, etc.

I *fattori tossici*, che possono determinare lesioni dell'endometrio a tipo infiammatorio, possono essere di origine endogena o esogena. Questi ultimi sono spesso tossine di

origine batterica, che sono causa delle e. insorte nel corso di malattie infettive acute, senza localizzazione dell'agente patogeno in corrispondenza della mucosa uterina. Le e. che talora si osservano in corso di malattie del ricambio quali l'iperuricemia e il diabete hanno una patogenesi complessa in cui è possibile un intervento di fattori tossici endogeni.

I disturbi cronici di circolo hanno notevole importanza nel determinismo delle e.; essi possono essere dovuti alla semplice stazione eretta prolungata, ad alcune professioni, quali il cucire con la macchina a pedale e la monda del riso, agli strapazzi in genere ed agli eccessi sportivi e sessuali in particolare, alle pratiche anticoncezionali, ai vizi di posizione dell'utero, specialmente retroversoflessione e prolasso, ai polipi uterini e cervicali, alle malattie a carico dell'apparato respiratorio e circolatorio.

Anche alcuni protozoi, quali le amebe della vagina e il *Trichomonas vaginalis*, così frequentemente riscontrato come ospite non innocuo della vagina, riuscirebbero, in rari casi secondo qualche A., ad infestare non soltanto il canale cervicale ma anche la cavità uterina, alterandone la mucosa; analogamente possono comportarsi alcuni funghi (*Aspergillus niger*, *Leptothrix vaginalis*, *Candida albicans*, *Mucor mucedo*, etc.) e, più raramente, alcuni elminti (*Schistosoma haematobium*, *Enterobius vermicularis*, etc.).

Comunque, la maggioranza delle e. deve essere ritenuta di origine batterica, essendone l'insorgenza eventualmente favorita da tutti quegli altri fattori, meccanici, tossici, circolatori, che, a lungo andare, possono, anche da loro stessi, determinare l'e. medesima.

L'infezione può avvenire per contatto diretto: operazioni, lavande, sondaggi, pessari endouterini; per via ascendente, da propagazione verso l'alto, attraverso la mucosa, di germi patogeni, o divenuti tali, già esistenti o portati in vagina mediante il coito, la masturbazione, le esplorazioni, le lavande, le medicazioni, il tamponamento; per via discendente, mucosa o intracanalicolare, come si ammette per i bacilli tubercolari provenienti dagli annessi e dal peritoneo, e, come attualmente si tende a riconoscere, anche per gli altri germi in quei casi nei quali coesista un interessamento degli annessi e del peritoneo; per via circolatoria sanguigna, come per il bacillo tubercolare e per quei germi che determinano una forma infettiva generale, e, secondo alcuni AA., anche linfatica, come per quei germi che proverrebbero da focolai infettivi intestinali o, più semplicemente, pullulerebbero, virulentandosi, nell'intestino, per la coprostasi (*Escherichia coli*).

Fattori predisponenti, oltre alle eventuali lesioni meccaniche e tossiche e alle alterazioni di circolo, già ricordate, possono essere il parto e l'aborto, la mestruazione, le lacerazioni vaginoperineali e del collo, le neoplasie benigne e le fistole interessanti l'apparato genitale, le infiammazioni della vulva, della vagina, del collo e degli organi della pelvi, i pessari e i vari mezzi impiegati a scopo anticoncezionale. Di notevole interesse, anche per la frequenza con la quale vengono riscontrate le corrispondenti vaginiti, sono le e. virginali e senile, legate al particolare stato di recettività alle infezioni dell'endometrio, per la caratteristica fase di carenza ormonale di questi due periodi della vita della donna.

Anatomia patologica

Le forme acute dell'e. microbica, la gonococcica e la puerperale, presentano un quadro anatomopatologico ben definito.

L'e. acuta gonococcica, generalmente fugace, perché evolve rapidamente verso lo stato cronico o, più comunemente, verso la guarigione, viene riscontrata piuttosto raramente: il corpo

uterino può essere aumentato di volume per la congestione e per il pus che si raccoglie nella sua cavità; la mucosa, rivestita di pus giallo-verdastro, è di colore rossastro e di aspetto vellutato; l'epitelio di rivestimento è profondamente alterato, se non completamente distrutto, per sfaldamento dovuto all'intensa infiltrazione leucocitaria sottoepiteliale; le alterazioni ghiandolari sono di poco conto ma possono esistere fatti di desquamazione dell'epitelio e di infiltrazione delle pareti, con eventuale invasione anche del lume.

L'e. acuta puerperale, cioè successiva ad un parto o ad un aborto, è una forma molto comune e può essere riscontrata quale fatto primitivo, che rimane localizzato o che, come generalmente avviene, costituisce lo stato iniziale di una forma diffusa o generalizzata dell'infezione puerperale; o quale fatto secondario conseguenza di un processo infettivo che ha inizialmente interessato una qualunque altra parte dell'apparato genitale o il torrente circolatorio. A seconda dei caratteri delle lesioni, dipendenti dal germe in causa e anche dalle modalità con le quali si è svolto il parto o l'aborto, si distingue una forma settica (la quale, a sua volta, può essere infiammatoria semplice, purulenta, pseudomembranosa, necrotica, gangrenosa), una forma putrida e una da lochiometra.

L'e. settica si svolge generalmente a utero vuoto, soprattutto per l'impianto e per la prevalenza, trattandosi nella maggior parte dei casi di infezioni miste, dello streptococco e, più raramente, del gonococco e dello stafilococco; l'utero è subinvoluta, molle, flaccido, pastoso, di colore bruno-violaceo; la caduca rimasta nella cavità uterina è arrossata, ispessita, tumefatta, ricoperta da detriti saniosi o da coaguli in via di disfacimento, soprattutto in corrispondenza della zona di inserzione placentare, dove sono delle salienze, più o meno spiccate, costituite da mucosa ipertrofica proliferante e da depositi di fibrina, a volte così voluminose da simulare dei residui placentari; a seconda della gravità, la superficie della caduca può essere ricoperta da un lieve strato sieropurulento o da pseudomembrane grigio-nerastre, o, infine, se i fatti di necrosi sono notevoli, da una membrana bruno-nerastra che, molto raramente, può anche andare in gangrena; se, poi, il secondamento è stato incompleto, possono riscontrarsi lembi di membrane ovariali, più o meno aderenti alla superficie della caduca, estremamente fragili, sovente in via di disfacimento e simili ad ammassi mucopurulenti, o frammenti di tessuto placentare, talora di aspetto fresco e talaltra nerastro, infiltrati di pus e fetidi per associazione dei germi della putrefazione.

Da quanto sopra descritto risulta evidente il polimorfismo dell'e. settica e come sia, quindi, possibile distinguere diverse forme, a seconda della prevalenza di un carattere rispetto agli altri: l'e. infiammatoria semplice, purulenta, pseudomembranosa, necrotica, gangrenosa.

L'e. putrida, pur trattandosi quasi sempre di un'infezione mista aereo-anaerobica, è dovuta in prevalenza ai germi anaerobi, quali *Clostridium perfringens*, il micrococco fetido, il ramoso, etc.; è anche riscontrato con una certa frequenza il colibacillo, solo o associato. Nella grande maggioranza dei casi, si manifesta quando restano nell'utero frammenti ovariali, cioè dopo aborto incompleto e dopo parto con ritenzione di membrane o di cotiledoni, e quando vi è stata putrefazione del liquido amniotico; ma anche in caso di fibroma sottomucoso in sfacelo e dopo parti nei quali interventi indaginosi hanno determinato contusioni delle pareti vaginali o, soprattutto, uterine, con mortificazione dei tessuti.

L'utero è grosso, molliccio, con collo beante e superficie interna di colore grigio sporco, talora tendente al verdastro, rivestita da mucosa ipertrofica, fungosa; questa, infarcita di germi e più o meno necrotica, è separata dalla muscolatura sottostante da uno strato di infiltrazione analogo a quello delle forme settiche, ma di spessore minore, per cui il processo, in un primo tempo limitato ai materiali morti contenuti nella cavità uterina e alla caduca, non infrequentemente penetra nella profondità dei tessuti.

L'e. da lochiometra avviene tutte le volte che un ostacolo, come, in genere, un'antiflessione esagerata o, più raramente, una retroflessione, una ritenzione di urina, dei coaguli e, eccezionalmente, una sutura mal eseguita del collo, impedisce il deflusso dei lochi.

Le forme croniche dell'e. microbica (luetica, tubercolare,

senile e postabortiva) hanno un quadro anatomopatologico quanto mai vario a causa dei differenti agenti etiologici, ma ben definito per ogni singola entità, mentre, per quanto riguarda le *e. croniche aspecifiche*, esiste ancora incertezza sui dati anatomopatologici che le caratterizzano.

L'*e. cronica aspecifica* deve essere riconosciuta come possibile anche in assenza di un'infezione annessiale e di una gravidanza recente, quale espressione di una localizzazione, soprattutto coccica, persistente nell'endometrio, senza interessamento primitivo o secondario di altri tratti dell'apparato genitale e nonostante il mensile rinnovamento della mucosa.

L'utero può apparire aumentato di volume e la mucosa più spessa del normale, ma dati fondamentali sono la presenza di infiltrazione leucocitaria e, soprattutto, plasmacellulare più o meno intensa e più o meno diffusa, o a focolai; possono anche notarsi alterazioni proliferative o degenerative dell'epitelio superficiale e, più raramente, anche ghiandolare, nonché, eccezionalmente, fatti di metaplasia cellulare, infiltrazione edematosa, congestione vasale e focolai siderotici (fig. 1).

L'*e. senile*, sovente dovuta al colibacillo, è caratterizzata non soltanto dall'infiltrazione infiammatoria, con abbondante formazione di pus, ma anche da profonda distrofia della mucosa e, non raramente, da alterazioni a tipo arteriosclerotico dei vasi; l'endometrio è sottile, diffusamente infiltrato da leucociti e plasmacellule e, mentre talora può ulcerarsi, con formazione di tessuto granulomatoso facilmente sanguinante, talaltra può presentare fenomeni di metaplasia piatta a carico dell'epitelio di rivestimento, fino alla disposizione in più strati, a costituire quel fenomeno detto « ittiosi dell'endometrio »; l'utero, di solito, non è aumentato di volume a meno che, per stenosi involutiva del collo, il secreto e il sangue non vengano ritenuti in cavità; il piometra, la cui formazione avviene senza dolori né febbre, può svuotarsi spontaneamente o accidentalmente in occasione di una visita o di un intervento ginecologico, ma tende a riformarsi.

L'*e. postabortiva*, da non confondere con l'*e. settica post-abortum*, è caratterizzata dalla persistenza di isolotti di decidua e, talora, anche di villi coriali più o meno degenerati, intorno ai quali, nello spessore della mucosa in via di anormale rigenerazione, vi è un'intensa infiltrazione parvicellulare, sovente dovuta, ma non sempre, ad una vera e propria infezione batterica (fig. 2); la persistenza di tali alterazioni della mucosa è causa di subinvoluzione uterina, che si accompagna a scarse, ma insistenti perdite ematiche, e alla quale può seguire anche un vizio di posizione dell'utero. Arias-Stella (1954), studiando la morfologia delle ghiandole endometriali in pazienti affette da gravidanza extrauterina, riscontrò delle atipie nucleari e citoplasmatiche nella grande maggioranza dei casi e le ritenne caratteristiche di tale condizione patologica, mentre possono essere riscontrate anche in corso di gravidanza normale o molare, dopo parto abortivo, prematuro e a termine; le immagini isto-

logiche sono caratterizzate da aumento del volume cellulare, anisonucleosi, ipercromia nucleare e perdita della polarità cellulare del nucleo delle cellule ghiandolari (fig. 3).

L'*e. tuberculare* può assumere aspetti diversi e, per ciò, si distinguono una forma miliare, molto frequente, una ulcero-cascosa, piuttosto rara, e una vegetante o fungosa, eccezionale.

La *forma miliare* è caratterizzata dalla presenza di tubercoli disseminati quasi esclusivamente nella zona funzionale della mucosa ed è ritenuta essere sovente di origine linfogena, con complesso primario quasi sempre intestinale, talora senza altra localizzazione a carico dell'apparato genitale.

L'*e. luetica*, da considerare come manifestazione terziaria, è rara e poco nota: sarebbe caratterizzata da vegetazioni fungose della mucosa con tendenza alla necrosi, estesamente infiltrate e ricoperte da liquame sieropurulento e, talora, ematico.

L'*e. parassitaria*, da localizzazione di *Ascaris lumbricoides*, di *Enterobius vermicularis*, di *Schistosoma haematobium*, etc. nell'endometrio, è eccezionale e caratterizzata dalla comparsa di granulomi pseudotubercolari, ricchi di eosinofili, con centro necrotico, nei quali possono rinvenirsi uova, larve o giovani embrioni, in diverso stadio di sviluppo e di conservazione.

Le *e. tossiche*, che si osservano soprattutto nel corso di malattie infettive generali acute, hanno in comune la caratteristica di presentare, oltre a fatti di infiltrazione parvicellulare, una forte iperemia della mucosa con zone di apoplezia nel suo spessore e, sintomo dominante, con emorragie in corrispondenza della sua superficie.

Le *e. da stimoli meccanici e da alterazioni di circolo* sono caratterizzate dalla presenza di congestione vasale, edema, infiltrati parvicellulari, sovente a focolaio, e, più raramente, da fatti di metaplasia cellulare con tendenza all'appiattimento dell'epitelio superficiale. Talora possono essere riscontrati i così detti « granulomi da corpo estraneo », dovuti alla penetrazione nello spessore dell'endometrio, per cause accidentali o terapeutiche, di corpi estranei, quali fibre vegetali e, soprattutto, cristalli di talco o di sulfamide; sono caratterizzati da intensa reazione fibro-linfo-plasmocitaria, con eosinofili e macrofagi e assenza di neutrofili, fino alla formazione di granulomi pseudotubercolari.

L'*e. da irradiazioni* è caratterizzata dalla comparsa di piccole formazioni rilevate, distribuite su tutta la superficie della cavità uterina, che si approfondano nello spessore dell'endometrio, di un colore che va dal rosso-scuro al bruno o al verdastro, di consistenza varia, ma piuttosto friabili, più o meno ben delimitate; l'endometrio circostante è più o meno alterato per la presenza di materiale necrotico grigio-pallido. L'endometrio presenta vari gradi di degenerazione e gli strati superficiali, rivestiti da detriti e fibrina, finiscono per assumere un aspetto amorfo, omogeneo, ricco di granulazioni; gli strati sottostanti presentano, inizialmente, un'intensa reazione infiammatoria, con neutrofili, monociti, eosinofili e plasmacellule, ma finiscono

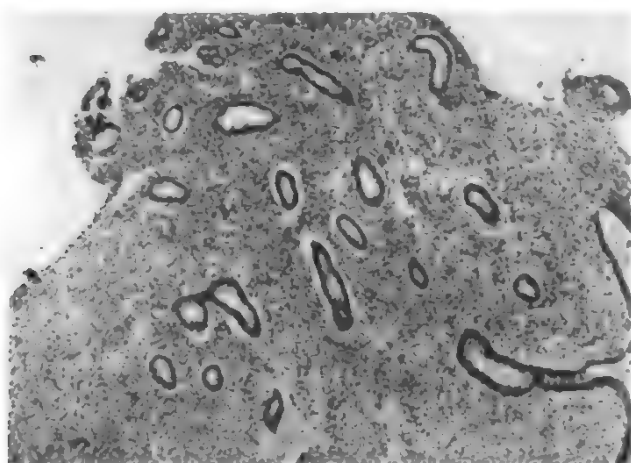


Fig. 1. E. aspecifica: focolai di intensa infiltrazione parvicellulare. (Originale dell'A.).

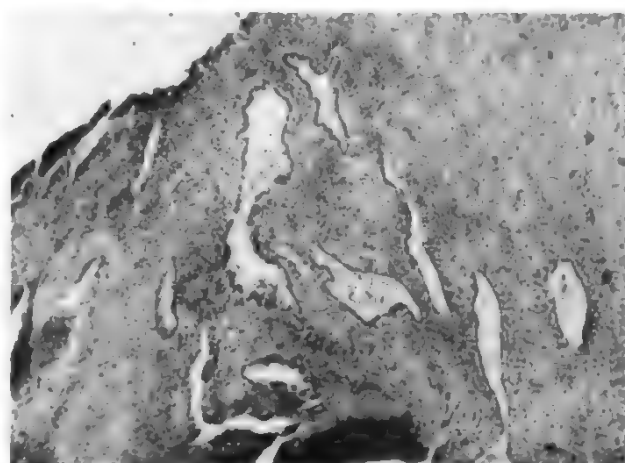


Fig. 2. E. postabortiva: zone di necrosi e di infiltrazione parvicellulare, con alcune cellule deciduali. (Originale dell'A.).

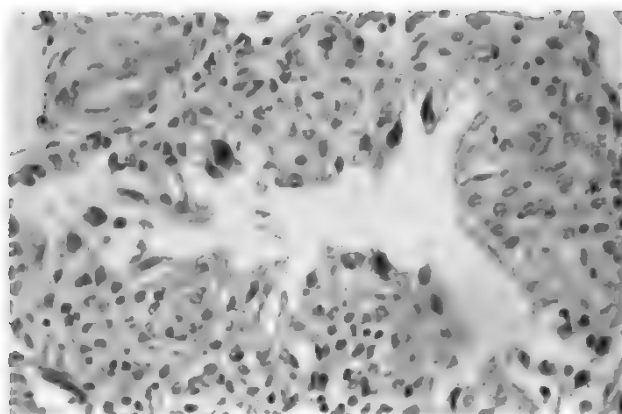


Fig. 3. Fenomeno di Arias-Stella: ghiandola endometriale, in paziente affetta da gravidanza extrauterina, con modificazioni atipiche consistenti in ipercromia nucleare, perdita della polarità cellulare del nucleo e sua disposizione apicale, che conferisce alla cellula aspetto claviforme. (Originale dell'A.).

per essere sostituiti da tessuto fibroso, dapprima cellulare e poi ialino, al di sotto del quale vi è tessuto di granulazione ricco di piccoli vasi e infiltrati di leucociti.

Sintomatologia

Il dolore spontaneo e, soprattutto, quello provocato, localizzato all'utero, è frequente nelle forme acute e va man mano diminuendo con la cronicizzazione della malattia, fino a ridursi sovente ad un semplice senso di peso o di corpo estraneo; la febbre, anche notevolmente elevata nelle forme acute, è lieve o, più frequentemente, del tutto assente in quelle croniche; le alterazioni della mestruazione, sovente dolorosa, consistono in menorragie più che in modificazioni del ritmo e, talora, in periodi di amenorrea, come nelle forme tubercolari; le perdite, più o meno giallastre ed ematiche, o nettamente purulente o icorose, sono essenzialmente appannaggio delle forme acute e di quelle croniche specifiche, mentre, nelle forme croniche banali, sono generalmente biancastre; l'utero è sovente aumentato di volume e diminuito di consistenza, per la congestione e l'edema, ma, a differenza di quanto avviene in gravidanza, mantiene la sua forma normale piriforme; inoltre, la sterilità primitiva e secondaria e l'aborto abituale sono frequenti.

Diagnosi

La diagnosi, soprattutto nelle forme acute, può essere fatta in base alla sintomatologia sopra descritta e alla anamnesi, la quale può rendere edotti su di un parto o un aborto più o meno recenti, su di un'infezione blenorragica o su di un pregresso fatto tubercolare a carico di altri organi o apparati, ma, soprattutto nelle forme croniche, può essere posta con certezza solamente dopo l'esame microscopico del materiale estratto mediante raschiamento uterino. Quando non esistono segni di infezione acuta in atto, può essere utile ricorrere all'isterosalpingografia, alla quale la cavità uterina risulta ridotta, pur conservando grossolanamente la sua forma, con margini finemente dentellati nelle forme recenti, mentre in quelle croniche, le irregolarità dei margini sono più grossolane, con aspetto anfrattuosso e diverticolato, la cavità uterina ristretta, con corni affilati che si continuano insensibilmente con le trombe; l'eventuale facile iniezione vascolare, come avviene soprattutto nelle forme tubercolari, dimostra la presenza di una mucosa fragile, ipervascularizzata, ipertrofica e fungosa.

Prognosi

La prognosi *quoad vitam* deve essere ritenuta favorevole, fatta eccezione per quei rari casi nei quali l'infezione dell'endometrio non costituisce che la prima fase di un'infezione acuta, soprattutto se postabortiva, più o meno diffusa, fino alla piovemia e alla setticemia.

Le forme localizzate, in genere, hanno una prognosi favorevole, a meno che fatti ostruttivi a livello dell'orificio uterino interno non determinino la formazione di una raccolta endouterina (piometra) o la distruzione di vaste aree di endometrio non determini la formazione di aderenze fra le pareti uterine (sinechie) con ipo- o amenorrea secondaria.

Terapia

Nelle forme acute, prescritto il riposo assoluto a letto con borsa di ghiaccio sull'addome, si somministreranno antibiotici o sulfamidici, guidati nella scelta del farmaco dall'antibiogramma; se si tratta di e. insorta in puerperio, si assoceranno ossitocici, quali gli estratti o i derivati della segale cornuta o l'ossitocina.

Nelle forme subacute, si manterrà la paziente a letto, si continuerà la somministrazione di antibiotici o di sulfamidici associati a tripsina e chimotripsina o bromelina; possono anche essere utili la vaccino- e la proteinoterapia.

Nelle forme croniche, senza concomitante interessamento degli annessi, si procederà senz'altro al raschiamento della cavità uterina e, successivamente, se necessario, alla marconiterapia, alla balneoterapia o alle lavande vaginali con sali iodati.

Nelle forme croniche con interessamento degli annessi, si eseguirà la marconiterapia, la vaccino- o la proteinoterapia, la somministrazione di enzimi proteolitici (tripsina, chimotripsina) e di preparati cosiddetti risolvanti, a base di trementina o mugolio, la balneoterapia, le lavande vaginali basse con sali iodati e, nei casi indicati, l'intervento operatorio.

Nelle forme tubercolari, a parte quei casi nei quali, per il profondo interessamento di altri tratti dell'apparato genitale, può essere necessario l'intervento operatorio, bisogna impiegare antibiotici specifici (streptomina, cicloserina, kanamicina) associati al PAS (ac. paraminosalicilico) o all'isoniazide, per via generale ed, eventualmente anche locale, mediante instillazioni endouterine.

Nelle forme luetiche, si praticherà la terapia classica, a base di cicli di penicillina.

Nelle forme postabortive, il raschiamento dà tali risultati per i quali deve essere ritenuto sufficiente nella grandissima maggioranza dei casi.

Nelle forme con piometra, si procederà allo svuotamento, mediante dilatazione attenta del canale cervicale, e alla instillazione di antibiotici in cavità uterina.

Bibliografia

- Abrahamian C., Demay C., *Rev. Franç. Gynec. Obstet.*, 1964, 59, 155, *bibl.*
 Arias-Stella G., *Arch. Path.*, 1954, 58, 112.
 Bank E., *Gynaecologia*, 1952, 134, 249, *bibl.*
 Botella Lluís J., *Enfermedades del aparato genital femenino*, 1951, 2 ed., Ed. Científico-Médica, Barcellona, Madrid, Lisboa.
 Clivio I., *Trattato di ginecologia*, I, 1950, 3 ed., Vallardi, Milano.
 Dumoulin I. G., Hughesdon P. E., *J. Obstet. Gynec. Brit. Emp.*, 1951, 58, 222.
 Gompel G., *Anatomie pathologique gynécologique et obstétricale*, 1963, Arscia & Maloine, Bruxelles, Paris.
 Haines M., Taylor C. W., *Gynaecological Pathology*, 1962, Churchill, London.
 Herbut P. A., *Gynaecological and Obstetrical Pathology*, 1953, Lea & Febiger, Philadelphia.
 Joussef A. F., Fayad M. M., Shafer M. A., *Geburtsh. Frauenheilk.*, 1961, 21, 1061, *bibl.*

Laffont A., *Gynécologie et mamelle*, in *Encyclopédie médico-chirurgicale*, I, Ed. Techniques, Paris, bibl.
Laffont A., *Obstétrique et eugénique*, in *Encyclopédie médico-chirurgicale*, II, Ed. Techniques, Paris, bibl.

TOMMASO MAGGIORA VERGANO

ENDOPARASSITI

F. *endoparasites*. - I. *endoparasites*. - T. *Endoparasiten*. - S. *endoparasitos*.

Con il termine endoparassiti si designano quei parassiti che vivono all'interno del corpo dell'ospite, in cavità profonde, o nello spessore dei tessuti, o dentro le cellule.

Gli e. sono in grande maggioranza parassiti obbligati; ve ne è tuttavia anche un discreto numero di facoltativi e accidentali. Tutti gli e. obbligati sono parassiti permanenti, risiedendo nel corpo dell'ospite o per tutta la vita, o almeno per un periodo abbastanza lungo corrispondente ad uno o più stadi del ciclo vitale. Molti e. sono monoxeni, compiono, cioè, la fase parassitaria del loro ciclo biologico in un solo ospite; molti altri sono invece eteroxeni, trascorrono, cioè, la loro vita parassitaria in due o più ospiti diversi, tutti necessari per il compimento del ciclo, ciascuno albergando uno stadio diverso del parassita; il ciclo biologico di questi ultimi si presenta spesso molto complesso.

La specificità parassitaria degli e., data la profonda intimità dei rapporti intercorrenti tra essi e l'ospite, è molto spesso assai accentuata. È invero un fatto piuttosto frequente in parassitologia di trovare che un e. sia esclusivo di una sola specie ospite o di un piccolo numero di specie ospiti affini; si hanno tuttavia anche casi non infrequenti (ne è un tipico esempio, tra gli elminti dell'uomo, quello di *Trichinella spiralis*) in cui la specificità parassitaria sembra mancare o essere almeno notevolmente ridotta.

Il potere patogeno degli e. dell'uomo presenta gradi di intensità molto diversi: si passa, infatti, da specie in cui esso è praticamente nullo, come, ad es., tutti i rizopodi e flagellati intestinali, salvo *Entamoeba histolytica* e in minor grado *Giardia intestinalis*, a specie dotate di un certo grado di patogenicità, come, ad es., la maggior parte degli elminti intestinali, e, infine, a specie con potere patogeno molto elevato, agenti di malattie di notevole gravità, o addirittura mortali (amebiasi, malaria, tripanosomiasi, leishmaniosi, schistosomiasi ed altre distomatosi, botriocefalosi, cisticercosi, cenurosi, echinococcosi, anchilostomiasi, filariasi, oncocercosi, trichinosi, etc.).

L'azione patogena determinata dagli e. si svolge lungo le 3 classiche vie: delle azioni meccaniche, delle azioni spogliatrici e delle azioni tossico-allergiche. Delle prime hanno in genere maggior valore quelle di occlusione e di compressione che non le traumatiche. Le seconde sono, per lo più, di molto scarsa entità finché si svolgono a carico delle sostanze alimentari ingerite ed elaborate dall'ospite (ad es.: molti elminti intestinali), mentre possono divenire assai gravi quando si esercitano su sostanze facenti parte delle strutture dell'ospite (ad es.: plasmodi malarici, anchilostomi, etc.). Le terze, infine, sono spesso le più importanti, in quanto proprio ad esse si deve, in molti casi, il determinismo del quadro patogeno (ad es.: plasmodi malarici, *Trichinella spiralis*, etc.).

Gli e. segnalati nell'uomo sono in numero abbastanza alto, specie ove si comprendano tra essi anche i molti reperti di parassiti accidentali. Elenchiamo qui di seguito i generi più importanti di e. dell'uomo con i gruppi sistematici cui appartengono.

Protozoi:

Flagellati: *Trypanosoma*, *Leishmania*, *Chilomastix*, *Trichomonas*, *Giardia*.

Rizopodi: *Entamoeba*, *Endolimax*, *Iodamoeba*, *Dientamoeba*, *Naegleria*.

Sporozoi: *Plasmodium*, *Isospora*, *Toxoplasma*.

Ciliati: *Balantidium*.

Platelminti:

Trematodi: *Fasciola*, *Fasciolopsis*, *Clonorchis*, *Opisthorchis*, *Dicrocoelium*, *Paragonimus*, *Heterophyes*, *Echinostomum*, *Metagonimus*, *Schistosoma*.

Cestodi: *Diphyllobothrium*, *Hymenolepis*, *Dipylidium*, *Taenia*, *Multiceps*, *Echinococcus*.

Aschelmini:

Nematodi: *Trichinella*, *Trichuris*, *Capillaria*, *Strongyloides*, *Ancylostoma*, *Necator*, *Angiostrongylus*, *Trichostrongylus*, *Enterobius*, *Ascaris*, *Toxocara*, *Dracunculus*, *Wuchereria*, *Brugia*, *Dipetalonema*, *Loa*, *Onchocerca*.

Artropodi:

Pentastomidi: *Armillifer* (larve), *Linguatula* (larve).

Insetti: *Sarcophaga* (larve), *Hypoderma* (larve), *Gasterophilus* (larve), *Fannia* (larve), *Eristalis* (larve).

MARCELLO RICCI

ENDOSCOPIA

F. *endoscopy*. - I. *endoscopy*. - T. *Endoskopie*. - S. *endoscopia*.

Si definisce con questo termine una particolare branca della semeiotica strumentale, che ha il compito di osservare mediante speciali apparecchiature, la morfologia (normale e patologica) di alcune sezioni del corpo umano, per lo più cavità od organi cavi, che, tranne casi particolari, comunicano con l'esterno mediante canali od aperture.

Le tecniche di tale genere permettono, inoltre, l'esecuzione di alcune particolari operazioni chirurgiche (sotto controllo visivo) e terapeutiche (applicazioni locali di sostanze medicamentose, lavaggi, etc.) direttamente nelle cavità in cui si introduce lo strumento esploratore.

Gli strumenti usati constano, fondamentalmente, di apparecchi ottici tubulari forniti di sorgente luminosa all'estremità esplorante. Possono essere anche rappresentati da semplici tubi attraverso i quali viene proiettato il fascio illuminante (otoscopio, rinoscopio). Recentemente accanto agli strumenti tradizionali sono entrati in uso quelli basati sull'impiego delle fibre ottiche (v.).

Per i diversi tipi di e., v.: BRONCOSCOPIA; CISTOSCOPIA; COLOSCOPIA; COLPOSCOPIA; CULDOSCOPIA; DUODENOSCOPIA; ESOFAGOSCOPIA; GASTROSCOPIA E GASTROFOTOGRAFIA; ISTEROSCOPIA; LAPAROSCOPIA; LARINGOSCOPIA; MEDIASTINOSCOPIA; OFTALMOSCOPIA; OTOSCOPIA; RETTOSIGMOIDOSCOPIA; RINOSCOPIA; TORACOSCOPIA; URETROSCOPIA.

RED.

ENDOTELIO

[coniato modernamente da His su *epitelio*, con sostituzione del gr. *endo-* (che sta) dentro ' al primo elemento]. - F. *endothelium*. - I. *endothelium*. - T. *Endothel*. - S. *endotelio*.

È un tessuto costituito di cellule fortemente appiattite e unite in una membrana che forma la tonaca interna (endoteliale) dei vasi sanguigni, dei vasi linfatici e del cuore.

Un tempo erano considerati endoteli tutte le membrane formate da cellule piatte, a mutuo contatto, rivestenti cavità chiuse, quale, ad es., la cavità celomatica; ma il ri-

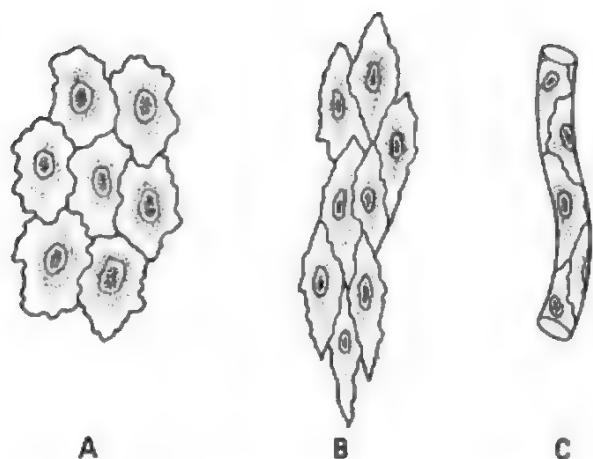


Fig. 1. Cellule endoteliali vascolari: A) di una vena, B) di una arteria, C) di un capillare. (Da Maurer, ridisegnata).

vestimento di questa è di origine mesodermica e da qualche A. viene chiamato mesotelio.

L'e. di Descemet, che tappezza le pareti della camera anteriore dell'occhio, di origine mesenchimale, si può ritenere vero e. Secondo alcuni AA. (Pensa), è endoteliale anche il tessuto di rivestimento delle cavità sinoviali e quello degli spazi subdurali e aracnoidei (v. anche: EPI-TELIALE TESSUTO).

Le cellule endoteliali derivano dall'angioblasto: dal citoplasma delle cellule degli isolotti del sangue (di Wolff) si originano piccoli vacuoli che confluiscono e formano il plasma sanguigno; le cellule poste alla periferia dell'isolotto (cellule marginali) si appiattiscono rimanendo tenacemente unite fra loro e danno origine all'e., mentre le cellule della massa centrale (eritroblasti primitivi) si fanno libere nel lume del vaso.

Le cellule endoteliali sono di solito poligonali, a con-

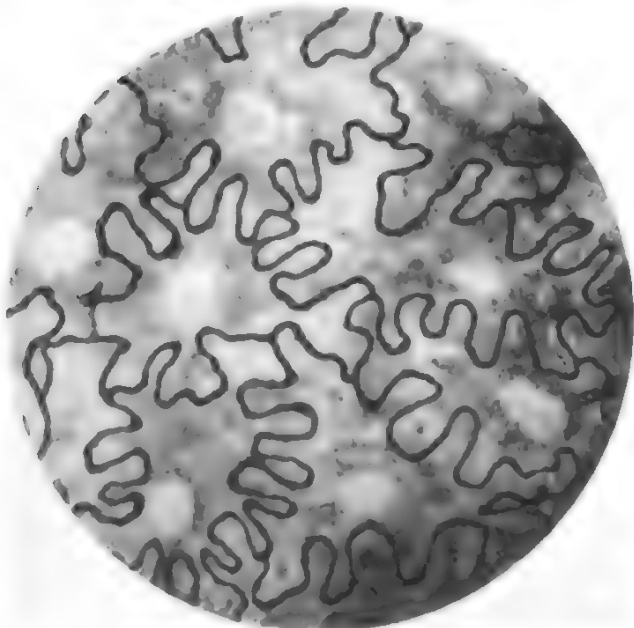


Fig. 2. E. linfatico di utero di ratto gravida a termine (parte superficiale). (Da Ottaviani e Debiasi).

torni più o meno sinuosi; i loro limiti corrispondono alla presenza di un materiale intercellulare che, trattato col nitrato d'argento ridotto, appare come una linea scura (figg. 1 e 2).

Il nucleo risiede di solito nella parte centrale e, per la sua presenza, le cellule, tagliate trasversalmente, appaiono fusiformi, ora più ora meno appiattite, a seconda della distensione cui era sottoposto l'e. Il citoplasma è scarso ed estremamente sottile nelle cellule endoteliali distese. Se il vaso è rilasciato i nuclei possono sporgere in forma rotondeggiante verso il lume e allora l'e. può apparire formato da elementi cilindrici. Ciò denota la grande plasticità di cui sono dotate le cellule endoteliali, tanto che elementi con i quali esse sono a contatto vi determinano impronte (fibre del miocardio). Nelle cellule della membrana di Descemet il Balloitz dimostrò una centrosfera con un centriolo o un diplosoma, a seconda della specie animale.

Il nucleo è per lo più ovale, talvolta appiattito e anche reniforme (nella membrana di Descemet), e in questo caso la parte concava accoglie l'apparato di Golgi; è fortemente tingibile nel contorno e possiede nell'interno poca cromatina granulare.

Al microscopio ottico nei sinusoidi (v. CAPILLARI) non appaiono netti i limiti cellulari, ma questi sono ben dimostrati al microscopio elettronico. Le cellule endoteliali dei vasi sanguigni hanno limiti meno ondulati di quelle dei vasi linfatici, le quali ultime sono sottoposte a modificazioni di forma assai più evidenti di quelle delle vene e ancor più di quelle delle arterie. Nell'aumento di calibro dei vasi dell'utero, che si accompagna alla gravidanza, mentre le cellule endoteliali delle vene e delle arterie, pur aumentando fortemente di diametro, non modificano l'immagine del loro limite cellulare, questo, invece, che nell'utero non gravido è poco sinuoso, nelle cellule endoteliali linfatiche subisce profondi mutamenti (fig. 2).

Nelle colture dei tessuti le cellule endoteliali presentano, nella zona di migrazione, rapporti vicendevoli e formano una membrana fenestrata; possono anche apparire allungate, tenute aderenti da brevi prolungamenti e separate da lunghi spazi. Dopo qualche giorno di coltura tendono ad assumere le caratteristiche dei fibrociti.

Importanti contributi alle conoscenze biodinamiche dell'endotelio sono state di recente fornite da studi di microscopia elettronica. Alcune cellule (specie dei capillari sanguiferi) presentano verso il lume del vaso (faccia luminale) alcuni prolungamenti citoplasmatici di variabile forma: corti e lunghi, filiformi (fig. 3). Tali espansioni citoplasmatiche si troverebbero anche nella parete abluminale delle cellule, verso la membrana basale (Reale e Ruska, 1966) e non sarebbero estranee a fenomeni di assorbimento; esse infatti attraversano la membrana basale entrando in contatto con l'interstizio. Secondo Simon (1966) queste espansioni sarebbero veri pseudopodi e sarebbero più numerose vicino alle giunzioni; coprendo talune la cellula vicina, simulano un doppio strato cellulare (Fawcett, 1963).

Le giunzioni tra gli endotelioцитi sono di forma e struttura assai variabili e ad esse si assegna una certa importanza nei processi di permeabilità. In precedenza è stato detto come queste linee di contatto siano ben rilevabili trattando le superfici endoteliali con nitrato d'Ag, ma la microscopia elettronica ha rilevato alcune particolarità che non sembrano essere atteggiamenti transitori.

Le giunzioni non sono specifiche per un tipo di capillare, sono di forma assai variabile anche in uno stesso capillare. In alcuni casi si rinvencono semplici contatti e giustapposizioni; in altri vi sono contatti alterni con forma-

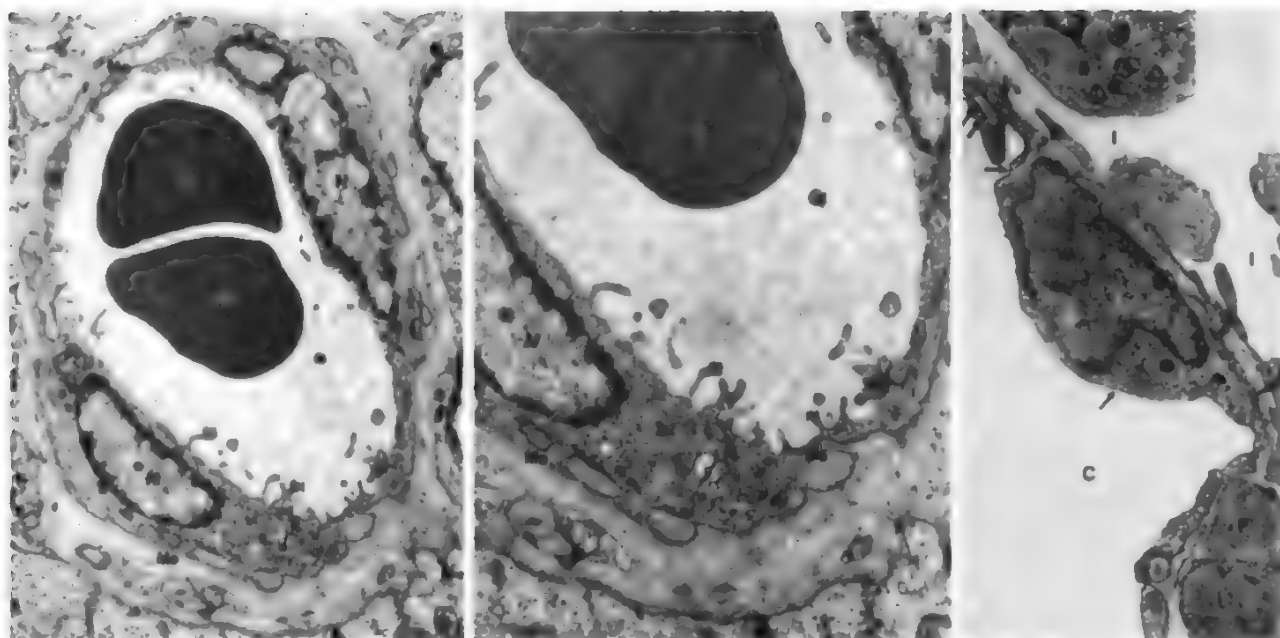


Fig. 3. *A sinistra*: capillare sanguifero di un villo intestinale il cui lume è delimitato da due endotelio citi caratterizzati dal nucleo ovale (N), dall'apparato del Golgi (g) di medio volume e da numerosi ribosomi liberi o a rosetta nella matrice citoplasmatica. m) Digitazioni e microvilli della membrana plasmatica luminale. Me) Membrana basale. G) Globuli rossi. Microfotografia elettronica. Ca. 7000 \times . *Al centro*: particolare della figura precedente. Ca. 12.000 \times . *A destra*: endotelio citi di vaso linfatico del villo intestinale di *Vesperugo savii* sacrificato durante l'ibernazione. Il nucleo è irregolare e le frecce indicano vescicole di micropinositosi e citopempsis. C) Lume del vaso. I) Interstizio. Manca la membrana basale. Ca. 5200 \times . (Osservazione Azzali).

zione di cisterne o labirinti fra le membrane plasmatiche delle cellule adiacenti. Altrove i contatti sono sinuosi semplici o a sinuosità multiple e complicate. Si rinven- gono *zonulae adhaerentes* e anche tipici desmosomi (Fawcett, 1963).

Il *nucleo* (fig. 3) è in genere ovale, più o meno appiat- tito, con qualche incisura e senza particolarità strutturali specifiche. Il *citoplasma* ha un modesto contenuto di orga- nuli e questo stato morfologico farebbe ritenere che gli endotelio citi rimangano piuttosto passivi nei riguardi dei fenomeni di filtrazione, dei quali del resto sono i maggiori se non gli unici responsabili.

I *mitocondri* sono scarsi, piccoli, a creste poco svilup- pate; sono in genere collocati nell'area perinucleare.

L'*apparato del Golgi* (fig. 3) è variamente sviluppato, ben evidente in alcune cellule, in altre è di proporzioni ridotte. È da ritenere che ciò dipenda dallo stato funzio- nale dell'endotelio citi. Esso appare in genere più svilup- pato nelle cellule contenenti un elevato contingente di ribosomi e di vescicole. Il *reticolo endoplasmatico* è di ri- dotte dimensioni e può presentarsi sotto forma di cana- licoli oppure di cisterne appiattite.

Numerosi sono i ribosomi liberi nel citoplasma fonda- mentale (Reale e Ruska, 1966). Per altri AA. (cfr. Simon, 1966) il numero delle vescicole lisce del reticolo endopla- smatico è elevato e molte di esse raggiungono il diametro di 600-700 Å (Palade, 1961); in genere esse sono poste nel citoplasma periferico, al di sotto della membrana pla- smatica, e sono difficilmente differenziabili dalle vesi- cole microplosmatiche.

Gli endotelio citi dei vasi linfatici, durante definite fasi di attività, appaiono ricchi di ribosomi liberi o ammassati a rosetta e il reticolo endoplasmatico è sviluppato con evi- denti cisterne ergastoplasmatiche (Ottaviani e Azzali, 1966).

Gli organelli endoplasmatici, pur essendo mutevoli in

fasi definite attive degli endotelio citi, sono in genere da considerare di modesta entità e tali da far ritenere l'endo- telio citi elemento a ridotte capacità metaboliche. Le fasi attive, più che per il discutibile aspetto degli organelli endoplasmatici, è caratterizzato dalla presenza di *vacuoli* e *vescicole* (fig. 3).

Queste formazioni sono state viste quasi costantemente, ma è accertato che il loro numero aumenta in modo evi- dente nelle fasi attive dell'endotelio citi e anzi il ricono- scimento di tali fasi è basato sull'entità numerica e sulla grandezza dei vacuoli. Non è precisato il significato di queste forme transitorie: sembra certo che esse siano il prodotto delle varie attività della cellula endoteliale (mi- cropinositosi e citopempsis).

Le modalità di passaggio di grosse molecole attraverso la barriera endoteliale, specie linfatica, sono controverse.

Per Casley e Smith (1971) le giunzioni intercellulari, in speciali condizioni fisiologiche, si aprirebbero (anche per stiramento di microfibrille aderenti alla superficie ablu- minale degli endotelio citi) rappresentando la grande via di transito per le grosse molecole proteiche e per l'acqua ad esse associata per osmosi.

Secondo Ottaviani e Azzali (1966) prevarrebbe un'at- tività specifica fagocitaria con emissione di lembi della membrana plasmatica che captano nell'interstizio (assor- bimento durante la digestione) zolle e granuli lipoidei che, dopo transito e più o meno lungo soggiorno nel cito- plasma, vengono versati nel lume vasale.

La microscopia elettronica, oltre alle attività biodina- miche dell'e. sopra accennate, complicate in caso di edemi dei tessuti o nel transito di elementi cellulari (ad es. me- tastasi), ha rivelato naturali differenze ultrastrutturali degli endotelio citi.

Secondo Simon (1966) è la struttura dell'e. (oltre a quella della membrana basale) che caratterizza le pecu- liarità biologiche del capillare sanguifero. Egli, basandosi

ENDOTELIO

su questa caratteristica morfologica, distingue: capillari continui a e. alto e basso, e capillari fenestrati con e. a fori (v. CAPILLARI). Nei capillari fenestrati o a fori (caratteristici del glomerulo renale) sottili prolungamenti protoplasmatici degli endotelioцитi presentano perforazioni disposte con una certa regolarità. Tali perforazioni sarebbero chiuse da due membrane plasmatiche accostate (Rhodin, 1962), ma alcuni AA. ritengono che il sottile lembo citoplasmatico dell'endotelioцитa sia realmente perforato, senza membrana.

Le ricerche di microscopia elettronica hanno rivelato che la struttura dell'endotelioцитa è molto variabile da territorio a territorio e questa variabilità sembra caratterizzare la funzione di permeabilità del capillare.

V. anche: CAPILLARI (III, 654).

Bibliografia

- Casley-Smith J. R., *Forum Medici*, 1971, 12.
Fawcett D. W., *Comparative Observations on the Fine Structure of Blood Capillaries*, in *The Peripheral Blood Vessels*, 1963, Williams & Wilkins, Baltimore.
Ham A. W., *Istologia*, 1969, USES, Firenze.
Mayno G., *Ultrastructure of the Vascular Membrane*, in *Handbook of Physiology*, III/2, *Circulation*, 1965, Amer. Physiol. Soc., Washington.
Ottaviani G., Azzali G., *Symp. Int. morph. histoch. de la paroi vascul.*, I *Angiologica*, 2, 1966.
Palade G., *Circulation*, 1961, 24.
Palade G., *Appl. Physics*, 1953, 24.
Reale E., Ruska H., *Symp. Int. morph. histoch. de la paroi vascul.*, I *Angiologica*, 2, 1966.
Rhodin J. A., *J. Ultrastruct. Res.*, 1962, 6.
Simon G., *Symp. Int. morph. histoch. de la paroi vascul.*, I *Angiologica*, 2, 1966.

GAETANO OTTAVIANI

ENDOTELIOMA

ε. endothelioma. - *l. endothelioma*. - *τ. Endotheliom*. - *s. endothelioma*.

Si designa con questo termine un gruppo di neoplasie i cui limiti e il cui significato hanno subito profonde modificazioni, specie negli ultimi decenni. Ciò è dovuto soprattutto all'estensione inizialmente troppo vasta conferita alla nozione di endotelio, tessuto dal quale deriverebbero questi tumori. Infatti il termine endotelio è stato usato in passato per indicare le cellule piatte monostratificate che tappezzano le cavità vascolari, sierose, meningee e sinoviali; né era mancato chi (cfr. Ewing) aveva voluto includere tra gli endoteliomi quei tumori i quali, per la morfologia incerta degli elementi, non potevano venire classificati né tra i carcinomi, né tra i sarcomi.

In realtà, la nozione di endotelio ha subito, con l'evolvere delle cognizioni embriologiche ed istologiche, una sempre maggiore limitazione, essendosi riconosciuta la non unitarietà della natura degli elementi primitivamente classificati sotto tale denominazione. Per cellula endoteliale, adesso, s'intende esclusivamente quella che tappezza i canali vascolari (vasi sanguigni, vasi linfatici e cuore).

Sono quindi e. *sensu strictiore*, o angioendoteliomi, i tumori derivati dalle cellule endoteliali di rivestimento dei vasi sanguigni e linfatici, capaci di evocare, sia pure in forma poco differenziata, abbozzi vasali. Evans afferma che non vi è ragione per non chiamare « quei tumori mesenchimali con predominanti tendenze vasoformative. Questo termine è ancora ampiamente usato, per quanto si preferisca designare i vari tipi di tumore vascolare con le loro denominazioni specifiche (v. ANGIOBLASTICI TUMORI).

Per quanto già detto, viceversa, non possono più definirsi e. i tumori derivati:

a) dagli elementi di rivestimento delle cavità sierose: mesotelioma (v.);

b) dalle cellule di rivestimento delle leptomeningi: meningiomi (v. ENDOCRANICI TUMORI);

c) dagli elementi del reticoloendotelio: gruppo dei reticoloendoteliomi (v. RETICOLOSARCOMA; LINFOMI); ivi includiamo il sarcoma osseo o mieloma endoteliale di Ewing (v. EWING, SARCOMA DI);

d) dalle cellule di rivestimento delle cavità sinoviali: sinoviomi, benigni e maligni (v. ARTICOLAZIONI);

e) da cellule tumorali indifferenziate del mesenchima, le quali si differenziano in due o più tessuti maligni diversi, dando origine ai tumori misti dei tessuti molli di origine mesenchimale riuniti sotto la denominazione di mesenchimoma maligno. Si tratta di tumori localmente infiltranti, che prediligono vagina, utero, vescica e muscoli striati e a volte danno metastasi.

Bibliografia

- Anderson W. A. D., *Pathology*, 1971, 6 ed., Mosby, St. Louis.
Borst M., *Die Lehre von den Geschwülsten*, 1902, Bergmann, Wiesbaden.
Evans R. W., *Histological Appearances of Tumors*, 1966, 2 ed., Livingstone, Edinburgh.
Ewing J., *Neoplastic Diseases*, 1934, 3 ed., Saunders, Philadelphia.
Scott O. L. S., Wilson Jones E., *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1974, 67, 202.
Stout A. P., Lattes R., *Tumors of the Soft Tissues*, 1967, 2nd Series, A. F. I. P., Washington.
Willis R. A., *Patologia dei tumori*, 1972, Piccin, Padova.

CARMELA TORRE

ENERGIA

Ε. énergie. - *l. energy*. - *τ. Energie*. - *s. energia*.

Premessa storica (col. 2140). - Definizione e unità di misura (col. 2141). - Energia meccanica (col. 2141). - Energia termica (col. 2142). - Energia elettromagnetica (col. 2142). - Energia chimica (col. 2143). - Equivalenza tra massa ed energia (col. 2144). - Energia nucleare (col. 2144). - Fonti di energia (col. 2145).

Premessa storica

La parola *ἐνέργεια* è stata adoperata già da Aristotele con un significato pressappoco corrispondente a quello attuale della fisica. Molto più tardi Galilei e Newton hanno fatto uso della parola *energia* più propriamente, senza tuttavia avere tentato di darle una definizione precisa e senza riconoscere la vera importanza che la sua nozione ricopre nello studio dei fenomeni naturali.

J. Bernoulli mostra, invece, di possedere chiaramente la definizione di *lavoro meccanico* e quella di *forza viva*. Egli parla ripetutamente di *conservatio virium vivarum*, e pone in evidenza che se in un sistema la forza viva diminuisce, la capacità di fornire lavoro (*facultas agendi*) non va perduta, ma si ritrova sotto altra forma.

A. S. Carnot (1796-1832) spetta il merito di avere per primo studiato il rapporto tra *lavoro meccanico* e *calore*. Più tardi R. Mayer e J. P. Joule hanno dato notevoli contributi nella stessa direzione di studi.

A. H. Helmholtz (1821-1894) si deve la definizione e l'uso della nozione di *e. potenziale*, sia in meccanica che in elettromagnetismo. Il bilancio energetico nel caso più generale di campi elettromagnetici variabili nel tempo è dovuto a J. C. Maxwell e J. H. Poynting.

A. Einstein, in una celebre memoria comparsa negli « *Annalen der Physik* » del 1905, ha riconosciuto l'equivalenza tra la *massa* di un corpo e la sua *e.*; egli ha avuto anche il grande merito di aver stabilito la relazione quantitativa di questa equivalenza.

Definizione e unità di misura

Supponiamo di avere un sistema isolato, vale a dire incapace di subire le azioni di altri sistemi o di agire su di essi. Le possibili configurazioni del sistema possono essere fissate assegnando valori particolari ad un certo numero di parametri. È sempre possibile definire una funzione di questi parametri, avente le dimensioni fisiche di un lavoro, cioè del prodotto di una forza per una distanza ($m l^2 t^{-2}$), la quale gode dell'importante proprietà di conservare lo stesso valore per tutte le possibili configurazioni che il sistema, evolvendo nel tempo, può assumere. Questa funzione assume il nome di *e.*, la sua costanza nel tempo è il *principio della conservazione dell'e.*

Si troverà, in seguito, la definizione quantitativa corrispondente alle forme di *e.* a noi note fino ad ora.

Le unità di misura comunemente adoperate per l'*e.* sono: l'erg, il J, il kgm, l'eV.

L'erg è l'unità del sistema C.G.S. (v. C.G.S. SISTEMA); esso è il lavoro occorrente per spostare l'unità di forza di questo sistema (1 dyn) di 1 cm lungo la sua direzione. Il J (*joule*) è l'unità di misura del sistema di Giorgi, ed è 10^7 erg. Il kgm (*chilogrammetro*) è il lavoro che occorre per sollevare di 1 m, un peso di 1 kg: esso è pari a 9,80665 J. L'eV (*elettronvolt*) è l'unità di misura della fisica atomica: esso è l'*e.* che acquista un elettrone sotto l'azione di una differenza di potenziale di 1 V. L'eV equivale a $1,6 \cdot 10^{-12}$ erg. Nella fisica nucleare si adopera di solito una unità un milione di volte più grande. Essa si indica, abbreviatamente, con il simbolo: MeV (*megaelettronvolt*); 1 MeV è pari a $1,6 \cdot 10^{-6}$ erg.

Per quello che riguarda la *caloria*, che è anche un'unità di *e.*, v. sotto: *e. termica*.

Energia meccanica

Per questa forma di *e.* si fa l'ulteriore distinzione tra *e. cinetica* ed *e. potenziale*.

a) *Energia cinetica*. - Un corpo in movimento di traslazione e non soggetto a forze esterne possiede una *e.* costante. Si tratta della sua *e. cinetica*. Essa è data, per velocità piccole rispetto a quella della luce, dal prodotto

$$E_{cin} = \frac{1}{2} m v^2$$

dove m è la massa del corpo e v la sua velocità. Per il caso più generale di velocità confrontabili con quella della luce, v. sotto: *e. elettromagnetica*.

Se per caratterizzare il moto di traslazione indichiamo con $x(t)$ la posizione del corpo rispetto ad una certa origine, la velocità è la derivata temporale di $x(t)$: $v = \frac{dx}{dt}$, e l'*e. cinetica* si scrive:

$$E_{cin} = \frac{1}{2} m \left(\frac{dx}{dt} \right)^2$$

Un corpo rigido posto in rotazione attorno ad un asse con una *velocità angolare* ω , possiede, se non sottoposto ad azioni esterne, una *e. cinetica di rotazione* costante e pari a

$$E_{rot} = \frac{1}{2} J \omega^2$$

dove J è il *momento di inerzia* del corpo rispetto all'asse. Se per caratterizzare la rotazione introduciamo un angolo azimutale $\varphi(t)$ funzione del tempo, essendo $\omega = \frac{d\varphi}{dt}$ si può scrivere:

$$E_{rot} = \frac{1}{2} J \left(\frac{d\varphi}{dt} \right)^2$$

b) *Energia potenziale*. - In presenza di forze esterne l'*e. cinetica* di un corpo, che abbiamo definito sopra quantitativamente, non è più costante. Essa può diminuire, o aumentare, a favore, o a spesa, di un'altra forma di *e. meccanica* che prende il nome di *e. potenziale*. Per illustrarne la nozione, faremo degli esempi.

Supponiamo di avere una molla elastica di una certa lunghezza. Per provocare un accorciamento, o un allungamento, a partire dalla posizione di riposo (molla non deformata) occorre eseguire un certo lavoro che dipende dalla variazione di lunghezza intervenuta. Il lavoro eseguito ci viene restituito col ritorno della molla alla posizione di partenza. Ad ogni stato della molla, che possiamo caratterizzare mediante un solo parametro (la sua lunghezza), facciamo corrispondere una *e. potenziale* pari al lavoro di deformazione. È facile provare che tale lavoro è dato da:

$$E_{pot} = \frac{1}{2} k (\Delta l)^2$$

dove Δl è la variazione di lunghezza e k la costante elastica della molla. Si tratta di una *e.* sempre positiva, che assume il valore minimo per $\Delta l = 0$, vale a dire per la configurazione iniziale.

Per fare un altro esempio, diremo che l'*e. potenziale* di un corpo di massa m posto in un campo gravitazionale uniforme è:

$$E_{pot} = g m h$$

dove h è la quota alla quale si trova il corpo e g è l'accelerazione di gravità. Questa *e. potenziale* equivale al lavoro che occorre eseguire per sollevare il peso mg all'altezza h .

L'evoluzione dinamica di un sistema isolato avviene in modo che la somma dell'*e. cinetica* e dell'*e. potenziale* rimane costante. Questa circostanza permette di scrivere un'equazione differenziale dalla quale si può dedurre la legge del moto.

Energia termica

Quando in un sistema in movimento gli attriti non sono più trascurabili, l'*e. totale meccanica*, di cui abbiamo parlato sopra, non si conserva più come tale, ma si dissipa in calore (v.). Questa nuova forma di *e.* non è sostanzialmente diversa da quella meccanica, riconducendosi, in gran parte, agli innumerevoli moti invisibili degli atomi, o degli aggregati molecolari e cristallini, che costituiscono un corpo materiale. Parte dell'*e. termica* ha una natura puramente elettromagnetica (v. sotto) e non ha bisogno di un mezzo materiale per prodursi e propagarsi.

È un fatto acquisito dall'esperienza che ad un dato lavoro meccanico che si dissipa per attrito corrisponda una data quantità di calore, indipendentemente dal meccanismo della sua produzione.

Ad una *caloria*, che è il calore necessario per elevare la temperatura di 1 g d'acqua (v.) da $+14,5^\circ\text{C}$ a $+15,5^\circ\text{C}$, corrispondono 4,186 J, o 0,42685 kgm. Questa quantità si chiama *equivalente meccanico del calore*. Per quelle trasformazioni che comportano produzione o scomparsa di calore, la conservazione dell'*e.* assume il nome di *1° principio della termodinamica* (v. TERMODINAMICA).

Energia elettromagnetica

Ad un sistema elettrizzato corrisponde sempre una certa *e.* Per elettrizzare, infatti, un corpo, occorre spendere lavoro. Esso si trova ripartito sotto forma potenziale in tutta la regione dello spazio in cui esiste un campo elettrico e ci viene restituito sotto forma di lavoro meccanico o di calore se il sistema ritorna allo stato neutro di partenza.

ENERGIA

Ad un condensatore carico con una quantità di elettricità Q corrisponde un'e. pari a

$$E = \frac{Q^2}{2C}$$

dove C è la capacità del condensatore. Se Q si misura in coulomb e C in farad, E è espresso in joule.

Se ai morsetti di una sorgente di forza elettromotrice esiste una differenza di potenziale V , l'e. erogata attraverso un circuito esterno che colleghi i due morsetti, e nel quale si stabilisce una corrente costante I , è eguale, per ciascuna unità di tempo, al prodotto di V per I :

$$E = VI$$

Se V si misura in volt e I in ampère, E si misura in joule per sec, vale a dire in watt.

Una corrente I che attraversa un conduttore di resistenza R produce, per unità di tempo, una quantità di calore pari a

$$Q = RI^2$$

Q è espresso in watt se R è espresso in ohm e I in ampère.

Per stabilire una corrente I attraverso una induttanza L , occorre fare un lavoro di:

$$A = \frac{1}{2} LI^2$$

che si esprime in joule se L è espresso in henry e I in ampère.

Se in una regione dello spazio vuoto si stabilisce un campo elettrico E oppure un campo magnetico H , ad ogni unità di volume corrisponde una e. di:

$$\frac{1}{8\pi} E^2, \text{ rispettivamente di } \frac{1}{8\pi} H^2$$

dove s'intende adoperare per i campi il sistema di misura elettrostatico assoluto (e. s. a.). Nel caso che i due campi sussistano contemporaneamente, l'e. complessiva è la somma delle due. Per una regione di volume v si ha dunque:

$$e = \frac{1}{8\pi} \int (E^2 + H^2) d\tau$$

È importante sapere che la variazione per unità di tempo di questa e. si ritrova solo in parte nel lavoro fatto per spostare le eventuali cariche contenute nel volume considerato, e che l'altra parte migra attraverso la superficie che delimita la regione.

Energia chimica

In ogni reazione chimica si verifica la formazione o assorbimento di e. termica. Un fenomeno analogo accade con il passaggio da uno stato fisico della materia ad un altro, ad es. nella solidificazione di un liquido o, viceversa, nella sua vaporizzazione.

Di solito interessa conoscere lo scambio di e. termica ΔH in un processo che avviene a temperatura e pressione costanti. Si parla di variazione di contenuto calorico o di entalpia H del sistema. Questa si compone di due termini: l'e. interna E_{int} e l'e. meccanica relativa ad un dato volume v e ad una data pressione p :

$$H = E_{int} + pv.$$

Esistono accurate tabelle che racchiudono i valori dell'entalpia per numerosissimi processi chimici (v. CALORIMETRIA). L'entalpia è data di regola per una temperatura di 25 °C e una pressione di 1 atm. Ad es., nella combustione di una grammomolecola di metano gassoso con ossigeno

gassoso e relativa formazione di anidride carbonica allo stato gassoso e acqua allo stato liquido si ha un guadagno di entalpia pari a 212,8 kcal ($\Delta H = -212,8$ kcal). Per la fusione di una grammomolecola di ghiaccio a 0 °C e ad 1 atm la perdita di entalpia è di 1,436 kcal ($\Delta H = +1,436$ kcal). Si può valutare la variazione di entalpia ad una temperatura diversa da quella standard, quando si conoscano i calori specifici a pressione costante sia dello stato iniziale che di quello finale della trasformazione.

Equivalenza tra massa ed energia

La massa di un corpo è una misura del suo contenuto energetico. La perdita o l'acquisto di una certa e. ΔE da parte di un corpo, comporta una variazione corrispondente della sua massa nella misura di $\frac{\Delta E}{c^2}$, essendo c la

velocità della luce. Questa relazione, dovuta ad Einstein, costituisce uno dei risultati più importanti della fisica moderna. Ad un corpo la cui massa di riposo (vale a dire misurata in un riferimento in quiete rispetto ad esso) è m_0 , corrisponde una e. $m_0 c^2$. L'e. corrispondente ad 1 g di materia è di $9,8 \cdot 10^{13}$ J.

Se il corpo è in moto, la sua e. dal valore $m_0 c^2$ passa all'altro:

$$m_0 c^2 / \sqrt{1 - \frac{v^2}{c^2}}$$

essa, dunque, aumenta della quantità

$$m_0 c^2 \left(\frac{1}{\sqrt{1 - \frac{v^2}{c^2}}} - 1 \right)$$

che si assume come e. cinetica del corpo in moto. Questa formula coincide con quella classica di $\frac{1}{2} m_0 v^2$ per velocità piccole rispetto a quella della luce. Vogliamo ricordare che la massima velocità possibile in natura è proprio quella della luce, che è di $3 \cdot 10^{10}$ cm/sec.

Se l'energia di un corpo in moto aumenta secondo la formula scritta sopra, si ha anche un aumento della massa del corpo che diventa:

$$m(v) = \frac{m_0}{\sqrt{1 - \frac{v^2}{c^2}}}$$

La verifica sperimentale della equivalenza tra massa ed e. secondo la formula di Einstein, $E = mc^2$, è stata fatta ripetutamente per mezzo delle reazioni nucleari (v. sotto), ma essa è possibile anche per altra via. Si sa che un quanto γ di e. leggermente superiore ad 1 MeV può scomparire come tale, per generare, passando nelle vicinanze di un atomo, una coppia di elettroni aventi cariche opposte. Si trova che la somma delle masse degli elettroni prodotti eguaglia l'e. primitiva del quanto divisa per c^2 . Viceversa nell'urto di un elettrone e di un positrone le loro masse si possono annichilare per dar luogo ad un quanto di e. equivalente alle due masse iniziali secondo la relazione di Einstein.

Energia nucleare

La maggior parte dell'e. di un sistema risiede, generalmente, nelle masse di riposo dei corpi che lo costituiscono. Le e. cinetica e potenziale di un sistema sono, cioè, sempre frazioni trascurabili dell'e. totale. Una notevole eccezione è costituita dai nuclei atomici. Le particelle elementari che fanno parte dei nuclei, vale a dire i protoni e i neutroni, posseggono e. cinetiche e interagiscono

tra loro con e. potenziali confrontabili a quelle racchiuse nelle loro masse di riposo. Questa circostanza fa sì che le e. in gioco nelle trasformazioni degli edifici nucleari siano molto rilevanti.

Un esempio particolarmente importante ci è fornito dal processo di scissione del ^{235}U in due nuclei aventi masse pressappoco eguali tra loro. La scissione si verifica quando si comunica ad un nucleo di ^{235}U una e. di attivazione di 6 MeV ed è accompagnata da liberazione di e. pari a ca. 200 MeV.

V. anche: RADIOATTIVITÀ.

Fonti di energia

Le due forme, termica ed elettrica, della e. sono le più importanti allo scopo di produrre lavoro meccanico. Anche l'e. gravitazionale ha la sua parte; una caduta d'acqua può servire, infatti, a mettere in rotazione una turbina, ma questa, a sua volta, viene utilizzata quasi sempre per alimentare una macchina elettrica che produce corrente.

Fonti di e. termica sono le reazioni chimiche accompagnate da sviluppo di calore. La combustione del *carbonio* (v.) ne è uno degli esempi più semplici. Dalla combinazione di 12 g di *carbonio* e 32 g di *ossigeno* si ha una gram-molecola di *anidride carbonica* e la liberazione di una quantità di calore pari a 96 kcal.

Le reazioni nucleari costituiscono, tuttavia, le fonti più cospicue di e. elettromagnetica e termica. L'enorme quantità di e. irradiata sotto questa forma dal sole e dalle stelle è dovuta alle reazioni nucleari che si sviluppano nel loro interno. Nel sole si ha, attraverso un ciclo di reazioni intermedie, la sintesi di 4 protoni in un nucleo di elio e formazione di 2 positroni. Per ogni 4 g di protoni che subiscono la trasformazione si sviluppa una e. termica di 600 miliardi di cal. Questa combustione nucleare ha il vantaggio di produrre, a parità di peso di combustibile, una quantità di calore milioni di volte più grande di quelle ottenibili con le combustioni chimiche. È un fatto di straordinaria importanza che sia riuscito ai fisici di produrre sulla terra una reazione nucleare in grande. Nel cosiddetto *reattore* o *pila nucleare* si riesce a provocare la scissione di quantità ponderabili di uranio (v.) e a sfruttare, così, la materia nucleare come fonte di e.

Bibliografia

- Chalmers B., *Energy*, 1963, Academic Press, New York.
Chang S. L., *Energy Conversion*, 1963, Prentice Hall, New York.
Gamow G., *L'energia atomica*, 1950, Mondadori, Milano.
Science, vol. 184, 1974, American Association for the Advancement of Science, Washington, p. 245.
Simonetta M., *Chimica fisica*, 1967, Manfredi, Milano.

MARIO VERDE

ENFISEMA

[ripreso, in fr., nel XVIII sec., dal gr. dei medici gr. *emphysēma* 'rigonfiamento, enfisema', der. di *emphysāō* 'soffiare dentro', attraverso il lat. dei medici lat., *emphysēma*]. - F. *emphysème*. - I. *emphysema*. - T. *Emphysem*. - S. *enfisema*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 2145). - Etiopatogenesi (col. 2146). - Sintomatologia (col. 2147). - Cenni sul trattamento (col. 2148).

Definizione e generalità

L'*enfisema* è la presenza di aria e/o di altri gas nei tessuti. Esso tende a diffondere attraverso il tessuto connettivo fibrillare lasso degli spazi interstiziali e il tessuto adiposo

secondo direzioni condizionate da linee di forza preferenzialmente gravitazionali.

Sulla base di tale definizione il termine e. risulta improprio per l'enfisema polmonare e per gli altri stati iperdistensivi del polmone, forme che verranno pertanto trattate separatamente (v. ENFISEMA POLMONARE).

In relazione alla sede e alle strutture anatomiche interessate, alcuni quadri di e. assumono peraltro particolare rilievo ed individualità clinica: l'e. *mediastinico*, l'e. *interstiziale polmonare*, l'e. *sottocutaneo*, l'e. *cervico-facciale*, etc. (v. sotto; v. anche: ENFISEMA POLMONARE; MEDIASTINO; GANGRENA GASSOSA).

Etiopatogenesi

Dal punto di vista etiopatogenetico l'e. può essere distinto nelle seguenti varietà: a) *spontaneo*; b) *traumatico*; c) *patologico*; d) *infettivo*; e) *diagnostico*.

a) L'e. *spontaneo*, intendendo come tale quella varietà in cui non possono essere evidenziati i fattori causali, è in realtà molto raro e viene messo per lo più in rapporto, almeno relativamente alla localizzazione mediastinica, all'evoluzione o complicità di un'e. polmonare interstiziale che si fa strada lungo il connettivo lasso perivascolare, oppure a fissurazioni misconosciute delle vie aeree, dal nasofaringe alle ultime diramazioni bronchiali.

b) L'e. di *origine traumatica* costituisce la varietà più frequente di e. Le sedi più spesso interessate sono rappresentate dal tessuto fibrillare lasso e dagli spazi interstiziali in prossimità delle vie aeree o digestive; in particolare è elettiva la localizzazione mediastinica, con interessamento secondario del distretto cervicofacciale e della parete toracica. Meno frequente, e per lo più associato alla complicità infettiva, è l'e. della parete addominale e degli spazi retro- e sottoperitoneali. L'e. degli arti è abitualmente secondario a una delle suddette localizzazioni.

Analizzando i fattori causali dell'e. traumatico, si può affermare che essi sono rappresentati in genere dalle ferite penetranti delle vie aeree, comprese quelle del collo e della faccia (seni paranasali), o da traumi chiusi che comportino fissurazioni, lacerazioni, rotture complete o incomplete delle vie aeree stesse (dai distretti superiori fino alle ultime diramazioni bronchiali), della faringe, dell'esofago e dei segmenti intestinali (duodeno, superficie posteriore del colon ascendente e discendente, ampolla rettale). Con analogo meccanismo possono agire i traumi toraco-addominali, particolarmente quando si accompagnano a fratture costovertebrali. L'e. traumatico può anche conseguire a ingestione di corpi estranei con perforazione esofagea, o a cause iatrogene, quali erronee manovre endoscopiche esofago-tracheo-bronchiali, pratiche rianimatorie troppo violente o forzate, utilizzazione incongrua, infine, di respiratori automatici di tipo pressometrico.

c) L'e. *patologico* è da intendersi come complicità o evoluzione perforativa di una lesione di organi contigui all'area di e. Tra le cause più frequenti di e. patologico si ricordano la perforazione di ulcere peptiche o neoplastiche esofagee, le esofagiti da caustici, la rottura di una bolla enfisematosa con o senza pneumotorace ipertensivo, l'intrappolamento di aria con sovradistensione alveolare quale si verifica nelle broncopneumopatie croniche ostruttive, etc.

Nel neonato e. può verificarsi nell'*atelettasia congenita*, per sovradistensione e rottura di alcuni gruppi di alveoli.

Nel bambino le cause più frequenti di e. sono invece rappresentate dalla *bronchiolite necrotizzante* e da *broncopneumoniti*, spesso in corso di malattie infettive (influenza,

pertosse, morbillo, difterite). In tali casi, oltre alla necrosi bronchiolare, riveste una certa importanza patogenetica anche la presenza di tappi di essudato che, con meccanismo valvolare, provocano intrappolamento di aria e quindi penetrazione di gas negli interstizi. Può essere anche rilevato che l'edema prodotto dal processo infettivo ostacola la ventilazione collaterale verso segmenti respiratori vicini, mentre la tosse contribuisce a un ulteriore aumento della tensione endoalveolare.

d) L'e. infettivo è conseguente a infezioni causate da germi anaerobi e in particolare da *clostridi* (*Clostridium welchii* o *perfringens*, *Cl. novyi* o *oedematiens*, *Cl. septicum*, etc.).

Tali germi, variamente associati tra di loro o con microrganismi aerobi, possono provocare, oltre a una miosite gangrenosa con sviluppo di gas, anche una cellulite crepitante a rapida diffusione lungo i piani perifasciali. Ovviamente lo sviluppo di gas in tali forme è un epifenomeno secondario di un certo valore prognostico, nel contesto di un quadro clinico peraltro dominato dall'estesa e progressiva necrosi tissutale e dalla grave tossemia (v. GANGRENA GASSOSA).

e) L'e. diagnostico costituisce una particolare varietà di e. in rapporto all'immissione di aria o gas nel tessuto fibrillare lasso di talune regioni a scopo clinico-diagnostico.

Le indicazioni di tale metodica si pongono in alternativa, e talora con carattere elettivo, rispetto alle tecniche radiologiche routinarie, nello studio di determinati organi e affezioni non facilmente studiabili con questi ultimi procedimenti diagnostici, come ad es. il surrene, il pancreas, le neoplasie mediastiniche, i tumori polari del rene. In particolare, tra le tecniche più usate, ricordiamo il pneumomediastino, il pneumorene ed il retroperitoneo (v. PNEUMORADIOGRAFIA).

È da sottolineare inoltre che l'e. diagnostico è stato spesso utilmente associato a metodiche radiologiche contrastografiche convenzionali (ad es., retroperitoneo associato a urografia perfusione per i tumori del rene) e più recentemente all'angiografia diffusa o selettiva (ad es., retroperitoneo ed angiografia per evidenziare tumori surrenali).

In realtà le tecniche angiografiche, in particolare le selettive come attualmente vengono eseguite, risolvono più frequentemente e con maggiore precisione i dubbi diagnostici e quindi l'e. diagnostico, nelle sue varietà, trova una indicazione più limitata che in passato.

Sintomatologia

Prescindendo dalle diverse varietà etiopatogenetiche, il quadro clinico dell'e. appare essenzialmente in relazione alla sua localizzazione.

Nelle forme di e. interstiziale polmonare la sintomatologia può essere scarsa e confondersi con quella della forma morbosa responsabile del processo.

Nei casi di e. mediastinico, invece, può insorgere un quadro clinico allarmante con dispnea intensa, tirage, cianosi con turgore delle vene del collo, disfagia, polso piccolo e frequente, stato d'angoscia, agitazione psicomotoria. La rapida ingravescenza del quadro clinico richiede una diagnosi tempestiva e una altrettanto rapida soppressione della compressione gassosa dei vasi toracici, prima dell'insorgenza di turbe circolatorie gravi. Tre sintomi possono essere utili per una diagnosi precoce: il dolore frenico, la scomparsa dell'aria di ottusità precordiale, la percezione nella regione soprasternale di un cuscinetto elastico che sembra spingere in avanti i piani superficiali.

Va rilevato che nel neonato l'e. mediastinico può determinare, a causa della forte tensione dell'aria infiltrata,

la protrusione di tutta la parete anteriore del torace, per la presenza di una sacca di aria fra sterno e pericardio.

L'argomento viene ampiamente svolto sotto la voce MEDIASTINO.

L'e. mediastinico può talora estendersi al tessuto sottocutaneo, il quale del resto può essere interessato primitivamente in caso di fratture costali, ferite penetranti del torace, etc.

L'e. sottocutaneo può manifestarsi in corrispondenza del tronco e dell'addome, in basso verso i genitali e lo scroto, ovvero diffondere verso la regione cervicale. L'e. cervicale appare alla base del collo, al giugulo, in sede soprasternale, si estende alle fosse sopraclavicolari, raggiunge le braccia lungo la guaina dei vasi omerali, interessa la faccia con frequente interessamento della regione palpebrale.

Negli e. sottocutaneo e cervicale il segno obiettivamente rilevabile e patognomonicamente dell'infiltrazione d'aria dei tessuti è la crepitazione. L'addome, nei casi di un'estesa raccolta gassosa interfasciale, può apparire con cute tesa ed estesamente crepitante. Talora si associa ileo paralitico. Nel caso di imponente e. dei genitali esterni, con conseguente ritenzione d'urina, è spesso necessario ricorrere ad un cateterismo vescicale.

L'e. sottocutaneo dovuto a gangrena gassosa (v.) è generalmente localizzato alle grosse masse muscolari di un arto, presenta caratteri flogistici, è associato ad uno stato settico grave, con tachicardia sproporzionata alla febbre. Le colture, inoltre, sono spesso positive per l'agente causale, un anaerobio grampositivo appartenente al genere *Clostridium*.

Cenni sul trattamento

Nelle forme di e. sottocutaneo localizzato e non progressivo, è sufficiente tenere sotto osservazione il malato ed eventualmente somministrare farmaci sedativi. La fasciatura compressiva nel caso di ferite penetranti può contribuire a ridurre la penetrazione ulteriore d'aria nei tessuti. Qualora coesistesse pneumotorace andrà ovviamente applicata la terapia specifica (v. PNEUMOTORACE). Per le forme di e. sottocutaneo da gangrena gassosa si rinvia alla voce GANGRENA GASSOSA.

Nell'e. mediastinico, quando questo rappresenti un pericolo immediato per il paziente, la terapia chirurgica deve essere attuata prontamente per eliminare la compressione sull'albero tracheobronchiale, sull'esofago e specialmente sui grossi vasi venosi. Si effettua a tal fine un'incisione soprasternale al giugulo, seguita da lacerazione degli spazi davanti la trachea e fin dietro l'esofago con applicazione di un tubo di drenaggio che assicura la fuoriuscita dell'aria sotto tensione. L'intervento abitualmente risolve in breve tempo il quadro clinico. Solo in casi di particolare gravità è necessario procedere a una toracotomia ampia per dominare opportunamente le lesioni del polmone, dei bronchi o dell'esofago e sopprimere così la causa responsabile dell'infiltrazione gassosa del mediastino. Per una più ampia trattazione v. MEDIASTINO.

Se l'e. provoca ostacolo delle vie aeree superiori, può essere necessario ricorrere alla tracheotomia.

Trattamento medico collaterale, infine, è rappresentato dall'ossigenoterapia (v.), continua o intermittente, e dalla somministrazione di sedativi, chemioterapici e antibiotici, secondo necessità.

Bibliografia

Ebert P. A., *Thoracic Trauma*, in Davis-Christopher, *Textbook of Surgery*, 1972, Saunders, Philadelphia, p. 1787.
Gibbon J. H., Sabiston D. C., Spencer F. C., *Surgery of the Chest*, 1969, Saunders, Philadelphia, p. 168.

Oldham H. N. jr., Sabiston D. C. jr., *The Mediastinum*, in Davis-Christopher, *Textbook of Surgery*, 1972, Saunders, Philadelphia.
 Spencer F. C., *Curr. Probl. Surg.*, Jan. 1964.
 Valdoni P., *Manuale di chirurgia*, I, 1969, Vallardi, Milano, p. 32.

GIOVANNI COCCHIERI E FELICE VIRNO

ENFISEMA POLMONARE

F. *emphysème (pulmonaire)*. - I. (*pulmonary*) *emphysema*. - T. (*Lungen-*) *Emphysem*; *Luftgeschwülst*. - S. *enfisema*.

SOMMARIO

Definizione (col. 2149). - **Etiopatogenesi** (col. 2149). - **Anatomia patologica** (col. 2151). - **Fisiopatologia** (col. 2153). - **Sintomatologia** (col. 2158). - **Decorso e complicanze** (col. 2160). - **Diagnosi** (col. 2161). - **Prognosi** (col. 2162). - **Prevenzione** (col. 2163). - **Terapia** (col. 2163). - **Altri stati iperdistensivi del polmone** (col. 2163).

Definizione

L'enfisema polmonare è uno stato morboso caratterizzato da un globale «abnorme ampliamento degli spazi aerei posti distalmente al bronchiolo terminale, associato a lesioni distruttive delle pareti alveolari» (O.M.S., 1961; Amer. Thorac. Soc., 1962).

Questa definizione intende riferirsi ad una condizione patologica del polmone, a carattere cronico, bilaterale e globale, nella quale si verificano indispensabilmente due ordini di fenomeni: l'abnorme accentuato *ampliamento* delle cavità alveolari, l'estensiva *distruzione* dei setti alveolari. In tal modo restano in essa essenzialmente comprese: le forme di enfisema a carattere primitivo e autonomo (*enfisema essenziale o idiopatico*) e le forme secondarie ad affezioni bronchiali croniche (*enfisema da broncopneumopatia ostruttiva*).

Nelle antiche trattazioni vi era anche inserito il cosiddetto *enfisema senile* che attualmente viene considerato come espressione morfo-involutiva delle età più inoltrate della vita (*polmone atrofico senile*).

La definizione pone anche una precisa distinzione rispetto ad altri stati iperdistensivi del polmone, quali:

a) l'*e. p. acuto*, caratterizzato dall'improvvisa dilatazione, con iperaerazione delle cavità alveolari, senza alcun fenomeno distruttivo delle pareti alveolari e senza perdita dell'elasticità (come si ha nell'annegamento, nell'accesso di pertosse, nell'accesso asmatico protratto, etc.);

b) le forme a *carattere monolaterale o settoriale* implicanti o meno, accanto all'iperdistensione, fenomeni distruttivi più o meno accentuati: *distrofie polmonari primitive* (*vanishing lung*) e *secondarie*; *enfisema para- e postfibrotico*; *enfisema vicariante*; *enfisema lobare* (del neonato); *enfisema bolloso e bolloso-cistico*.

Nella nostra esposizione tratteremo quindi dapprima l'*e. p.* propriamente detto, inteso come globale iperdistensione del parenchima polmonare, con distruzione estensiva delle pareti alveolari, e poi gli altri stati iperdistensivi del polmone.

Trattazione e inquadramento nosografico separati vengono riservati all'*e. p. interstiziale*, per il quale si rimanda alla voce ENFISEMA.

Etiopatogenesi

L'enfisema primitivo o idiopatico e l'enfisema secondario a broncopneumopatia ostruttiva poggiano su fondamenti etiopatogenetici sostanzialmente differenti.

L'*enfisema primitivo o idiopatico* si manifesta attraverso

un progressivo carattere dispneizzante, senza che vi sia stata alcuna precedente fenomenologia broncopatica o broncopneumopatica. È la categoria anatomoclinica della quale fanno parte, secondo una denominazione anglosassone ormai molto diffusa, i cosiddetti *pink puffers* (sbuffanti rosci) che rappresentano in proporzione ca. il 20-25% delle forme di *e. p.* propriamente detto. I fattori causali non sono ancora pienamente accertati, anche se si ritiene che alla base etiopatogenetica della condizione morbosa vi sia una menomazione costituzionale dei tessuti di sostegno del polmone, cioè delle fibrille collagene e soprattutto delle fibrille elastiche (Ebert e Pierce).

In realtà queste forme, che si presentano con la configurazione di enfisema panlobulare (fig. 1, b), hanno per lo più una *insorgenza precoce*, facendo affiorare sin dal quarto decennio di vita (poco dopo i 30 anni) i primi disturbi a carattere dispnoico, e venendo per lo più a colpire soggetti, in prevalenza di sesso maschile, non sempre manifestamente esposti alla prolungata azione di fattori irritativi respiratori (fumo di tabacco, inquinamento atmosferico, infezioni).

In un limitato numero di casi — ca. il 2% (Eriksson) — corrispondentemente allo stato enfisematoso è stato accertato un deficit di α_1 -antitripsina. Tale reperto assume talora carattere di familiarità venendo a colpire soggetti della stessa discendenza genealogica. Si ritiene pertanto che l'intaccamento dei tessuti di sostegno debba essere messo in rapporto ad una carenza di principi (α_1 -antitripsina) atti ad inattivare i fermenti proteolitici (proteasi di provenienza leucocitaria e macrofagica) di cui è ricco il polmone.

Questa carenza, in alcuni casi, potrebbe agevolare il concorso di alcuni fattori esogeni (fumo, inquinamento atmosferico) e rendersi responsabile di alcuni stati di enfisema primitivo ad *insorgenza tardiva*.

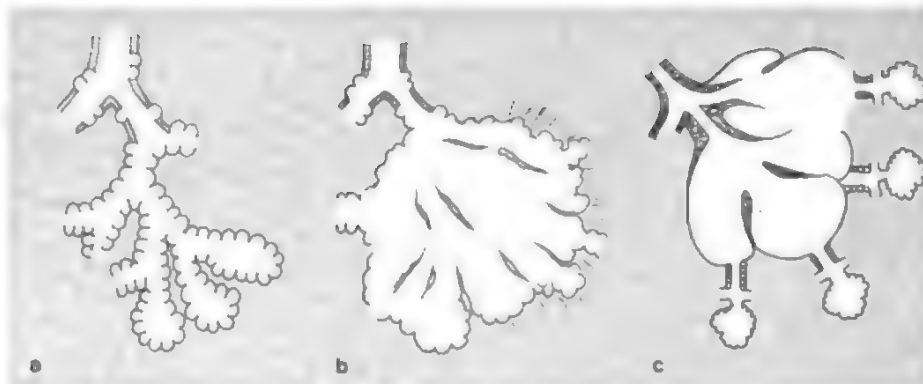
È stato anche ipotizzato, sulla scorta di indagini sperimentali, che le menomazioni nei tessuti di sostegno potessero essere secondarie ad un primitivo difetto vascolare; tuttavia nell'uomo non vi sono sicuri elementi a favore di tale ipotesi.

L'*enfisema secondario a broncopneumopatia ostruttiva* si manifesta come diretta conseguenza di una broncopatia o broncopneumopatia cronica, e tale nesso risulta anamnesticamente e cronologicamente evidente nella complessiva vicenda clinica. In contrapposizione alle forme di enfisema primitivo, i soggetti appartenenti a questa categoria sono designati nella letteratura anglosassone come *blue bloaters* (blu rigonfi) e rappresentano una quota 3-4 volte superiore a quella dei *pink puffers*.

Secondo alcuni AA. (Reid) l'inserimento della componente enfisematosa sull'originaria affezione broncopatica o broncopneumopatica sarebbe patogeneticamente condizionato e incentivato dall'infiammazione. Lo sfiancamento degli spazi bronchioloalveolari e le lesioni distruttive delle corrispondenti strutture parietali sarebbero direttamente determinati dalla propagazione del processo flogistico dalle vie aeree prossimali ai bronchioli terminali, a quelli respiratori e alle cavità alveolari ad essi adiacenti. Verosimilmente potrebbe essere questo il meccanismo responsabile dell'enfisema centrolobulare (o centroacinoso), nel quale le lesioni distruttive interessano elettivamente ed esclusivamente la parte centrale dell'acino polmonare (fig. 1, c).

Questa interpretazione puramente flogistica viene attualmente integrata da un'interpretazione meccanico-flogistica, secondo la quale l'enfisema sarebbe la risultanza dell'interazione dei *fattori di ordine meccanico*, legati all'ostruzione bronchiale, e delle *alterazioni strutturali* con-

Fig. 1. Rappresentazione schematica dei profili istologici di un lobulo normale (a), di un e. p. panlobulare (b) e di un e. p. centrolobulare (c). (Da Pollicard e Galy, 1970).



seguenti alla flogosi. L'ostruzione bronchiale, particolarmente marcata in espirazione per l'intervento di fattori dinamici (collabimento respiratorio dei bronchioli), induce un progressivo intrappolamento di aria nelle sottostanti cavità alveolari (*air trapping*) con aumento di pressione all'interno, e iperdistensione. Le alterazioni strutturali della parete degli alveoli (di natura flogistica) svolgono un ruolo determinante nella genesi dell'enfisema in quanto accentuano e aggravano le abnormi ripercussioni di ordine meccanico.

In tal modo, con il concorso di questi due fattori, dalla semplice iperdistensione alveolare (che è in effetti presente in tutte le condizioni bronco- e bronchiolostruttive) si passa all'e. p. vero, caratterizzato dalle lesioni distruttive delle pareti alveolari e dalla rarefazione anatomica del letto capillare.

Anatomia patologica

Nell'e. p. propriamente detto, l'aspetto macroscopico dei polmoni rivela innanzi tutto un cospicuo aumento di volume e una sensibile riduzione dell'elasticità. Il viscere si presenta di colore pallido, di consistenza soffice, senza alcuna tendenza al naturale collabimento, lasciando intravedere sulla superficie esterna, al disotto del rivestimento pleurico, numerose piccole bolle o vescicole dovute a spazi aerei iperdistesi. Questi aspetti vescicolari appaiono ancor più evidenti sulla superficie di se-

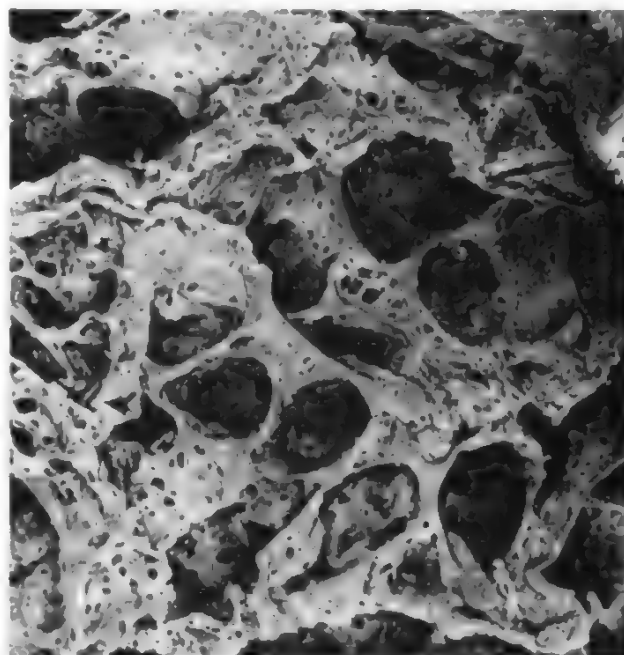


Fig. 3. E. p. panlobulare: marcata iperdistensione delle cavità alveolari e dei pori-canalicoli di Kohn. (Microfotografia elettronica a scansione). (Osservazione del prof. Y. Okada, Nagoya, Giappone).

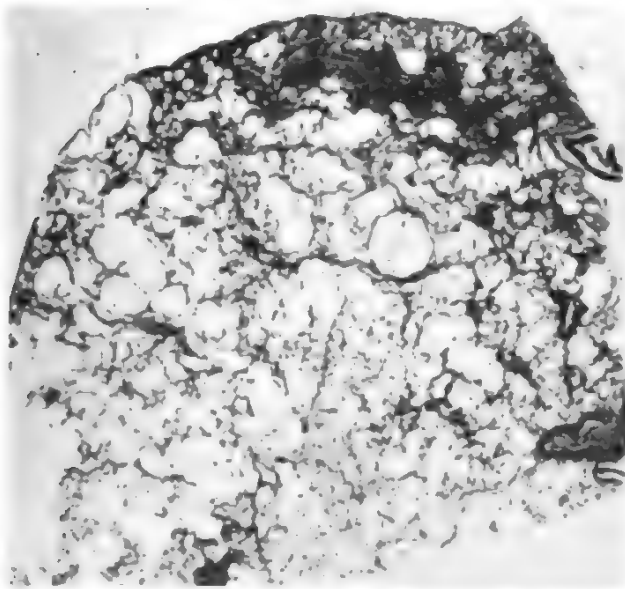


Fig. 2. Quadro istologico della iperdistensione delle cavità alveolari nell'e. p. a prevalente carattere panlobulare.

zione, rivelando una maggior ampiezza sul parenchima dei lembi marginali. In genere, nelle forme di enfisema primitivo, essenziale o idiopatico, i segni della iperdistensione appaiono più evidenti nei territori mediobasali del polmone; nelle forme di enfisema secondario a broncopatia ostruttiva sono invece i settori superiori ad apparire maggiormente distesi, pur con una certa disomogeneità, accompagnandosi anche a manifesti segni di compromissione bronchiale (tanto delle diramazioni prossimali che di quelle distali) con note di congestione e di ipersecrezione mucosa.

Sotto il profilo microscopico, nelle fasi meno avanzate dell'iperdistensione enfisematosa, è agevole cogliere non poche differenziazioni tra le forme di enfisema primitivo e quelle secondarie a broncopatia ostruttiva.

L'enfisema primitivo (Leopold e Gough; Galy e Loire; Reid) è essenzialmente un *enfisema panlobulare* o *panacinoso*; esso in pratica interessa globalmente e diffusamente tutta l'area interna del lobulo, per modo che le cavità alveolari, attraverso l'iperdistensione e la rottura dei setti, raggiungono un diametro di 500-1000 μ (3-5 volte superiore a quello delle cavità alveolari normali del soggetto adulto). Le pareti sono estremamente assottigliate, povere di lamelle elastiche, con frequenti rotture e interruzioni nella loro continuità (fig. 2).

I pori-canalicoli di Kohn sono aumentati tanto nel numero che nella ampiezza. Notevolmente ridotta è la componente vascolare capillare. Questi aspetti acquistano un suggestivo rilievo nella microscopia elettronica (figg. 3 e 4).

L'enfisema secondario a broncopatia ostruttiva è, specie nelle fasi meno avanzate, un *enfisema centrolobulare o centroacinoso*.

Anche sul piano istologico la relativa disomogeneità dei reperti di iperdistensione e di rottura e distruzione settale appare pienamente evidente (fig. 5). L'iperdistensione è caratteristicamente localizzata al centro del lobulo sotto forma di ectasie più o meno accentuate dei bronchioli respiratori e delle cavità alveolari adiacenti, che vengono così a confluire in una «cavità comune», inframmezzata da esilissimi seipimenti e circonscritta da esilissime pareti. In periferia, invece, le cavità alveolari mantengono, specie inizialmente, profili regolari. Anche il letto capillare è compromesso, coinvolto, al centro del lobulo, dall'iperdistensione e dalla distruzione. Coesistono costan-

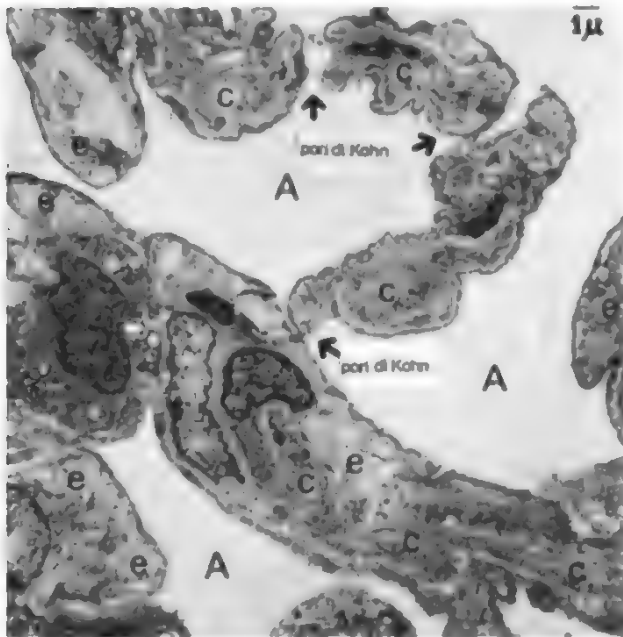


Fig. 4. E. p. panlobulare: l'epitelio (e) di rivestimento degli spazi alveolari (A) appare assottigliato con restringimento dei capillari settali (C). Ampliamento dei pori-canalicoli di Kohn. (Microfotografia elettronica). (Osservazione del prof. Y. Okada, Nagoya, Giappone).

temente evidenti stimate infiammatorie a livello dei bronchioli terminali e dei bronchioli respiratori superstiti.

Fisiopatologia

Nell'e. p. si determinano complesse alterazioni della funzione respiratoria che riguardano rispettivamente la meccanica respiratoria, la ventilazione, gli scambi gassosi e l'emodinamica del piccolo circolo.

1. *Alterazioni della meccanica respiratoria.* - Sul piano della meccanica, le alterazioni sono rappresentate dalla *riduzione dell'elasticità polmonare* e dall'*incremento delle resistenze al flusso delle vie aeree*.

La compromissione dell'elasticità è una diretta conseguenza delle lesioni distruttive a carico delle pareti alveolari che caratterizzano la malattia enfisematosa. Si tratta, pertanto, di un'alterazione specifica ed esclusiva dell'e. p., la cui dimostrazione acquista notevole significato ai fini della diagnosi funzionale. Sul piano pratico la riduzione del ritorno elastico (*elastic recoil*) è ben documentata dall'aumento dei valori della *compliance statica* e, ancor più fedelmente, dalla diminuzione dei valori

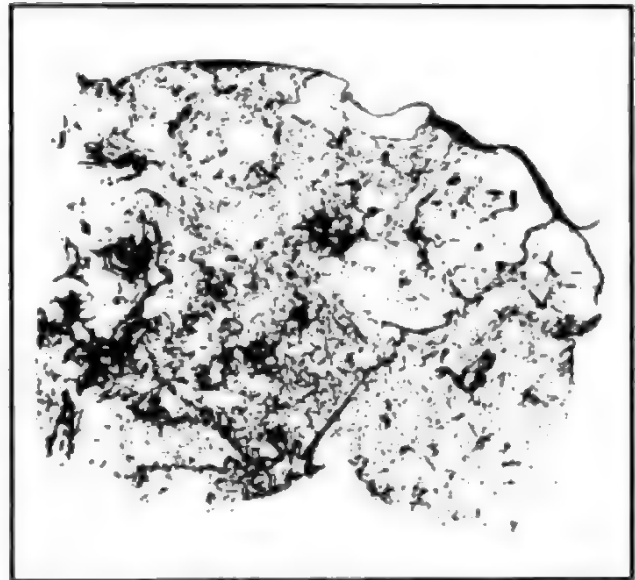


Fig. 5. Quadro istologico di e. p. centrolobulare: disomogenea iperdistensione delle cavità alveolari con evidenti fenomeni distruttivi parieto-settali.

della *pressione statica* misurata alla fine di un'ispirazione massima (P stat. insp. mx.).

L'incremento delle resistenze delle vie aeree può avere una duplice patogenesi. Da un lato esso è legato alle *modificazioni intrinseche* del calibro e della permeabilità delle vie aeree, il che si ha specialmente nelle forme di e. p. secondario a bronchite cronica. Dall'altro esso è legato alla *riduzione del calibro bronchiale* conseguente alla diminuzione della forza elastica sulle pareti delle vie aeree.

Quest'ultimo meccanismo è estrinseco ai bronchi ed è direttamente imputabile alla presenza delle lesioni enfisematose.

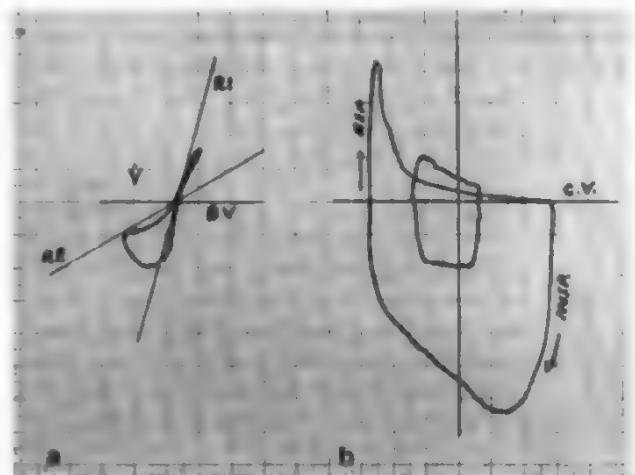


Fig. 6. Quadri pletismografici in un caso di e. p. cronico primitivo. In (a) il grafico delle resistenze (flusso $[V]$ / variazioni di volume $[\Delta V]$) dimostra la tipica discordanza fra le resistenze inspiratorie (RI), poco alterate, e le resistenze espiratorie (RE), notevolmente aumentate. Per la precoce e rapida caduta del flusso espiratorio massimo, la curva flusso/volume (b) assume un caratteristico aspetto «collassante». È anche evidente la discordanza fra il flusso espiratorio (ESP.) e il flusso inspiratorio (INSP.) al 50% della capacità vitale (C.V.).

Gli effetti sul calibro delle vie aeree conseguenti alla riduzione dell'elasticità sono più marcati per i piccoli bronchi le cui pareti sono più compressibili; e si manifestano soprattutto durante l'espiazione in quanto la forza di retrazione elastica si riduce man mano che il volume polmonare diminuisce. Tutto ciò spiega perché nell'enfisema le resistenze espiratorie siano sempre maggiori delle resistenze inspiratorie. Al limite, nei casi di enfisema idiopatico, non complicato da bronchite cronica, le resistenze inspiratorie possono essere normali, mentre le resistenze espiratorie risultano sempre chiaramente aumentate (fig. 6).

Se la stenosi bronchiolare è piuttosto serrata, tanto da causare un'importante caduta della pressione all'interno dei bronchi, e se il difetto di elasticità è marcato, le piccole vie aeree durante l'espiazione possono collassare, per cui si determina un progressivo intrappolamento di aria nel polmone (*air trapping da expiratory check-valve*). Questi fenomeni di collassamento dinamico espiratorio dei bronchioli possono essere agevolmente messi in evidenza invitando il paziente a compiere un'espiazione forzata: si ha una precoce e brusca caduta del flusso espiratorio massimo e una grave depressione del volume di aria espirato in un secondo.

2. *Alterazioni della ventilazione.* - Le alterazioni di ordine meccanico sono direttamente responsabili delle marcate turbe che si verificano a carico delle correnti della ventilazione. Il profilo spirografico del soggetto enfisematoso è particolarmente significativo. Esso anzitutto rivela un aumento cospicuo del volume residuo (VR) e della capacità polmonare totale (CPT), con aumento dei limiti fisiologici del rapporto VR/CPT (normalmente VR/CPT = 25-30%). La capacità vitale (CV) è diminuita, specie nella quota riguardante il volume di riserva espiratoria; le ventilazioni volontarie massime (VVM) è anch'essa ridotta, dando spirograficamente configurazione a un tracciato «a muro merlato» per l'incapacità ad effettuare degli atti espiratori profondi (fig. 7).

Vi è riduzione del volume espiratorio massimo al sec (VEMS) e del suo rapporto con la capacità vitale, con indice di Tiffeneau ridotto (normalmente VEMS/CV = 70-75%).

A causa della irregolare distribuzione dell'aria inspirata, i vari distretti bronchiolalveolari ricevono una ventilazione ineguale, che, a sua volta, determina una ipoventilazione alveolare distrettuale.

Nell'e. p. questa condizione di ventilazione ineguale, con ipoventilazione alveolare distrettuale, si instaura in quanto le singole unità respiratorie, a causa della difforme

distribuzione delle lesioni parenchimali e del grado variabile della stenosi bronchiale e bronchiolare, presentano valori diversi di resistenza al flusso e diverse caratteristiche di distensibilità. Per tale motivo il polmone enfisematoso, sul piano funzionale, risulta costituito da una serie di unità a differente capacità di aerazione e a differente ritmo di aerazione (*ineguaglianza delle costanti di tempo*).

Così mentre alcuni territori ricevono una maggiore quantità di aria e sono ventilati in anticipo, altri ne ricevono una quantità minore e sono ventilati in ritardo; altri infine, per la completa chiusura delle vie aeree, restano esclusi dalla ventilazione diretta.

In caso di bronchiolostenosi molto serrata (quale può determinarsi per un collassamento dinamico espiratorio del lume bronchiolare) l'asincronismo ventilatorio può sconfinare in un vero e proprio defasaggio del ciclo, per cui si originano spostamenti pendolari di aria da un territorio all'altro, del tutto inutili ai fini del ricambio dell'aria alveolare.

La ventilazione ineguale incide negativamente sull'economia della respirazione che, per bilanciare la quota inefficace, deve aumentare la ventilazione polmonare.

3. *Alterazioni nella effettuazione degli scambi gassosi respiratori.* - Un primo ordine di fattori, nel determinismo dei perturbamenti degli scambi gassosi respiratori, è in funzione della ventilazione distrettualmente ineguale e distrettualmente inefficace, e delle modificazioni che, ai vari livelli, vengono a conseguire al rapporto ventilazione-perfusione (V/P).

Nei settori lobulari in cui la ventilazione è in eccesso rispetto alla perfusione (alto rapporto V/P) si ha un aumento dello spazio morto funzionale; nei settori lobulari in cui la ventilazione è in difetto rispetto alla perfusione (basso rapporto V/P) si ha un effetto *shunt*, con conseguente ipossiemia, la cui entità è in funzione della quantità di sangue che non viene sufficientemente ossigenato. Tale ipossiemia rimane isolata, senza associarsi ad ipercapnia, finché la ventilazione alveolare, nell'insieme, resta quantitativamente nei limiti della norma.

Il perturbamento degli scambi gassosi, conseguente alla inomogeneità distrettuale del rapporto V/P, assume configurazione diversa in rapporto al tipo anatomico dell'enfisema.

Nell'enfisema centrolobulare, poiché le lesioni distruttive interessano originariamente il bronchiolo respiratorio e le cavità alveolari ad esso adiacenti, la rarefazione vascolare è limitata alla parte centrale del lobulo, ove la ventilazione, anche se ridotta in assoluto, è in eccesso ri-

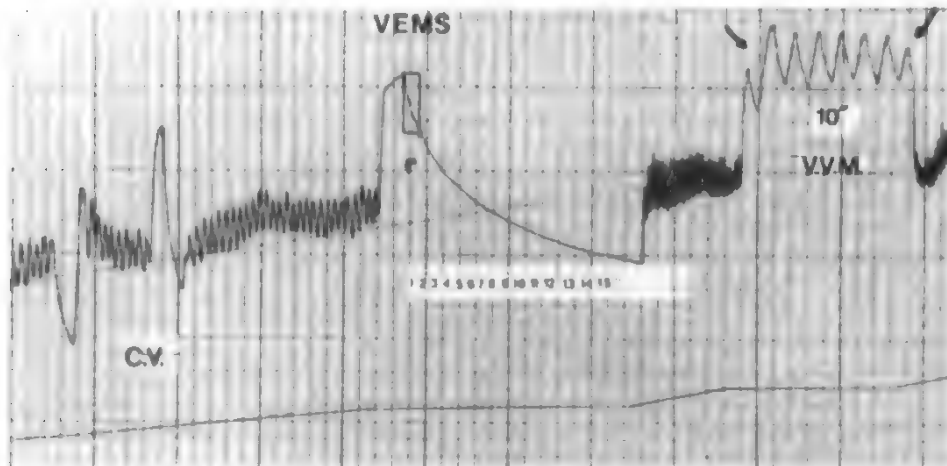


Fig. 7 - Tracciato spirografico in un caso di e. p. cronico ostruttivo. La capacità vitale (C.V.) è ridotta soprattutto per la diminuzione del volume di riserva espiratoria. Marcata riduzione dei valori del VEMS e allungamento del tracciato spirografico, espressione della notevole difficoltà espiratoria. Caratteristico aspetto «a muro merlato» della ventilazione volontaria massima (V.V.M.).

petto alla perfusione (marcato effetto spazio morto). Nelle restanti parti, invece, il circolo è integro, ma il sangue che vi fluisce non può ossigenarsi completamente in quanto l'intera unità lobulare è ipoventilata a causa della stenosi del bronchiolo terminale, per cui la perfusione è in eccesso rispetto alla ventilazione (marcato effetto *shunt*). In questo tipo di enfisema pertanto (che è quello cui vanno incontro i soggetti con broncopneumopatia cronica ostruttiva) i perturbamenti nell'ossigenazione sono relativamente precoci e raggiungono presto una notevole intensità.

Nell'*enfisema panlobulare* la distribuzione delle correnti della ventilazione non è sensibilmente alterata essendo le vie bronchiali inizialmente integre (enfisema primitivo o idiopatico); mentre le lesioni distruttive sono distribuite abbastanza uniformemente nell'interno del lobulo. Vi è pertanto una riduzione piuttosto omogenea tanto della ventilazione quanto della perfusione, per cui i perturbamenti a carico degli scambi gassosi sono di minore entità e intervengono più tardivamente.

Ovviamente è stato fatto qui richiamo, in via esemplificativa, a due condizioni estreme e in certo modo antitetiche, fra le quali si interpongono, nell'esordio e soprattutto nella successiva evoluzione, numerosissime varianti.

Altri fattori, oltre quelli ora richiamati, possono entrare nel determinismo dei perturbamenti degli scambi gassosi:

diminuzione della capacità di diffusione, in rapporto alla distruzione, più o meno estesa, dei setti alveolari e della relativa superficie di scambio;

riduzione nel tempo di contatto aria-sangue, nei settori risparmiati dal processo morboso;

apertura di cortocircuiti anatomici a livello arteriolo-venulare, a causa della scomparsa della rete capillare intralobulare.

Questi elementi fisiopatogenetici sono principalmente responsabili di *ipossiemia isolata* e quindi di insufficienza respiratoria parziale: latente o manifesta a seconda del grado dell'ipossiemia. Nella successiva progressione, l'accentuazione e l'estensione del quadro morboso compromettono sempre più sensibilmente la complessiva situazione funzionale, per cui all'iniziale ipossiemia viene ad associarsi *ipercapnia*, per progressivo aumento della tensione del CO_2 nel sangue arterioso.

4. *Alterazioni dell'emodinamica del piccolo circolo*. - Le turbe della meccanica ventilatoria e degli scambi gassosi da una parte, e le lesioni anatomiche del parenchima dall'altra, con tempi di latenza diversi, determinano una *compromissione dell'emodinamica del piccolo circolo*, con progressivo aumento del regime tensivo in esso vigente.

Il fattore di ordine funzionale al quale deve attribuirsi maggiore importanza nella genesi dell'ipertensione arteriosa polmonare è la *vasocostrizione arteriolare riflessa* che si determina in risposta all'ipossia alveolare da ipoventilazione (riflesso di von Euler e Liljestrand). Questo meccanismo ha finalisticamente un significato compensatorio, in quanto tende a correggere le anomalie del rapporto V/P e a limitare l'ipossiemia. Il prezzo di questo meccanismo di compenso è tuttavia un *incremento delle resistenze* nel piccolo circolo, più o meno importante a seconda dell'entità dell'amputazione vascolare funzionale, e un sovraccarico di lavoro per il cuore destro.

La possibilità di una vasocostrizione riflessa in risposta all'ipercapnia e alle modificazioni del pH non è sicuramente dimostrata. Tuttavia vi sono molte prove che fanno ritenere che l'*acidosi respiratoria* potenzi la sensibilità dei vasi allo stimolo ipossico.

Un secondo fattore di ordine funzionale responsabile dell'incremento delle resistenze vascolari è rappresentato dall'*aumento della viscosità del sangue* legato alla *iperglobulia*. Questa è dovuta all'aumentata secrezione da parte del rene, per effetto dell'ipossiemia, di un fattore eritropoietico renale che attiva una globulina di origine epatica (eritropoietinogenina) e forma l'*eritropoietina sierica* attiva. Quest'ultima agisce sulle cellule staminali del midollo osseo accelerandone la conversione in proeritroblasti ed in eritroblasti ortocromatici.

Un ruolo di considerevole importanza, nella genesi dello stato ipertensivo, deve essere assegnato anche alle *turbe di ordine meccanico* direttamente causate dall'ostruzione bronchiale. L'aumento della pressione alveolare richiesto in fase espiratoria per vincere le resistenze delle vie aeree e per assicurare il deflusso dell'aria, può causare una compressione dei capillari, ostacolando in tal modo il flusso ematico. Inoltre le ampie *oscillazioni respiratorie della pressione endotoracica* che abitualmente si rilevano nei pazienti con marcata sindrome ostruttiva, ostacolano il riempimento e lo svuotamento del cuore destro aggravandone la sofferenza.

Oltre che a questi meccanismi funzionali, l'aumento delle resistenze nel piccolo circolo è anche dovuto a *fattori anatomici*. Questi sono rappresentati:

dall'amputazione più o meno estesa del letto vascolare polmonare che si determina per la scomparsa dei capillari nei settori interessati dal processo enfisematoso;

dalla riduzione del calibro delle arteriole per modificazioni anatomiche (ipertrofia della media; fibrosi intinale) indotte dal prolungato stimolo ipossico;

dall'occlusione trombotica dei piccoli vasi, facilitata dalle modificate proprietà reologiche del sangue.

Analogamente a quanto si è detto per le turbe del rapporto V/P, anche le alterazioni dell'emodinamica del piccolo circolo vengono ad assumere carattere di maggiore o minore gravità in rapporto alla variabile associazione dei molteplici fattori causali in precedenza ricordati. Da questo punto di vista, alla luce dei risultati di recenti studi correlativi anatomico-clinico-funzionali, sembra di poter affermare che la frequenza e la precocità di comparsa del *cuore polmonare cronico* nei pazienti enfisematosi non è tanto correlata con la estensione del processo distruttivo, quanto con la gravità delle alterazioni di ordine meccanico e gasometrico globalmente considerate.

Sintomatologia

La caratteristica più significativa e importante dell'entisema è la *dispnea*. Questa ha dapprima il carattere della dispnea da sforzo per cui la sua insorgenza, con aumento della frequenza degli atti respiratori e difficoltà espiratoria, si determina dopo prestazioni fisiche che richiedono un aumento della ventilazione polmonare: salita delle scale, salita su terreno collinare, lavori fisici, etc. Non di rado ne è riferita la comparsa dopo i pasti, specie se copiosi, o dopo la toletta e le operazioni di abbigliamento del mattino, o come conseguenza di qualche ripetuto colpo di tosse.

Man mano che i fondamenti morfo- e fisiopatogenetici dello stato enfisematoso prendono maggiore consistenza, la dispnea diviene più persistente, comparso alla minima occasione e anche a riposo.

I dati anamnestici relativi alla comparsa della dispnea sono notevolmente significativi per la qualificazione dell'enfisema.

Nelle forme di *enfisema primitivo* la dispnea costituisce l'unico segno clinico, non preceduto da alcun'altra mani-

festazione respiratoria; nelle forme di *enfisema secondario* a broncopatia ostruttiva vi è invece, nei precedenti del malato, un lungo e complesso riferimento di disturbi bronchitici che datano da alcuni anni con abituale accentuazione stagionale, con tosse, con fasi di ipersecrezione bronchiale, crisi asmatiche a varia accessionalità, episodi flogistici febbrili.

Anche l'aspetto esteriore del soggetto è in grado di dare un certo orientamento sul processo, e la già ricordata designazione della nomenclatura inglese appare pienamente valida a differenziare i soggetti portatori di un enfisema primitivo, abitualmente di colore roseo anche se sbuffanti o ansimanti al minimo sforzo (*pink puffers*), dai soggetti portatori di un enfisema secondario, facilmente cianotici, (al viso, alle labbra, alle estremità delle dita), con il torace rigonfio e come insuflato (*blue bloaters*).

Il globale stato di iperdistensione dei due polmoni e la più o meno pronunciata difficoltà respiratoria risultano evidenti dall'esame fisico del torace.

All'*ispezione*, il torace appare difatti in atteggiamento inspiratorio, con classico aspetto « a botte » nei casi avanzati, per cui il diametro anteroposteriore è pari o superiore a quello trasversale: a ciò concorre tanto la prominenza ad arco che viene ad assumere lo sterno e l'atteggiamento similcifotico della colonna vertebrale, quanto la posizione pressoché orizzontale delle arcate costali. La mobilità respiratoria, specie negli atti respiratori profondi, risulta ridotta con scarsa espansione inspiratoria e con lento e protratto movimento di ritorno espiratorio. L'ostacolo espiratorio è anche espresso da un maggiore impegno dei muscoli retti dell'addome e dalla tendenza del paziente a compiere l'espirazione contraendo le labbra ed emettendo l'aria a bocca parzialmente chiusa, nell'intento di aumentare volontariamente la pressione espiratoria.

Alla *pulpazione* resta confermata la riduzione della mobilità respiratoria, mentre il fremito vocale tattile risulta uniformemente indebolito.

Alla *percussione* è possibile mettere in evidenza i segni dell'iperdistensione sia attraverso l'iperfonesi, apprezzabile sui campi polmonari, sia attraverso lo spostamento dei limiti topografici del polmone (abbassamento dei margini inferiori, scarsa mobilità, scomparsa dell'ala di ottusità cardiaca).

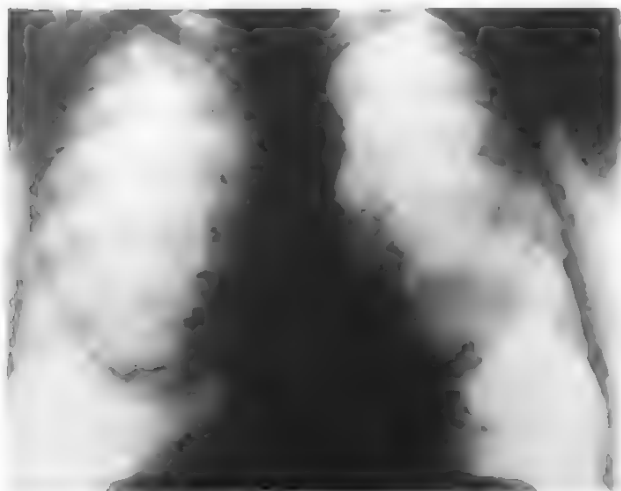


Fig. 8. E. p. primitivo: accentuata e omogenea iperluminosità dei campi polmonari specie nei settori basali, con rarefazione marcata del disegno vascolare.

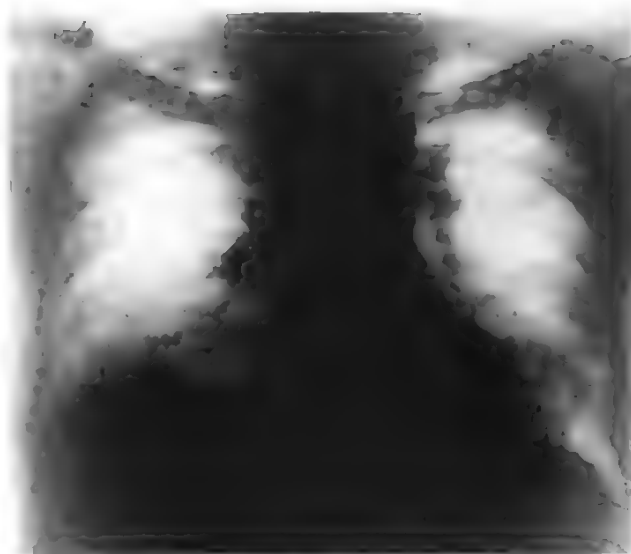


Fig. 9. E. p. secondario a broncopatia cronica.

All'*ascoltazione* il murmure vescicolare è abitualmente ridotto, con fase inspiratoria raccorciata e con fase espiratoria prolungata. Quando si tratta di enfisema secondario a turbe bronchitiche o bronchitico-asmatiche l'ascoltazione mette in evidenza, con gli atti respiratori profondi o sotto i colpi di tosse, ronchi e rantoli grossolani, e/o rumori di tipo stenotico (fischi, fini sibili, etc.).

L'*esame radiologico* può risultare del tutto negativo nelle fasi iniziali o ancora poco conclamate della malattia. Allorché questa ha perfezionato le sue configurazioni, il quadro radiografico, nella proiezione frontale, mostra: gabbia toracica con archi costali poco inclinati, spazi intercostali spesso allargati, cupole diaframmatiche spianate e abbassate; campi polmonari iperluminosi con rarefazione del disegno vascolare periferico (fig. 8). Nelle proiezioni laterali è caratteristica l'interposizione di un ampio lembo iperchiaro (da iperdistensione parenchimale) fra il piano sternale e la superficie anteriore dell'opacità cardiaca.

La contemporanea presenza di uno stato broncopatico può risultare del tutto assente o restare radiologicamente rappresentata dalla presenza di accentuate arborizzazioni, da striature e opacità disomogenee, provocate soprattutto dai fenomeni flogistici e dagli eventuali effetti di tipo disventilatorio e atelettasico (fig. 9).

Le *rilevazioni di ordine funzionale*, condotte nell'ambito della meccanica respiratoria, dei profili spirografici e gassanalitici, delle rilevazioni emodinamiche ed elettrocardiografiche danno precisazione ai vari elementi di ordine disfunzionale e ai momenti evolutivi del complessivo quadro morboso, secondo quanto è stato precisato nel paragrafo della fisiopatologia.

Decorso e complicanze

L'e. p., tanto nelle sue forme a carattere primitivo, quanto in quelle secondarie, si svolge sempre con andamento cronico e con un decorso estremamente protratto, nel cui arco di tempo gradualmente si accentuano i danni anatomici, i perturbamenti di ordine funzionale, le manifestazioni cliniche della malattia. Esso tende, quindi, a sfociare inevitabilmente verso l'*insufficienza respiratoria*, dapprima latente, poi manifesta e parziale (con sola ipossiemia) e alla fine totale (con ipossiemia e ipercapnia).

Su questo cammino s'inseriscono anche i perturbamenti cardiocircolatori, secondo i quadri del cuore polmonare cronico (v. CUORE, cuore polmonare cronico).

Queste tappe finali possono essere raggiunte dopo lunghi anni di malattia; oppure dopo un cammino evolutivo relativamente rapido, spesso accelerato dalla persistente azione dei fattori nocivi che entrano in gioco nel determinismo o nella progressione del processo (fumo, inquinamento atmosferico o ambientale, sfavorevoli condizioni climatiche; infezioni ripetute).

Dai comuni andamenti si differenziano alcune peculiarità evolutive e di decorso più direttamente collegate con le diverse forme morbose. I soggetti con enfisema primitivo, in genere del tutto esenti, all'inizio delle manifestazioni cliniche, da disturbi bronchitici (tosse, espettorazione), possono divenire secondariamente dei broncopatici e manifestare disturbi di tipo secretivo o di tipo asmatico (per episodi accessionali di broncospasmo) e andare incontro a frequenti e recidivanti manifestazioni flogistiche acute, a vario livello: bronchiti e/o broncopneumoniti. Queste sovrapposizioni sono ovviamente molto più frequenti nei soggetti con forme di enfisema secondario a broncopneumopatia ostruttiva, in rapporto all'evoluzione naturale stessa del quadro broncopneumopatico originario e alla sua convergenza con il cammino evolutivo dell'enfisema. A quest'ultima componente può talora essere dovuta una complicità perforativa pleuro-polmonare (per rottura di bolle o vescicole sottopleuriche) con la costituzione di un *pneumotorace spontaneo*.

Diagnosi

La diagnosi di e. p. deve scaturire da un'accurata valutazione dei dati clinici, radiologici e funzionali, e deve mirare non solo all'accertamento della condizione morbosa, ma anche alla definizione del quadro di enfisema (primitivo o secondario), alla sua fase evolutiva, e alla valutazione qualitativa e quantitativa del danno funzionale. A tali quesiti, e specialmente a quest'ultimo, sono spesso legati importanti problemi medicolegali relativi all'invalidità, alla pensionabilità, etc.

Poiché al centro della malattia è la difficoltà respiratoria, ovvero la dispnea, è su questa manifestazione che deve essere indirizzata la discriminazione diagnostica.

Una *dispnea isolata*, non preceduta da altre manifestazioni respiratorie, è propria dell'enfisema primitivo o idiopatico e si dovrà cercarne conferma nelle rilevazioni clinicoradiologiche e strumentali.

Una dispnea insorgente dopo più o meno persistenti disturbi bronchitici può essere semplicemente in rapporto ad un'accentuazione di tali disturbi, o all'inserimento di fenomeni di tipo broncospastico e asmatiforme; oppure essere in dipendenza dell'instaurazione di uno stato di enfisema secondario.

Acquistano pertanto valore gli elementi anamnestici e i dati forniti dall'esame clinico; quelli di ordine radiologico, e quelli di ordine funzionale ad orientamento meccanico, spirografico, emogasometrico.

Va rilevato, in proposito, che dal punto di vista dell'esame fisico i segni caratteristici di enfisema emergono quando il processo ha già raggiunto una fase evolutiva pienamente conclamata. Negli stadi iniziali l'esame obiettivo del torace può risultare completamente negativo, mentre gli accertamenti radiologici e strumentali possono già dare documentazione della sua esistenza.

L'*indagine radiologica* ha soprattutto significato quando reca i segni di aumento del contenuto aereo del polmone e quelli della rarefazione vascolare.

Questa rarefazione del mantello vascolare può essere

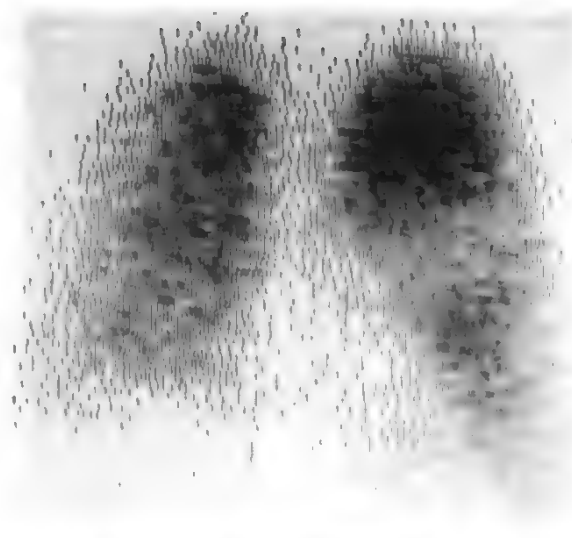


Fig. 10. Mappa scintigrafica ematoperfusiva in un soggetto con e. p. cronico. Rarefazione della scansione nei territori periferici.

obiettivata con l'*angiopneumografia*, con la *scintigrafia perfusiva* (con macroaggregati di albumina marcati allo ^{131}I [fig. 10]) e con la xeroradiografia (v.). Peraltro le ricerche scintigrafiche con radioisotopi, impiegati per via inalatoria e perfusiva, si prestano a dare evidenza e a quantificare i perturbamenti nei rapporti V/P ai vari livelli parenchimali (Di Maria).

I *rilievi spirografici*, a riposo e sotto sforzo, non possiedono profili sicuramente patognomonic; tuttavia acquistano significato quando denotano una permanente *iperdistensione alveolare*, in esami ripetuti nel tempo, e l'assenza di un'apprezzabile regressione dei *fenomeni broncostruttivi*, dopo somministrazione di farmaci broncodilatatori.

La diagnostica funzionale si giova anche delle *rilevazioni di ordine meccanico* (riduzione della elasticità polmonare) e *gasanalitico* e dello studio delle *capacità di diffusione*; una significativa riduzione in tal senso è appannaggio costante dell'enfisema, a causa della distruzione dei setti alveolari e della conseguente diminuzione della superficie di scambio.

Nei confronti dell'e. p. propriamente detto, gli altri *stati iperdistensivi del polmone* posseggono peculiari attributi differenziali che verranno richiamati più oltre.

Prognosi

L'e. p., tanto nelle sue forme a carattere primitivo quanto in quelle secondarie a broncopneumopatia ostruttiva, è un'acquisizione patologica irreversibile; come tale il giudizio prognostico non può essere ottimistico.

Nella progressione del quadro morboso e nel ritmo di perfezionamento dei momenti disfunzionali assume notevole importanza la possibilità di rimuovere i fattori nocivi, a ripercussione respiratoria (fumo, inquinamento atmosferico e ambientale, strapazzi fisici, sovraccarichi) e di poter predisporre adeguate misure di assistenza, allo scopo di poter fronteggiare le crisi di temporaneo aggravamento, le sovrapposizioni infiammatorie, le fasi di broncospasmo.

Ognuno di tali eventi incide più o meno notevolmente (in rapporto anche all'intensità e alla durata) sulla complessiva evoluzione del processo, e ne peggiora il giudizio prognostico sia in senso immediato che nelle prospettive.

Prevenzione

Le broncopneumopatie croniche con la loro inevitabile evoluzione nel senso dell'enfisema, rappresentano ai tempi attuali l'affezione respiratoria di più diffusa incidenza. Minore, indubbiamente, è il peso epidemiologico dell'enfisema primitivo. In qualunque caso l'e. p. riveste un notevole significato sociale in quanto colpisce larghi strati della popolazione, attiva e lavorativa, inducendo gravi e progressivi stati d'invalidità. Questa constatazione sollecita l'impiego di opportune misure di prevenzione. Di *prevenzione primaria*, per migliorare le condizioni ambientali di vita e di lavoro, per eliminare o temperare i fattori d'inquinamento atmosferico, il fumo di tabacco, l'inhalazione di prodotti irritanti, onde impedire l'insorgenza di uno stato broncopatico; di *prevenzione secondaria* per agire, con conveniente terapia, sulle varie componenti del processo in atto, onde impedire il perfezionamento e l'aggravamento dei danni funzionali e il passaggio verso quadri irreparabili d'insufficienza respiratoria e di cuore polmonare cronico.

Terapia

Non esiste, per l'e. p., una diretta terapia medicamentosa.

In effetti i trattamenti terapeutici per via generale e locale sono volti essenzialmente a dominare lo stato broncopatico o broncopneumopatico, nelle sue varie componenti: flogistiche (terapia chemioantibiotica e antinfiammatoria), secretive (terapia mucolitica), bronco-spastiche (terapia broncodilatatrice).

Per l'iperdistensione enfisematosa le misure più adeguate sono rappresentate dalla fisiocinesiterapia, con appropriate azioni sulla cinesi diaframmatica e costale, mediante diretta manualità o mediante l'impiego del lettino frenocinesico di Maccagno (v. CINESITERAPIA RESPIRATORIA). Possono essere così periodicamente corretti l'ipocinesia costodiaframmatica e l'accumulo di volume residuo, migliorando il regime ventilatorio polmonare e l'ossigenazione.

Per agire sulla ventilazione ineguale e parzialmente efficace può essere messa in atto, mediante apposite apparecchiature, la respirazione a pressione positiva.

L'insorgenza d'insufficienza respiratoria o di manifestazioni di cuore polmonare cronico esige il ricorso ai provvedimenti terapeutici richiesti da queste affezioni.

Ai tempi attuali la terapia dell'e. p., nelle sue varie fasi evolutive e nelle sue complicazioni, ha raggiunto progrediti perfezionamenti per cui possono essere conseguiti buoni risultati, atti a migliorare sensibilmente la situazione clinicofunzionale del malato; tali risultati vengono, ovviamente, più agevolmente e persistentemente raggiunti in reparti ospedalieri di alta specializzazione ove periodicamente possono essere apprestate le dovute cure di mantenimento o di emergenza.

Altri stati iperdistensivi del polmone

Del tutto distinte dall'e. p. propriamente detto, a carattere globale e bilaterale, esistono — con varia denominazione e attribuzione — altre situazioni polmonari, a carattere monolaterale o settoriale, che implicano uno stato iperdistensivo, talora notevolmente spiccato, associate o meno a fenomeni distruttivi parietoalveolari.

Alcune di queste situazioni fanno riferimento a condizioni morbose presenti alla nascita e si manifestano quindi nei primi giorni di vita; altre, e sono la maggior parte, derivano da condizioni morbose che si vengono ad integrare nel corso della vita, con carattere primitivo, o secondario ad altri fenomeni patologici.



Fig. 11. Distrofia primitiva del polmone sinistro (*vanishing lung*).

Esse confluiscono tutte nella cosiddetta sindrome da *polmone chiaro*, che intende aggruppare, con una dizione a stretta intonazione radiologica, tutti i quadri caratterizzati da un'abnorme ipertrasparenza, estesa ad un ampio campo polmonare o anche ad un intero polmone, mentre i restanti territori o il polmone controlaterale mantengono normali caratteristiche (Blasi).

Sono qui richiamati alcuni quadri morbosi che rientrano nei profili generali ora enunciati.

La *distrofia polmonare progressiva primitiva* è un quadro di relativamente recente individuazione, che implica, sul piano radiologico, una progressiva evanescenza del disegno polmonare (*vanishing lung*) con successiva comparsa di disturbi respiratori (dispnea, tosse, dolori toracici) a graduale accentuazione.

Il quadro morboso ha carattere primitivo, non risultando in genere preceduto da altre affezioni respiratorie di significativo rilievo; colpisce per lo più soggetti di sesso maschile al 3°-4° decennio di vita, dalla cui anamnesi non emergono in modo significativo eventuali rapporti con l'abitudine al fumo o con precedenti broncopatici.

I primi riscontri possono essere del tutto occasionali oppure essere sollecitati da disturbi respiratori di non grave entità (dispnea da sforzo, tosse secca insistente, dolori toracici); qualche volta l'attenzione è richiamata dalla brusca insorgenza di dolore toracico, tanto da simulare un quadro di pneumotorace spontaneo.

Il quadro radiologico è peculiarmente significativo in quanto mette in rilievo un'estesa area di iperchiarezza nell'ambito della quale non si scorge alcuna traccia di disegno polmonare o è solo tracciata qualche tenue arborizzazione vascolare (*vascular marking*). Tale area può inizialmente occupare un ristretto settore del campo polmonare (quasi sempre le parti alte: apico-sottoapicali, o la metà superiore) ed estendersi poi lentamente e gradualmente verso il basso. Molto più raramente è interessato l'intero polmone; rara è anche la presenza di più aree ipertrasparenti, simmetricamente o asimmetricamente distribuite nei campi polmonari dei due lati. Il limite inferiore è in genere tracciato da bande di addensamento ar-

ciformi, a concavità rivolta verso l'area di iperchiarezza (fig. 11). L'aspetto radiologico sembra simulare una camera gassosa pneumotoracica, da cui peraltro l'immagine si differenzia per la mancanza di un preciso contorno del polmone in collasso. Le indagini broncografiche, angiopneumografiche e scintigrafiche (scintigrafia perfusiva) confermano la contemporanea cancellazione di rami bronchiali e vascolari e l'assenza di perfusione.

Le rilevazioni anatomopatologiche, su materiale autotico o di exeresi chirurgica, danno rilievo ad una profonda distruzione di pareti alveolari con costituzione di grosse cavità bollose, intercomunicanti, separate tra loro da esilissimi seipimenti.

L'etiopatogenesi dell'affezione (alla quale va riconosciuta una effettiva autonomia nosologica) è ancora del tutto oscura. L'ipotesi più probabile è che vi sia una compromissione distrettuale delle componenti connettivo-elastiche su cui si impiantano i fenomeni iperdistensivi e distruttivi (Blasi).

Le *distrofie polmonari secondarie* e l'*enfisema para- e postfibrotico* sono quadri di iperdistensione polmonare molto simili tra loro, consecutivi a precedenti processi parenchimali, cui è venuta a residuare una condizione di fibrosi interstiziale diffusa, anche se a carattere settoriale (plurisegmentaria, lobare, plurilobare). Al momento attuale la lbc costituisce una delle più frequenti condizioni originarie di tali situazioni, attraverso l'interposizione di un quadro di fibrosi (fibrosi post-tubercolare); ma anche altri processi polmonari su base flogistica, coniotica, dismetabolica o idiopatica (v. anche la voce FIBROSI POLMONARI DIFFUSE) possono concorrervi (fig. 12).

La differenza tra enfisema para- o postfibrotico e distrofia polmonare secondaria è data dal carattere dei fenomeni iperdistensivi e distruttivi: nell'enfisema para- e postfibrotico (denominato anche *perifocale* o *pericicatrizziale* o *irregolare*), i fenomeni di iperdistensione sono in effettiva prevalenza, interessando il territorio bronchiolo-alveolare interposto e adiacente al territorio ove sono dispiagate le reticolazioni fibroconnettivali, mentre i fenomeni distruttivi parietoalveolari sono appena accennati; nelle distrofie secondarie, accanto ai fenomeni iperdistensivi, si inseriscono anche accentuati fenomeni di-

struttivi che portano ad una marcata rarefazione distrettuale del parenchima polmonare.

L'*enfisema vicariante* corrisponde essenzialmente ad una posizione di adattamento meccanico che viene ad assumere il polmone a causa della decurtazione di aree parenchimali funzionali.

In rapporto a tale evento, che può essere legato a fattori malformativi (da difetto di sviluppo anatomico), a trasformazioni patologiche (fibrosi massive), ad ablazione chirurgica, il parenchima adiacente a quello del polmone controlaterale mettono in opera i naturali meccanismi di supplenza funzionale, che vengono ben presto superati, con la conseguenza di uno stato iperdistensivo a più o meno ampio dispiegamento.

L'*enfisema bolloso* e *bolloso cistico* dell'adulto è soprattutto legato a componenti ostruttive bronchiali: da corpo estraneo, da flogosi semplice o granulomatosa, da neoformazioni benigne, attraverso le quali si realizza un meccanismo valvolare che porta ad una graduale insufflazione del territorio parenchimale tributario. A carico di quest'ultimo si determinano dapprima aspetti di tipo bolloso che possono successivamente confluire (per distruzione di seipimenti parietoalveolari) in una serie di cisti aeree di differente volume o in una unica grande cavità.

L'*enfisema lobare del neonato* ripete, nei primi giorni di vita, i medesimi meccanismi ostruttivi a livello di un bronco lobare (in genere quello dei lobi superiori). Secondo le prime osservazioni di Robertson e James (che introdussero la dizione, non appropriata, di enfisema lobare congenito) e secondo numerose successive osservazioni, il meccanismo ostruttivo, cui consegue l'immediata rapida insufflazione di un lobo (o anche di un segmento) polmonare, può essere dovuto a broncomalacia (per scarsa differenziazione delle componenti cartilaginee), a pieghe della mucosa, talora a zaffi di meconio, o anche a cause compressive estrinseche, da vaso anomalo.

La situazione comporta notevoli perturbamenti respiratori (dispnea, cianosi) insorgenti nei primi giorni dopo la nascita e rapidamente progressivi (per compressione e spostamento degli organi mediastinici; per compressione e collasso del lobo polmonare sottostante) tanto da richiedere, con urgenza, l'attuazione di rimozione chirurgica dopo qualche tentativo di sblocco attraverso caute manovre di broncoaspirazione).

Bibliografia

- Blasi A., *Arch. Tisiol.*, 1968, 23, 20.
 Campanacci D., *L'enfisema polmonare cronico da ostruzione bronchitico-asmatica*, 1959, Pozzi, Roma.
 Catena E., Marsico S. A. et al., *Gli stati iperdistensivi del polmone*, 1973, Ed. Archivio di Tisiologia, Napoli.
 Di Maria G., *Applicazione dei radionuclidi allo studio della distribuzione distrettuale della perfusione e della ventilazione*, 1968, Pensiero Scientifico, Roma.
 Ebert R. V., Pierce J. A., *Arch. Intern. Med.*, 1963, 111, 34.
 Eriksson S., *Acta Med. Scand.*, 1964, 175, 1970.
 Galy P., Loire R., *Bull. Physiopath. Resp.*, 1967, 3, 179.
 Leopold J., Gough J., *Thorax*, 1957, 12, 219.
 Policard A., Galy P., *L'appareil broncho-pulmonaire*, 1970, Masson, Paris.
 Reid L., *The Pathology of Emphysema*, 1967, Lloyd Luke, London.
 Rodman T., Sterling F. H., *Pulmonary Emphysema and Related Lung Diseases*, 1969, Mosby, St. Louis.

ANTONIO BLASI

ENOFTALMO

F. *enophtalmie*. - I. *enophtalmus*. - T. *Enophtalmus*. - S. *enofthalmia*.

Definizione e generalità

Il termine enoftalmo indica la retrazione del bulbo oculare rispetto ai margini orbitali. Si distinguono dall'e-



Fig. 12. E. p. postfibrotico in un caso di fibrosi polmonare diffusa post-tubercolare.

ENOFTALMO

condizioni di pseudoenofalmo: microftalmo, ipermetropia elevata, etc.

Aspetti clinici

Distinguiamo l'e. spontaneo, d'interesse medico, da quello traumatico che interessa il chirurgo.

L'e. spontaneo può essere conseguenza di un eccessivo dimagrimento; in tal caso è bilaterale.

Quando è monolaterale esso entra facilmente nella triade sintomatologica della *sindrome di Bernard-Horner* insieme con la miosi pupillare e il restringimento della rima palpebrale. È giusto ricordare il nome del grande fisiologo francese Claude Bernard, autore di un volume fondamentale della medicina sperimentale. Sezionando le vie nervose del simpatico cervicale nell'animale, egli notò un restringimento della pupilla dal lato lesa e ancora vasodilatazione dei vasi della faccia, aumento della temperatura cutanea nel medesimo distretto, unitamente a diminuzione della sudorazione. Questi segni non sono sempre evidenti nei casi clinici descritti nell'uomo: comunque si tratta di una lesione delle vie nervose del simpatico cervicale. Vediamo il perché della miosi. La pupilla è un diaframma bilanciato da due azioni antagoniste (v. PUPILLA E PUPILLARI RIFLESSI). Quando l'azione dilatatrice vien meno, come nel nostro caso, si ha un'azione prevalente del muscolo antagonista e quindi la pupilla si restringe. Non è facile stabilire la sede della lesione della via nervosa preposta alla dilatazione della pupilla. Infatti non si potrebbe immaginare una via nervosa più tortuosa di questa, che dal cervello scende fino al midollo spinale (ultime vertebre cervicali, prima dorsale); da qui risale ai gangli cervicali, di nuovo ritorna nel cranio unitamente all'arteria carotide interna e raggiunge infine l'occhio attraverso rami destinati ad innervare il muscolo irido-dilatatore e il muscolo tarsale: quest'ultimo ha la funzione di allargare la rima palpebrale. Una lesione delle vie nervose in qualsiasi punto del lungo tragitto dà sempre la medesima sintomatologia. Pertanto la sindrome di Claude Bernard-Horner si riscontra nei casi più disparati: spesso in occasione di un trauma, non escluso quello operatorio od ostetrico. Dopo i traumatismi le cause più frequenti sono le neoformazioni della regione cervicale. Anche pleuriti o neoplasie polmonari apicali possono essere talora causa di e.

E., infine, si ha anche in certe malattie particolari e rare: come la lipodistrofia e l'emiatrofia facciale progressiva.

L'e. traumatico è il più frequente e si osserva in condizioni diverse. La lussazione del bulbo nella profondità dell'orbita può essere la complicazione immediata di una grave contusione dell'orbita anche senza fratture. Ma generalmente l'e. traumatico è un segno importante di frattura dell'orbita, talvolta preceduto da un esoftalmo causato dall'edema e dall'ematoma. L'e. postraumatico è caratteristico: l'occhio è nettamente infossato nell'orbita, abbassato rispetto all'occhio sano, con un particolare abbassamento della palpebra superiore dal canto esterno. Si tratta però di una falsa ptosi: la vera ptosi essendo condizionata da un'insufficienza del muscolo elevatore della palpebra. Qui invece è l'osso della parete inferiore dell'orbita che, essendosi abbassato in blocco, sposta pure in basso il legamento palpebrale. La palpebra superiore è quindi attirata in basso, obliquamente e verso l'esterno. La diplopia si aggiunge malauguratamente al danno estetico: è presente già all'inizio, oppure successivamente, dopo il riassorbimento dell'ematoma e dell'edema. È una diplopia non da paralisi di qualche nervo, ma di ordine meccanico, per l'incarceramento dei muscoli retto inferiore e piccolo obliquo tra i frammenti ossei della frattura del pavimento dell'orbita. Se infatti si cerca di sollevare me-

dante una pinza l'occhio verso l'alto, si avverte una netta resistenza e l'impossibilità di spostare il bulbo verso l'alto.

Alterazioni di ordine sensitivo completano il quadro e sono in rapporto al nervo sottorbitario. Si tratta talvolta di un'ipoestesia, talaltra di un'iperestesia dolorosa irradiantesi sino all'arcata dentaria superiore. Queste alterazioni sensitive, unitamente all'e., alla diplopia e alla falsa ptosi, completano il quadro della frattura del pavimento dell'orbita.

Nell'e. traumatico si eseguirà anzitutto una buona indagine radiografica con una metodologia particolare: la sola proiezione anteroposteriore è insufficiente. Bisogna quindi pensare all'opportunità o meno di un intervento chirurgico allo scopo di ottenere la riduzione della diplopia e della falsa ptosi, la liberazione del nervo orbitario dai frammenti ossei e la riduzione dell'e. L'intervento consiste nella liberazione dalle aderenze muscolari e nell'impianto di un innesto osseo.

Bibliografia

Rougier J., Bonamour G., *Ophthalmologie clinique*, 1969, Doin, Paris.

GIANFRANCO CARLEVARO

ENTAMOEBIA GENERE: v. AMEBA (I, 1402); AMEBIASI (I, 1406).

ENTERITE REGIONALE

Sin: ileite terminale, enterite segmentaria, enterite granulomatosa, malattia di Crohn, enterite cicatrizzante, enteromeso-linfoangiite regionale, etc. - F. *entérite régionale*. - I. *terminal ileitis*. - T. *Crohnsche Krankheit*; *Ileitis regionalis* - S. *ileitis terminal*.

SOMMARIO

Definizione (col. 2168). - **Epidemiologia** (col. 2168). - **Etiologia** (col. 2169). - **Patogenesi** (col. 2169). - **Anatomia patologica** (col. 2170). - **Quadro clinico** (col. 2173): *Sintomatologia*. - *Indagini di laboratorio*. - *Indagini radiologiche*. - *Endoscopia*. - *Biopsia*. - **Diagnosi e complicanze** (col. 2177). - **Decorso e prognosi** (col. 2178). - **Terapia** (col. 2178): *Terapia medica*. - *Terapia chirurgica*.

Definizione

Flogosi cronica segmentaria che predilige l'ansa terminale dell'ileo e il suo meso, interessante meno frequentemente altri tratti del canale alimentare, ad etiologia sconosciuta; a carattere granulomatoso e ulceronecrotico con larga componente fibrosclerotica e con tendenza fistolizzante e stenotomizzante clinicamente palesantesi, quando è colpito l'intestino tenue, con diarrea, crisi subocclusive od ostruttive, e malnutrizione da malassorbimento e proteino-dispersione; quando è colpito il crasso, con dissenteria; quando sono colpiti il tenue e il crasso, con i sintomi delle enterocoliti croniche.

Spetta a Crohn, Ginzburg e Oppenheimer (1932) il merito di aver considerato l'enterite regionale una entità nosologica a sé stante, sebbene in precedenza casi isolati ne fossero stati segnalati da diversi AA. (Holms, 1806; Coombe e Sanders, 1806; Maragliano, 1894; Braun, 1901; etc.).

Epidemiologia

Meno frequente di altre malattie infiammatorie del tubo digerente, ad etiologia nota e sconosciuta, ma non per questo rara, l'enterite regionale è stata segnalata quasi in ogni paese del mondo, specialmente in quelli a più elevato tenore di vita, in entrambi i sessi, in ogni età della vita, soprattutto tra i 20 e i 40 anni e in ogni ceto sociale. Pagano il maggior tributo ebrei e individui di razza bianca in genere. La malattia può interessare più di un membro dello stesso ceppo familiare.

Etiologia

A distanza di oltre quarant'anni dalla segnalazione di Crohn e coll., il problema etiologico è ancora aperto. Molti AA. hanno ipotizzato un'etiologia infettiva, ma ogni ricerca in questo senso è stata infruttuosa.

Sono stati chiamati in causa micobatteri attenuati (Fielding, 1970) e prodotti micobatterici (Mankiewicz, 1964). Mitchell e Rees (1970), essendo riusciti a provocare lesioni granulomatosi in topolini, inoculati con omogenati d'intestino umano colpito da e. r. hanno parlato di «malattia trasmissibile». Le ricerche di Mitchell e Rees sono state confermate da Taub e Siltzbach (1972), da Cave e coll. (1973) e da altri, ma sono state negate da Heatley e coll. (1975) e da altri. Singer (1971), McConnel (1972) e altri sostengono l'esistenza di una predisposizione su una base genetica. Ricerche immunologiche hanno messo in evidenza una depressione dell'immunità mediata da cellule (Williams, 1963; Sanders, 1964; Binder, 1966; etc.) che, però, secondo Fielding (1972) e altri, non sarebbe un fatto primitivo, ma secondario ad assorbimento di un eccesso di determinati antigeni (Dixon e Maurer, 1955) o alla formazione di *symbodies* (Apffel e Peters, 1969; Fink, 1970). Alcuni AA., tra cui Krause (1970), hanno incriminato fattori alimentari, facendo rilevare che l'e. r. presenta un'incidenza maggiore nei paesi dove si fa più largo uso di cibi preparati dall'industria alimentare, rispetto ad altre aree geografiche dove si usano alimenti freschi e naturali. Personalmente, d'accordo con Amman (1964) e altri AA. più recenti, riteniamo che l'e. r. non abbia un'etiologia specifica, ma che fattori di natura diversa provochino la malattia operando su di un terreno predisposto (Krause, 1961; etc.). Fattori allergici, traumatici ed emodinamici non sembra invece che abbiano soverchia importanza.

Patogenesi

L'oscurità che avvolge il problema etiologico ha le sue ovvie ripercussioni sulla patogenesi. Lo stadio iniziale della malattia non si coglie praticamente mai e perciò è molto difficile definire la lesione iniziale. Secondo Brooke (1953) la lesione iniziale sarebbe rappresentata dall'ulcera aftoide a carico della mucosa. Secondo Warren e Sommers (1954), invece, la prima espressione anatomicopatologica della malattia, e la più costante, sarebbe sottomucosa e sarebbe rappresentata dal linfedema linfostruttivo. Secondo Rappaport e coll. (1951) e Meadows

e coll. (1963) la lesione iniziale consisterebbe in una linfoida una perilinfoangioite granulomatosa. Per Morson (1968) la lesione iniziale sarebbe infine localizzata a livello dei noduli linfatici e delle placche del Peyer. Qualunque sia l'etiopatogenesi e qualunque sia la lesione iniziale, un reperto abbastanza costante è costituito da una condizione di spiccato e precoce linfedema della sottomucosa, della sottosierosa e del meso dell'ansa intestinale colpita; tale linfedema ricorda quello dell'elefantiasi da filaria e quello dell'*elephantiasis nostras*. Tale somiglianza morfologica porterebbe ad ipotizzare una somiglianza patogenetica. Nella elefantiasi il fatto iniziale è rappresentato da un linfedema linfostruttivo, con distensione della cute e lesioni cutanee di tipo ulceronecrotico e distrofico-displastico, cui fanno seguito tralumi fistolosi dai quali fuoriescono linfa e materiale vario. *Poussées* linfoangioitiche cronicamente recidivanti complicano il processo, completato poi da granulomi e sclerosi. Mentre l'avvio dell'elefantiasi da filaria è dato da invasione dei linfatici da parte dei vermi e delle loro larve, l'*elephantiasis nostras* non ha ancora una spiegazione valida, ma la rarità della malattia, la non contagiosità e la non riproducibilità fanno ritenere che esista un terreno predisposto a reagire con manifestazioni linfoangiopatiche a stimoli vari e che la linfa variamente modificata, ristagnante nelle vie linfatiche o stravasata da queste, sia la responsabile della malattia e delle complicazioni e sovrapposizioni morbose.

In questi ultimi tempi l'attenzione di molti studiosi si è polarizzata sui possibili rapporti tra immunità ed e. r.; ma, come dice Thayer (1970), se non si può negare che meccanismi immunitari siano implicati nella patogenesi e nel divenire di alcuni aspetti della malattia, questi non possono considerarsi momenti primari (Fielding, 1972) e l'e. r. non può includersi tra le malattie immunologiche (Alp e Wright, 1971).

Anatomia patologica

Come abbiamo detto, le sedi preferenziali dell'e. r. sono l'*ansa terminale dell'ileo ed il suo meso* (50-60% dei casi). Con minor frequenza è colpito primitivamente ed esclusivamente l'intestino crasso (15-20% dei casi) e più raramente ancora altri segmenti del canale alimentare. Qualunque sia la sede delle lesioni iniziali, queste possono restare apparentemente e per lungo tempo localizzate, oppure possono diffondersi a «salto di canguro» in settori vicini o lontani rispetto a quello inizialmente colpito.

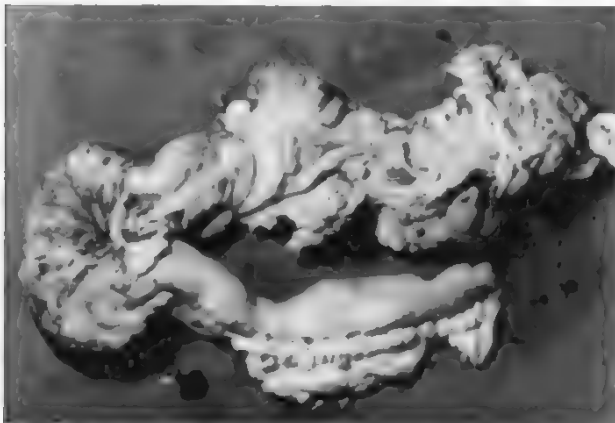


Fig. 1. A sinistra: tratto di intestino comprendente il cieco e l'ultima porzione dell'ileo, sede di enterite segmentaria. A destra: stesso caso della figura a sinistra; l'intestino è stato aperto per dimostrare la riduzione del lume e l'ispessimento della parete. (Osservazione Stefanini).

La malattia, nelle sue fasi iniziali, non è mai mortale né di interesse chirurgico; da ciò la scarsità di osservazioni delle lesioni precoci. I motivi che conducono questi malati al tavolo operatorio sono per lo più rappresentati, la prima volta, da addome acuto e, le volte successive, da episodi di subocclusione intestinale.

In caso di *addome acuto* il segmento colpito si presenta aumentato di volume e di consistenza, congesto, ipoelastico, friabile; a carico del meso corrispondente si osservano fenomeni di congestione con focolai emorragici, edema e talora ascessi. I linfonodi mesenterici distrettuali sono aumentati di volume, congesti, di aspetto carnoso e di consistenza molle. I vasi arteriosi mesenterici sono indenni. Al taglio il pezzo operatorio presenta uno spessore notevolmente aumentato, edema delle pliche mucose che appaiono ricoperte da essudato mucopurulento o fibrinoso, con ulcerazioni di estensione variabile a limiti netti, margini irregolari, fondo grigiastro o rosso-scuro, e con formazioni di aspetto pseudopoliposo. A volte sono presenti microascessi della sottomucosa (Valdoni, Pettinari, Scavo e Picaro, Figarella e coll., Lo Re e Picardi).

In caso di *manifestazioni subostruttive* cronicamente recidivanti, il quadro chirurgico sarà costituito da liquido libero nel cavo peritoneale; l'ansa intestinale colpita apparirà di colorito grigiastro, con strie biancastre di essudato fibrinoso organizzato, ispessita, rigida (paragonata da Crook ad un'anguilla nel *rigor mortis*), di consistenza variabile a seconda del prevalere dell'edema o della sclerosi (fig. 1). Qua e là si evidenziano tralci fistolosi ciechi o comunicanti; accanto a zone lese si osservano zone macroscopicamente indenni (*skip lesions* degli AA. anglosassoni). Il mesentere è disseminato di focolai flogistici, di tessuto cicatriziale e di sclerolipomatosi con linfonodi iperplastici, sclerotici, spesso calcificati.

L'ansa interessata mostra restringimento del lume con ispessimento della parete per edema e neoformazione di tessuto sclerotico, presenza di tragitti fistolosi intraparietali («a tana di

talpa», secondo Bremen Flamaud); la mucosa si presenta edematosa con pliche ipertrofiche, soffusioni emorragiche, ulcerazioni e tessuto sano interposto tra le ulcerazioni.

L'aspetto istologico delle *lesioni acute* dell'intestino tenue può essere così sintetizzato:

- a) ulcerazioni e infiltrazione parvicellulare della mucosa con presenza a volte di cellule giganti e parziale distruzione della *muscularis mucosae* (fig. 2);
- b) edema spiccato della sottomucosa con abbondante infiltrazione di linfociti, plasmacellule e presenza di formazioni granulomatoze;
- c) ipertrofia dei noduli linfatici e delle placche di Peyer;
- d) edema, infiltrazione flogistica e linfangectasia della sottosierosa e della sierosa;
- e) congestione, edema e soffusioni emorragiche del mesentere, iperplasia dei linfonodi e presenza in questi di cellule giganti (Owens, Dalziel, Pettinari, etc.).

L'aspetto istologico delle *lesioni croniche* può così sintetizzarsi:

- a) lesioni flogistiche aspecifiche associate a ulcerazioni e a flogosi granulomatoze della mucosa, iperplasia a focolaio della *muscularis mucosae* con zone di sclerosi;
- b) linfedema linfostruttivo, focolai granulomatosi similtubercolari talora con cellule giganti tipo Langhans, infiltrazione diffusa di linfociti, plasmacellule, neutrofili, eosinofili; zone di sclerosi con retrazione cicatriziale e iperplasia dei noduli linfatici della sottomucosa (figg. 3 e 4);
- c) lesioni di scarso rilievo della tunica muscolare con ispessimento, edema, congestione, infiltrazione flogistica, sclerolipomatosi, granulomi perilinfatici della sottosierosa;
- d) infiltrazione, edema, e sclerolipomatosi del mesentere;
- e) iperplasia linforeticolare dei linfonodi con rigonfiamento e proliferazione dell'endotelio dei vasi linfatici intraparietali e mesenterici;
- f) alterazioni di tipo neurinomatoso delle fibre nervose dei

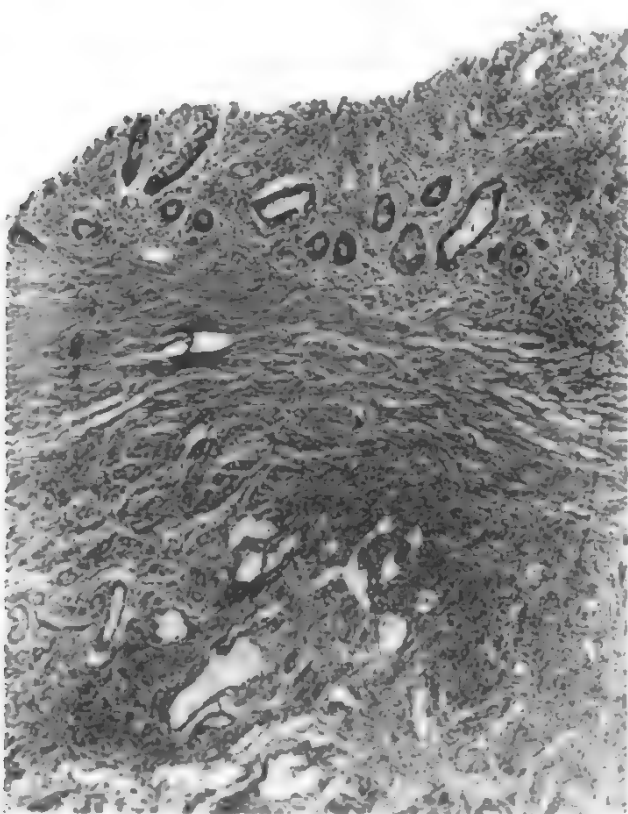


Fig. 2. Quadro istologico di e. r.: si noti la parete in parte distrutta. L'ulcerazione raggiunge la *muscularis mucosae*. (Osservazione Stefanini).

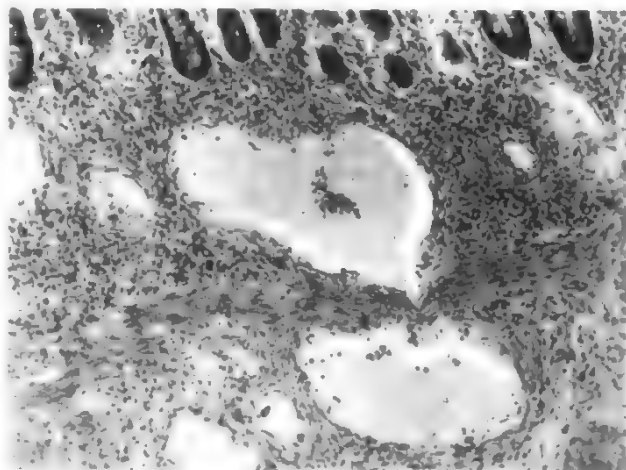


Fig. 3. Quadro istologico di e. r.: la parete intestinale, oltre ad essere infiltrata da elementi infiammatori, presenta una notevole dilatazione degli spazi linfatici della sottomucosa.

plexi intramurali (Pettinari, Scavo e Picaro, Lo Re e Picardi, Morson, etc.).

Le lesioni anatomopatologiche dell'e. r. localizzate all'intestino crasso, anch'esse a carattere segmentario, non si diversificano sostanzialmente da quelle interessanti l'intestino tenue.

Il segmento colico colpito presenta parete notevolmente ispessita (soprattutto per linfedema, infiltrazione e sclerosi della sottomucosa), lume ristretto; la mucosa è congesta, edematosa, fragile, disseminata di ulcerazioni lineari e presenta, accanto a zone infiammate, zone apparentemente risparmiate; la sottomucosa e la sottosierosa appaiono alterate in toto, indurite ed ispessite, attraversate qua e là da tragitti fistolosi; la tunica muscolare è relativamente risparmiata.

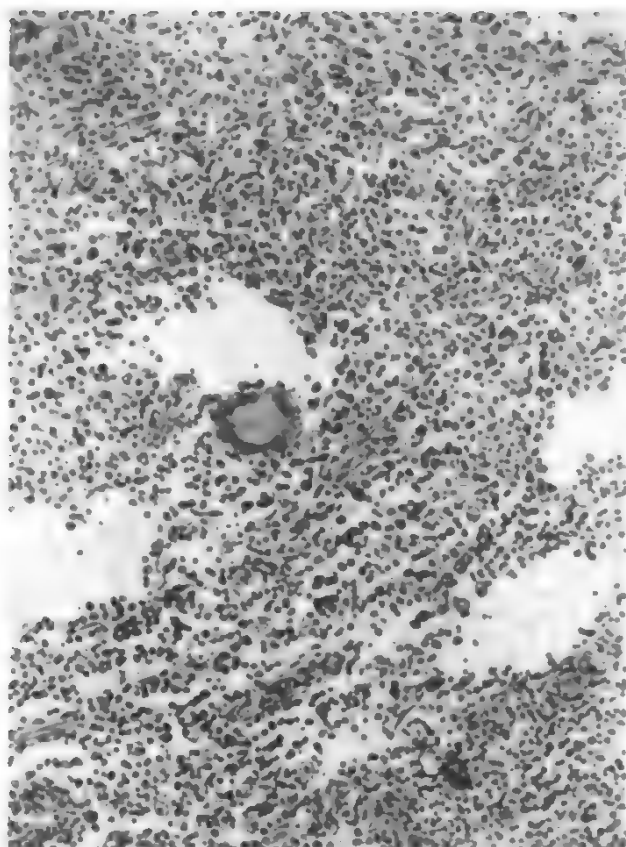


Fig. 4. Cellula gigante tipo Langhans circondata da elementi linfocitici nella sottomucosa.

Istologicamente si osserva: congestione, linfedema, infiltrazione linfoplasmocitaria; granulomi e fissurazioni sono gli elementi caratteristici della colite segmentaria (Cassano e coll., Servino e Magliozzi, etc.).

Le lesioni anatomopatologiche a carico degli altri segmenti dell'apparato digerente (v. sotto) ripetono gli aspetti anatomo-istopatologici di quelle intestinali (Barany, Morson, Brooke, etc.).

Quadro clinico

Sintomatologia

Le manifestazioni cliniche sono diverse a seconda della sede delle lesioni anatomiche, dei caratteri e della durata di queste.

Nell'c. r. interessante l'ileo terminale o la valvola ileocecale e il cieco, il quadro clinico iniziale può insorgere acutamente oppure assumere andamento cronico.

La forma con esordio acuto si palesa con febbre, dolori addominali diffusi, maggiormente evidenti all'ipogastrio e alla fossa iliaca destra, spesso vomito, alvo tendenzialmente diarroico, con feci poltacee o liquide, ma con sole 1 o 2 scariche nelle 24 h; più raramente alvo chiuso, meteorismo doloroso con le caratteristiche della sindrome di Koenig (v. OCCLUSIONI INTESTINALI). La sindrome acuta può essere preceduta da turbe dispeptico-dolorose di diversa entità e durata. L'esame obiettivo permette di rilevare: condizioni generali discrete, polso frequente, addome globoso, respiro addominale conservato, addome difeso che rende difficile la palpazione della tumefazione, che è dolente e per lo più localizzata alla fossa iliaca destra e all'ipogastrio.

La forma ad insorgenza ed evoluzione cronica si presenta con diarrea persistente, accompagnata talvolta da dolori addominali, febbre o febbricola in genere ad incidenza postprandiale, astenia. Nella fossa iliaca destra, all'ipogastrio si palpa una massa evidenziabile anche con l'esplorazione rettale. Frequente l'intolleranza a vari alimenti.

La forma ad esordio acuto va, in genere, al tavolo operatorio, con diagnosi erronea di appendicite acuta o di occlusione intestinale. La forma ad esordio lento viene all'osservazione del medico dopo molto tempo dal suo inizio, e sono i dolori addominali, sempre più intensi, o un dimagrimento inspiegabile o una febbricola o una fistola anale o disturbi vescicali o una dismenorrea che spingono i malati a consultare un sanitario. In genere la presenza di un'obiettività a carico dei quadranti inferiori dell'addome indirizza verso la diagnosi.

La forma interessante primitivamente il colon si manifesta con i segni di una diarrea dissenterica o catarrale, accompagnata o meno da febbre, con o senza compromissione dello stato generale di nutrizione, con o senza turbe della sfera emozionale, con o senza intolleranze alimentari. I rilievi obiettivi sono scarsi e aspecifici.

Le forme interessanti altri segmenti del canale alimentare si palesano con episodi ricorrenti, rispettivamente, di stomatite ulcerosa, di esofagite disfugica stenotomica, di antro-pilorite ulcerosa o stenotomica o di duodenite stenotomica. Nelle localizzazioni gastroduodenali si possono avere episodi emorragici che si manifestano clinicamente con melena.

Nel corso della malattia, una manifestazione molto comune è rappresentata da fistole perianali o perirettali, enterovesicali, enteroenteriche, enterovaginali, enteroparietali addominali. Le perforazioni con addome acuto non sono molto frequenti.

Quando la malattia dura da tempo o quando l'alimentazione è difficile o quando esistono lesioni estese, specialmente dell'intestino tenue, compare di regola una perdita progressiva di peso. Non raramente nel quadro clinico dell'c. r. figurano: poliartrite e spondilite anchilosante, manifestazioni psiconevrotiche, ritardo o arresto di sviluppo (in pazienti in fase prepuberale o puberale), linfoangioiti periferiche e tromboflebiti. Anemia, edemi discrasici, glossite e manifestazioni carenziali varie sono frequenti nelle forme inveterate o estese o in seguito ad interventi chirurgici.

Indagini di laboratorio

L'esame emocromocitometrico mette in evidenza per lo più anemia e leucocitosi con neutrofilia. L'anemia può essere di tipo ipercromico macrocitico folicopenico o di tipo ipocromico sideropenico.

La VES è aumentata nelle fasi di attività, pressoché normale nelle fasi di remissione. In un'altissima percentuale di casi si rileva:ipoproteinemia, ipoalbuminemia, con inversione del rapporto albumina/globuline, ipoprotrombinemia. Gli elettroliti del sangue mostrano comportamento variabile in relazione alle perdite intestinali. Il comportamento delle immunoglobuline sieriche è variabile: per lo più si osserva un modesto aumento delle IgA e, meno frequentemente, delle IgG e delle IgM (Oykes). L'esame coprologico permette di cogliere informazioni importanti sulle condizioni degli organi menomati, consentendo di sospettare la compromissione del tenue, qualora le feci mostrino le caratteristiche delle deiezioni spruiformi, e del colon, se le feci mostrano le espressioni delle coliti e delle enterocoliti dissenteriche e non, etc. (v. FECI).



Fig. 5. Ileite in fase acuta: «aspetto a selciato».

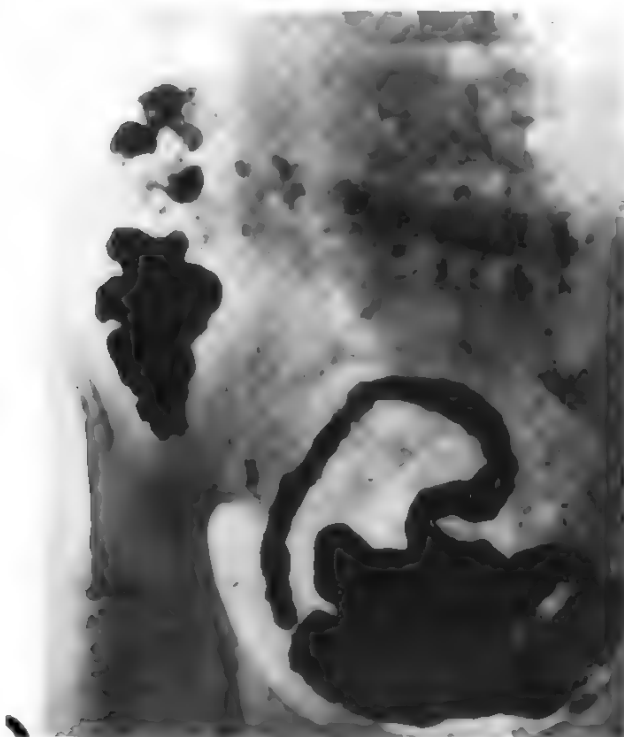


Fig. 6. Ileite in fase avanzata: «segno della fettuccia».

Indagini radiologiche

L'esame radiologico del tubo digerente nell'e. r. interessante l'intestino tenue, mostra aspetti diversi a seconda che la malattia sia in fase prestenotica o in fase stenotica.

In fase prestenotica, gli aspetti più salienti sono costituiti dall'appiattimento, dall'ispessimento con deformazione delle valvole conniventi; da irregolarità del lume intestinale, che presenta strie disposte longitudinalmente con fissurazioni a decorso trasversale e ulcerazioni che riproducono un quadro caratteristico «a selciato» (fig. 5); da aspetto pseudopoliposo, quando esistono ulcerazioni vaste con isole interposte di mucosa conservata. In fase avanzata l'intestino offre un'immagine a tubo rigido, con lume ristretto, con presenza di formazioni fisse poste tra le anse colpite (sclerolipomatosi); caratteristica è la disomogeneità delle lesioni e una condizione di irritabilità dei tratti di tenue adiacenti a quelli colpiti; frequente l'osservazione di fistole e pseudodiverticoli.

In fase stenotica le anse interessate presentano un notevole restringimento, che può essere limitato o molto esteso, mentre le anse a monte appaiono dilatate. Nell'ileite terminale i segni radiologici più comuni sono: discinesie, irritabilità, spasmi, aspetto spiculare dei contorni («segno della fettuccia» di Kantor [fig. 6], dovuto più ad ipertonica che a fibrosi o stenosi cicatriziale), ulcere, fistole, ispessimento del mesentere, irregolarità dei contorni del cieco e del colon ascendente (per compressione da parte dell'ileo terminale e del mesentere ispessiti, e da tragitti fistolosi intramurali). Nell'ileodigiunite sono sempre interessati segmenti estesi, le lesioni sono discontinue, le ulcere sono poco evidenti e le fistole rare. Nella digiunite i dati più salienti sono le stenosi segmentarie con dilatazione dei tratti soprastenotici e aspetto «a corda di salsiccia» (Marshak, Colosimo, Paroni, etc.).

Anche nella duodenite dominano i segni della stenosi. Le localizzazioni gastriche determinano l'aspetto radiologico delle antropilori pseudoipertrofiche con restringimento del lume.

Nella localizzazione dell'e. r. all'intestino crasso (fig. 7), le manifestazioni radiologiche più caratteristiche sono costituite dall'alternanza di zone indenni e zone compromesse con difetti di riempimento, ulcerazioni a decorso longitudinale e trasversale, con aspetto a selciato; sono altresì presenti pseudodiverticoli, restringimenti del lume, formazioni pseudopolipoidi, tramiti fistolosi (Wolf e Marshak).

Endoscopia

Anche quando l'intestino crasso non mostra segni clinici né radiologici di interessamento, si può, mediante la rettoscopia, mettere in evidenza l'esistenza di «ulcere aftoidi» o «ulcere a bottone di camicia», sparse qua e là, con estese zone di mucosa circostante apparentemente sana. Quando invece l'intestino crasso è clinicamente e radiologicamente interessato, la rettoscopia e la coloscopia permettono di rilevare un quadro endoscopico difficilmente differenziabile da quello della proctocolite idiopatica (rettocolite ulcerosa criptogenetica) (Servino e coll.).

Biopsia

La biopsia perorale del tenue fornisce reperti variabilissimi. Nei casi con steatorrea si avrà a livello duodenodigunale e dell'ileo prossimale un quadro spruiforme segmentario con ulcerazioni aftoidi sparse e infiltrato parvicellulare sottomucoso. A carico dei segmenti ileali distali ove sono evidenti i reperti radiologici caratteristici, si

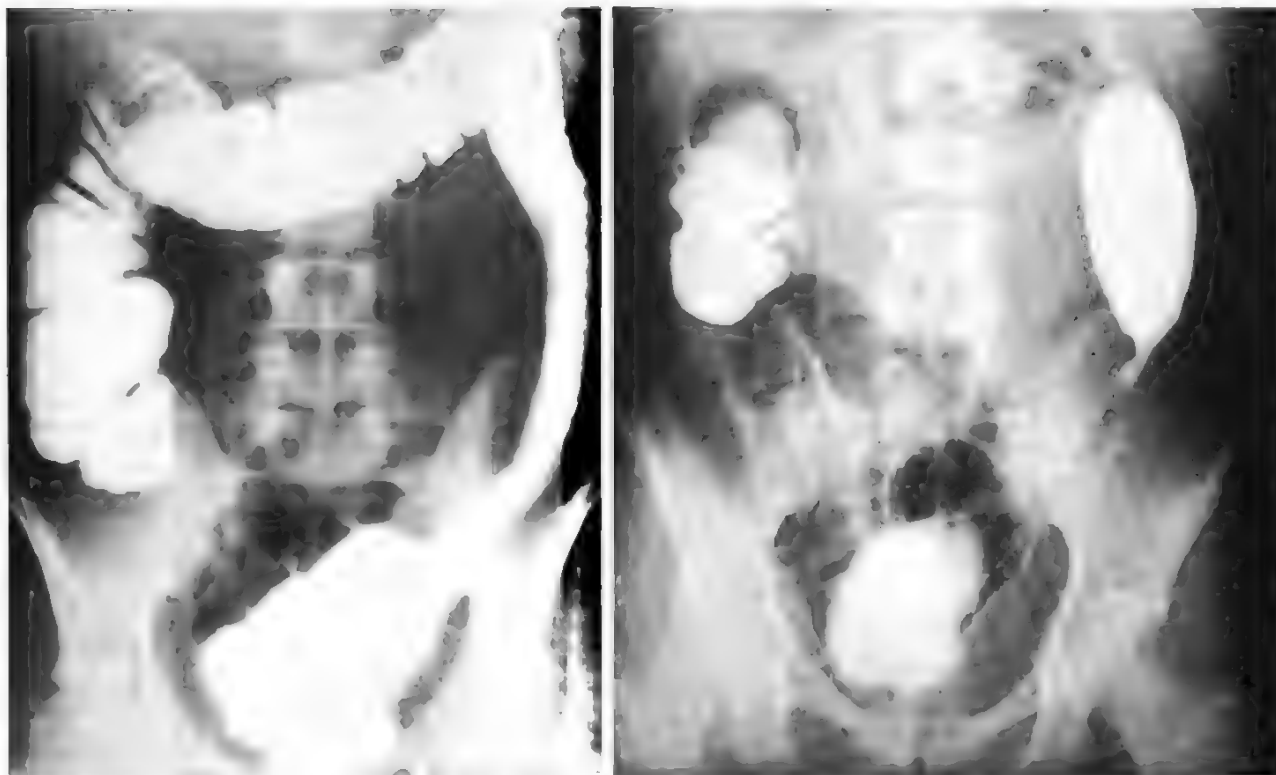


Fig. 7. Colite granulomatosa. A sinistra: aspetto tubulare segmentario del colon discendente, in fase iniziale della malattia. A destra: clisma a doppio contrasto; stenosi multiple del crasso (angolo destro, angolo sinistro, giunzione sigmoidocolica), nello stesso paziente, a distanza di ca. 2 anni.

osservano invece aspetti di flogosi granulomatosa con ulcerazioni della mucosa, edema e infiltrazione parvicellulare sottomucosa.

La biopsia endoscopica del retto apparentemente indenne può mostrare un quadro di flogosi granulomatosa della sottomucosa.

La biopsia del retto e del sigma chiaramente compromessi evidenzia flogosi aspecifica spesso granulomatosa con infiltrato parvicellulare della mucosa e della sottomucosa e spesso presenza di batteri nello spessore della sottomucosa.

Diagnosi e complicanze

Dice H. L. Bockus (1964): «La diagnosi può scaturire a sorpresa». Può accadere, cioè, che un esame radiologico del tubo digerente, attuato per motivi vari, segnali l'esistenza della malattia, peraltro oligo- o asintomatica; così come può anche accadere che un paziente improvvisamente vada incontro ad un «addome acuto» e che al tavolo operatorio il chirurgo si trovi di fronte ad un'e. r. In genere, però, il sospetto diagnostico della forma interessante il tenue, sorge quando altrimenti non si può spiegare un quadro morboso in cui figurino la triade: 1) diarrea cronica, 2) sindrome di Koenig, 3) reperto palpatorio di massa addominale dolente.

L'eventuale coesistenza di fistole anoperianali convalida il sospetto. La diagnosi di certezza è comunque radiologica. Quanto alla forma interessante il colon, si sospetterà la malattia di Crohn in presenza di una dissenteria coproscopicamente documentata, con reperto batteriologico e parassitologico negativo, in soggetto senza stigmate psicopatologiche particolari, con reperto endoscopico (rettosigmoidoscopico e coloscopico) di colite con-

gestizio-emorragico-ulcerosa (ulcere lineari) a carattere regionale (*skip areas*, *skip lesions*), documentata anche con clisma opaco e con reperto istobiopsico di flogosi cronica aspecifica con infiltrazione parvicellulare interessando mucosa e sottomucosa ed eventuale presenza di granulomi non caseificanti. La diagnosi delle forme interessanti altri settori del canale alimentare si formula su base endoscopica, istobiopsica e radiologica.

La diagnosi differenziale va posta con diverse condizioni morbose, flogistiche e non, del tubo digerente e segnatamente con la tubercolosi intestinale, con la malattia di Whipple, con la chiladenectasia, con le varie malattie parassitarie dell'intestino, con alcune collagenopatie, con le diverse malattie che si accompagnano a malassorbimento, con le diverse dissenterie e segnatamente con la proctocolite idiopatica, con la colite ischemica di Marston, con la malattia di Nicholas-Favre del retto, etc.

Fistole interne ed esterne, malnutrizione nelle più svariate e individualmente più variabili forme, sindrome da tenue contaminato, megatenue o megacolon segmentari sono le complicazioni più frequenti. Piuttosto rare sono le pancreatiti, l'amiloidosi e le neoplasie.

Decorso e prognosi

Lasciata a sé, la malattia ha, per lo più, decorso cronico, continuo o con fasi di acuzie e fasi di remissione. La prognosi è sempre riservata *quoad valetudinem*, meno severa *quoad vitam*, a meno che non intervengano complicazioni e sovrapposizioni morbose.

Terapia

Il malato di e. r. deve essere tenuto sotto controllo medico-chirurgico per tutta la vita. A tutt'oggi non esiste una te-

ENTERITE REGIONALE

rapia specifica. I provvedimenti terapeutici medicochirurgici attualmente disponibili sono da considerare sintomatici e palliativi.

Terapia medica

La *terapia medica* si articola su: 1) riposo a letto, in fase di acuzie; 2) lavoro non pesante né stressante; 3) dieta di risparmio intestinale, iperprotidica ipercalorica, eliminando rigorosamente i cibi individualmente maltollerati o che aggravano la sintomatologia (il latte è tra questi); 4) farmacoterapia antinfiammatoria (salicilici, cortisonici); 5) farmacoterapia antinfettiva (antibiotici e chemioterapici intestinali) solo per piccoli periodi; 6) antidiarroici, da applicare caso per caso, a seconda della patogenesi (esudazione infiammatoria, malassorbimento di acqua ed elettroliti, malassorbimento dei sali biliari, malassorbimento dei grassi, carenza di disaccaridasi, etc.); a) fosfato di codeina, b) difenossilato, c) sospensioni di caolino e/o bismuto, d) colestiramina, e) trigliceridi a catena media, etc.; 7) restaurazione dell'equilibrio elettrolitico ed idrico con fleboclisi idroelettrolitiche; 8) terapia vitaminica; 9) terapia antianemica.

Alcuni AA. hanno usato con qualche successo terapie immunosoppressive (azatioprina) (Prooke e coll., etc.), mentre altri vantano benefici risultati con terapie stimolanti reazioni immunitarie mediate da cellule (*levamisole*, *B.C.G.*). È difficile al momento esprimere su questa terapia immunologica un giudizio definitivo.

Terapia chirurgica

La *terapia chirurgica* dell'e. r. interessante l'intestino tenue è indicata solo nelle forme croniche inveterate, con manifestazioni di occlusione intestinale o con fistolizzazioni interne o con impegno cospicuo dello stato generale di nutrizione, non rispondente alla terapia medica e consiste nella resezione dei tratti intestinali interessati o in un *by-pass* con esclusione. In fase di acuzie la cura chirurgica non è indicata e qualora si proceda ad una laparotomia per errore diagnostico, l'appendicectomia è controindicata soprattutto se il cieco è interessato, per la frequente fistolizzazione postoperatoria. Per quel che riguarda le forme interessanti l'intestino crasso, dà buoni risultati l'ileostomia con o senza colectomia parziale o totale. Nelle forme interessanti l'intestino tenue le recidive sono piuttosto frequenti dopo la rimozione chirurgica dei segmenti interessati sia in corrispondenza delle anastomosi che a distanza. Nelle forme interessanti il crasso le recidive postoperatorie sono molto rare.

Bibliografia

- Bockus H. L., *Gastroenterology*, 1964, Saunders, Philadelphia.
Brooke B. N., *La malattia di Crohn*, 1972, Pensiero Scientifico, Roma.
Cassano C. et al., *Colite ulcerosa e morbo di Crohn del colon*, in *Atti 73° Congr. Soc. Ital. Med. Interna*, 1972, Pozzi, Roma.
Chevreil R., *Nouv. Presse Med.*, 1972, 1, 45, 3064.
Crohn B. B., *Gastroenterology*, 1967, 52, 767.
Engel A., Larsson T., *Regional Enteritis*, 1971, Skandia Int. Symposio, Nordska Bokhandels, Stockholm.
Law D. H., *Gastroenterology*, 1969, 56, 1086.
Lo Re F., Picardi C., *Policlinico (Chir.) (estr.)*, 1974.
Maratka Z., Ottenjan R., *Inflammation in the Gut*, 1970, Karger, Basel.
Mendeloff A. I., *Diseases of the Small Intestine*, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 1974, McGraw-Hill, New York.
Pettinari V., *Enteriti segmentarie*, in *Atti 54° Congr. Soc. Ital. Chir.*, 1953, Roma.
Schachter N., Kirsner J. B., *Postgrad. Med.*, 1972, 175.
Servino V. et al., *Il morbo di Crohn del colon*, 1973, Res Med. Fatebenefratelli, Milano.

VINCENZO SERVINO E FRANCA GRIMALDI

ENTERITI ED ENTEROCOLITI

F. *entérites*. - I. *enterites*. - T. *Enteritiden*; *Dünndarm-entzündungen*. - S. *enterites*. - F. *entérocôlites*. - I. *enterocolites*. - T. *Enterokolitiden*. - S. *enterocolites*.

SOMMARIO GENERALE

PARTE GENERALE

col. 2180

ENTERITI ED ENTEROCOLITI NEL BAMBINO col. 2191

PARTE GENERALE

SOMMARIO

Definizione (col. 2180). - Etiologia generale (col. 2180). - Enteriti tossiche (col. 2180). - Enteriti ed enterocoliti infettive e tossinfettive acute (col. 2181). - Enteriti ed enterocoliti croniche (col. 2188). - Enteropatie acute da antibiotici (col. 2189). - Malattia da lassativi (col. 2190).

Definizione

Si definiscono *enteriti* i processi infiammatori acuti e cronici dell'intestino tenue. Il termine *enterocolite* si impiega quando il processo infiammatorio interessa anche il colon. Questi termini sono spesso usati impropriamente per vari motivi; innanzi tutto è spesso molto difficile, specialmente per quanto riguarda la patologia del tenue, poter con precisione distinguere forme flogistiche da forme non flogistiche, queste ultime meglio definite «enteropatie» (enteropatia da glutine, enteropatia arigenativa da antimetotici, etc.), che sono spesso alla base di sindromi da malassorbimento (v. MALASSORBIMENTO, SINDROME DA). Inoltre bisogna tener presenti le profonde differenze etiologiche, patogenetiche e cliniche che esistono tra enteriti ed enterocoliti dell'adulto e le forme dell'infanzia (v. sotto). Infine bisogna osservare che, anche se si è soliti parlare indifferentemente di enteriti e di enterocoliti, i moderni mezzi di indagine radiologica, endoscopica e istologica hanno permesso spesso di distinguere l'interessamento dei singoli segmenti intestinali. Tuttavia, la frequente contemporanea partecipazione del tenue e del colon allo stesso processo morboso sembra giustificare a tutt'oggi una trattazione comune.

Etiologia generale

Nella genesi di un'infiammazione intestinale si riconoscono: a) *fattori predisponenti*: errori dietetici qualitativi e quantitativi, malattie di altre porzioni dell'apparato digerente (gastriti, duodeniti, epatiti, colecisto- e colangiopatie, etc.), esposizione al freddo o ingestione di bevande ghiacciate, uso e abuso di farmaci ad azione irritante sulla mucosa enterica, carenze vitaminiche, condizioni morbose a carattere generale (denutrizione, strappazzo fisico e intellettuale, emozioni, alterazioni climatiche, etc.); b) *fattori determinanti*: sostanze tossiche esogene o endogene, germi e/o loro tossine. Si distinguono pertanto: 1) *enteriti tossiche*, 2) *enteriti infettive e/o tossinfettive*.

Enteriti tossiche

Si tratta di forme enteritiche, in genere acute, dovute esclusivamente o prevalentemente a cause tossiche. Si distinguono: a) *enteriti tossiche da cause esogene*; fra queste assumono particolare rilievo le forme da *intossicazione alimentare* (v. ALIMENTI, *patologia da alimenti*) nelle quali, peraltro, non è sempre agevole stabilire quanto

è dovuto a meccanismi tossici e quanto a inquinamento batterico degli alimenti (enteriti tossinfettive). Vi sono poi le forme dovute a *intossicazioni professionali* (metalli pesanti) che assumono per lo più andamento cronico, e le forme da *avvelenamento* intenzionale o accidentale. In queste ultime rientrano le *enteriti tossiche da farmaci* (purganti, antimitotici, etc., v. sotto); *b) enteriti tossiche da cause endogene* come le enteriti in corso di uremia, legate almeno parzialmente all'eliminazione di sostanze tossiche attraverso il canale digestivo, che viene ad assumere così funzione vicariante; *c) enteriti ulcerose ed emorragiche da ustioni*, che insorgono 1-2 giorni dopo l'ustione, probabilmente dovute all'azione di sostanze istaminosimili che si liberano in circolo dalle lesioni necrotiche della cute, determinando edema e necrosi emorragica dell'epitelio intestinale; *d) enteriti ed enterocoliti allergiche*, espressione sia di partecipazione del canale alimentare ad una manifestazione allergica generale, che di forme interessanti primitivamente l'apparato digerente *in toto* o nei suoi segmenti. È opinione concorde che possano fungere da allergeni agenti alimentari di per sé o modificati dalla flora batterica oppure batteri o loro cataboliti. Inoltre allergeni estranei possono eliminarsi elettivamente attraverso l'apparato intestinale provocandovi reazione.

Il quadro anatomico-istologico è variabile in rapporto all'etiologia e al meccanismo di azione della sostanza tossica. Si tratta in genere di lesioni necrotiche, ulcerose e pseudomembranose.

Il quadro clinico, il decorso e la prognosi sono variabili in rapporto al tipo e all'intensità dell'azione tossica, ma in genere ripetono gli aspetti che verranno descritti per le forme infettive. Il trattamento si fonda sulla rimozione o neutralizzazione del tossico e, in particolare, sul controllo dell'equilibrio idroelettrolitico e acido-base.

Enteriti ed enterocoliti infettive e tossinfettive acute

Riteniamo utile riunire in un'unica trattazione le enteriti infettive e tossinfettive (queste ultime quasi sempre di origine alimentare) poiché nella pratica medica quotidiana è ben difficile poter distinguere forme dovute all'azione diretta del germe da forme che sono invece conseguenza del danno provocato dalle tossine prodotte dal germe stesso. Si parla più propriamente di tossinfezione alimentare quando i germi ingeriti con l'alimento inquinato si moltiplicano nell'intestino producendovi la tossina, e d'intossicazione alimentare quando la malattia è prodotta dall'ingestione di alimento contaminato da tossina già preformata (v. ALIMENTI, *patologia da alimenti*). La grande maggioranza delle intossicazioni alimentari da cibi alterati sono dovute a duplice meccanismo tossico e infettivo. Esempio di ciò sono le enteriti tossinfettive da salmonelle, da stafilococco, da clostridi (*Clostridium welchii*), da botulismo (per quanto riguarda il peculiare quadro sintomatologico di quest'ultima malattia v. BOTULISMO).

In questa sede tratteremo le forme primitive e secondarie dell'adulto con esclusione delle forme infantili (v. sotto col. 2191), soffermando soprattutto l'attenzione sulle forme acute a etiologia multipla o mal definita e solo su alcune forme da agenti infettivi noti.

Le *enteriti infettive acute* possono distinguersi, dal punto di vista etiologico, in primitive, quando siano dovute ad agenti primari di flogosi intestinale, e secondarie, quando siano dovute a germi solo secondariamente in grado di provocare enterite. I principali agenti etiologici sono: 1) *batteri*: stafilococchi, streptococchi, *Escherichia coli*, clostridi, salmonelle, shigelle, *Proteus*, *Pseudomonas*

aeruginosa, *Vibrio cholerae*, *Mycobacterium tuberculosis*, etc.; 2) *virus*: poliovirus, coxsackie, ECHO, reovirus, adenovirus, mononucleosi infettiva, epatite infettiva, morbillo, varicella, etc.; 3) *miceti*: candida, actinomiceti, etc.; 4) *protozoi*: *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, etc.; 5) *elminti*: distomatosi (v.) intestinale, schistosomiasi (v.), anchilostomiasi (v.) etc.

Rimandando alle rispettive voci (COLERA; FEBBRE TIFOIDE; SALMONELLOSI; SHIGELLOSI; CANDIDOSI; etc.) per una più approfondita trattazione delle varie forme etiologiche di enterite, ci limiteremo qui a ricordare che, dal punto di vista *patogenetico*, i germi patogeni intestinali si possono dividere in 3 gruppi: 1) germi che non penetrano nella mucosa intestinale, né vi aderiscono; essi determinano inizialmente, con le loro tossine, alterazioni capillari con conseguente alterazione del normale drenaggio linfatico di acqua e di elettroliti, i quali vengono perduti in grande quantità nel lume intestinale; esempio tipico di questo gruppo è *Vibrio cholerae* (v. COLERA); 2) germi che non invadono l'epitelio intestinale, ma vi aderiscono determinando a volte una risposta infiammatoria con alterazione della struttura dei villi (ad es.: *Streptobacillus moniliformis*); 3) germi che invadono la mucosa, moltiplicandovisi e provocando una malattia sistemica a carattere setticemico; esempi tipici di questo gruppo sono le infezioni da shigelle e da salmonelle.

Il termine enterite acuta ha un significato insieme anatomicopatologico e clinico. Dal punto di vista *anatomicopatologico* generale si possono distinguere:

a) enterocolite catarrale: mucosa intensamente iperemica ed edematosa, con denso essudato contenente cellule epiteliali desquamate, con iperplasia dei follicoli linfatici, che possono anche ulcerarsi; la mucosa e la sottomucosa presentano un'infiltrazione polimorfonucleare o linfocitaria.

b) enterocolite pseudomembranosa: mucosa intensamente iperemica, con essudato pseudomembranoso grigiastro, continuo o discontinuo, costituito da fibrina, leucociti disfatti, epitelio desquamato, germi e muco. La mucosa sottostante è in necrosi.

Questa forma si osserva, oltre che nella dissenteria bacillare e nella enterite stafilococcica, anche nella coprostasi con conseguente decomposizione putrida delle feci, nelle enteriti da tossici esogeni (metalli pesanti, arsenico, etc.) ed endogeni (uremia);

c) enterocolite flemmonosa: rara; colpisce prevalentemente il duodeno e il digiuno e, a volte, il colon; la mucosa è edematosa, friabile, di colore rosso-grigio per infiltrazione polinucleare della sottomucosa; è sempre presente una peritonite dapprima localizzata, poi totale. Queste forme sono in genere la complicazione di un'ulcerazione della parete intestinale.

La *sintomatologia* delle enteriti acute è caratterizzata fondamentalmente da diarrea, vomito, dolori addominali e febbre. Tuttavia il quadro clinico presenta un'ampia variabilità nel tipo e nell'intensità della sintomatologia in rapporto alla natura dell'agente etiologico, all'intensità della sua azione, all'importanza dei fattori predisponenti, alla concomitanza di alterazioni di altri organi e apparati e alla prevalente localizzazione al tenue o al colon. In genere, dopo un errore alimentare o uno strappazzo fisico o un trauma emotivo, compaiono improvvisamente dolori addominali e diarrea, i quali possono rappresentare gli unici sintomi della malattia. Spesso l'inizio è contrassegnato da dolori e vomito; febbre e diarrea compaiono al 2°-3° giorno di malattia. Il dolore addominale è in genere crampiforme, non molto intenso, diffuso o vagante da un quadrante all'altro dell'addome,

accompagnato da borborigmi (iperperistaltismo). Se è prevalentemente interessato il tenue, il dolore è per lo più periombelicale; se è interessato il colon, la localizzazione è nelle regioni laterali dell'addome.

Qualche volta può comparire dolorabilità diffusa della parete addominale con lieve difesa muscolare, ma senza contrattura. La diarrea in genere è modesta (3-4 scariche al giorno), talora poco evidente; ma può essere anche intensissima. L'emissione delle feci segue in genere l'esacerbazione del dolore addominale ed è spesso scatenata da ingestione di cibo. Le feci sono per lo più poltacee all'inizio, ma, dopo un tempo più o meno lungo, divengono liquide; con il persistere della diarrea le feci assumono un colore grigiastro, sono ricche di muco, finemente commisto in finissimi fiocchi al materiale fecale se la lesione interessa prevalentemente il tenue, mentre, se è interessato il colon, il muco si presenta in grossi fiocchi o strie. Per il prevalere di processi putrefattivi le feci sono fetide; se prevalgono processi fermentativi sono verdastre, di odore acre, acide, emesse a spruzzo con intenso meteorismo. Nelle enteriti acute di maggiore gravità le feci possono contenere anche sangue (forme dissenteriformi) in variabile quantità. In questi casi l'esame batteriologico delle feci è di grande importanza per poter escludere la dissenteria bacillare. In queste forme è costante la partecipazione del colon. Non è rara l'associazione con una gastrite (gastro-enterite) e, d'altra parte, la malattia può interessare anche il retto provocando tenesmo. L'esame rettoscopico ha grande valore per poter escludere la colite ulcerosa (v.). Fra i sintomi generali, la febbre è presente in circa la metà dei casi; sono frequenti l'astenia, l'adinamia, l'irritabilità nervosa.

L'esame obiettivo non offre molti dati utili: lingua asciutta, patinosa, addome avvallato oppure intensamente meteorico, dolente modicamente e diffusamente alla palpazione (iperestesia delle pareti addominali); la partecipazione del colon si può tradurre in dolorabilità alle regioni laterali dell'addome o in palpabilità dell'organo (corda colica). Il decorso dell'enterite acuta è in genere breve, con tendenza alla guarigione; tuttavia è frequente osservare sequele: dolenzia o dolorabilità addominali modeste, con irregolarità dell'alvo e con turbe neurovegetative generali. Talora per la persistenza della diarrea e del vomito compaiono squilibri idroelettrolitici. La disidratazione può provocare uno stato di shock con emocoagulazione, iperazotemia, alterazioni dell'equilibrio acido-base. Se la perdita di liquido avviene prevalentemente con il vomito, può comparire alcalosi ipocloremica e ipokaliemica, mentre, se avviene prevalentemente con la diarrea, si può osservare acidosi a causa della maggior perdita di sodio e di potassio rispetto a quella del cloro. La perdita di potassio, d'altra parte, può causare astenia e alterazioni muscolari.

La perdita di liquidi associata all'elevazione della temperatura e alla malattia fondamentale può contribuire alla comparsa di cefalea, prostrazione, irritabilità nervosa, convulsioni. Una sindrome da malassorbimento può comparire solamente se l'enterite è particolarmente grave.

Tra gli esami di laboratorio ha soprattutto importanza l'esame delle feci in cui si rinvenivano residui alimentari indigeriti, muco e sangue. La coprocultura è utile per individuare l'agente etiologico, anche se spesso dimostra associazioni batteriche, e per indagini epidemiologiche. Altri dati di laboratorio di rilievo sono, oltre alle alterazioni già accennate dell'equilibrio idrico-elettrolitico, la leucocitosi, che può, a volte, raggiungere valori di 20.000 cellule per mm³, la proteinuria, l'indacaturia (per

aumento dei processi putrefattivi intestinali) e, più raramente, l'urobilinuria.

Il quadro radiologico è poco studiato e comunque non caratteristico. Uno dei primi segni radiologici è l'ingrossamento e la disposizione circolare delle pliche mucose, le quali, successivamente, appaiono ingrandite, rigide, a contorni sfumati; a volte esse sono poco riconoscibili a causa dell'infiltrazione flogistica della parete intestinale; questi segni sono particolarmente evidenti nel digiuno. Le secrezioni intestinali, mescolandosi con il bario, conferiscono all'intestino un caratteristico aspetto cotonoso e marmorizzato. Sono presenti inoltre disturbi della motilità, più spesso in senso di iperperistaltismo, a volte, però, con riduzione di essa e formazione di microlivelli in stazione eretta. Si hanno spesso immagini di ipersegmentazione e flocculazione simili a quelle della sprue e quadri radiologici da accelerato transito.

Per quanto riguarda il decorso e la prognosi va ricordato che nella grande maggioranza dei casi si tratta di una malattia della durata di pochi giorni, che guarisce senza postumi. A volte questi ultimi, sotto forma di astenia e di dispepsia, possono persistere per qualche settimana. In alcuni casi si possono verificare ricadute oppure recidive. Le enteriti più gravi (dissenteriformi, coleriformi), che d'altra parte colpiscono per lo più soggetti già defedati, possono presentare un decorso prolungato e assumere un carattere di gravità anche notevole a causa degli squilibri idroelettrolitici e delle conseguenti alterazioni cardiovascolari (shock) e renali che comportano.

Gli scopi fondamentali di una terapia razionale delle enteriti acute sono: 1) liberazione dell'intestino da sostanze tossiche e/o infiammatorie; ciò si può ottenere con purganti quali l'olio di ricino, il citrato sodico effervescente, l'associazione di ac. citrico con bicarbonato sodico e carbonato di magnesio; 2) eliminazione di ogni possibile apporto di germi o di tossine con gli alimenti: dieta idrica per 24 ore; se il vomito non permette l'assunzione di liquidi, questi possono essere somministrati per ipodermoclisi o flebotomi; l'alimentazione normale verrà ripresa con gradualità e cautela con alimenti poveri di scorie (latte diluito, poi intero, riso, pastine glutinate, biscotti, etc.); 3) sedazione del dolore addominale: borsa d'acqua calda, atropina, antispastici, oppiacei: se vi è tenesmo si possono eseguire clisteri di acqua amidata; 4) inibizione dello sviluppo di flora batterica patologica; a questo fine vengono adoperati i sulfamidici cosiddetti «intestinali» e alcuni antibiotici (streptomina per via orale, neomicina, colistina, etc.); 5) trattamento sintomatico della diarrea e dell'eventuale disidratazione: come antidiarroici possono essere adoperati gli oppiacei e l'atropina, oppure varie associazioni di caolino, bismuto (carbonato e sottonitrato) e carbone vegetale, oppure recenti sostanze di sintesi come il difenossilato; per combattere la disidratazione conseguente alla diarrea si ricorrerà alla somministrazione di soluzioni elettrolitiche in rapporto all'intensità e al tipo di alterazione del ricambio idroelettrolitico e dell'equilibrio acido-base (v. anche: ACIDO-BASE EQUILIBRIO; ACIDOSI E ALCALOSI).

Ci soffermeremo ora solo su alcune forme di enterite acuta ad etiologia ben definita, rimandando alle rispettive voci la trattazione delle enteriti della febbre tifoide, del colera, delle shigellosi (v. COLERA; FEBBRE TIFOIDE; SHIGELLOSIS). Per le forme cosiddette specifiche, v. INTESTINO TENUE E CRASSO.

1. *Enterite stafilococcica*. - Può assumere due aspetti clinici: 1) la tossinfezione alimentare da stafilococco; 2) l'enterite pseudomembranosa stafilococcica, particolarmente frequente dopo l'introduzione della terapia antibiotica.

Nella *tossinfezione alimentare da stafilococco*, dal punto di vista morfologico, all'inizio, nel lume intestinale è presente un essudato mucopurulento, l'epitelio superficiale è ben conservato, i villi sono distesi con fenomeni degenerativi al loro vertice; successivamente le cripte appaiono allungate, l'orletto a spazzola è perduto, l'infiltrazione flogistica è accentuata con cospicua iperemia. Le alterazioni più gravi si trovano nel digiuno e nell'ileo. Dopo un breve periodo d'incubazione (1-5 ore dopo l'ingestione dell'alimento contaminato) compaiono nausea, vomito (talora ematico), diarrea con feci liquide contenenti muco e sangue, dolori addominali. Profondo malessere, astenia, sudorazione, ipotensione, tachicardia, cefalea accompagnano questi sintomi. La febbre è rara, anzi è frequente l'ipotermia. In genere la sintomatologia si dilegua in 1-2 giorni, residuando astenia, ma sono stati descritti casi molto gravi, anche mortali. L'*enterite stafilococcica pseudomembranosa* (nota anche in era preantibiotica) è divenuta più frequente dopo l'introduzione in terapia degli antibiotici (soprattutto tetraciclina e cloramfenicolo) che, modificando la flora batterica intestinale, permettono la proliferazione degli stafilococchi. Alterazioni dello stato generale, età (neonati, lattanti, anziani), fattori vascolari, turbe del transito intestinale, stati postoperatori, sono tutti elementi che contribuiscono alla comparsa della malattia. Il quadro anatomoistologico è quello già descritto della enterite pseudomembranosa.

È colpito soprattutto il tenue, ma il processo può estendersi anche al colon, al retto e allo stomaco. L'intensità della sintomatologia è in rapporto con l'entità delle alterazioni della flora microbica e con le condizioni generali precedenti.

La malattia s'inizia bruscamente nella prima settimana di trattamento antibiotico con febbre spesso non elevata, nausea, vomito, diarrea con emissione di feci liquide, grigiastre o grigioverdastre, a volte con pseudomembrane e frammenti di mucosa enterica, dolori addominali crampiformi; compare disidratazione progressiva con ipotensione, iperazotemia, ipopotassiemia, ipocloremia, iponatriemia, aumento della velocità di eritrosedimentazione e del numero dei leucociti; la diuresi si contrae fino all'anuria; possono comparire segni di compromissione cerebrale (stato confusionale, delirio, etc.). Alcune forme presentano decorso fulminante di poche ore, altre sono più prolungate (3-5 giorni, raramente oltre i 20 giorni). La prognosi varia da episodi diarroici non gravi e di breve durata a quelli fulminanti e non è agevole potere, all'inizio della sindrome, prevederne l'evoluzione. La diagnosi si fonda sul quadro clinicoanamnestico e sul reperto di stafilococchi nelle feci. Dal punto di vista terapeutico è necessario conoscere queste forme per poter sospendere la somministrazione dell'antibiotico al primo comparire della diarrea, oppure ricorrere alla somministrazione di antibiotici di altro tipo. Si adotteranno inoltre tutte quelle misure atte a combattere la disidratazione e il collasso citate in precedenza.

2. Enterite acuta da salmonelle (esclusa la febbre tifoide [v.]). - Le salmonelle penetrano nell'organismo attraverso la via orale, alla quale pervengono con alimenti, bevande e altro materiale contaminato; oltrepassato lo stomaco, si annidano nella mucosa intestinale e pervengono ai linfonodi mesenterici, dai quali l'infezione si generalizza. L'infezione può arrestarsi alla fase intestinale oppure diffondersi con carattere setticemico in rapporto alle caratteristiche biologiche delle varie specie di salmonelle, all'entità della carica batterica e alla situazione immunitaria del soggetto colpito. Mentre nell'infezione da *S. typhi* e *paratyphi* la fase enterica passa pressoché inos-

servata, nelle infezioni da altre salmonelle (*S. typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. cholerae* suls., *S. wien*, etc.) il quadro clinico è rappresentato da un'enterite o da una gastroenterite acuta. Tuttavia, secondo la concezione della scuola di Montevideo, oggi condivisa dalla maggioranza degli AA., le salmonellosi vanno considerate come espressione clinica di un'unica infezione che può assumere varie forme: tifo-paratifoide, setticemica, gastroenteritica, enteritica. Le enteriti da salmonelle, fatta eccezione per quella tifoide, possono presentarsi sotto due aspetti clinici: a) forma tossinfettiva alimentare (v. ALIMENTI, *patologia da alimenti*); b) enterocolite. La *forma tossinfettiva alimentare* insorge improvvisamente, 12-24 ore dopo l'ingestione dell'alimento contaminato, con nausea, dolori addominali e diarrea; nelle forme più lievi manca la febbre, la diarrea è modesta e il decorso è di breve durata; nelle forme di media gravità la febbre è sempre presente, talora elevata con brivido e sudorazione, le feci emesse sono liquide, verdastre, con muco e, a volte, sangue; è presente vomito; non vi sono in genere ripercussioni cardiovascolari. Nelle forme più gravi il vomito è incoercibile, la diarrea intensissima con violenti dolori addominali crampiformi; lo stato generale è precocemente compromesso a causa della disidratazione e della compromissione del sistema nervoso; non raro l'*obitus* a causa dello shock. Le enterocoliti da salmonelle presentano decorso vario, acuto o subacuto, dominato dalla diarrea di variabile intensità, dal vomito, dai dolori addominali e dalla febbre. Sono state descritte varie forme cliniche in rapporto alla prevalente localizzazione al tenue e/o al colon, alla durata e alla gravità della sintomatologia. Nelle forme tossinfettive alimentari le alterazioni morfologiche consistono essenzialmente in flogosi della mucosa del tenue e del colon con edema e piccole emorragie nelle forme acute; nelle forme a decorso più prolungato si osservano iperplasia dei follicoli solitari e delle placche del Peyer, con necrosi ed emorragie in seno al tessuto linfatico iperplastico, quadro che ricorda quello dell'enterite tifica. Nelle *forme enterocolitiche* l'ileo terminale e il colon sono interessati da una flogosi che varia dal tipo catarrale a quello suppurativo e necrotico con formazione di ulcere a margini irregolari, profonde, talora perforanti.

3. Enterite da clostridi. - Nella maggioranza dei casi si tratta di tossinfezioni alimentari dovute a ingestione di carne cotta da varie ore e conservata a temperatura ambiente o in frigorifero e contaminata da *Clostridium welchii* di tipo A. Dopo un periodo di incubazione variabile da 8 a 12 ore, compaiono dolori addominali crampiformi prevalentemente periombelicali, nausea, diarrea, febbre, talora vomito. Il decorso è in genere di breve durata (1-2 giorni) e l'esito più frequente è la guarigione. *Clostridium welchii* tipo-F può provocare una grave forma di enterite acuta necrotica (ted. *Darmband*) caratterizzata da necrosi acuta emorragica dell'intestino con diarrea ematica. Le lesioni possono essere estese a tutto l'intestino, ma sono più intense nel digiuno e nella parte prossimale dell'ileo. La necrosi è a distribuzione segmentaria o a chiazze e interessa soprattutto l'apice dei villi. Sono presenti edema, infiltrazione polinucleare, iperemia della sottomucosa. Il quadro clinico può assumere tre aspetti: 1) forma tossica fulminante; 2) forma cosiddetta « chirurgica » simulante un addome acuto; 3) forma lieve a tipo di gastroenterite.

Per le manifestazioni da *Clostridium botulinum* si rinvia alla voce BOTULISMO (III, 103).

4. Enterite da Yersinia - *Yersinia enterocolitica* e *Y. pseudotuberculosis* (v. YERSINIA GENERE) sono spesso causa, come noto, di adenomesenteriti e di sepsi, e possono

talora provocare un quadro clinico di enterite acuta. Si tratta in realtà di un'ileite acuta che interessa prevalentemente l'ultima ansa ileale, la quale si presenta iperemica, ispessita, con cospicua partecipazione dei linfonodi mesenterici. Questo quadro si può confondere con quello dell'enterite regionale di Crohn, con l'enterite tubercolare ■ con l'amebiasi. Il germe può essere presente nei linfonodi mesenterici, nell'appendice, nell'essudato peritoneale, nel sangue e, a volte, nelle feci ■ nelle urine. Si tratta di solito di forme non gravi che regrediscono rapidamente senza bisogno di ricorrere agli antibiotici; fra questi, comunque, si è rivelata efficace la tetraciclina.

5. Enteriti virali. - Per molte forme (soprattutto epidemiche) di enterite acuta, nelle quali non si era potuta dimostrare un'etiologia batterica o protozoaria, è stata riconosciuta un'etiologia virale: per alcune altre la causa rimane ignota e la natura virale è ritenuta solamente probabile. I principali virus presenti nell'intestino dell'uomo sono: 1) enterovirus (poliovirus, coxsackie A ■ B, ECHOvirus); 2) reovirus (e più precisamente i cosiddetti *rotavirus* o *orbivirus*); 3) adenovirus (principalmente i tipi 3, 4 e 7). Alcuni di questi possono provocare una sintomatologia prevalentemente enterica (ECHOvirus, reovirus, adenovirus); altri determinano quadri clinici diversi, di cui la sintomatologia enterica è solamente un aspetto (poliovirus, coxsackie). Sono colpiti particolarmente i bambini (v. sotto).

Spesso si possono avere gastroenteriti associate a manifestazioni respiratorie o cutanee o neurologiche ■ insorgenti in forma epidemica. La diagnosi si fonda sull'anamnesi, sui dati epidemiologici e sugli esami virologici (isolamento del virus e dimostrazione dell'aumento del titolo degli anticorpi specifici); queste ricerche, nei casi sporadici, consentono solamente una diagnosi di probabilità.

Vi sono inoltre forme gastroenteritiche ed enteritiche acute non batteriche, né protozoarie, di natura solo probabilmente virale: 1) *gastroenterite afebrile infettiva abatterica*, caratterizzata da diarrea copiosa, dolori addominali crampiformi, meteorismo, disidratazione, a volte vomito, cefalea, assenza di febbre; 2) *gastroenterite febbrile infettiva abatterica*, caratterizzata da febbre, malessere, vomito, nausea, astenia, assenza di vera e propria diarrea; 3) «*malattia invernale*», caratterizzata da nausea, vomito, senza o con modesta diarrea, insorgente in piccole epidemie invernali, forse determinate dai *rotavirus*.

Dobbiamo infine ricordare l'enterite acuta presente in alcuni casi di epatite infettiva (v. EPATITE DA VIRUS). Recenti studi istologici hanno dimostrato la presenza, in corso di epatite virale, di alterazioni morfologiche dei villi intestinali (appiattimento, distorsione, a volte scomparsa), aumento delle cellule caliciformi con produzione di grande quantità di muco, infiltrazione flogistica della lamina propria e della sottomucosa; a queste alterazioni, dimostrate con la microscopia ottica, fanno riscontro quelle elettromicroscopiche.

6. Enterite follicolare. - Si tratta di una forma anatomo-clinica e radiologica di enterite acuta che è caratterizzata da particolare iperplasia dei follicoli linfatici dell'ileo, soprattutto terminale. Non sembra esista un'etiologia specifica di questa malattia. Si tratterebbe piuttosto della partecipazione del tessuto linfoide intestinale a malattie generali sistemiche linfotrope (morbillo, altre malattie esantematiche infantili, angine, polmoniti, etc.). Possono esistere inoltre follicoliti linfatiche intestinali secondarie a una linfopatia mesenteriale da causa ignota, oppure allergica a varie tossine microbiche (anche tubercolari). Le lesioni anatomoistologiche, poco note a causa della benignità della

malattia, sono caratterizzate dalla cospicua iperplasia linfatica, a volte con fenomeni di necrosi. In ragione della localizzazione prevalente all'ileo terminale, il quadro clinico si può confondere con quello dell'appendicite acuta (v. APPENDICE CECALE) e dell'ileite terminale acuta (v. ENTERITE REGIONALE): dolore al quadrante inferiore destro dell'addome continuo o a *poussées* postprandiali; diarrea o, a volte, stipsi di natura probabilmente riflessa. Scarsi sono i reperti obiettivi: dolorabilità alla fossa iliaca destra, senza contrattura delle pareti addominali; eccezionalmente si possono palpare i linfonodi mesenterici tumefatti. La sintomatologia generale non è caratteristica e ripete quella della malattia fondamentale.

L'esame radiologico dimostra numerose lacune del diametro di 3-5 mm nell'ansa terminale dell'ileo (iperplasia dei follicoli linfatici) con conseguente aspetto polipoide, a favo, a selciato; l'ansa è allargata, ipotonica, con ridotta peristalsi e dolente alla palpazione. In genere i disturbi descritti scompaiono in pochi giorni, seguendo l'evoluzione della malattia principale. Vi sono però forme a decorso protratto o cronico che fanno sorgere delicati problemi diagnostici differenziali con la tubercolosi intestinale (v. INTESTINO TENUE E CRASSO) ■ l'enterite regionale (v.) di Crohn. La prognosi è generalmente buona e la terapia, ove si eccettui qualche cautela dietetica, è quella della malattia fondamentale.

Enteriti ed enterocoliti croniche

Possono essere distinte in *specifiche*, da germi noti (ad es.: tubercolare) e *aspecifiche*; a loro volta queste ultime possono dividersi in forme croniche *ab initio* e forme acute cronicizzate. Esiste poi un gruppo di enteriti croniche a etiologia ancora ignota, ma nosograficamente ben definite, comprendente: 1) l'enterite regionale o ileite terminale di Crohn, 2) il morbo di Whipple, 3) l'enterite della sarcoidosi, 4) l'enterite da granuloma eosinofilo, 5) le enteriti delle collagenopatie.

L'etiologia delle enteriti ed enterocoliti croniche aspecifiche è in genere quella delle forme acute, di cui spesso rappresentano una sequela. Possono tuttavia osservarsi enterocoliti croniche *ab initio*. Condizioni predisponenti sono errate abitudini alimentari, dispepsie, distonia neurovegetativa, nevrosi, alcune endocrinopatie, abuso di farmaci (lassativi, antibiotici) ■ di spezie, stipsi abituale, tossinfezioni alimentari, intossicazioni endogene, carenze vitaminiche, abuso di alcol, allergopatie, etc.

Il quadro clinico è dominato dalla prevalente impronta colitica. La malattia può non dare segni di sé per lungo tempo.

Le riacutizzazioni si verificano in genere in coincidenza di errori alimentari, strapazzi fisici o mentali, raffreddamento, etc. Compaiono dolori addominali diffusi o prevalentemente localizzati al mesogastrio o ai quadranti di destra, crampiformi o peristaltici, non molto intensi, seguiti da emissioni di feci poltacee o liquide. Talora i dolori assumono i caratteri di colica. La diarrea può mancare o essere modesta. Le feci non sono quasi mai liquide, contengono grande quantità di muco a strie o a membrane (partecipazione colitica), abbondanti residui alimentari, quasi sempre sangue, soprattutto se maggiore è la compromissione del colon. I periodi di diarrea possono alternarsi a periodi di stipsi. I malati accusano malessere generale, astenia, dispepsia, cefalea, febbrecola. Possono essere compromesse le condizioni generali di nutrizione solamente se la diarrea è persistente (dimagrimento, anemia, alterazioni del trofismo delle mucose). L'esame obiettivo rivela meteorismo, iperestesia della parete addominale, dolorabilità diffusa addominale con sensazione di pastosità e di resistenza lungo il decorso del colon (corda colica). Si può osservare lieve epatomegalia dolente. Il quadro anatomopatologico è molto variabile; è indispensabile il rilievo di alterazioni flogistiche per

distinguere queste forme da quelle funzionali che clinicamente con esse si confondono. Le lesioni possono interessare prevalentemente la mucosa e la sottomucosa con presenza di muco, riduzione dello spessore dell'epitelio, zone pigmentate da pregresse emorragie, zone atrofiche e zone ispessite, a volte formazioni polipose o cistiche. In altri casi si osservano prevalentemente alterazioni sottomucose interstiziali con iperplasia dei follicoli linfatici e con formazioni pseudodiverticolari. Al processo può partecipare la sierosa peritoneale con formazione di aderenze. Microscopicamente (biopsia) si osservano zone di atrofia e di ipertrofia della mucosa e della sottomucosa con scarsa infiltrazione flogistica specialmente sottomucosa e sottosierosa. La diagnosi è quanto mai difficile a causa della componente « colitica » che può generare confusione con le alterazioni funzionali del colon (v. COLOPATIE FUNZIONALI) e con le sindromi da malassorbimento (v. MALASSORBIMENTO, SINDROME DA).

L'esame delle feci riveste particolare importanza, sia per rivelare l'eventuale presenza di germi responsabili, sia soprattutto per valutare l'entità delle alterazioni della digestione e dell'assorbimento e delle eventuali insufficienze biliare, pancreatiche e gastrica. La differenziazione con le forme croniche di dissenteria amebica o bacillare si fonda sugli esami sierologici e microbiologici. La colopatia mucomembranosa (v. COLOPATIE FUNZIONALI) si differenzia in genere per la presenza di periodi di stipsi più prolungati e per l'emissione di grandi quantità di muco, pus e sangue dopo gli episodi dolorosi addominali.

Mancando ogni possibilità di trattamento etiologico, la terapia sarà essenzialmente dietetica e sintomatica. Tuttavia sarà opportuno, con esami coprologici ripetuti, escludere l'enterite cronica amebica o una forma dissenterica cronica. Sarà bene, a questo riguardo, eseguire sempre un trattamento con preparati sulfamidici intestinali e/o con tetraciclina.

La dieta dovrà essere povera di scorie ad evitare processi putrefattivi e fermentativi e un'eccessiva stimolazione meccanica delle pareti intestinali; evitare dunque le verdure crude e la frutta fresca dando la preferenza alle passate di verdura bollita, ai succhi di frutta, alla frutta cotta (mele), evitando i legumi, soprattutto freschi, per il meteorismo che provocano. La carne, purché povera di residui connettivali, può essere somministrata. Dovrà essere fornito un adeguato apporto vitaminico, soprattutto complesso B e in particolare ac. nicotinico, ac. folico, vitamine B₂ e B₁₂. Per combattere il dolore si possono adoperare oppiacei, belladonna o vari preparati antispastici. In caso di diarrea accentuata con meteorismo si possono usare caolino e carbone vegetale. In alcuni casi possono essere utili cure idropiniche con acque cloruro-sodiche leggere.

Per quanto riguarda il morbo di Whipple, si rinvia alla voce GASTROENTEROPATIE PROTEINODISPERDENTI; per l'enterite da sarcoidosi, si rinvia a SARCOIDOSI e INTESTINO TENUE E CRASSO; per l'enterite da granuloma eosinofilo, v. INTESTINO TENUE E CRASSO; per l'ileite di Crohn, v. ENTERITE REGIONALE; per le enteriti e enterocoliti croniche specifiche, v. INTESTINO TENUE E CRASSO.

Enteropatie acute da antibiotici

Queste forme vanno ricordate in appendice alle e. acute tossinfettive per la particolare importanza che hanno assunto negli anni più recenti in seguito all'introduzione della terapia antibiotica. Compaiono soprattutto in corso di trattamento con tetraciclina, cloramfenicolo, lincomicina e clindamicina. Le cause possono essere: a) ipovitaminosi secondaria dovuta alla modificazione

della flora batterica provocata dall'antibiotico e che provocherebbe un danno trofico della mucosa enterica; b) esaltazione di flora stafilococcica antibiotico-resistente (v. sopra) o di flora micotica (*Candida*).

La malattia può presentarsi in forma di semplice diarrea che insorge 2-3 giorni dopo l'inizio del trattamento, con feci liquide o pastose, senza dolore addominale, né compromissione dello stato generale e senza febbre. Le feci sono spesso inodore, con aumento degli acidi organici, diminuzione dell'ammoniaca, assenza di flora iodofila, scarsità di flora batterica, ma con comparsa di *Candida*. La diarrea cessa con la sospensione dell'antibiotico. Si può avere una forma enteritica o enterocolitica grave con febbre elevata, feci fetide, ematiche e purulente, con intensi dolori addominali. Questa forma è dovuta all'instaurarsi di una flora batterica resistente agli antibiotici (*Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, etc.). Non sempre, dopo la sospensione dell'antibiotico, si verifica la guarigione. In alcuni casi si ha l'impianto di *Candida* con possibilità di localizzazione al di fuori del tenue (orificiale). In altri casi si possono avere sindromi coleriformi con diarrea profusa (20-30 scariche al giorno) con feci liquide inodore, di aspetto risiforme e con grave disidratazione; queste forme sono spesso dovute all'azione della tossina stafilococcica. Vi sono infine forme di tipo atrofico degenerativo che compaiono in individui trattati a lungo con antibiotici e dovute prevalentemente all'azione distrofica dell'ipovitaminosi secondaria sulla mucosa enterica. V. anche: ANTIBIOTICI (II, 200).

La prognosi è varia in rapporto alle diverse forme cliniche elencate. Il trattamento consiste nella sospensione dell'antibiotico usato, ricorrendo ad altri antibiotici associati a farmaci antimicotici (ad es. nistatina). Si dovrà inoltre, ovviamente, combattere la disidratazione e l'eventuale stato di shock. In tutti i casi si somministreranno preparati vitaminici di complesso B per via parenterale.

Malattia da lassativi

La stitichezza cronica semplice costringe abitualmente il malato all'uso quotidiano di lassativi per la durata di anni o decenni. Mentre nei casi fortunati vi è scarsa assuefazione e buona tolleranza, in altri soggetti ogni tipo di lassativo diviene, più o meno rapidamente, inefficace, onde s'impone una frequente rotazione del farmaco o un progressivo aumento della posologia. In un terzo gruppo di infermi i lassativi sono, fin dall'inizio o col passare del tempo, mal tollerati; all'inefficacia delle piccole dosi fa riscontro l'intolleranza per dosi più elevate; i clisteri divengono inattivi o insufficienti; ogni tipo di lassativo esige un dosaggio elevato e provoca disturbi, progressivamente più accentuati. Questa situazione si fa a mano a mano intollerabile per i malati, che lamentano senso di malessere e tensione addominale, che non regrediscono dopo evacuazione; senso di evacuazione incompleta; bocca amara e secca; alitosi, lingua saburratale; pirosi; meteorismo; cefalea; insonnia; stato vertiginoso; astenia; anoressia; dimagrimento; alvo alternante; stati ipocondriaci. In rari casi si verifica una perdita di alte dosi di potassio (fino a 10 volte la normale escrezione quotidiana), alla quale si associa una dispersione di calcio, sodio, magnesio e cloro: questo squilibrio elettrolitico provoca in alcuni casi uno stato grave, caratterizzato da vomito ribelle, disidratazione, prostrazione, paralisi muscolare, tetania.

Alle forme più intense di questa sindrome è riservata la denominazione di *malattia da lassativi* o *enterocolopatia da lassativi*.

La diagnosi di questa condizione è agevole, trattandosi

ENTERITI ED ENTEROCOLITI

di pazienti che da lungo tempo ricorrono ad alte dosi di lassativi e che presentano segni di intolleranza a questi farmaci. Sono malati per lo più psichicamente instabili, spesso ipocondriaci, responsabili almeno in parte dei propri disturbi per il sistematico abuso di lassativi, cui ricorrono nel timore fobico della loro stipsi.

L'esame radiologico mostra alterazioni prevalentemente a carico del colon con riduzione delle *haustra* e irregolarità delle contrazioni del colon prossimale (nelle forme più gravi anche del colon distale), la cui morfologia può simulare gli aspetti della colite ulcerosa.

La cura della enterocolopatia da lassativi richiede per lo più il ricovero; la somministrazione di soluzioni elettrolitiche per fleboclisi (sulla base dei reperti di laboratorio) allo scopo di riequilibrare il patrimonio idrico ed elettrolitico; lo studio dello psichismo del malato; il ritorno ad una dieta varia, mista, caloricamente adeguata, ricca di cellulosa (nelle forme e nei limiti imposti dalla tolleranza individuale); l'uso di clisteri non irritanti eseguiti con tecnica corretta, anche ripetuti; il ricorso ai coleretici e a modeste dosi di lassativi orali, opportunamente saggiandone efficacia e tolleranza. V. anche: STIPSI.

Bibliografia

- Ascenzi A., Mottura G., *Trattato di anatomia patologica per il medico pratico*, 1971, UTET, Torino.
Baserga A., *Enteriti acute aspecifiche, enteriti croniche aspecifiche*, in Introzzi P., *Trattato italiano di medicina interna*, parte I, *Malattie del canale digerente e del peritoneo*, II, 1971, 2 ed., USES, Firenze.
Cannavò L., *G. Mal. Infett.*, 1958, 10, 1199.
Colosimo C., *Tubo digerente*, in Turano L., *Trattato di radiodiagnostica*, II/1, 1967, UTET, Torino.
Creamer B., *The Small Intestine*, 1973, Heinemann, London.
De Ritis F., Piazza M., *Le enteriti infettive*, in *Relaz. 71° Congr. Soc. Ital. Med. Interna*, 1970, Pozzi, Roma.
Goldstein F., *Acute Enteritis, Chronic Enteritis*, in Bockus H. L., *Gastroenterology*, 1964, Saunders, Philadelphia.
Sheehy T. W., Floch M. H., *The Small Intestine*, 1964, Hoeber, New York.
Spro H. M., *Gastroenterologia clinica*, 1972, Pensiero Scient., Roma.
Teodori U., Gentilini P., *Le enteriti croniche*, in *Aggiornamenti in gastroenterologia*, 1971, Ist. De Angeli, Milano.
Varay A., *Précis de gastro-entérologie*, 1966, Masson, Paris.

GIULIANO ROSS

ENTERITI ED ENTEROCOLITI NEL BAMBINO

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 2191). - Enteriti ed enterocoliti di origine microbica (col. 2193): *Enterocolite dissenterica da shigelle*. - Enteriti ed enterocoliti da salmonelle. - Enterite ed enterocolite da *Salmonella typhi*. - Enterocoliti da *Escherichiae*. - Enterite colerica. - Enterocoliti stafilococciche. - Enterocoliti streptococciche. - Enterite tubercolare. - Enterocolite luetica. - Enteriti ed enterocoliti da virus (col. 2201). - Enteriti ed enterocoliti protozoarie (col. 2203): *Enterocolite amebica*. - Enteriti ed enterocoliti da *Giardia*. - Enterocoliti da altri protozoi. - Enterocoliti da metazoi (col. 2205). - Enteriti micotiche (col. 2205). - Enteriti ed enterocoliti da infezioni parenterali (col. 2205). - Enterocoliti tossiche (col. 2207). - Diagnosi (col. 2207). - Terapia (col. 2208).

Definizione e generalità

Per enteriti s'intendono comunemente le affezioni infiammatorie dell'intestino tenue e per enterocoliti le infiammazioni associate del tenue e del colon, e quindi di tutto l'intestino, con sintomatologia prevalentemente diarroica, decorrente con gradi diversi di gravità.

Il nome di ileiti è invece oggi assai diffuso per indicare le affezioni flogistiche limitate a singoli segmenti dell'ileo:

ileiti regionali o segmentarie. Per quanto riguarda l'ileite regionale o malattia di Crohn e la colite ulcerosa si rimanda alle rispettive voci (V. ENTERITE REGIONALE; COLITE ULCEROSA).

Le enteriti ed enterocoliti devono essere innanzi tutto differenziate, nella patologia infantile, dai disturbi della nutrizione che sono frequente causa di diarrea (v.) nel bambino, ma non hanno una specifica etiologia infettiva: in queste forme morbose esiste invece una sproporzione tra la qualità dell'alimento e i poteri digestivi e assimilativi dell'intestino (Frontali), onde risultano quadri clinici caratteristici (V. ATROFIA DEL LATTANTE; DISPEPSIA; DISTROFIA ALIMENTARE DEL LATTANTE).

Per la trattazione di quella forma morbosa che nel passato veniva designata con il nome di «tossicosi del lattante», si rinvia alle voci DIARREA, *diarrea del bambino*; GASTROENTERITE DEL LATTANTE.

È opportuno riservare i termini enterite ed enterocolite alle malattie sostenute da lesioni anatomiche della parete intestinale (forme a etiologia infettiva o, assai più raramente, tossica) in cui si riscontrano tipiche alterazioni delle feci (presenza di muco, pus e sangue): ne rimangono quindi esclusi i puri disturbi funzionali e le distonie neurovegetative che taluni trattatisti comprendono a torto nel capitolo delle enterocoliti.

Molti AA. adottano una trattazione in comune delle enteriti e delle enterocoliti: infatti gli elementi diagnostici di cui disponiamo (coprologici, radiologici, rettoscopici), mentre ci informano dello stato dell'intestino crasso, danno indizi assai vaghi sul tenue; spesso, anzi, proprio la mancanza, nell'enterite isolata, di alcuni sintomi caratteristici della colite (ad es., il tenesmo) e la tenuità e la scarsità di tutta la sintomatologia inducono a porre diagnosi di pura enterite e a localizzare una data forma morbosa al solo intestino tenue.

D'altra parte, nella maggior parte dei casi, almeno nel bambino, le lesioni del tenue sono, nella realtà clinica, associate a quelle del colon e sono da ritenere estremamente rare le forme di enteriti pure limitate all'intestino tenue.

È quindi più che giustificata una trattazione associata delle due forme morbose, specialmente nel campo pediatrico, rilevando volta per volta la prevalenza della sindrome enteritica o di quella colitica.

Le enteriti ed enterocoliti sono dovute più frequentemente ad infezione da vari agenti patogeni (microbici, parassitari, virali); in alcuni casi una flogosi intestinale può essere provocata da tossici endogeni (come nell'enterocolite uremica) o esogeni (come nell'avvelenamento da mercurio).

Una forma particolare di enteropatia, che molti AA. non riconoscono come entità morbosa autonoma e che, d'altra parte, non può essere considerata una vera enterocolite anche per la mancanza di adeguata documentazione anatomopatologica, è quella allergica che segue all'ingestione di particolari alimenti.

Si rimanda alla voce DIARREA per la trattazione delle diarree dovute ad allergia al latte vaccino e le diarree da intolleranza ai glucidi. Dato poi che oggi le diarree croniche del bambino sono modernamente inquadrabili nel gruppo di affezioni definite come sindromi da malassorbimento, si rimanda alle voci MALASSORBIMENTO, SINDROME DA; OEE E HERTER, MALATTIA DI, per la relativa trattazione. In questa sede si farà solo un cenno delle enterocoliti croniche del bambino di sicura etiopatogenesi infettiva.

Anche così delimitato, il campo delle enteriti ed enterocoliti è assai vasto ed è difficile darne una classificazione

esauriente e completa: ne fanno prova i molteplici tentativi di classificazione dei vari AA. Così, ad es., troppo rigida e schematica sarebbe la distinzione delle enterocoliti in atoniche e ipertoniche, fermentative e putrefattive, dato che questi due aspetti possono associarsi e succedersi nello stesso malato e queste forme assai raramente s'incontrano isolate e ben riconoscibili (Hillemand). Del pari insufficiente sarebbe una classificazione in base ai criteri clinici, dato che lo stesso quadro sintomatologico può essere prodotto dalle cause morbose più diverse.

La sola classificazione valida può essere quella etiologica, almeno nel bambino, in cui prevalgono le forme acute e di origine infettiva ben documentabile. Questa classificazione acquista oggi nuovo valore giacché, per i progressi compiuti nel campo dei chemioterapici e degli antibiotici, è assai importante, ai fini di una terapia veramente specifica ed efficace, precisare attualmente la natura degli agenti patogeni responsabili nel singolo caso. Premettiamo, però, che, oltre alle forme da causa nota, esiste un gruppo di enteriti ed enterocoliti da causa sconosciuta.

Infatti in molti casi non è possibile documentare adeguatamente la precisa etiologia delle enterocoliti infettive della prima infanzia: tale problema è ancora lungi dall'essere risolto. Dall'esame delle più importanti statistiche di enteriti dell'età infantile studiate negli ultimi anni dal punto di vista batteriologico e virologico risulta subito evidente che in ca. il 65% dei casi non è possibile stabilire un convincente rapporto fra la sindrome clinica di enterite e un determinato agente patogeno.

Ancora più problematico è poi individuare con certezza l'etiologia, non degli episodi epidemici, ma dei casi sporadici di enterite. In questi casi è probabile che svolgano spesso un certo ruolo, nella comparsa della sintomatologia enteritica, fenomeni quali l'alterazione dei rapporti fra i componenti della flora intestinale e un'individuale insufficiente produzione di IgA a livello intestinale, etc.

A scopo di orientamento sulla frequenza dei vari fattori etiologici dell'enterocolite del bambino ci sembra opportuno riferire i dati di Cramble (1970), che in una vasta statistica di soggetti ospedalizzati per enterite in età inferiore ai 2 anni (4183 casi) ha potuto documentare la responsabilità etiologica di *E. coli* patogeni nell'11,4%, di shigelle nel 2,6% e salmonelle nel 3,4%.

Si ricorderanno ora assai brevemente tutte le principali enteriti ed enterocoliti del bambino con speciale riguardo alle particolarità cliniche che tali forme morbose assumono nell'età infantile, rimandando, per una trattazione sistematica, alle voci riferentesi alle singole malattie.

Enteriti ed enterocoliti di origine microbica

Enterocolite dissenterica da shigelle

Molte sono le shigelle patogene per l'uomo, ma la maggioranza degli AA. è d'accordo nel negare un rapporto costante fra la gravità del quadro clinico e un particolare tipo di shigelle.

I caratteri fondamentali del quadro anatomopatologico delle forme acute sono: 1) la localizzazione prevalente delle lesioni al grosso intestino e alla porzione distale dell'ileo; 2) un'iperemia intensa della mucosa intestinale con presenza di piccole ecchimosi ed emorragie; 3) un risentimento dell'apparato linfatico della parete intestinale (nel bambino anche delle placche del Peyer) che porta alla necrosi dei noduli linfatici, dando luogo alla formazione di ulcerazioni ricoperte di essudato fibrinoso e di detriti necrotici.

È da rilevare, specialmente nel bambino, la sproporzione, in taluni casi, tra la gravità della malattia che ha portato a morte e le scarse alterazioni anatomopatologiche dell'intestino (congestione della mucosa, ipertrofia e iperplasia linfatica, necrosi assai circoscritte); gravi, in questi casi, sono anche le alterazioni degli altri organi (fegato, rene, etc.; Aversa). Nella forma cronica il quadro anatomopatologico è dominato dalle ulcerazioni che spesso sono piuttosto profonde e insorgono ai margini liberi delle pliche intestinali (Introzzi): rare, però, anche in queste forme, le perforazioni. Abbastanza frequenti, invece, gli ascessi intramurali, i quali, però, anche se si aprono nella cavità peritoneale, difficilmente provocano una peritonite generalizzata per le estese aderenze che si sono andate formando. Talora le ulcerazioni ricoprono gran parte della mucosa intestinale e permangono solo piccole zone di mucosa sana. Anche nelle forme croniche le lesioni non sono limitate al colon, ma possono interessare anche la parte distale dell'ileo.

Clinicamente l'inizio della sintomatologia nelle forme acute è talvolta graduale, talaltra invece brusco, con rialzi termici elevati (39-40 °C): compare subito diarrea, dapprima mucosa, poi, ed è questo l'elemento più caratteristico del quadro clinico, costituita quasi esclusivamente da mucosità striate di sangue con scarsissimi residui fecali. Le evacuazioni, assai numerose (fino a 50-60 nelle 24 h), sono precedute da coliche spesso violente: inoltre si ha tenesmo, espressione dell'interessamento del retto che, quando la diarrea sia particolarmente intensa, può prolassarsi. Le condizioni generali, spesso già al 2° e 3° giorno, sono gravi, con notevole prostrazione del bambino. Il vomito, nelle forme di media e lieve gravità, è raro, mentre nelle forme gravi è frequente, accompagnato da altri sintomi tossici (obnubilamento del sensorio, toni cardiaci cupi e lontani, occhi alonati e infossati, cute assai arida, etc.): la diagnosi si basa sui risultati dell'esame batteriologico e sulla presenza di sangue nelle feci, sulla splenomegalia frequente nella shigellosi e, come criterio *ex juvantibus*, sulla diversa risposta alla pura terapia dietetica. È da tener presente nel lattante, nella diagnosi differenziale dell'enterocolite dissenterica, l'invaginazione intestinale. In questa malattia, che, almeno nella prima fase, decorre in apiressia, colpisce però la sproporzione fra la modesta entità della sintomatologia intestinale (poche scariche sono composte solo di sangue e muco sanguinolento), e la grave compromissione delle condizioni generali. Sarà di grande importanza ai fini della diagnosi l'accertamento radiologico dopo clistere di bario ed eventualmente la palpazione del tumore da invaginazione.

È opportuno far cenno di una forma iperacuta propria dell'età infantile che si osserva in Giappone e in America e che è stata descritta col nome di *sindrome di Ekiri*. Si tratta di una forma enterica fulminante generalmente dovuta alle shigelle, raramente alle salmonelle e ai coliformi patogeni, caratterizzata da shock, convulsioni: la morte sopravviene rapidamente, a volte in 12 ore. In questa sindrome il tenue è interessato precocemente come nell'infezione sperimentale della cavia.

Bisogna poi ricordare, nel lattante, la forma dispeptica della dissenteria con condizioni generali poco compromesse, febbre modica, scariche in numero limitato, feci grumose, liquide, mucose, ma senza sangue: si ritrovano, però, all'esame batteriologico delle feci, tipiche shigelle.

La durata della malattia è, nella forma acuta, di ca. 2-4 settimane. Frequenti sono, però, le ricadute: talora si hanno alternativamente periodi di miglioramento e periodi di peggioramento. Di rado si osserva nel bambino la forma cronica di enterite dissenterica che può avere nel lattante

un andamento dispeptico (forma dispeptica cronica) o il quadro di una enterocolite ulcerosa tipicamente dissenterica.

Enteriti ed enterocoliti da salmonelle

In epoca piuttosto recente è stata richiamata l'attenzione sull'importanza delle salmonellosi nella patologia umana e soprattutto nella patologia del bambino, parallelamente alle accurate indagini batteriologiche che hanno portato, mediante lo studio differenziale degli antigeni batterici, all'identificazione di numerosissimi sierotipi di salmonelle. Soprattutto i medici e i pediatri sudamericani e statunitensi hanno introdotto nuove concezioni nell'etiopatogenesi della salmonellosi e dimostrato la frequenza di questa affezione. La cosiddetta dottrina di Kiel (Fischer, Müller, Gartner), stabiliva nette differenze tra le salmonellosi di origine umana e quelle di origine animale ed escludeva che le salmonelle di origine animale potessero provocare malattie nell'uomo.

Si è accertato invece, in base ad estese ricerche ■ a numerosi dati epidemiologici, che, almeno nel bambino, non soltanto le salmonelle di origine umana (*S. typhi* e *paratyphi A* e *B*), ma anche le salmonelle di origine animale (*S. typhimurium*, *cholerae-suis*, *newport*, *derby*, *montevideo*, etc.) sono responsabili di numerose enteriti ed enterocoliti; anzi ad esse sono dovute spesso forme assai gravi. Inoltre, in base a numerose ricerche condotte in animali e anche in volontari umani, si è affermato (Hormaeche, Verder e Sutton-Dack e coll., Cullough ed Eisele) che sono le salmonelle viventi e moltiplicantesi nell'intestino, ■ non le loro tossine preformate negli alimenti inquinati, a provocare il quadro tossinfettivo.

Tutti gli studiosi che si sono occupati dell'argomento (e la letteratura internazionale è ricchissima negli ultimi anni) hanno sottolineato l'estremo polimorfismo clinico della salmonella per cui è assai mutato e divenuto più complesso il quadro nosologico statico e rigido del tifo e paratifo come veniva delineato dai vecchi trattati: si va dal silenzio sintomatologico alla compromissione enterica, all'invasione del torrente circolatorio, alle localizzazioni extraintestinali. Non c'è dubbio poi che nell'aumento dei casi di salmonellosi svolge un ruolo importante la comparsa dei nuovi sierotipi di salmonelle di origine animale. L'ordine di incidenza epidemiologica si è invertito: la *Salmonella typhimurium* appare anche nelle statistiche italiane recenti (Robert e Piersantelli, 1975) come la salmonella di più frequente riscontro, seguita dalla *S. typhi*, dalla *S. enteritidis*, dalla *S. brandenburg*, dalla *S. paratyphi B*, dalla *S. panama*, dalla *S. thompson*, dalla *S. blockley*, etc. Si tratta di ceppi spesso polichemioresistenti che dal Messico si sono diffusi nell'America centrale, nelle adiacenti zone degli U.S.A. e in particolare nella California, nel 1972 ■ negli anni seguenti (Vaquez Overturf), e in Europa. Ha poi assunto notevole importanza negli ultimi anni anche in Italia (soprattutto nelle regioni meridionali) la *S. wien* la quale, isolata la prima volta nel 1950 a Vienna, è comparsa successivamente dal 1969 in poi in Austria, Belgio, Olanda, Francia, Algeria (provocando una grave epidemia col 30% di mortalità nell'ospedale pediatrico di Algeri). Si tratta di stipiti polichemioresistenti (nell'80% dei casi secondo Breson ■ coll., 1972), caratterizzati da notevole diffusione epidemica, e da elevata mortalità nelle epidemie dei reparti pediatrici per neonati e prematuri.

Robert (1975) ha recentemente riassunto con chiarezza i fattori che possono render conto della comparsa sempre più frequente pure nel nostro paese di ceppi finora sco-

nosciuti di salmonelle e del concomitante estendersi della relativa patologia: a) l'accresciuta ampiezza dei serbatoi naturali più importanti costituiti dagli animali (soprattutto pollame, vitelli, pecore, maiali, cani, gatti, tartarughe domestiche) affetti da infezioni subcliniche o manifeste conseguenti al consumo di mangimi fortemente contaminati; b) la sempre più vasta importazione di alimenti (carni, uova, farine) infettati all'origine o durante il trasporto; c) l'industrializzazione progressiva della produzione di alimenti che in caso di contaminazione accidentale si trasformano in mezzo di contagio massivo; d) l'esistenza di portatori sani o convalescenti ad eliminazione assai lunga di germi soprattutto nei lattanti e neonati convalescenti di gastroenteriti da *S. typhimurium* ■ wien; e) la rinnovata comparsa di epidemie intraospedaliere da salmonelle specie nei reparti pediatrici ed ostetrici; f) le difficoltà che si incontrano, in ogni misura profilattica, per la circolazione di sierotipi polichemioantibiotico-resistenti.

I cibi che più facilmente sono veicolo di infezione sono la carne di bovino, quella di suino, il latte, i latticini, la carne di pollo, le uova ■ polvere di uova, le verdure crude, frutti di mare, gelati, creme, etc.

Bisogna tener presente che le salmonelle resistono all'insaccamento, alla salatura della carne e al congelamento. Contrariamente a quanto avviene per l'intossicazione alimentare da stafilococchi, nel caso della salmonellosi, anche di origine alimentare, si tratta di una vera infezione in quanto la sintomatologia è dovuta all'azione di germi e non delle tossine. Nelle forme di origine alimentare in genere l'incubazione è breve (12-48 h), l'esordio è brusco: la prognosi è piuttosto riservata nel lattante, in cui la malattia si manifesta spesso con diarrea profusa e stato tossico (forma coleriforme) mentre è generalmente favorevole nei bambini di età superiore ai 2 anni.

In passato nel lattante le salmonellosi erano generalmente sporadiche; negli ultimi anni episodi epidemici sono stati descritti con crescente frequenza, in reparti ospedalieri e in *nursery* ed è in notevole aumento la percentuale dei casi di enterocoliti infantili in cui è stato possibile isolare salmonelle patogene. Le salmonellosi del lattante, ■ in primo luogo le forme enterocolitiche, sono trasmesse spesso, contrariamente a ciò che avviene nell'adulto e nei bambini più grandicelli, per contagio interumano, e cioè da portatori umani sani, convalescenti o ammalati.

La durata dell'incubazione delle forme intestinali va da 7-8 h a 2 giorni e dipende naturalmente anche dalla carica microbica di invasione. I veicoli abituali dell'infezione possono riassumersi con i «quattro F» della Young (*food, fingers, feces, flies*: alimenti, dita, feci, mosche); il contagio può avvenire anche tramite i contenitori di latte mal sterilizzati.

Molti sono stati i tentativi di classificazione delle forme cliniche di salmonellosi, anche limitandosi soltanto alle forme con localizzazione intestinale. Sono state descritte nell'infanzia:

- a) una diarrea salmonellosica semplice;
- b) una enterocolite salmonellosica dissenteriforme (forma lieve, forma grave);
- c) una enterite coleriforme mista;
- d) una forma tifosimile.

Clinicamente, però, ci si può trovare talora di fronte a quadri piuttosto complessi e non facilmente definibili. Appunto per questa difficoltà, alcuni preferiscono parlare di forme enteriche o gastroenteriche di salmonellosi senza ulteriori specificazioni. È stata, in particolare, la presenza del vomito, che ha indotto qualche A. a preferire alla deno-

minazione di enteriti ed enterocoliti quella di gastroenteriti anche se assai raramente si ritrovano al tavolo autoptico chiari segni di gastrite.

I sintomi fondamentali di tutte le forme salmonellosiche sono: la febbre, che talora, specie nei lattanti, può persistere anche per molti giorni, la diarrea e il vomito.

Nel bambino, particolarmente nel neonato e nel prematuro, spesso gravi sono le ripercussioni dello stato tossinfettivo sulle condizioni generali: evidente riduzione del peso, accompagnata ad intensa disidratazione che, per il persistere del vomito e della diarrea, può condurre il soggetto, nell'enterite coleriforme, all'essiccarsi con spiccati sintomi tossici.

Quando le salmonelle superano la barriera della lamina propria e penetrano nella sottomucosa con invasione degli spazi linfatici e diffusione ematogena, si verifica una forma di enterite *tifosimile* in cui predominano i sintomi di un'infezione generalizzata sulla sintomatologia puramente intestinale. In realtà, nel bambino, in cui le manifestazioni morbose dell'intestino sono anche in queste forme costanti, non appare molto netta la distinzione dei quadri morbosi delle enteriti salmonellosiche. Anzi, talvolta, le forme generalizzate ad andamento setticemico, in cui l'invasione del torrente sanguigno è il momento patogenetico fondamentale, possono rappresentare l'evoluzione di una forma a sintomatologia inizialmente intestinale.

La forma tifosimile può essere dovuta non soltanto alle salmonelle *paratyphi A* e *B*, ma, talora, anche alla *S. choleraesuis* o *typhimurium* o ad altre salmonelle: quindi il termine paratifo, che, nell'intenzione di Schottmüller, indicava una malattia autonoma dall'etiologia precisa e ristretta, appare oggi, almeno in questo senso, inesatto ed ha un puro significato clinico.

Nel lattante e nel bambino di prima infanzia la varietà tifosimile della salmonellosi sembra più frequente della stessa febbre tifoide. Nel lattante il quadro clinico delle forme tifosimili è, poi, in genere sovrapponibile a quello della febbre tifoide, a differenza dell'adulto, in cui la gravità delle forme tifosimili è generalmente minore della febbre tifoide vera e propria. Così esiste febbre con andamento continuo-remittente, spesso ad inizio brusco e che raramente supera i 39 °C, che si mantiene per 10-15 giorni e cade poi per crisi: spesso la febbre ha un massimo mattutino anziché serale. L'alvo è spesso diarroico, con evacuazioni giallo-verdastre: pressoché costante la presenza di splenomegalia. Non sempre presenti, invece, le roseole. Talora, specie nel lattante, profondo è l'obnubilamento del sensorio, mentre il vomito è in genere assente; rare sono anche le enterorragie. Il quadro anatomopatologico della forma tifosimile è analogo a quello del tifo addominale. Le lesioni anatomiche, però, non sono limitate al tenue, ma interessano spesso anche il colon e, talora, perfino il retto. Sono state descritte anche localizzazioni extraintestinali (polmonite, meningite, osteomielite).

La diagnosi di salmonellosi intestinale è essenzialmente batteriologica, in quanto gli elementi clinici permettono soltanto di porre, nella migliore ipotesi, la diagnosi di enterocolite infettiva. L'emocoltura e la mielocoltura risultano positive, se eseguite precocemente nelle forme tifosimili. La coprocultura, che è il mezzo di indagine più usato nelle enterocoliti salmonellosiche, risulta positiva nelle forme intestinali nei primi giorni di malattia, mentre nelle forme tifosimili le ricerche batteriologiche e colturali sulle feci danno reperto positivo più tardivamente, verso la fine della 1ª settimana di malattia.

Le reazioni di siero-agglutinazione cominciano a diventare positive, talora in modo fugace, a partire dalla fine della 1ª settimana di malattia, quindi la loro importanza ai fini di una rapida diagnosi è limitata. Normale che consideri probativi nel lattante anche titoli sierici di 1:20-1:40.

Enterite ed enterocolite da Salmonella typhi

Dobbiamo ora far menzione anche dell'enterite ed enterocolite causate dalla *S. typhi*, che molti AA., specialmente anglosassoni, in base ad inoppugnabili argomenti, includono tra le salmonellosi, mentre molti trattatisti la considerano ancora in un capitolo a parte. Anzi, allo stato attuale delle conoscenze sulla classificazione delle salmonelle, sarebbe opportuno, secondo molti batteriologi ed anche alcuni clinici, comprendere tutte le forme, cosiddette tifosimili, date da *S. paratyphi A*, *B* e da *S. typhimurium*, etc., in un unico capitolo di febbri tifoidi, insieme alle forme dovute alla *S. typhi*.

La sintomatologia dell'enterite ed enterocolite tifose da *S. typhi* è, come abbiamo accennato, almeno nel bambino, perfettamente analoga a quella delle forme dette appunto tifosimili delle salmonellosi (già note con la vecchia denominazione di paratifi).

Enterocoliti da Escherichiae

Il problema fondamentale, nell'etiologia delle enterocoliti nel bambino, è quello dell'eventuale potere patogeno dell'*Escherichia coli* e dei coliformi: su questo problema non c'è un accordo completo tra i vari AA., anche se è diffuso un certo scetticismo sulle ricerche, già vecchie di molti anni, che attribuivano, senza adeguata documentazione, buona parte delle enterocoliti del bambino alla flora intestinale abituale.

Recentemente a questi microrganismi si è tornati a dare importanza nella patologia intestinale dell'infanzia ad opera di AA. tedeschi (Adam, Opitz, Kundratita) e anglosassoni (Bray, Giles, Rogers, Hutchinson, Thomson, Mushim, Taylor, etc.) che danno diverse classificazioni delle *Escherichiae*. Non esiste ancor oggi un metodo sicuro per valutare la virulenza dell'*E. coli* nell'uomo, né per controllare sperimentalmente l'eventuale presenza di mutanti virulenti del coli.

I criteri di ordine puramente microbiologico intesi in senso tradizionale sono insufficienti a dimostrare la capacità enteropatogena di un colibacillo. Tale capacità viene in pratica caratterizzata da due proprietà: una di colonizzare nel digiuno e l'altra di causare movimento di acqua e di elettroliti nel lume intestinale attraverso la parete epiteliale integra.

L'incertezza sulla funzione svolta dall'*E. coli* nella patologia intestinale è dovuta anche ai risultati delle ricerche di vari AA. (Pipers, Tagawa, Goldschmidt) che hanno dimostrato, nelle feci di bambini sani, vari ceppi di coli con le stesse capacità fermentative di altri ceppi a cui da alcuni AA. era stato riconosciuto potere patogeno. Un decisivo progresso si è realizzato con lo studio ben documentato della stretta relazione fra potere patogeno del coli e sua struttura antigene, reso possibile dalle ricerche di Kauffmann e coll. sulla costituzione antigene delle *Escherichiae*. Questi AA. hanno dimostrato che i coli isolati da materiale proveniente da soggetti umani malati appartenevano in gran parte ad alcuni gruppi sierologici ben definiti. In particolare alcuni sierotipi quali lo O55 e lo O111 sono stati isolati con maggiore frequenza nelle feci di bambini affetti da enterocoliti.

Questi ceppi non debbono essere considerati sempre e assolutamente patogeni, ma bisogna loro riconoscere la possibilità di assumere in alcune circostanze capacità patogena. La possibilità di svolgere azione patogena risulterebbe, allo stato attuale delle nostre conoscenze, dal rapporto tra alcuni ceppi, caratterizzati da un particolare quadro antigenico e metabolico, e un terreno favorevole rappresentato da un individuo in condizione di diminuita

resistenza organica. Il coli potrebbe quindi essere considerato *patogeno condizionale* (Kauffmann).

L'autoinfezione o infezione endogena può essere favorita da fattori climatici, o da malattie sistemiche che minano la resistenza dell'individuo o da errori dietetici cui segue un'alterazione dell'ambiente intestinale e la virulenza di alcuni stipiti di coli ospiti abituali dell'intestino. Un metodo abbastanza sicuro ma di non facile attuazione per distinguere i ceppi di *E. coli* patogeni rispetto a quelli non patogeni sarebbe di somministrarli per via orale ad ospiti ricettivi (Moore e coll.); ma le difficoltà all'attuazione di questo test derivano da una notevole e controversa specificità di ospite e dal fatto che solo animali esposti all'infezione orale subito dopo la nascita sono molto ricettivi. In volontari adulti è stato provocato un quadro gastroenterico assai attenuato con la somministrazione per via orale di dosi di *E. coli* supposti patogeni in notevole quantità (Kirby). Questo farebbe pensare ad una predisposizione legata all'età: le epidemie da *E. coli* descritte sono infatti limitate soprattutto al primo anno di vita.

Altri AA., piuttosto che a ceppi virulenti e selezionati attraverso una modificazione dell'ambiente enterico, pensano ad un'infezione esogena dovuta a stipiti virulenti di coli introdotti con gli alimenti, come è stato documentato, ad es., in tossinfezioni alimentari da coli (Lodenkämper, Hobbs, Thomas).

Bisogna poi osservare che i casi di enterocoliti sicuramente dovute ad alcune varietà virulente di *E. coli* appartengono a focolai epidemici circoscritti ad ambienti ospedalieri o a piccole comunità; la contagiosità è in genere piuttosto elevata: i bambini con malattia in atto eliminano feci con elevata concentrazione di germi e possono contaminare così coperte, biancheria, lavabi; anche il personale infermieristico può contribuire a diffondere l'infezione attraverso la contaminazione delle mani.

In conclusione il problema etiopatogenetico delle enterocoliti da *Escherichiae* non è ancora definitivamente risolto. Anche il quadro anatomopatologico è ancora poco studiato. Con tutta probabilità nella maggioranza dei casi l'azione patogena della *E. coli* si verifica per semplice contatto con la parete intestinale: talora però possono esistere forme ulcerative che danno luogo a diarrea mucoemorragica.

Le enterocoliti da *E. coli* colpiscono frequentemente i lattanti di età inferiore a 1 anno, possono dare quadri clinici lievi, di media gravità e gravi: nelle forme gravi compare spesso il vomito e s'instaura uno stato tossico. L'inizio, in genere, è brusco, la febbre, talora elevata, è spesso presente. Domina il quadro clinico la diarrea, ora muco-sanguigna, ora semplicemente mucosa, e i dolori addominali, spesso a tipo colico: nella diagnosi differenziale deporranno a favore dell'etiologia da *E. coli* piuttosto che di un'infezione da shigelle o salmonelle l'inizio meno brusco, la febbre più bassa, la diarrea in genere più modesta, il decorso più prolungato con tendenza alle ricadute. Il decorso è in media di 8-10 giorni: frequenti, però, le ricadute.

La prognosi di queste, come delle altre enterocoliti da enterobatteri, è stata assai modificata dall'introduzione in terapia degli antibiotici, specialmente della streptomina e del cloramfenicolo.

Enterite colerica

In periodi di epidemia anche i bambini, e perfino i lattanti, possono essere contagiati dal colera asiatico: la malattia è però relativamente meno frequente nell'età infantile. I lattanti al seno possono contrarre la malattia non mediante il latte

(i vibrii colerici non si eliminano attraverso la ghiandola mammaria), ma piuttosto per gli intimi contatti con la nutrice.

Anche nel lattante ad allattamento innaturale possono verificarsi casi di colera; il latte vaccino, specialmente se sterilizzato, è un ottimo terreno culturale per i vibrii colerici. Il quadro clinico è, nel lattante, quello dell'enterite. La diarrea è infrenabile, con feci acquose, risiformi, contenenti numerosi vibrii; grave è l'essiccasi, anche per i vomiti ripetuti, e spiccato lo stato tossico. Le lesioni anatomopatologiche riguardano quasi esclusivamente l'intestino tenue: si tratta, quindi, di una vera enterite. Anche nei casi in cui non si è potuto praticare esame batteriologico, e soprattutto culturale, delle feci e che sono venuti a morte, l'assenza di lesioni ulcerose a carico del colon all'esame autoscopico può costituire un valido argomento per escludere l'enterocolite da shigelle (v. COLERA).

Enterocoliti stafilococciche

Anche gli stafilococchi possono produrre enterocoliti acute. Nel lattante al seno l'infezione può seguire all'ingestione di un latte contenente pus stafilococcico per una galattoforite o una mastite della nutrice.

La sintomatologia clinica è dovuta prevalentemente all'azione di un'enterotossina, che è capace di determinare una gastroenterite tossica nelle scimmie (Kent).

L'intossicazione alimentare da stafilococco insorge in forma tipica più di frequente nella 2ª e 3ª infanzia con un esordio acuto ed è provocata dall'ingestione di alimenti contenenti enterotossine prodotte dagli stafilococchi che si sono moltiplicati in gran numero negli alimenti infettati (cibi freschi e conservati, carni, dolci con crema, uova, latte, latticini). La tossina stafilococcica può essere evidenziata nei cibi infetti per mezzo della reazione di precipitazione con l'antisiero specifico. La sintomatologia gastrointestinale si manifesta in forma assai acuta a distanza di poche ore dall'ingestione del cibo e può avere carattere grave. Oltre la diarrea con feci mucopurulente e talvolta ematiche si hanno: vomito, febbre, dolori addominali e notevole abbattimento come nelle tossinfezioni da salmonella. Più brevi però sono il periodo d'incubazione (1-6 h) e il decorso della sindrome, che nei casi ad andamento favorevole, che sono la maggioranza, ha la durata di 3-4 giorni. Talora si rinviene lo stafilococco in coltura pura nelle feci.

Un'altra forma morbosa intestinale causata dagli stafilococchi è l'enterocolite *pseudomembranosa stafilococcica*. Tale forma di enterocolite è divenuta assai più frequente da quando sono stati introdotti in terapia gli antibiotici, i quali, modificando la flora batterica intestinale e spesso inibendo i germi gramnegativi, provocano la proliferazione abnorme degli stafilococchi. Questa forma morbosa frequente soprattutto nei neonati e nei lattanti viene favorita dalla compromissione dello stato generale (come ad es. negli stati postoperatori, negli interventi chirurgici sull'addome, cui si associa a scopo profilattico terapia antibiotica a largo spettro). È stata anche data importanza, nella genesi di questa forma, alla selezione di stafilococchi virulenti, il cui sviluppo non risente, a differenza di altri batteri intestinali, della carenza di vitamine del complesso B provocata dagli antibiotici. Il quadro anatomopatologico di questa forma è caratterizzato da dilatazione delle anse intestinali ripiene di liquido e dalla presenza di numerose e diffuse ulcerazioni a pseudomembrane giallo-verdastre o grigiastre prevalenti nella porzione prossimale del tenue. L'esordio della malattia è brusco con diarrea copiosa, feci di colore giallo-grigiastro o verdastro, con presenza talora di pseudomembrane o frammenti di mucosa enterica. Coesistono inoltre febbre anche elevata, vomito, dolori addominali e disidratazione intensa, oliguria, stato di shock. La morte può avvenire

in poche ore nelle forme fulminanti o in 3-5 giorni nelle forme acute; raramente si osservano forme più protratte della durata di alcune settimane. La prognosi è sempre piuttosto riservata. La diagnosi si basa sul quadro clinico e sul reperto di stafilococchi nelle feci.

Enterocoliti streptococciche

In seguito all'ingestione di latte, proveniente da vacche affette da mastite, imperfettamente sterilizzato, può insorgere un'enterocolite da streptococco. Il quadro clinico non ha però nulla di caratteristico; il quadro anatomopatologico consiste in necrosi limitate alla mucosa del colon e nella formazione di piccole ulcere. Sono state segnalate anche enterocoliti tossinfettive da streptococco enterotossico (tipo α). La sintomatologia è sovrapponibile a quella delle salmonellosi intestinali e anche il periodo di incubazione ha quasi la stessa durata: ma, mentre nelle salmonellosi l'origine del contagio risale in genere ad alimenti conservati in scatola, nelle affezioni da streptococco sono spesso in causa cibi di preparazione recente e l'affezione ha in genere carattere meno grave.

Enterite tubercolare

La tbc è causa frequente di disturbi intestinali nel bambino, soprattutto nelle forme generalizzate. Ma all'autopsia, spesso non si ritrova nell'intestino nessuna alterazione anatomopatologica a carattere tubercolare: si tratta quindi di diarree secondarie, di origine tossica, legate a fatti funzionali. Più raramente si possono ritrovare nell'intestino lesioni tubercolari. Così si può avere una granulata intestinale nel quadro della tbc miliare generalizzata o una tbc ulcerosa, sia primitiva, per ingestione di alimenti bacilliferi (latte o carne di animali tubercolitici), sia secondaria per ingestione di sputi o di secrezioni provenienti dall'apparato respiratorio, ricche di bacillo di Koch. Il sintomo fondamentale delle enteriti tubercolari è una diarrea cronica ribelle alle cure dietetiche accompagnata da febbre e da cachessia, e da dolori addominali: le feci sono liquide, giallastre, mucose, di odore fetido, talora striate di sangue, e contengono spesso i micobatteri tubercolari.

Enterocolite luetica

Anche nei neonati sifilitici, pur essendo frequente la diarrea, in genere non si ritrovano all'autopsia alterazioni anatomopatologiche caratteristiche dello stomaco o dell'intestino. Assai di rado nel neonato ereditario si mettono in evidenza gomme miliari, talora confluenti o che possono ulcerarsi. Può anche verificarsi, talora, una colite gommata nella sifilide congenita tardiva. In tutti questi casi può esistere diarrea, talora con feci mucoemorragiche per ulcerazione delle pareti gommose.

Enteriti ed enterocoliti da virus

Non è possibile, oggi, parlando delle enteriti ed enterocoliti infantili, non far cenno ai quadri clinici a carattere enteritico ed enterocolitico acuto di probabile origine virale, anche se vari AA. preferiscono parlare di diarrea piuttosto che di enteriti ed enterocoliti, preferendo quindi la denominazione tratta dal sintomo diarrea a quella più impegnativa che si richiama alla flogosi della parete intestinale. Ciò si spiega facilmente quando si pensi che i reperti anatomopatologici sono ancora piuttosto scarsi e che talora, anzi, colpisce la sproporzione fra il quadro clinico assai netto e chiaramente indicativo di una lesione intestinale e la tenuità dei dati autopsici. D'altra parte la classificazione nosologica di tali forme morbose è ancora in via di sistemazione.

Per alcune forme possiamo oggi considerare accertata l'origine virale. In altre epidemie è stata supposta un'origine virale in quanto ultrafiltrati di feci di individui ammalati somministrati a volontari hanno riprodotto la malattia. Tuttavia deve esser chiaro che l'isolamento di un virus nell'intestino in un caso di enterocolite non è sufficiente per attribuirgli il ruolo di agente etiologico (De Ritis e Piazza). La responsabilità etiologica degli

agenti virali delle enterocoliti deve essere considerata con spirito critico: infatti se consideriamo lo studio riassuntivo di Cramble sulle più importanti casistiche recenti, vediamo che la percentuale di isolamento dei virus, cui più di frequente si attribuisce potere enteropatogeno, cioè ECHO, polio, coxsackie e adenovirus, è stata del 14% nel gruppo dei bambini sotto i 2 anni di età con gastroenterite e del 12% nei gruppi di controllo sani, senza alcuna sintomatologia morbosa. Malfet e coll. (1968) hanno isolato adenovirus e enterovirus nel 23% dei casi da essi studiati di gastroenteriti infantili, ma anche nell'11% dei bambini sani di controllo. A questi dati corrispondono per l'Italia quelli di Pauluzzi (1968) che su un totale di 650 soggetti sani di età infantile esaminati, ha isolato 8 virus polio, 21 virus coxsackie, 57 virus ECHO, 6 reovirus e 6 adenovirus, con una massima percentuale di isolamento (26,8%) nel gruppo di età fra 3 mesi e 1 anno. Al fine di stabilire un sicuro rapporto fra agenti virali e forme enterocolitiche del bambino occorre che le casistiche, sempre corredate da un adeguato numero di controlli, siano studiate anche con indagini sierologiche che documentano gli indispensabili movimenti anticorpi (con titolazione degli anticorpi neutralizzanti, o emoagglutinanti o fissanti il complemento [Tangheroni e Rosa]). Può essere considerata sicuramente accertata durante episodi epidemici, anche in base ad accurate ricerche sierologiche, la responsabilità etiologica di virus ECHO 11, 14 e 18. *Enterovirus*, *reovirus* e *adenovirus* sono i tre più importanti gruppi di virus nella patologia intestinale, cui è da aggiungere il gruppo dei *rotavirus* (v. sotto). Bisogna sottolineare che mentre alcuni di questi (virus ECHO, reovirus, adenovirus) determinano una sintomatologia prevalentemente enterica, altri (coxsackie, polio), pur moltiplicandosi nell'intestino, determinano una sintomatologia clinica polimorfa a carico di vari apparati e solo eccezionalmente manifestazioni morbose intestinali.

Le prime due epidemie di gastroenterite di cui è stata accertata con sicurezza l'etiologia virale sono state descritte da Eichenwald nel reparto pediatrico del New York Hospital con sintomatologia diarroica non particolarmente grave: tutti i bambini guarirono. Un accurato studio virologico permise di accertare che il virus responsabile era l'ECHO tipo 18. Un'altra epidemia venne descritta da Ramos e Sabin nel 1956, con 97 bambini colpiti sotto i 4 anni e sintomatologia diarroica piuttosto grave, febbre, vomito: nelle feci di questi bambini fu ritrovato virus ECHO con una frequenza 6 volte più grande che nei controlli.

Sono stati descritti anche episodi epidemici a diffusione familiare con diarrea acquosa, lieve febbre, sintomatologia a carico delle prime vie respiratorie causate da reovirus (Sabin).

Inoltre anche gli adenovirus, che sono causa di frequenti infezioni, spesso inapparenti nell'infanzia, possono provocare sintomatologia a carico delle vie respiratorie, congiuntivite e gastroenterite. I tipi 3, 4, 7 del gruppo II di adenovirus possono causare una gastroenterite come malattia predominante (così nell'episodio epidemico descritto da Duncan e Hutchinson, dovuto a un adenovirus tipo 3). Strang poi, in base ad una serie di osservazioni, ha suggerito l'ipotesi che l'invaginazione intestinale possa essere messa in rapporto ad un'infezione da adenovirus, avendo riscontrato sia con l'isolamento del virus, sia con studi sierologici, che 15 bambini su 24 affetti da invaginazione intestinale presentavano un'infezione da adenovirus. Successivamente è stato dimostrato che l'infezione da adenovirus sarebbe presente, con frequenza signifi-

ENTERITI ED ENTEROCOLITI

cativamente più elevata, nei bambini con invaginazione che nei controlli (Ross e Potter).

Il modesto ruolo etiopatogenetico degli adenovirus e degli enterovirus e la discreta frequenza di enteriti batteriche hanno stimolato comunque la ricerca virologica, consentendo così, in questi ultimi anni, importanti acquisizioni con la scoperta di un nuovo agente virale: il *rotavirus* o *orbivirus*.

A seguito delle osservazioni di Barnes e Townley, Bishop e coll. hanno evidenziato, dapprima nelle cellule alterate dell'epitelio duodenale, e poi anche nelle feci, un nuovo virus, che solo recentemente (1975) è stato coltivato, con caratteristiche dei reovirus (v.). Questo virus ha una disposizione radiale dei capsomeri, onde il nome di *rotavirus*; presenta affinità morfologiche e sierologiche con altri agenti virali delle gastroenteriti negli animali; si reperta nelle feci solamente nella prima settimana di malattia; è responsabile, soprattutto d'inverno, di forme gravi di gastroenterite, nei soggetti al di sotto dei 5 anni, dopo una breve incubazione (meno di 48 h); sono state però segnalate anche epidemie di forme lievi.

I reperti coprologici sono stati confermati nel 48% dei casi complessivamente esaminati (e precisamente in 396 su 827 bambini affetti da gastroenteriti); si veda in proposito il lavoro di Davidson e coll. (1975).

Per quanto riguarda la diarrea epidemica del neonato (v. DIARREA), malattia assai contagiosa che colpisce prevalentemente i neonati nelle prime 2-3 settimane di vita, soprattutto se ricoverati in reparti ospedalieri affollati, l'esclusiva etiologia virale affermata agli inizi fra gli altri da Light Hodes non è stata successivamente confermata da altri ricercatori. Allo stato attuale è difficile attribuire un'etiologia specifica e univoca a questa forma morbosa: essa va considerata piuttosto una sindrome provocata da vari agenti batterici e virali verso cui il neonato ospedalizzato mostra una grande suscettibilità. La malattia, che è assai contagiosa, si manifesta con diarrea in genere assai marcata (fino a 10-15 scariche con feci acquose giallastre ma senza muco, né sangue), che domina il quadro clinico. La ripercussione nelle condizioni generali del neonato è assai notevole: il calo ponderale è assai accentuato e vi è notevole disidratazione. La febbre in genere è assente: nei casi lievi dopo 3-4 giorni la diarrea si attenua, il peso comincia ad aumentare, le condizioni generali migliorano; nei casi gravi invece (la mortalità presenta ampie oscillazioni e può arrivare fino all'80%) la malattia evolve rapidamente verso l'*exitus*; notevole è la tendenza alle ricadute. Il quadro anatomopatologico non è molto significativo: a carico dell'intestino si notano iperemia, congestione specialmente dei vasi e delle placche del Peyer e qualche piccola emorragia; talora vi è una reazione infiammatoria delle ghiandole mesenteriche.

Enteriti ed enterocoliti protozoarie

Enterocolite amebica

L'enterocolite amebica, che è principalmente una colite amebica, nel bambino non è rara anche in Italia e può assumere carattere diverso da quella dell'adulto: soprattutto da parte di vari AA. anche italiani (Gerbasi, Maggiore) è stata richiamata l'attenzione sulle forme acute di enterocolite amebica, che sono particolarmente frequenti nel lattante.

L'esordio è improvviso. Il bambino presenta improvvisamente diarrea accompagnata da forti dolori addominali e talora da vomito. La febbre è modica (38 °C): secondo Maggiore, anzi, la malattia potrebbe anche svol-

gersi in completa apiressia. Il numero delle scariche è assai elevato, fino a 40-60 nelle 24 h specialmente nel lattante di pochi mesi (Aversa). Le feci contengono spesso, fin dall'inizio, muco e pus in notevole quantità. Qualche A. le ha paragonate a sputo sanguinolento: talvolta sono verdastre, liquide, scarsamente mucose, di odore fetido, con reazione alcalina; solo in un periodo successivo divengono nettamente mucoemorragiche.

Talora nelle forme di diarrea più violente si può avere, come nell'enterocolite dissenterica, prolasso rettale. Le condizioni generali sono generalmente compromesse. La prognosi, specialmente nel lattante, è assai riservata: nel bambino di seconda infanzia, invece, la malattia tende, dopo alcuni giorni, a cronicizzarsi. Anche il vomito, che spesso fa parte della sintomatologia iniziale della malattia, cessa dopo alcuni giorni. Le forme subacute e croniche dell'amebiasi intestinale hanno grande somiglianza clinica con le corrispondenti forme dell'adulto e non occorre quindi una trattazione speciale.

Il tenesmo e le coliche sono sintomi assai rari a riscontrarsi nelle forme croniche; anche la diarrea non è mai così marcata come nella forma acuta, e lo stato di nutrizione del bambino può anche mantenersi discreto.

Nei lattanti, specialmente in quelli ad allattamento innaturale, e nei mesi estivi, è stata segnalata una forma tossica o coleriforme di amebiasi intestinale con una sintomatologia simile a quella dell'intossicazione alimentare: nelle feci, che sono liquide, acquose, verdastre, sangue e muco sono presenti in quantità assai scarsa e manca in genere il pus; domina, invece, il quadro clinico un gravissimo stato tossico.

Nel lattante può esistere, inoltre, una forma dispeptica di colite amebica caratterizzata da feci diarroidiche, ma non emorragiche.

I lattanti affetti da enterocolite amebica possono andare incontro a distrofie alimentari anche gravi, sia pure in assenza di una sintomatologia intestinale marcata.

Rari nel bambino, e assolutamente eccezionali nel lattante, l'ascenso del fegato e l'ascenso polmonare; piuttosto frequente, invece, la cistite amebica. La perforazione intestinale difficilmente è stata riscontrata nel bambino.

Il quadro anatomopatologico della colite amebica non è fondamentalmente diverso nel bambino di seconda e terza infanzia e nell'adulto. Nel lattante invece sulle lesioni ulcerose prevalgono spesso quelle a carattere catarrale (Tarro). V. anche: AMEBIASI (I, 1416).

Enteriti ed enterocoliti da Giardia

Alcune forme di enterite e di enterocolite, anche a carattere dissenterico, possono essere causate nel bambino da *Giardia lamblia*. Questo parassita, di cui alcuni AA. (Mackie, Scaffidi) hanno messo in dubbio il potere patogeno, o almeno la capacità di provocare da solo delle vere sindromi dissenteriche (Craig), è, secondo altri AA., specialmente pediatri (Barberi), responsabile con grande frequenza di quadri tipicamente dissenterici. Rarissimi sarebbero, secondo quest'ultimo A., i bambini portatori sani di giardie. Varie possono essere le forme cliniche della giardiasi intestinale: il sintomo fondamentale è la diarrea (con feci a reazione alcalina contenenti muco). Costanti anche i dolori addominali e frequenti anche l'astenia, i disturbi dispeptici e l'anoressia.

È stata descritta anche da vari AA. (Gross, Saggese, Barberi) un'enterite cronica con diarrea tenace e ribelle ai trattamenti dietetici: all'esame microscopico delle feci si trovano, però, i flagellati. Sono stati inoltre recentemente osservati casi di giardiasi intestinale in cui coesistevano

una sindrome da malassorbimento, ipogammaglobulinemia o anche mancanza isolata di IgA (Hoskins e coll.) Alcuni AA. (Gentili, Tangheroni, Poli) ritengono invece che le giardie non possiedano attributi specifici di enteropatogenicità e che l'eventuale loro azione enteritogena sia presumibilmente condizionata da vari fattori locali e generali, che, favorendo la moltiplicazione del parassita, possono conferire alle giardie il ruolo di fattore aggravante in disturbi enterocolitici di altra origine. Sono però da tener presenti i buoni risultati che si ottengono spesso con l'eliminazione dei parassiti mediante terapia specifica (Most). V. anche: GIARDIASI.

Enterocoliti da altri protozoi

Talora anche gli altri flagellati, oltre *Giardia lamblia*, possono provocare enterocoliti (*Trichomonas intestinalis*, *Chilomastix mesnili*, etc.). Frequentemente le enterocoliti da *Trichomonas* sono associate all'amebiasi.

Deve essere segnalata anche l'enterocolite, oggi assai rara, a carattere dissenterico dovuta a *Leishmania* (Iemima, De Cristina): la sindrome enterocolitica imprime spesso alla malattia primitiva una nota di spiccata gravità. Una sindrome enterocolitica senza particolari caratteri differenziali può essere legata anche alla presenza, nel colon, del *Balantidium coli*; il quadro anatomopatologico è perfettamente sovrapponibile a quello della colite amebica.

Enterocoliti da metazoi

Anche *metazoi* possono provocare sindromi enterocolitiche nel bambino, soprattutto i *tricocefali* se presenti in numero cospicuo nell'intestino. Questi parassiti vivono soprattutto nel cieco, ma possono anche ritrovarsi nella parte distale dell'ileo e nel colon. Il quadro clinico è dominato dalla diarrea e dai dolori addominali, che sono spesso a localizzazione periombelicale. Nelle feci si ritrovano numerose le uova dei tricocefali; frequenti le emorragie occulte e la presenza di muco. Anche *Ancylostoma duodenale* può provocare un'enterite subacuta o cronica con meteorismo, dolori addominali e frequente diarrea mucoemorragica. Rare le enterocoliti da altri elminti (tenie, ascaridi, ossiuri).

Enteriti micotiche

Enteriti infantili sostenute da miceti sono state segnalate da vari AA. e attribuite a miceti del genere *Candida* la cui enteropatogenicità non è però universalmente accettata. Dopo l'introduzione in terapia degli antibiotici, sono stati osservati con notevole frequenza, nei soggetti sottoposti a terapia antibiotica ad ampio spettro, enteropatie diarroiche con comparsa e aumento nelle feci di miceti in particolare per quanto riguarda *Candida albicans*. Le riserve però che sono state poste sul valore etiologico, come causa di enteriti, di miceti, che allo stato saprofitico si possono riscontrare nelle feci di soggetti sani, sembrano in molti casi fondate; né sembra potersi attribuire sempre valore decisivo all'aumento quantitativo di *Candida albicans* nelle feci.

Enteriti ed enterocoliti da infezioni parenterali

Oltre le enteriti ed enterocoliti a localizzazione intestinale primitiva, nella patologia infantile hanno molta importanza le enteriti ed enterocoliti infettive dovute ad infezioni con localizzazione primitivamente extraintestinale. Sono queste le enteriti da infezioni parenterali la cui frequenza è grande, specialmente nel lattante.

I meccanismi mediante i quali le affezioni extraintes-

stinali possono interessare l'apparato digerente, e in primo luogo l'intestino del lattante e del bambino piccolo, sono molteplici.

Anzitutto la mucosa intestinale è, nel lattante, una via d'eliminazione per i microbi e per le tossine microbiche che, durante il passaggio attraverso la parete intestinale, provocano secondariamente un'affezione flogistica dell'intestino. In altri casi un'affezione setticemica può dare localizzazioni intestinali. Così, ad es., sono state documentate nell'eredolue erosioni emorragiche dell'intestino dovute ad una setticemia da treponemi (Ribadeau-Dumas e Harvier), ed è ben conosciuta la miliare intestinale tubercolare di origine sicuramente ematogena. Più frequentemente, nel corso di affezioni dell'apparato respiratorio, la deglutizione di essudati ricchi di microbi può provocare affezioni enteriche per impianto secondario dei germi sulla mucosa intestinale. Questo può accadere facilmente al lattante che non sa espettorare e deglutisce il catarro carico di microrganismi patogeni. Né ha valore l'obiezione dell'azione battericida esercitata dal succo gastrico. Infatti è proprio nelle malattie infettive che i succhi digestivi sono secreti in minor quantità e che la loro attività, e anche il potere di difesa contro eventuali batteri patogeni, è assai debole.

A tal proposito, molti AA. specialmente anglosassoni (Mitchel-Nelson, Anderson, Segar, Jeans e Marriot), sottolineano l'importanza, nelle sindromi diarroiche di origine parenterale, della diminuita attività dei succhi digestivi prodotta dalla malattia extraintestinale: alle alterazioni del normale biochimismo enterico segue un'aumentata virulenza della flora abituale dell'intestino che irrita la mucosa intestinale mediante la produzione di tossine. Per questi AA. la diminuzione di attività degli enzimi digestivi rappresenta il fattore patogenetico fondamentale delle diarreie parenterali.

Bisogna valutare però anche le anormali fermentazioni batteriche e la risalita e la colonizzazione di germi saprofiti nel tenue.

Anche se non si può escludere che una minore attività enzimatica dei succhi digestivi e un abbassamento della soglia di tolleranza alimentare si accompagnino generalmente a molte infezioni parenterali, tuttavia alcune ricerche (Tolentino e Bellieni) sembrano indicare l'esistenza di un rapporto diretto e costante fra l'eliminazione intestinale delle tossine prodotte dai focolai infettivi extraintestinali e l'enterite, ed è stata in particolare dimostrata la presenza di stafilo-emolisine nelle feci di lattanti affetti da forme enterocolitiche di origine parenterale. Si è anche accertato che le enterotossine dello stafilococco sono capaci di provocare nell'animale da esperimento sindromi diarroiche (Tolentino).

Tra le affezioni parenterali causa di enterocoliti del bambino, bisogna ricordare il morbillo che può provocare enteriti nel periodo esantematico, con diarrea talora catarrale, talora, più di rado, mucoemorragica, riferibile spesso ad un enanema della mucosa intestinale.

Anche l'influenza può causare enterocoliti (affermazione contraddetta però da molti AA.); anche nel corso di broncopolmoniti, di pleuriti purulente dovute al pneumococco, si verificano talora enterocoliti mucoemorragiche: in questi casi le lesioni intestinali sono dovute, probabilmente, alle tossine microbiche, come ha ammesso per primo Marfan.

La difterite larvata del lattante, spesso misconosciuta, come anche le rinofaringiti, possono provocare enterocoliti talvolta assai gravi. È necessario poi accennare all'importanza, nella patogenesi di molte sindromi enterocolitiche del lattante, dell'otite (su 218 casi di diarre-

ENTERITI ED ENTEROCOLITI

parenterali Ebs, ad es., ha trovato in 193 casi un'otite media), soprattutto dell'otomastoidite latente. Sono stati soprattutto gli AA. francesi (Ribadeau-Dumas e coll.) a richiamare l'attenzione sull'otomastoidite latente come causa di enterocoliti e, assai spesso, di tossicosi.

Nelle piodermiti diffuse si hanno talora forme enteritiche dovute principalmente alle tossine stafilo- e streptococciche.

Le forme cliniche delle enteriti e delle enterocoliti secondarie alle infezioni extraintestinali possono essere varie. Da una enterocolite mucosa e catarrale lieve si può passare a enteriti mucoemorragiche, o, specialmente nel corso dell'influenza o delle otomastoiditi, ad enterocoliti tossiche gravi. Anche nelle setticemie di origine ombelicale si possono avere forme assai gravi di enterite crupale con febbre elevata, a grandi oscillazioni, sopore profondo ed evacuazione di feci mucoemorragiche e di membrane fibrinose (Frontali). A documentare l'origine infettiva di tali diarree parenterali sta il reperto di muco o di mucopus e di sangue nelle feci, la presenza di febbre persistente, l'inefficacia del puro trattamento dietetico; la completa inefficacia di un trattamento medicamentoso ad azione localizzata all'intestino (ad es.: sulfoguanidinici) può indicare l'origine extraintestinale del processo infettivo.

Enterocoliti tossiche

Oltre alle enterocoliti ed enteriti infettive e tossinfettive esistono anche le enterocoliti tossiche dovute all'eliminazione di prodotti tossici (endogeni o esogeni) attraverso la parete intestinale.

La forma più tipica di enterocoliti tossiche da veleni endogeni è l'enterocolite uremica; ma sono molte le sostanze tossiche e anche i medicinali che possono provocare sindromi enterocolitiche; fra l'altro ricordiamo l'enterocolite dovuta ad abuso di purganti (in particolare fenolfaleina), o di dosi eccessive di antelmintici (santonina, olio di felce maschio).

Il quadro anatomopatologico di queste enterocoliti è spesso quello di un'enterocolite ulcerosa che talora assume i caratteri della colite crupale necrotica con formazione di pseudomembrane sulla mucosa intestinale, di necrosi profonde e ulcerazioni. Le lesioni sono, in prevalenza, localizzate al colon. I sintomi sono: forte tenesmo, diarrea, dolori addominali.

Tra i vegetali soprattutto i funghi velenosi possono provocare diarrea, spesso a carattere mucoemorragico e con sintomatologia tossica. Particolarmente temibile è la sindrome falloidea, con diarrea coleriforme prodotta da funghi del genere *Amanita* (v. FUNGHI VELENOSI; DIARREA).

Diagnosi

Si è già accennato, nel corso della trattazione, ai caratteri differenziali principali delle varie enteriti ed enterocoliti. Però, nella maggioranza dei casi, almeno nel bambino, la diagnosi etiologica precisa sarà possibile solo in base ai reperti di laboratorio.

L'accertamento batteriologico della precisa etiologia di una qualsiasi forma enterica deve precedere, quando è possibile, il trattamento biochemioterapico e deve indicare la terapia più adatta, perché i vari germi e i diversi ceppi batterici sono sensibili in maniera assai diversa ai chemioterapici e agli antibiotici: sarebbe anzi opportuno, ad evitare insuccessi terapeutici, saggiare *in vitro* la sensibilità del germe responsabile ai vari antibiotici prima di intraprendere una qualsiasi terapia, anche se talvolta l'antibiogramma non si dimostra del tutto concordante coi risultati ottenuti *in vivo* per probabili interferenze della microflora intestinale.

L'antibiogramma sarà tuttavia possibile soltanto in ambiente clinico ospedaliero, e si renderà soprattutto necessario ove si verifichino focolai epidemici.

Ricerca di fondamentale importanza in tutte le enteriti ed enterocoliti, oltre all'esame a fresco delle feci e alla ricerca di eventuali parassiti, sarà la coprocultura (v.): il materiale fecale deve essere prelevato più in alto dell'ultima parte del retto ad evitare possibili contaminazioni, mediante un comune tampone faringeo (Fornara), o mediante il tampone rettale proposto da Hardy e Watt, o, ancora meglio, mediante sigmoidoscopia (Felsen).

L'emocultura (v.) può rendere utili servigi nella diagnosi del tifo e delle forme setticemiche tifosimili della salmonellosi nei primi giorni della malattia. Utilissime, poi, sono le sierodiagnosi specifiche la cui positività è attendibile, nel lattante, anche a titoli piuttosto bassi e che spesso permettono di chiarire l'etiologia di una forma infettiva in cui non si sia riusciti ad isolare dalle feci il germe responsabile. La positività delle sieroaagglutinazioni è però piuttosto tardiva. Bisogna poi tener presente che, talora, nel lattante affetto da enterite ed enterocolite con coprocultura positiva, le sierodiagnosi possono anche risultare negative per la mancata formazione di agglutinine specifiche.

Già abbiamo accennato, nel capitolo relativo alle enterocoliti virali, alle difficoltà di accertamento dell'etiologia virale di una forma enterocolitica. La diagnosi negli episodi epidemici si baserà sull'isolamento del virus da molti pazienti e ancor più sull'aumento di livello degli anticorpi sierici specifici. Invece, in un caso isolato di malattia, gli stessi dati consentono solo una diagnosi presuntiva, essendo possibile che essi siano dovuti ad un'infezione asintomatica diversa da quella che ha causato la sintomatologia clinica (De Ritis e Piazza). Nella ricerca dei rotavirus si ricorre, con successo, alla microscopia elettronica in contrasto negativo.

Terapia

La terapia delle enteriti e delle enterocoliti è essenzialmente quella etiologica specifica contro l'agente patogeno responsabile nei singoli casi. Si danno qui prima, tuttavia, per chiarezza di esposizione, alcuni rapidissimi cenni di *terapia dietetica*, che possono trovare applicazione in tutte le forme di enterite ed enterocolite con sintomatologia diarroica.

Si adatterà innanzi tutto la dieta idrica, che deve però limitarsi, in genere, alle 12 fl e non oltrepassare le 24 h. Nei casi in cui il vomito renda difficile la reidratazione dell'organismo, si provvederà all'introduzione di liquidi per via parenterale (fleboclisi). Rimandiamo, a questo riguardo, a quanto è stato detto nella voce DIARREA.

È importante, ai fini della diagnosi, la diversa risposta alla terapia reidratante e dietetica da parte delle enteriti ed enterocoliti infettive rispetto ai disturbi della nutrizione di origine alimentare. Mentre, infatti, in questi ultimi casi, si ottiene in genere un rapido miglioramento delle condizioni generali e l'attenuarsi dei sintomi tossici (anche della febbre) in seguito alla semplice dieta idrica, nelle forme ad etiologia batterica lo stesso trattamento, se non è associato alla cura specifica (chemioterapici, antibiotici), non produce spesso alcun risultato; anzi il prolungarsi della dieta idrica può provocare un aggravamento della forma morbosa.

Spesso sarà opportuno sostituire alla semplice dieta idrica con acqua bollita o tè diluito, anche nelle prime 12 h, le diete a base di farina di carrube e di carote.

Queste farine posseggono, oltre ad un'azione adsorbente, anche un'azione antitossica (Tolentino) e un certo valore calorico (1 g di polvere di carote fornisce 3,4 kcal; 1 g di polvere di carruba 2,5 kcal). Esse vanno somministrate al 5% nei lattanti al disotto dei 6 mesi di vita e al

10% oltre questa età, sul totale del liquido, che va somministrato all'incirca nella quantità di 150 cm³/kg/die.

È opportuno limitare la somministrazione di queste diete speciali ai primi giorni di malattia sostituendole gradatamente con alimenti più ricchi di valore calorico e nutritivo (latticello a concentrazioni crescenti dal 5 al 10%).

È bene notare che il problema della rialimentazione si pone in termini assai diversi a seconda che si tratti di lattanti al seno, di lattanti ad allattamento artificiale o di bambini che hanno superato i primi 2 anni di vita.

Nei lattanti al seno la rialimentazione avverrà con latte materno somministrato in dosi via via crescenti; il ritorno ad una alimentazione completa con latte di donna potrà avvenire nelle forme infettive abbastanza rapidamente.

Nei lattanti ad allattamento artificiale si inizierà la ripresa alimentare con piccole quantità di latte acido scremato cui si sostituirà, gradualmente, latte mezza-crema fino a raggiungere la percentuale del 10-12% sul liquido di diluizione, pronti, però, a ritornare a dosi minori ove si manifestino segni di intolleranza. Nei lattanti ai primi mesi di vita, in alcuni casi in cui la rialimentazione si presentava difficile, si sono ottenuti buoni risultati con latte a base di soia o con latte in cui il lattosio è stato sostituito da glicoso o maltodestrine. Oltre il 4° mese di vita si potranno aggiungere con prudenza, controllando le feci e saggiando al Lugol la presenza di granuli d'amido, piccole quantità di farina al 3-5% (particolarmente indicata la crema di riso). Nei bambini oltre il 2° anno di vita è bene evitare, durante le fasi diarroiche, i vegetali ricchi di cellulosa e i grassi (specialmente animali); assai limitata sarà anche la somministrazione di latte preferibilmente scremato e di uovo (escludendo l'albume). Queste norme dietetiche valgono per tutte le fasi diarroiche dell'enterite. Nei periodi senza diarrea (frequentemente, ad es., nell'amebiasi), l'alimentazione sarà più ricca e varia e sempre tale da sopperire generosamente al fabbisogno calorico.

Nella terapia delle enteriti ed enterocoliti ha però un'importanza preponderante la *terapia specifica antinfettiva* con i chemioterapici e gli antibiotici.

Recentemente sono state elevate critiche da parte di vari AA. (riassunte da De Luca, 1973) all'uso indiscriminato degli antibiotici e dei chemioterapici in tutte le enterocoliti infettive dell'infanzia, anche in quelle di origine virale o nelle forme in cui non si riesce a mettere in evidenza un agente batterico-qualsiasi. Una terapia antibiotica troppo massiccia e prolungata potrebbe danneggiare la microflora intestinale favorendo lo sviluppo selettivo di germi come lo stafilococco aureo o di miceti come *Candida albicans*, o peggio permettere l'apparizione di batteri a resistenza multipla (*Proteus*, etc.). È stato dimostrato poi che la resistenza all'azione litica degli antibiotici può essere trasferita da una specie all'altra della famiglia delle *Enterobacteriaceae* con notevole rapidità anche *in vivo*: così si può spiegare il mutamento della sensibilità agli antibiotici che si rileva spesso nei vari ceppi di *Enterobacteriaceae*. Bisogna però tener presente nella pratica medica quotidiana la difficoltà di un rapido accertamento dell'agente etiologico responsabile (specie quando si tratta di virus): d'altra parte anche nelle forme lievi di enterite, in cui potrebbe sembrare non necessario il ricorso alla terapia antibiotica, ad una blanda sintomatologia clinica iniziale può succedere, evenienza non rara, un decorso meno favorevole e talora grave con estensione dell'infezione al di là della sottomucosa e successiva diffusione setticemica o localizzazione extra-

intestinale. Inoltre, specialmente nei casi di enterocolite che si verificano in una collettività e di cui si conosce la fonte di contagio, esiste una precisa necessità per motivi di ordine profilattico, soprattutto se si tratta di neonati e lattanti, di limitare la diffusione degli enterobatteri patogeni: è opportuno ricordare infine che nelle estese casistiche degli ultimi anni di bambini affetti da enterite, in una discreta percentuale di casi l'isolamento virale si accompagna all'isolamento di batteri con probabile potere patogeno (Cramble).

Come si è già accennato del resto, i criteri di scelta dell'antibiotico da usare in una singola forma di enterite che verranno elencati, sono soltanto orientativi e non è possibile prescindere da uno studio della sensibilità ai vari antibiotici degli enterobatteri isolati nel singolo caso, che potrà anche variare da una regione all'altra e in tempi successivi.

Nelle shigellosi assai efficaci si sono dimostrati *in vitro* e *in vivo* i sulfamidici. Si possono usare prodotti poco solubili e poco assorbibili attraverso la parete intestinale, come i sulfoguanidinici e il succinil- o il ftalilsulfotiazolo, la cui concentrazione intestinale è assai elevata; utile anche l'uso del formosulfotiazolo. Le dosi devono essere alte, specialmente all'inizio (almeno 0,20 g/kg, frazionati in 6 somministrazioni al dì). Nelle shigellosi è stata usata con successo la streptomina per via orale (alle dosi medie di 500-800 mg/die). Oggi però l'antibiotico di elezione nelle shigellosi, data la comparsa di molte forme resistenti ai sulfamidici, può essere considerata l'ampicillina (50-100 mg/kg/die per os o per via parenterale eventualmente in associazione alla dicloxacillina).

Nelle enterocoliti da shigelle, anche nelle forme poco sensibili all'ampicillina, assai attivo si è dimostrato anche il cloramfenicolo; le dosi sono di 50 mg/kg/die somministrate per os ogni 6 h; più scarsi i dati sull'impiego della gentamicina (0,5-2 mg/kg/die) per via parenterale, che ha però dato, anch'essa, buoni risultati.

Nella febbre tifoide e nelle salmonellosi la cura d'elezione è rappresentata dal cloramfenicolo (25-50 mg/kg/die), per via orale o parenterale eventualmente associato ai cortisonici: è consigliabile una somministrazione assai protratta (per ca. 3 settimane); in ogni caso almeno 5-7 giorni dalla remissione della sintomatologia morbosa, nelle dosi già dette. Nelle salmonellosi si è preconizzato anche l'uso della ampicillina che può essere usata in associazione al cloramfenicolo (De Ritis e Piazza).

Questi due antibiotici efficaci contro *Salmonella typhi* non si sono dimostrati altrettanto attivi contro altre salmonelle (*Salmonella typhimurium*, *S. wien*, *S. panama*, etc.) di provenienza animale in cui si verifica spesso il fenomeno di donazione interspecifica di resistenze multiple. Sono stati impiegati, con alterni successi, la gentamicina, il trimetoprim con sulfametossazolo o nitrofurantici. Oggi l'indirizzo di molti AA., riassunto da Drachman (1975), è che la terapia antibiotica è strettamente indicata nella febbre tifoide, nelle localizzazioni extraintestinali e nelle forme gastroenteriche dei neonati e dei lattanti; non necessaria negli altri casi in cui il trattamento specifico influenza scarsamente il decorso dell'affezione che tende in genere all'autolimitazione. Una posizione analoga è stata assunta recentemente anche da Tangheroni (1976). Gli stessi AA. avanzano riserve sul trattamento indiscriminato e protratto dei portatori con chemioterapici o antibiotici, che però ancora oggi è prescritto dalle disposizioni sanitarie vigenti in Italia e in molti altri paesi.

Contro le enterocoliti ed enteriti da *Escherichia* si sono recentemente avuti buoni risultati mediante l'im-

ENTERITI ED ENTEROCOLITI

piego della gentamicina che può essere somministrata per via intramuscolare alle dosi di 1-2 mg/kg/die e la cui tolleranza sembra buona anche nel neonato. Recentemente, anzi, Riley e Cislighi hanno preconizzato l'uso di gentamicina per via orale nelle infezioni da *E. coli* nel neonato e nel lattante, dato che non viene assorbita dall'intestino, alla dose media di 40 mg *pro die* divisa in due somministrazioni; efficace è anche la colimicina per via orale a dosi piuttosto elevate (100.000-150.000 U./kg/die) che agisce anche su altri enterobatteri facoltativamente patogeni (come ad es. *Aerobacter* e *Klebsiella*). Viene anche impiegata nelle forme da *E. coli* patogene la neomicina per via orale (50-100 mg/kg/die) il cui uso prolungato specie nel lattante non è scevro di inconvenienti anche gravi. Alle infezioni intestinali da piocianeo deve essere riservato l'uso della carbenicillina da sola (250-300 mg/kg/die) per via parenterale eventualmente associata alla gentamicina.

Nella colite amebica il medicamento di elezione è la emetina che nel bambino viene somministrata in dosi diverse a seconda dell'età, e cioè fino a 1 anno: 0,0025-0,01 g; da 1 a 6 anni: 0,01-0,02 g; da 6 a 12 anni: 0,03-0,04 g (Ingiulla). Queste dosi giornaliere vengono ripartite in 2 somministrazioni e ripetute per un periodo massimo di 5 giorni. La via da preferirsi è la intramuscolare. Nel bambino è in genere preferibile praticare un solo ciclo di cura emetina (Gerbasì, Maggiore, etc.). È da tener presente che i risultati della terapia emetina, sono, nel lattante, anche per la maggiore gravità della malattia, meno brillanti che nell'adulto. L'emetina però oggi almeno nelle forme riscontrabili nei bambini delle nostre regioni può essere vantaggiosamente sostituita dall'ossitettraciclina. Il ciclo di cura ha la durata minima di 10 giorni: la dose giornaliera è di 100-150 mg/kg. Le guarigioni cliniche rimarrebbero stabili nel 100% dei casi a distanza di 6 mesi dalla fine della cura. Questi risultati, assai interessanti anche per la scarsissima tossicità della ossitettraciclina, attendono ulteriori conferme. Buoni risultati sono stati segnalati anche nella colite amebica, mediante l'uso della paromomicina (25 mg/kg/die per via orale) che è efficace, anche in molte forme sostenute da enterobatteri, ed è ben tollerata anche nella prima infanzia.

Nelle enteriti da *Giardia* sono stati impiegati nel passato preparati a base di Enterovioformio® in compresse da 25 cg (1/4-1 compressa, 1-2 volte al dì): da impiegare per brevi periodi ad evitare i notevoli danni conseguenti all'uso prolungato e massiccio degli ossichinolinici. Oltre i 4 anni si hanno buoni risultati con l'impiego degli acridinici (specialmente l'Acranil®). Recentemente è stato impiegato con successo il metronidazolo (v.) (da 250 mg a 750 mg al giorno secondo l'età), per un periodo di ca. 10 giorni.

La terapia delle enterocoliti da infezioni parenterali e delle enterocoliti tossiche (uremica, mercuriale, etc.) s'identifica con quella della malattia fondamentale. Recentemente sono stati impiegati con buoni risultati nella sintomatologia diarroica, nelle varie forme di enterite e enterocolite, preparati dotati di effetto inibente sulla motilità intestinale a base di difenossilato e di piccole dosi di solfato di atropina (Reasec®): l'uso di questi preparati (sconsigliabile nei prematuri e nei neonati) deve essere assai cauto nella prima infanzia.

Oltre alla terapia specifica antinfettiva sarà utile associare, nelle enterocoliti ed enteriti, come terapia collaterale, Vit. C e vitamine del complesso B, per l'azione sterilizzatrice sviluppata dai vari antibiotici sulla quasi totalità della flora intestinale e a cui oggi viene attribuito un ruolo importante nella protezione contro le infezioni intestinali anche attraverso l'inibizione competitiva per i

siti di legame posti alla superficie delle cellule della mucosa. Inoltre la ripresa alimentare potrà essere integrata con idrolisati proteici. Ove coesista anemia (come in molte forme di enterocoliti protozoarie) gioverà la somministrazione di estratti epatici e di ferro. È stato anche proposto da alcuni AA. (Best e MacHenry, Neumann, etc.) l'uso di cortisonici, ove si sospetti una componente allergica.

V. anche: AMEBIASI (I, 1416); ANCHILOSTOMIASI (I, 1788); DIARREA; DISSENTERIA; GIARDIASI; FEBBRE TIFOIDE; SALMONELLOSI; SHIGELLOSI.

Bibliografia

- Barnes G. L., Townley R. R., *Arch Dis., Child.*, 1973, 48, 343.
Bishop R. F., Davidson G. P. et al., *Lancet*, 1973, II, 1281.
Davidson G. P., Bishop R. F. et al., *Lancet*, 1975, I, 242.
De Ritis F., Piazza M., *Le enteriti infettive*, in *Atti 71° Congr. Soc. Ital. Med. Interna*, 1970, Pozzi, Roma.
Drachman R. H., *Clin. Pediat. N. Amer.*, VI/4, 1975, Piccin, Padova.
Eichenwald H. F., Abadio A. et al., *J.A.M.A.*, 1958, 166, 1563.
Gentili A., Tangheroni W., Poli L., *G. Mal. Infett.*, 1958, 1106.
Kent T. H., *Amer. J. Path.*, 1968, 48, 387.
Moffet H. L., Schulenberg H. K., Burkholder E. R., *J. Pediat.*, 1968, 72, 1.
Potter C. W., *J. Path.*, 1964, 88, 263.
Ramos Alvarez M., Sabin A. B., *J.A.M.A.*, 1958, 167, 147.
Robert L., *Clin. Ter.*, 1975, 1.
Robert L., Piersantelli N., *Recenti Progr. Med.*, 1975, 1.
Ross J. G., Potter C. W., Zachary R. B., *Lancet*, 1962, II, 221.
Silverman A., Bog C. C., Cozzetto F. J., *Gastroenterologia pediatrica*, 1975, Verducci, Roma.
Strong K., *Brit. J. Surg.*, 1958, 46, 494.
Tangheroni W., De Rosa F., *Problemi attuali di nutrizione in pediatria*, 1972, Giornate di Studio Plasmon, Milano.

PIETRO ESCALAR

ENTEROBACTERIACEAE

(gr., 'batteri dell'intestino')

Famiglia dell'ordine *Eubacteriales* (classe *Schizomycetes* Nägeli), che comprende gli enterobatteri, alcune specie dei quali vivono nell'intestino umano e animale, mentre altre parassitano le piante ed altre ancora sono saprofiti che vivono su sostanze organiche in decomposizione.

Gli enterobatteri sono batteri gramnegativi, mobili o immobili, asporigeni, che si sviluppano bene sui comuni terreni colturali. Tutte le specie fermentano il glicoso con produzione di acido o di acido e gas. Generalmente riducono i nitrati a nitriti e sono ossidasi-negativi. La struttura antigenica è complessa, costituita com'è da un mosaico di antigeni, che è alla base di parentele sierologiche tra i vari generi o addirittura con altre famiglie.

La famiglia *Enterobacteriaceae* comprende 5 tribù (Ewing, 1967): *Escherichieae*, *Edwardsiellae*, *Salmonelleae*, *Klebsielleae*, *Proteeae*.

Tribù *Escherichieae*

Batteri mobili o immobili. Fermentano gli idrati di carbonio con produzione o meno di gas. Possono fermentare il lattoso con più o meno ritardo. Non liquefanno la gelatina, non producono H₂S, non scindono l'urea, sono privi di fenilalanina-ossidasi. Vi appartengono 2 generi: *Escherichia* e *Shigella*.

Tribù *Edwardsiellae*

Batteri mobili per ciglia peritriche, fermentano il glicoso con produzione di acido e gas, producono H₂S, non scindono l'urea. Vi appartiene un solo genere, *Edwardsiella*.

Tribù *Salmonelleae*

Batteri mobili, fermentano numerosi carboidrati con produzione di acido e gas e producono abbondante H₂S

(salvo qualche eccezione per l'uno e per l'altro carattere nel genere *Salmonella*). Non producono indolo né acetilmetilcarbinolo, sono privi di fenilalanina-deaminasi. Vivono e si moltiplicano nel corpo dell'uomo e di animali a sangue caldo e freddo. Vi appartengono 3 generi: *Salmonella*, *Arizona* e *Citrobacter*.

Genere *Salmonella*. - Non fermenta lattoso e saccaroso, non scinde l'urea, possiede una lisina-decarbossilasi.

Genere *Arizona*. - Fermenta il lattoso più o meno rapidamente, possiede una β -galattosidasi e una lisina-decarbossilasi, liquefa la gelatina.

Genere *Citrobacter*. - Fermenta il lattoso più o meno rapidamente, può fermentare il saccaroso e scindere l'urea. Possiede una β -galattosidasi ma non una lisina-decarbossilasi. Dà colture abbondanti con odore sgradevole.

Tribù *Klebsielleae*

Batteri mobili o immobili, non producono indolo, sono rossometile-negativi, producono acetilmetilcarbinolo, utilizzano il citrato. Non producono H_2S , possono scindere (con ritardo) l'urea. Non possiedono fenilalanina-deaminasi. Vi appartengono 4 generi: *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pectobacterium*, *Serratia*.

Genere *Klebsiella*. - Batteri immobili, spesso capsulati; sono β -galattosidasi-positivi e scindono l'urea.

Genere *Enterobacter*. - Batteri mobili, fluidificano la gelatina, non scindono l'urea.

Tribù *Proteeae*

Batteri mobili, non fermentano il lattoso, sono rossometile-positivi, non producono acetilmetilcarbinolo; possiedono fenilalanina- e triptofano-deaminasi. Vi appartengono 2 generi: *Proteus* e *Providencia*.

La relativamente recente definizione di Kauffmann delle E. (1966) concorda nelle linee generali con quella surriportata. Per quanto riguarda la classificazione, Kauffmann, in un primo tempo, sulla base dei lavori della sottocommissione per le E., costituitasi in seno al Comitato per la nomenclatura dell'Associazione internazionale dei microbiologi (Congresso internazionale di microbiologia, Rio de Janeiro, 1950), non ritenne opportuno mantenere la rigida divisione in tribù, giacché è noto che esiste un passaggio graduale da una tribù all'altra attraverso tutta una gamma di ceppi intermedi; egli preferì parlare, ai fini di una classificazione pratica, di gruppi, costituiti da ceppi biochimicamente omogenei, suddivisi in tipi

FAMIGLIA ENTEROBACTERIACEAE

Tribù	Generi
A. <i>Escherichieae</i>	I. <i>Escherichia</i> II. <i>Shigella</i> III. <i>Salmonella</i> IV. <i>Citrobacter</i>
B. <i>Klebsielleae</i>	I. <i>Klebsiella</i> II. <i>Enterobacter</i> III. <i>Hafnia</i> IV. <i>Serratia</i>
C. <i>Proteeae</i>	I. <i>Proteus</i> II. <i>Morganella</i> III. <i>Reitterella</i> IV. <i>Providencia</i>

caratterizzati dagli antigeni O,H e K. In alcuni gruppi i tipi venivano designati con nomi specifici (ad es. gruppi *Salmonella* e *Shigella*), mentre in altri solo per mezzo degli antigeni fondamentali (ad es. gruppo *Escherichia*, etc.).

(Giova notare come possano frequentemente trovarsi ceppi classificabili in un dato gruppo biochimico, in possesso però di antigeni caratteristici di un altro gruppo: ad es. ceppi di *Escherichia* con antigeni di *Salmonella* o di *Shigella*, ceppi di *Salmonella* con antigeni di *Shigella*, etc.).

Nell'ultima edizione (1966) del suo volume *The Bacteriology of Enterobacteriaceae*, Kauffmann ha proposto il ritorno all'uso della terminologia secondo il Codice batteriologico, con la suddivisione della famiglia in tribù, generi e specie. I criteri tassonomici di Kauffmann si scostano però in parte da quelli seguiti da Ewing, come si può vedere dalla classificazione di Kauffmann riportata nella tabella di col. 2213.

Una proposta di classificazione che prevede la tribù *Enterobacteriaceae* (con i generi *Proteus*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Moraxella*) è riportata nella 5 ed. del Topley-Wilson.

Nella famiglia E. i generi *Salmonella* e *Shigella* hanno una grande importanza in patologia umana.

V. anche: BACTERIUM GENERE; ESCHERICHIA GENERE; FEBBRE TIFOIDE; KLEBSIELLA GENERE; PROTEUS GENERE; SALMONELLA GENERE; SALMONELLOSI; SERRATIA GENERE; SHIGELLA GENERE; SHIGELLOSI.

Bibliografia

Edwards P. R., Ewing W. H., *Identification of Enterobacteriaceae*, 1967, Burgess, Minneapolis.
Giammanco G., Carmeni A., *L'identificazione biochimica degli enterobatteri*, 1970, A. I. I. S. P., Roma.
Kauffmann F., *The Bacteriology of Enterobacteriaceae*, 1966, Munksgaard, Copenhagen.
Wilson G. S., Miles A. A., *Topley and Wilson's Principles of Bacteriology and Immunity*, 1964, 5 ed., Arnold, London.

RAFFAELE DE BLASI

ENTEROBIUS GENERE

(gr., 'che vive nell'intestino')

Genere della famiglia *Oxyuridae* (*Oxyuridea*, *Nematoda*), caratterizzato come segue: 2 espansioni cuticolari cefaliche; bocca con 3 labbra; esofago a clava seguito da un bulbo; maschi a coda tronca, con ali caudali sostenute da 3 paia di papille, un paio preanale e due postanali, con altre 2 paia di papille postanali sessili, con un solo spiccolo relativamente lungo; femmine a coda conica, con vulva nel terzo anteriore del corpo, vagina cortissima, uteri paralleli, ovovivipare. Parassiti dell'uomo e di scimmie.

Il genere interessa l'uomo per la specie *Enterobius vermicularis* L., 1758, agente etiologico della ossiurias (v.).

MARCELLO RICCI

ENTEROCELE

F. entérocele. - I. enterocèle. - T. Darmbruch; Enterocèle. - S. enterocèle.

Per enterocèle s'intende correttamente e in senso lato il contenuto di qualunque ernia costituito dall'intestino tenue (Perez).

Impropriamente e in senso restrittivo, soprattutto gli AA. anglosassoni, con questo termine, definiscono la discesa dello scavo retto-vaginale e, più raramente, di quello vescicovaginale, occupati dalle anse intestinali, ma eventualmente anche dall'omento, dall'utero e dai suoi annessi, entro il lume vaginale, fino a giungere talora al di fuori della vulva.

V. ERNIE; ELITROCELE.

TOMMASO MAGGIORA VERGANO

ENTEROCOCCO

ENTEROCOCCO

(gr., 'granello dell'intestino')

F. *entérocoque*. - I. *enterococcus*. - T. *Enterokokkus*. - S. *enterococco*.

L'enterococco, descritto da Thiercelin nel 1899, denominato anche *Micrococcus ovalis* (Escherich) o, più comunemente, *Streptococcus faecalis* (Andrewes e Horder, 1906), viene compreso nel gruppo D degli streptococchi (Lancefield) in quanto possiede l'antigene polisaccaridico di questo gruppo (v. anche: STREPTOCOCCUS GENERE). Si parla oggi in genere del cosiddetto gruppo degli e. che, secondo Bergey (1957), comprende le specie *S. faecalis*, con le sue varietà *liquefaciens* e *zymogenes*, e *S. durans*, con caratteri morfologici, colturali e biochimici pressoché identici.

Si è tentato di differenziare vari tipi sierologici nell'ambito del gruppo degli e.: così Lancefield (1941) ha distinto 3 tipi e Grumbach e Schmitz 7 (1938); tuttavia non è ancora possibile dire se tali tipi sierologici ricorrano nell'ambito della specie *S. faecalis* o corrispondano a qualcuna delle sue varietà.

Duchenne e coll. (1969), in base a caratteri metabolici, al potere emolitico e alla capacità di svilupparsi su determinati substrati, differenziano gli e. in tre specie principali: *S. faecalis* (con le sue varietà: *liquefaciens*, *haemolyticus*, *zymogenes*), *S. faecium* e *S. durans*. Derbel e coll., invece, riconoscono due sole specie: *S. faecalis* (con le varietà su menzionate) e *S. faecium*, con la varietà *durans*.

S. faecalis e le sue varietà utilizzano come fonte di energia piruvato, citrato e serina con conseguente richiesta di ac. lipoico come fattore di crescita e, talvolta, anche malato e arginina e, in questo caso, senza richiesta di ac. lipoico.

S. durans non utilizza questi substrati come sorgenti di energia e differisce ulteriormente da *S. faecalis* in quanto richiede ac. folico.

S. faecalis è un cocco ovale grampositivo, disposto a coppie o a brevi catene, α-emolitico (viridante) o anemolitico; cresce in presenza di sali biliari (40% e più), resiste alla temperatura di 60 °C per 30 min, fermenta quasi sempre il lattoso, la mannite, il saccarosio, la salicina, la sorbite e il trealosio mentre non attacca il raffinosa e l'inulina; scinde l'esculina con annerimento del terreno, acidifica e coagula il latte tornasolato. Altre caratteristiche, più o meno costanti, sono: la capacità di svilupparsi tra 10 e 45 °C e in terreni a pH 9,6 o contenenti il 6,5% di NaCl o lo 0,1% di blu di metilene; l'acidificazione intensa (pH 4,0-4,8) del brodo glicosato; l'incapacità di fluidificare la gelatina (fa eccezione *S. liquefaciens*).

Il gruppo degli e., in base ai caratteri morfologici, colturali e biochimici su riportati, è ben differenziabile dal gruppo degli streptococchi *viridans*, da *S. lactis* e dagli streptococchi emolitici compresi nel gruppo D. Unico fra gli streptococchi, è insensibile all'azione della penicillina; resiste pure all'azione della streptomina e della cloromicetina. Azione antibiotica *in vitro* e *in vivo* esplica sugli e. il filtrato di *P. expansum* (Buonomini e Pucci; De Blasi).

S. faecalis è assai virulento per il topolino (lo uccide per setticemia), meno per il coniglio, poco per la cavia.

È ospite abituale dell'intestino umano e viene eliminato con le feci. Nell'esame batteriologico dell'acqua ai fini del giudizio di potabilità, si suole ricercare l'e., giacché la sua presenza viene considerata come indice di inquinamento fecale recente. È noto, infatti, che il germe in parola può raramente moltiplicarsi nell'acqua e il tempo di sopravvivenza in essa è assai breve (v. ACQUA, igiene).

Molto si è discusso circa l'attività patogena di questo germe nell'uomo; le sempre più numerose osservazioni cliniche, le recenti e più precise acquisizioni batteriolo-

giche e i perfezionati metodi di ricerca diagnostica ci permettono oggi di assegnare all'e. una parte non indifferente nella patologia umana. Gli apparati digerente e urinario sono i campi nei quali l'attività patogena dell'e. è stata più ampiamente studiata. A prescindere dalle forme di enteriti acute e croniche e di gastroenteriti acute (tossinfezioni alimentari) nelle quali il ruolo del germe non appare ancora chiaramente stabilito, alcune forme di appendicitis acute e croniche, alcune affezioni dell'apparato epatobiliare e, in particolar modo, colangiti, molte forme di pieliti, cistopieliti e paranefriti riconoscono in modo inequivocabile un'etiologia enterococcica. È stato altresì dimostrato che l'e. è capace di determinare, nell'uomo, quadri di sepsi ad andamento subacuto o cronico difficilmente differenziabili dal punto di vista clinico da quelli determinati da *S. viridans*.

La localizzazione più frequente della setticemia enterococcica è quella endocardica (v. ENDOCARDITI); non vanno però trascurate le localizzazioni meningee, pleuriche e articolari. Va infine considerata l'importanza dell'e. nella patogenesi di alcune forme di affezioni polmonari ad andamento piuttosto cronico (broncopneumonie, pneumonie croniche); ed è bene a questo proposito ricordare che gli AA. francesi considerano l'e. *le microbe associé au bacille de Koch le plus important*.

Bibliografia

- Breed R. S., Murray E. G. D., Smith N. R., *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 1957, 7 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
D'Antona L., *Minerva Med.*, 1937, 2, 265, bibl.
De Chigi M., Mussetini G., *G. Batt. Immun.*, 1931, 6, 141.
Maccaigne M., *Enterococci*, in *Nouveau traité de médecine*, 1920, Masson, Paris.
Wilson G. S., Miles A. A., *Topley and Wilson's Principles of Bacteriology and Immunity*, 1964, 5 ed., Arnold, London.

RAFFAELE DE BLASI

ENTEROCROMAFFINE SISTEMA

F. *système entérochromaffine*. - I. *enterochromaffin system*. - T. *enterochromaffines System*. - S. *sistema enterocromaffin*.

Questo sistema cellulare è costituito dalle cellule di Kultschitzky della mucosa intestinale (dal duodeno al retto compreso) e dalle cellule della mucosa gastrica, delle vie biliari e del pancreas, che hanno in comune due caratteristiche interdipendenti e cioè: a) quella di presentare alcune reazioni istochimiche specifiche, onde vengono chiamate anche *cellule argirofile* e *cellule argentaffini*; b) quella di produrre e di versare in circolo la 5-idrossitriptamina (detta anche *serotonina*), come il farmacologo italiano V. Erspamer dimostrò per la prima volta nel 1933. Secondo Singh, nella fase di produzione e di messa in riserva della serotonina, le cellule enterocromaffini presentano la caratteristica di essere «argirofile» (per la presenza della proteina-sostegno dell'ormone) e «argentaffini» (per la presenza della serotonina o del precursore); nella fase invece di deplezione serotoninica, le cellule enterocromaffini presentano la caratteristica di essere ancora «argirofile» ma non più «argentaffini».

La grande maggioranza delle cellule enterocromaffini trovansi nel fondo delle ghiandole di Lieberkühn; sono piramidali (con l'apice rivolto verso il lume intestinale) e contengono piccole granulazioni caratteristiche, che rappresentano i posti dove la serotonina viene posta in riserva e protetta dall'azione inattivante della monoaminoossidasi (cfr. Couturier-Turpin, 1969).

La più importante e la più nota delle malattie del sistema enterocromaffine è rappresentata dai *tumori carcinoidi* (o malattia di Oberndorfer).

Bibliografia

Erspamer V., *Triangolo*, 1955, 2, 117.
Couturier-Turpin M. H., *Presse Méd.*, 1969, 77, 947.

VITO PATRONO

ENTEROPATIE ESSUDATIVE: v. GASTROENTEROPATIE
PROTEINODISPERDENTI.

ENTEROPATIE PROTEINODISPERDENTI: v. GASTRO-
ENTEROPATIE PROTEINODISPERDENTI.

ENTERORRAGIA

F. *entérorrhagie*. - I. *enterorrhagia*. - T. *Enterorrhagie*;
Darmblutung. - S. *enterorrhagia*.

Definizione

Con questo termine s'intende un'emorragia che avviene nel lume del tubo intestinale. All'emorragia segue l'emissione di sangue dall'ano; questa può mancare quando la fulmineità dell'emorragia massiva porti a morte prima che il sangue possa essere evacuato.

Etiologia

L'emorragia nell'interno del tubo enterico può intervenire sia in occasione di affezioni localizzate ad un tratto del tubo digerente che nel corso di altre affezioni. Emorragie intestinali che si verificano a monte dell'angolo duodenodigunale possono provocare anche ematemesi (v.). Tra le classificazioni etiologiche di e. una delle più note è quella di Balfour, alla quale ci rifacciamo, modificandola.

1. *E. da affezioni dell'intestino tenue*: invaginazioni, febbre tifoide, tbc ulcerosa, ulcera solitaria, infarto intestinale da trombosi od embolia arteriosa, traumi, enterite segmentaria, tumori (anche di provenienza mesenteriale), enterocoliti acute (comprese le parassitarie), sindromi dissenteriformi, diverticolo di Meckel (colpito da processo ulceroso).

2. *E. da affezioni del colon*: tumori maligni, colite ulcerosa, malattia di Crohn del colon, dissenteria bacillare o amebica, polipi e poliposi, tbc ulcerosa, lue, endometriosi, infarto da trombosi o embolia arteriosa, diverticolite, invaginazioni, coliti tossiche, enterocoliti acute, parassitosi, traumi, fistole gastrocoliche, actinomicosi.

3. *E. da affezioni del retto*: tumori maligni, polipi, stenosi, proctiti aspecifiche e specifiche, prolasso rettale, tbc ulcerosa, invaginazione del sigma nel retto, ascessi, emorroidi interne. In questi casi si parla anche di proctorragia o rettorragia.

4. *E. da affezioni anali*: tumori maligni, ragadi, emorroidi.

5. *E. da corpi estranei*: in qualunque tratto del tubo digerente la presenza di un corpo estraneo può dar luogo ad emorragia per lesione primitiva o per decubito.

6. *E. da rottura di aneurismi o da ascessi del tratto gastrointestinale*: fistole aorto-intestinali.

7. *E. da affezioni colecistiche*.

8. *E. da affezioni dell'appendice*.

9. *E. da affezioni del pancreas*.

10. *E. da emopatie*: trombocitopenia o porpora vera, porpora di Schönlein-Henoch, emofilia, policitemia, anemia perniziosa, ittero emolitico, morbo di Hodgkin, leucemie mieloidi e linfoidi acute e croniche.

11. *E. da avitaminosi* (avitaminosi C, K e P).

12. *E. da itteri*: prevalentemente quelli epatocellulari e quelli da ostruzione per mancato assorbimento della Vit. K contenuta negli alimenti.

13. *E. da affezioni circolatorie* (congestione da stasi).

14. *E. da gravi infezioni*: febbre tifoide, tifo esantematico, febbre gialla, setticemie e setticopiemie, tutte le forme emorragiche delle malattie esantematiche e infettive.

15. *E. da intossicazioni endogene ed esogene*: uremia, avvelenamenti da arsenico, mercurio, clorato di potassio, intossicazioni alimentari.

16. *E. da mestruazioni vicarianti*.

Sintomatologia

È naturalmente in rapporto con l'importanza dell'emorragia. Quando questa è imponente si ha collasso improvviso, accompagnato, talora, dalla sensazione di un qualche cosa di caldo che si versi nell'intestino, cui segue spesso la evacuazione di feci liquide. Contemporaneamente compare la sintomatologia dello shock emorragico. All'inizio della sintomatologia si può avere ipotermia, mentre successivamente può presentarsi un aumento della temperatura dovuto tanto al riassorbimento del sangue da parte dell'intestino quanto alla putrefazione, ad opera della flora batterica intestinale, di quella parte di sangue che ristagna nel lume intestinale. I fenomeni di fermentazione generano inoltre un più o meno notevole meteorismo, dimostrabile obiettivamente dallo stato di distensione addominale. Le e. non sempre sono tanto gravi; talvolta possono essere di così modesta entità da passare inosservate, sia perché il malato non fa attenzione al colore delle feci, sia perché la presenza di sangue in esse può essere rilevata solo con l'esame chimico o microscopico.

V. anche: GASTROINTESTINALI EMORRAGIE.

Diagnosi

La *diagnosi* generica di e. non è difficile quando l'emissione di sangue dall'ano sia evidente. In caso di melena (v.) o quando l'e. sia tanto modesta da non apparire rilevabile alla semplice ispezione delle feci (*emorragia occulta*), la diagnosi risulta più difficile.

Ove si tratti di melena si deve infatti escludere che il colore delle feci sia dovuto a sostanze ingerite quali il carbone, il ferro in elevate quantità, taluni frutti come i mirtilli e le ciliege, etc.; in questo aiuterà l'anamnesi e l'esame delle feci.

Più difficile è stabilire la sede e la causa dell'e. Anche in questo caso un attento vaglio dei dati anamnestici risulta determinante. Le ulteriori metodiche di esame, ivi compresi tutti gli esami speciali impiegati per svelare la esistenza di una e., e la sede della medesima sono diffusamente trattati nella VOCE GASTROINTESTINALI EMORRAGIE.

Prognosi

La *prognosi* è condizionata: 1) dal tipo di lesione che produce l'e.: è meno fausta, ad es., nel caso di tumori maligni, in cui non sia possibile l'asportazione radicale; 2) dal ritmo e dal decorso: un sanguinamento di lieve entità, per quanto riguarda la prognosi immediata, avrà una prognosi più fausta rispetto ad un'emorragia massiva, mentre un sanguinamento grave ma unico è preferibile ai fini di una prognosi a distanza rispetto ad un sanguinamento lieve ma ripetuto o prolungato nel tempo (anemie gravi fino all'esaurimento midollare).

Per quanto concerne la *terapia* immediata rimandiamo alla VOCE GASTROINTESTINALI EMORRAGIE. Per la terapia causale o sintomatica si rimanda alle voci relative (ad es. INTESTINO TENUE E CRASSO, etc.).

RED.

ENTEROVIRUS

ENTEROVIRUS

Con questo termine, introdotto nel 1955 dallo speciale Comitato americano per i virus ECHO, si raccolsero in un'unica famiglia i virus della poliomielite (v.), i virus coxsackie (v. COXSACKIISI) e i virus ECHO (v. ECHO VIRUS), sino allora distinti, intendendo riunire fra loro tutti quei virus che, oltre a molte caratteristiche morfologiche e biofisiche simili, avevano in comune la peculiarità di essere prevalentemente ospiti del tubo gastroenterico. Ma anche questo nome si rivelò in un certo senso non del tutto appropriato, poiché si dimostrò ben presto che diversi virus del gruppo coxsackie o del gruppo ECHO possono determinare sindromi respiratorie: eventualità d'altra parte abbastanza comprensibile se si pensa che l'apparato digerente e quello respiratorio hanno in comune il loro primo tratto. Si è scoperto inoltre un nuovo gruppo di virus, i rinovirus (v.), che hanno in comune con gli e. molti caratteri, ma sono essenzialmente causa di infezioni respiratorie acute non febbrili. Per questi diversi motivi i quattro gruppi di virus sopra ricordati sono stati posti in un'unica grande famiglia, quella dei picornavirus (v.), i cui membri sono raccolti secondo regole tassonomiche unicamente basate sulle proprietà biochimiche e biofisiche dei virioni.

Per maggiori dettagli riguardanti i virus dei vari gruppi, si rinvia alle voci relative; qui basterà solo ricordare alcuni dei caratteri fondamentali dei picornavirus: contengono come ac. nucleico RNA, posseggono una simmetria cubica, non hanno una membrana avvolgente, si sviluppano nel citoplasma delle cellule infettate, sono resistenti al trattamento con etere; il numero dei capsomeri costituenti il capsido è probabilmente di 32, il diametro varia da 180 a 300 Å.

ITALO ARCHETTI

ENTESI

f. *enthèse*. - t. *enthesis*. - t. *Enthesis*. - s. *entesis*.

Con il termine *entesi* (dal gr. *èntthesis* 'inserzione') si indicano quegli impianti che, per la loro forma, sono idonei a rinforzare o sostituire intere strutture o parti di esse (capi articolari, tratti di grossi vasi, di dotti, etc.), e che, per il materiale di cui sono costituiti, non sono sensibili alle reazioni biologiche difensive dei tessuti tra i quali si trovano, offrendo quindi possibilità di venire a lungo tollerati. Con il termine *epitesi* (dal gr. *epithesis* 'sovrapposizione') s'intende invece definire i dispositivi applicabili in superficie per dissimulare una lesione o una deformità.

Ai tentativi di valore storico, e qualche volta coronati da successo, di utilizzare metalli non corruttibili (soprattutto oro e platino) per sostituire parti ossee (teca cranica, etc.), ha fatto seguito in tempi recenti, con possibilità di ben più estese applicazioni, l'utilizzazione del *tantalo* proposto da Fulcher (1943); questo è stato poi sostituito dal *vitallium* (Dryjski, 1953) e in qualche caso dall'acciaio inossidabile, dal *titanio*, dallo *zirconio* e dalle loro leghe.

Ben tollerate dai vari tessuti, foggianti in placche, reti, fili, viti, etc., queste e. metalliche si prestano a sostituire segmenti ossei e soprattutto a rinforzarli, a sostenere tessuti rilasciati, organi ptosici, a rinforzare la contenzione chirurgica di ernie, etc. A distanza di tempo relativamente ancor breve anche questi impianti metallici si sono tuttavia dimostrati possibile fonte di inconvenienti, talora anche gravi, cosicché il loro uso si è andato restringendo a ben poche indicazioni.

Assai più interessante è l'utilizzazione di altri materiali, biologicamente indifferenti, ad alta resistenza, elastici e pieghevoli, utili quindi per applicazioni prima d'ora neppure pensabili. Il laboratorio e l'industria, dopo aver elaborato resine acriliche modellabili all'atto stesso dell'intervento (Woringer, 1951), vanno quasi quotidianamente arricchendo tutta una serie di prodotti (*dacron*, *teflon*, etc.) con cui è possibile non solo foggare lamine e reti, ma anche tubi e dotti con i quali si è riusciti a sostituire tratti di arterie e persino canali escretori (dotti biliari, etc.) non altrimenti ricostruibili.

Questi materiali mentre da un lato possono ritenersi biologicamente inerti e quindi meno inclini a suscitare reazioni difensive da parte dei tessuti tra i quali si trovano, dall'altro lato sono certamente a loro volta resistenti nei confronti dell'ambiente umorale che li circonda, e perciò offrono possibilità di lunga e utile permanenza.

L'utilizzazione di queste e., sebbene di esperienza relativamente recente, nondimeno, per i risultati che già ha permesso di conseguire e per quelle estese e difficili applicazioni in cui permette di sperare, si colloca in questo momento fra le più preziose e interessanti conquiste della moderna chirurgia.

V. anche: ARTERIE; PROTESI CHIRURGICHE; RESINE.

GUSTAVO SANVENERO ROSELLI

ENTROPION

[lat. scient. *entropium*, XVIII sec., comp. del gr. *en-* 'in dentro' e tema di *τρέπω* 'volgersi']. - f. *entropion*. - t. *entropion*. - t. *Entropium*. - s. *entropiön*.

È l'incurvamento verso l'interno del bordo libero palpebrale superiore o inferiore. Mentre nei gradi minimi le ciglia non toccano la cornea se non in determinate posizioni dell'occhio e delle palpebre, nei casi nei quali questa alterazione palpebrale è considerevole, tutto il bordo libero, con le ciglia, tocca la cornea o la congiuntiva fino alla regione della piega di passaggio. A seconda della patogenesi se ne distinguono diverse varietà: *entropion spastico*, causato da un eccesso di contrazione del muscolo orbicolare della palpebra, che fa basculare verso l'interno il bordo palpebrale attorno al suo legamento sospensore; e. *senile*, causato dalla differenza di consistenza fra il foglietto cutaneo e il resto dei tessuti palpebrali, specialmente per la perdita di elasticità della fascia tarsorbitaria; e. *cicatriziale*, determinato da una retrazione cicatriziale della congiuntiva e del tarso. La contrazione dell'orbicolare interviene, inoltre, ad esagerare tale condizione. La terapia è essenzialmente chirurgica (v. PALPEBRA).

GIUSEPPE CRISTINI

ENURESI

[coniato modernamente in lat. scient., *enurèsis*, come derivato del gr. *ενυρέω* 'orinare dentro']. - f. *enurésie*. - t. *enuresis*. - t. *Enuresis*. - s. *enuresis*.

SOMMARIO

Definizione (col. 2220). - Quadri clinici (col. 2221). - Diagnosi differenziale (col. 2222). - Etiopatogenesi (col. 2223). - L'enuresi nel quadro dell'evoluzione della funzione minzionale (col. 2226). - Prognosi (col. 2227). - Trattamento (col. 2227).

Definizione

Con il termine enuresi s'intende una condizione caratterizzata da un'involontaria mancanza di controllo dell'emissione di urina in soggetti di età superiore ai quattro anni, epoca in cui viene stabilito il raggiungimento della matu-

rità neurofisiologica del sistema sfinteriale urinario, in assenza di malformazioni congenite o acquisite dell'apparato urinario e/o di alterazioni del sistema nervoso.

Infatti, per meglio definire e delimitare il concetto di e., è consigliabile parlare di « incontinenza vescicale » (v. INCONTINENZA URINARIA), nei casi di dimostrabile interessamento organico per riservare il termine e. al disturbo nel quale non esiste una relazione direttamente causale con disordini anatomici, infiammatori o neuropatologici (Kanner).

Il limite dei quattro anni non deve essere considerato rigidamente per la molteplicità dei fattori (affettivi, maturativi, sociali) che intervengono nel determinarlo e per l'importanza del contesto sociale, rappresentato essenzialmente dalla figura dell'adulto madre o insegnante, nel condizionare il bambino all'apprendimento del controllo sfinteriale notturno o diurno. Le tappe del controllo sfinterico richiedono infatti non solo la maturità neurofisiologica, ma la sua integrazione con la strutturazione dell'io, che deve diventare capace di rinunciare ad una condizione autoerotica e di superare le esperienze regressive; inoltre è necessario che vi sia un'adeguata correlazione con le regole sociali dell'ambiente, familiare e scolastico.

Quadri clinici

L'e. è una delle più frequenti difficoltà dell'infanzia, ben conosciuta dai medici generici, dai pediatri, dagli specialisti in neuropsichiatria infantile e da quanti sono impegnati nell'educazione e nella cura dei bambini ricoverati in istituto.

La sua frequenza è molto elevata e varia, a seconda degli AA., tra il 5% e il 38%, con una maggiore incidenza nel sesso maschile (B. Hallgren). Le discrepanze delle percentuali riportate in letteratura si spiegano con la diversa tipologia dei bambini osservati (« normali », « con problemi comportamentali », « istituzionalizzati », « mentalmente ritardati »), con la differenza d'età dei bambini (età prescolastica, scolastica, pubertà, adolescenza), con la differenza infine di educazione e di attitudini sociali dei gruppi studiati. Dall'analisi dei dati statistici riferiti alla distribuzione per età dell'e., si nota un apice di frequenza nell'età prepubere (tra gli 8 e 11 anni); ciò non significa che l'e. sia in realtà più frequente in questo periodo rispetto ad ogni altra età, ma è molto probabilmente dovuto al fatto che abitualmente i genitori trascurano tale sintomo nella continua speranza di una sua risoluzione e non consultano in proposito il medico, per cui è solo la persistenza in tale età del disturbo che spinge i familiari alla consultazione specialistica.

Secondo Bakwin l'e. è presente in tutti i gruppi sociali, ma la maggiore incidenza si ha nelle classi socialmente più disagiate e culturalmente svantaggiate. Essa è raramente monosintomatica, come hanno sottolineato Michaels e Goodman, ma si manifesta spesso correlata ad altri sintomi, come espressione di un disturbo generale della personalità del bambino: in una ricerca condotta da B. Bartoleschi, infatti, l'80% dei soggetti in esame presentava irregolarità del carattere e del comportamento, onicofagia, anoressia mentale, tic, succhiamento del dito, balbuzie, *pavor nocturnus*, fughe, instabilità, impulsività, furti, etc. Tali sintomi sono chiaramente espressione di una regressione a stadi infantili o mancata evoluzione della personalità dimostrata dal tipo di linguaggio « bébé », dalla facilità e frequenza del pianto, a volte dall'encopresi, dagli accessi incontrollati d'ira.

Dal punto di vista del livello intellettuale le ricerche di vari AA. hanno evidenziato che nei bambini enuretici erano presenti tutti i gradi di intelligenza secondo una regolare distribuzione del QI senza poter stabilire quindi una correlazione più precisa fra sintomo enuretico e deficit intellettuale. L'esame EEG non evidenzia modificazioni del tracciato in senso rilevante e specifico per un quadro comiziale, ma più spesso mostra un'immaturità del tutto aspecifica dell'organizzazione bioelettrica cerebrale variabile nel tempo.

Dal punto di vista clinico l'e. può esistere fin dalla nascita senza che il bambino raggiunga il controllo sfinterico (forma primaria) o può comparire dopo un periodo più o meno lungo di completo controllo sfinterico (forma secondaria). È stato infatti osservato che bambini che controllavano gli sfinteri, a volte, hanno iniziato a bagnare il letto alla nascita di un fratello, oppure in seguito ad una malattia prolungata, ottenendo su di sé l'attenzione dell'ambiente che prima non avevano avuta, oppure ancora per un distacco improvviso dai genitori (viaggi, morte, disgregazione familiare). Comunque l'e. secondaria è assai meno frequente rispetto alla forma primaria, che secondo alcuni AA. costituisce l'85% dei casi (B. Hallgren). Viene inoltre descritta una forma denominata « e. primaria prolungata » (M. Schacher) quando il sintomo persiste oltre i dieci anni di età, in relazione con la vasta problematica adolescenziale. Dal punto di vista sintomatologico, l'e. si manifesta, in base al ritmo nictemerale, in tre forme: a) notturna, che è la forma più frequente; b) diurna, più rara e quasi mai isolata; c) mista, notturna e diurna. Il ritmo enuretico è variabile e si distingue in: e. quotidiana, e. irregolare (in genere nei bambini oltre gli 8 anni), e. intermittente, con intervalli di regolare controllo sfinteriale, e. episodica, rara e determinata da particolari situazioni conflittuali. Il quadro clinico-psicopatologico dell'e. riportato da J. Lutz comprende: a) e. semplice, che non si interrompe mai o quasi (e. notturna semplice persistente); b) e. notturna nevrotica, dopo un periodo di intervallo che può durare anni, in genere legata ad una situazione conflittuale e traumatizzante. Questi bambini sono enuretici indipendentemente dalla dieta liquida e malgrado siano fatti alzare spesso durante la notte per urinare. L'A. definisce quest'ultimo quadro clinico nevrotico inquadrando il sintomo enuretico nella dinamica delle difese di un bambino disposto costituzionalmente alla reazione nevrotica; c) e. diurna, che si ha quando il bambino è sveglio; essa si deve distinguere dal comune bagnarsi per indolenza o caparbia, che è meno persistente. Si tratta di un palese stato di tensione accompagnato da altri sintomi di ansia, localizzato nel tempo, nella fase del gioco e nel periodo in cui il bambino va a scuola.

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale va posta principalmente con tutte quelle forme di lesione organica su base meccanica, nervosa e infiammatoria che determinano il quadro dell'incontinenza urinaria. Quest'ultimo quadro clinico è caratterizzato dall'emissione involontaria ma cosciente di urina a differenza dell'e., che è involontaria e incosciente (M. e N. Soulé). Le cause principali dell'incontinenza urinaria infantile sono molteplici e vengono qui elencate in quanto alcune teorie le ritengono causa di e. Esse sono rappresentate da: a) poliuria da disordini dismetabolici e disendocrini (diabete, diabete insipido, etc.); b) affezioni del sistema urinario da cause irritative o infettive (calcolosi) o da malformazioni congenite; c) disturbi neuromuscolari, lesioni del midollo spinale (mieliti, traumatismi, etc.) e malformazioni della colonna vertebrale (spina bifida, aplasia sacrale) (v. anche: INCONTINENZA URINARIA).

Altra diagnosi differenziale deve essere posta con la pollachiuria (v.), determinata da disturbi psicosomatici (iperexcitabilità neurovegetativa e turbe dell'emotività) senza la presenza di lesioni organiche o metaboliche (C. Launay); essa può essere confusa con l'incontinenza quando si manifesta di giorno e con l'e. se si manifesta di notte.

Etiopatogenesi

Numerose sono le ipotesi etiopatogenetiche, sostenute da vari AA. delle diverse scuole: dagli estremi di una patogenesi rigidamente organicista, sostenuta da molte teorie (eredolue, disendocrinie, alcolismo, malformazione della colonna vertebrale, irritabilità vescicale, alterazioni toniche sfinteriche, equivalenti epilettici, stati infiammatori genitourinari come fimosi, cistopieliti, vaginiti [Guyon, M. Sorrentino]) alle ipotesi psicogenetiche che tengono conto essenzialmente della natura affettiva del sintomo. Come sottolinea J. De Ajuriaguerra, è importante che per comprendere il problema dell'e., si debba conoscere l'evoluzione della funzione sfinterica nel quadro dell'evoluzione della personalità in rapporto all'ambiente culturale dato. Infatti la minzione è un meccanismo automatico con le sue regole fisiologiche, mentre il controllo della minzione è un meccanismo funzionale che diviene un comportamento allorché dall'automatismo si passa alla determinazione volontaria. Il controllo della minzione implica numerosi fattori: a) l'apprendimento a partire da un certo livello di maturazione neurofisiologica, che realizza il condizionamento sfinterico; b) il rifiuto o l'accettazione di un comportamento comune imposto da norme socioculturali; c) il valore cosciente o inconscio attribuito a quest'importante funzione primitiva che dipende dall'investimento libidinale precoce su tale apparato o dalla sua utilizzazione come ricerca di piacere o come timore ■ come mezzo di comunicazione verso l'ambiente. Al primo gruppo di teorie appartengono le alterazioni della meccanica minzionale le cui regole fisiologiche sarebbero turbate da una distonia del sistema nervoso vegetativo con una ipervagotonia pelvica, da una lesione cerebrale o da una ipertonica vescicale. Un'altra ipotesi sostiene l'importanza del ritmo ■ dell'intensità del sonno, che sarebbe eccessivamente profondo nei bambini enuretici, per cui lo stimolo alla minzione rimane subliminale e non sveglia il bambino. Secondo questa teoria, il ritmo del sonno sarebbe a volte correlato o a disturbata funzionalità diencefalica o a modificazione dei bioritmi del Ca e del K o di altre sostanze. Nell'enuretico la curva del sonno è caratterizzata dalla presenza di due massimi: il primo è raggiunto dopo un'ora di sonno, quindi subito dopo che il bambino si è addormentato; il secondo nella decima ora di sonno, al mattino, prima del risveglio. Nell'intervallo il bambino dorme molto meno profondamente; il sonno profondo s'inizia specialmente nella seconda o terza ora: un gran numero di bambini bagna il letto in questo periodo ■ spesso molto regolarmente (J. Lutz). Sono state comunque descritte diverse variazioni della curva normale di sonno profondo. I bambini enuretici danno spesso l'impressione che per motivi psicoaffettivi non vogliano farsi disturbare nel « loro sonno » ■ ricercano in tal modo l'occasione di poter bagnare il letto. Come sintomo nevrotico l'e. assume spesso un significato di natura regressiva ■ talora aggressiva: alcuni bambini chiamano la mamma dopo aver bagnato il letto, altri la puniscono appunto bagnandolo. Sono stati descritti in tal senso vari tipi di e. (Solomon e Patch): 1) *e. di rappresaglia*, che presenta un significato dinamico comune all'encopresi (v.), a certe difficoltà alimentari e ad altre manifestazioni di negativismo e di opposizione; rappresenta una reazione aggressiva verso l'ambiente eccessivamente repressivo nell'insegnare, a volte prematuramente, il controllo degli sfinteri; la motivazione di tale comportamento vendicativo è inconscia al bambino ma è ben comprensibile alla madre; 2) *e. regressiva*: in genere si manifesta isolatamente o in associazione con altri sintomi regressivi dopo un pe-

riodo di controllo acquisito; in base all'atteggiamento punitivo ■ di eccessiva severità dei genitori può insorgere nel bambino una profonda insicurezza con fissazione e aggravamento del disturbo; 3) *e. familiare*: esprime la situazione di mancanza d'interesse e d'attenzione dell'ambiente familiare nei confronti del bambino in quanto il sintomo, già presente in altri membri della famiglia, viene ritenuto del tutto normale e transitorio o anche una nota di mascolinità; è più raro che tale disturbo si verifichi nel sesso femminile.

Il secondo gruppo di teorie etiopatogenetiche insiste quindi sull'importanza che bisogna dare allo sviluppo affettivo del bambino, affermando in sintesi che il controllo della minzione non è solo un fatto meccanico ma anche una funzione che si sviluppa in relazione ad una accettazione attiva o passiva imposta dai genitori secondo norme socioculturali vigenti nell'ambito familiare. L'e. pertanto è un sintomo che può assumere significati diversi nell'ambito di una reazione complessa tra il soggetto ■ l'Altro, in particolare nell'ambito delle dinamiche relazionali tra il bambino e le figure familiari ed educative, esprimendo di volta in volta una condizione di carenza affettiva, di iperprotezionismo, di rifiuto familiare ■ di inadeguatezza scolastica (metodi d'insegnamento e programmi rigidi, assenza di reale dialogo fra alunno e insegnante, atteggiamenti meritocratici).

Il sintomo e. quindi non sarebbe altro che un particolare tipo di comportamento, espressione della personalità del soggetto, per il quale viene ad assumere un significato comunicativo con l'ambiente. L'influenza dei genitori nella comparsa dell'e. viene vista sotto due aspetti: incapacità educativa nell'organizzazione del controllo sfinterico, sia perché il bambino non è stato aiutato a tempo e perciò è sfuggito al momento propizio per il controllo, sia perché si è iniziato troppo presto con il condizionamento adottando un atteggiamento troppo severo e pericoloso. Tale atteggiamento può determinare nel bambino reazioni di ribellione, opposizione e difesa. Al contrario anche un comportamento troppo permissivo dei genitori può determinare una difficoltà nell'acquisizione del controllo minzionale; come sottolinea infatti T. Rea, i genitori che sono stati enuretici nella loro infanzia, per lo più rispondono con un atteggiamento iperprotettivo al fine di compensare il ricordo della propria umiliazione. In alcuni casi l'incapacità educativa dell'ambiente può determinare tratti ossessivi, quando il condizionamento s'è iniziato in epoca prematura ■ con regole troppo rigide, oppure tratti fobici quando vi è una chiara avversione nei genitori per le cose sporche. Il secondo aspetto, più propriamente affettivo, determina spesso atteggiamenti di dipendenza o di rifiuto. Fra gli elementi di natura affettiva che più sicuramente incidono sulla patogenesi dell'e. si evidenziano la dissociazione familiare, i disturbi psichici dei familiari stessi, l'allontanamento del soggetto dalla famiglia (per es. per ricoveri in istituto) o il rientro in casa. L'una o l'altra evenienza determinano la manifestazione del sintomo a seconda del tipo di rapporto e della situazione conflittuale che esiste da parte del bambino nei confronti della famiglia. A volte l'e., causando superlavoro, fastidio ■ imbarazzo nei genitori, può essere l'espressione inconsapevole, da parte del bambino, di una situazione conflittuale verso di essi, mentre altre volte tale sintomo rappresenta l'involontaria conseguenza del desiderio di attirare l'attenzione. Quest'ultima motivazione si verifica frequentemente nei bambini trascurati o con sentimenti di abbandono affettivo, tipica reazione psicopatologica di tipo regressivo favorita da alcuni avvenimenti ambientali (come è stato

già detto, la nascita di un fratellino, l'ingresso nella scuola o il ricovero per malattia in ambiente ospedaliero). Tali avvenimenti, tuttavia, oltre che determinare una transitoria destrutturazione degli equilibri maturativi raggiunti, attraverso una rielaborazione su di un piano fantasmatico, possono permettere una maggiore possibilità di sviluppo maturativo e di autonomia, che può realizzare la scomparsa stessa del sintomo. L'e., pertanto, non è l'espressione diretta, il mezzo simbolico con cui si estrinseca un conflitto, ma l'espressione più generale di uno stato regressivo e di una personalità affettivamente immatura. Per ciò che concerne la personalità del bambino enuretico molti AA. (L. Kanner; A. Doumic) tentano di raggruppare le caratteristiche psicologiche in tipologie classificatorie che tuttavia esprimono quadri psicologici cristallizzati non esaurendo l'ampia problematica dell'e. né chiarendo la complessa associazione degli altri sintomi molto spesso concomitanti.

In alcune condizioni il sintomo enuretico può assumere il significato di organizzazione nevrotica in via di strutturazione o strutturata, a seconda dell'età. È infatti indispensabile tenere conto dello sviluppo dell'energia libidinale e della dinamica relazionale per comprendere il significato dell'e. che compare nel periodo pregenitale e di quella che segue il periodo edipico. Durante il periodo pregenitale l'e. può assumere il significato di manifestazione passiva autoerotica (erotismo uretrale) che solo in seguito può rivolgersi verso gli oggetti come manifestazione attiva aggressiva e svilupparsi nel periodo edipico e postedipico, come un sintomo nevrotico, involontario, di natura equivalente alla masturbazione a livello inconscio. L'e. quindi indica uno stadio di stagnazione o un ritorno allo stadio sadico-uretrale, alla fase cioè che precede lo stadio fallico. Essa si accompagna alle preoccupazioni preedipiche, alla regressione affettiva complicata dalla comparsa di sentimenti di colpa dovuti al fatto che nella maggior parte dei casi le pulsioni non trovano uno sbocco sufficiente, nemmeno sul piano regressivo. L'e. può anche tradire la regressione ad uno stadio ancora più arcaico, come dice F. Dolto. La persistenza o il ritorno dell'e. rappresenta dunque il sintomo più rilevante per coloro che non possono permettersi di masturbarsi, né di avere fantasmi ambiziosi, e che vivono inconsciamente in uno stadio di dipendenza sadomasochistica erotizzata. Solo lo studio del comportamento affettivo generale del bambino permetterà di giudicare a quale stadio egli si trovi e quale ostacolo insormontabile abbia provocato la regressione. Nella fase edipica, nelle femmine (M. Gérard), è associata a fantasmi di ruolo attivo (e quindi l'e. assume un significato distruttivo); nel maschio invece a fantasmi di ruolo passivo. L'e., ancora, come indica A. Berge, può essere un meccanismo difensivo di fronte alla paura di castrazione intesa come verifica dell'integrità del pene e ancora intesa come concezione sadica dell'atto sessuale o può rappresentare nei maschi una forma di identificazione con il padre poiché simboleggia l'ejaculazione e così soddisfa un inconscio desiderio di potenza; nelle femmine può essere l'espressione del complesso di castrazione perché l'urina simboleggia il seme e il bagnare un canale l'inconscio desiderio di virilità. Certi altri AA. interpretano l'e. nel senso di una soddisfazione del bisogno di punizione al fine di placare un sentimento di colpa, ma come indica M. Soulé, bisogna distinguere due istanze di punizione: una punizione secondaria in rapporto con la riprovazione generale e una primaria che sarà l'origine della malattia. Senza dubbio lo scopo primario dell'erotismo uretrale è il piacere provato nell'urinare. I conflitti che

provocano l'erotismo uretrale sono caratterizzati dall'ambivalenza tra il godimento del primitivo piacere erogeno dell'escrezione e l'orgoglio narcisistico di trattenerne l'urina. Questo orgoglio è dovuto al fatto che la mancanza di pulizia uretrale è usualmente punita in modo da far vergognare il bambino, per cui la vergogna è la forza diretta contro i piaceri erotico-uretrali, mentre l'ambizione è spesso una conseguenza dei conflitti erotico-uretrali, intesa come lotta contro la vergogna (O. Fenichel). Infine il bambino enuretico non è in grado di canalizzare le proprie pulsioni se non verso la sfera sfinterica, come mezzo privilegiato d'espressione. Occorre inoltre considerare che il sintomo nevrotico, oltre ad esprimere simbolicamente un conflitto inconscio, permette un beneficio secondario, rappresentato dal coinvolgimento emotivo dell'ambiente che si rivolge sul bambino, centro delle tensioni e attenzioni. Infine secondo le teorie kleiniane il bambino enuretico proietta sulle urine aspetti persecutori interni (urina come sostanza che brucia, taglia, avvelena), per cui l'emissione di questa corrisponde al tentativo di scindere, di mandare fuori da sé i persecutori cattivi interni, come non appartenenti all'organizzazione dell'Io (M. Klein).

L'enuresi nel quadro dell'evoluzione della funzione minzionale

Si può affermare che adottare teorie troppo rigidamente univoche, da quelle meccanicistiche a quelle psicogenetiche, può risultare riduttivo e non spiegare i complessi e numerosi quadri definiti come e. Così infatti le ipotesi organicistiche non spiegano perché il bambino non si organizzi per urinare in tempo, specie durante il giorno e la notte, perché l'e. compaia ad una certa epoca, pur dopo un periodo di controllo, perché diviene notturna, perché il bambino non si sveglia se bagna il letto e se si sente bagnato e infine perché l'e. scompare a volte solo se il bambino cambia ambiente. D'altra parte le teorie psicogenetiche sono valide solo se tengono presente che il sistema trattato è in continua evoluzione: infatti sarebbe riduttivo sostenere in una visione statica che tale sintomo è l'espressione di un bisogno di soddisfazione uretrale, di regressione libidinale, bisogno di riconoscere la propria integrità genitale come reazione alla paura di castrazione, linguaggio non convenzionale che permette di estrinsecare l'aggressività nei confronti dell'Altro, oppure occasione per vivere in uno stato di passività e dipendenza. È vero invece che ogni ipotesi non può spiegare tutti i diversi tipi di e. ma si deve tener conto che ogni ipotesi può prendere valore solo nel corso dell'evoluzione della storia del bambino enuretico in una concezione dinamica dello sviluppo. L'e. primaria, cioè la condizione di mai acquisito controllo, pone il problema dell'apprendimento funzionale, mentre l'e. secondaria pone quello di un processo regressivo. Nell'e. primaria la mancanza del condizionamento sfinterico può essere in relazione con un'eccessiva permissività o passività familiare o del bambino stesso oppure una reazione del bambino verso atteggiamenti coercitivi o una mancanza di disponibilità e attenzione di un ambiente conflittuale verso un bambino in difficoltà. Infatti, come dicono Solomon e Patch, i bambini talvolta reagiscono nei confronti di pressanti richieste di conformismo e in situazioni di privazione affettiva, sviluppando sintomi direttamente in rapporto con lo stadio evolutivo in cui queste stesse reazioni si verificano. I conflitti relativi al controllo degli sfinteri ne sono un chiaro esempio. Può accadere che il bambino adotti delle risposte comportamentali globali (manovre caratterologiche), che in seguito possono persistere come disturbi della personalità: a) ribellione aggressiva, con atteggiamenti apertamente combattivi e a volte distruttivi contro ogni forma di controllo e richiesta; questo tipo di bambini risponde poco alle punizioni; b) ribellione passiva, caratterizzata dalla tendenza a procrastinare e ad un ostruzionismo tranquillo, mascherato da apparente conformità e obbedienza; c) pseudomaturità: il bambino è divenuto ormai inibito e conformista ma è emozionalmente instabile e tende a perdere il controllo di sé pur nella continua speranza di ottenere un riconoscimento e forse anche l'affetto dei genitori.

Come già è stato detto il sintomo può essere utilizzato o per ottenere dei benefici secondari una volta che il bambino è riuscito a coinvolgere l'ambiente nei suoi riguardi o come modalità di espressione. In questi casi la maturità neurofisiologica non può essere disgiunta dallo sviluppo emozionale e istintuale del bambino. Nell'e. secondaria la regressione può essere conseguenza di un abbandono fisico da parte dei familiari o di una frustrazione intollerabile, e rappresentare un ritorno ad uno stato di dipendenza o di passività autoerotica. Ma alla fine in entrambi i casi l'e. diviene un'abitudine e con il passare del tempo perde il suo significato per divenire un segnale della difficoltà più profonda che un individuo vive nell'evoluzione maturativa, difficoltà agita e subita nello stesso tempo. Infatti le punizioni, i rimproveri e le umiliazioni creano e aggravano sentimenti di colpa e di inadeguatezza. Molti bambini enuretici rimangono tesi e svegli per ore nella paura di addormentarsi. Imbarazzo, mancanza di fiducia in sé hanno portato molti bambini a rinchiudersi in sé stessi. Sapere di avere una « vescica o un rene debole » può convincere il bambino di essere fisicamente malato e « diverso » dagli altri e quindi incapace. Quelli che si bagnano di giorno temono che i compagni di scuola avvertano o commentino l'odore dell'urina e ciò interferisce con lo stato di benessere e l'attenzione a scuola. Tali bambini vengono spesso non ospitati durante la notte per la paura dei parenti di avere i letti bagnati; spesso non sono invitati dagli amici o sono nell'impossibilità di frequentare campeggi o raduni, e ciò suscita l'invidia del bambino enuretico per fratelli o compagni più fortunati. Tutto l'insieme è pieno di potenziale insicurezza, apprensione e generale stato di inferiorità (Kanner).

Prognosi

L'e. notturna cessa spontaneamente nella maggioranza dei casi alla pubertà. La prognosi, secondo Lutz, della forma nevrotica dipende dal tipo di nevrosi, dalle potenzialità terapeutiche dell'ambiente e dalla disponibilità di collaborazione del bambino. L'e. diurna appare solo nella fanciullezza e nella gioventù. Le forme invece di incontinenza urinaria su base organica possono essere risolte con interventi medico-chirurgici. Infine è da aggiungere che la tendenza al miglioramento è più difficile nei periodi critici dello sviluppo che nei periodi intermedi e che l'e. tende spesso a ricadute episodiche. Alcuni pazienti soffrono del disturbo anche nell'età adulta, dopo il matrimonio.

Trattamento

Ciò che abbiamo enunciato permette di affermare quanto sia impossibile una terapia standardizzata dell'e. Negli anni passati essa è stata oggetto di lunghe trattazioni mediche che illustravano i procedimenti più vari, con discordanze rilevanti nei risultati ottenuti. A seconda delle varie impostazioni patogenetiche raggruppiamo i procedimenti adottati secondo: 1) incapacità di controllo sfinterico a causa di un'alterata capacità vescicale: l'intervento terapeutico avviene con dieta concentrata e con riduzione di liquidi, dieta blanda, evitando frutta di stagione, abbondanza di acqua durante il giorno e poca acqua con più sale nelle ore serali: è il « metodo di Frasnogorki » (1933); 2) e. come conseguenza di alterazioni endocrine: si somministrano preparati endocrini di tiroide, ipofisi, testosterone; 3) e. come conseguenza di una lesione organica dell'apparato genito-urinario o nervoso; sono stati proposti, in relazione alle differenti lesioni, gli interventi più diversi: cateterizzazione, irrigazione della vescica, iniezioni di paraffina, distensione della vescica con pressione idrostatica, punture lombari e iniezioni intramuscolari ed epidurali, elettrocoagulazione del collo vescicale, neurotomia presacrale, circoncisione, corrente elettrica, radiazioni roentgen, radiazioni ultraviolette, diatermia endovescicale, bagni caldi e freddi, massaggi;

4) metodi pseudopsicologici: suggestione, ipnosi, atteggiamento repressivo, metodo dell'incentivazione; 5) per incoraggiare un'educazione sfinteriale si sono usati vari metodi di regolarizzazione durante il giorno o durante la notte con risvegli sia da parte della madre sia per mezzo di segnali; 6) altri AA. riportano esperienze terapeutiche a base di farmaci antidepressivi (imipramina) e ansiolitici (benzodiazepine), intendendo l'e. come un equivalente depressivo. Da questa breve sintesi si può constatare che, sebbene i metodi siano completamente diversi, essi pongono in comune l'accento piuttosto sull'e. come sintomo che sul bambino che si bagna. Inoltre i risultati da parte dei diversi AA. sono assai discordanti, ulteriore riprova che l'e. non corrisponde ad un meccanismo univoco. Comunque, anche se a volte con terapie farmacologiche è possibile bloccare temporaneamente il sintomo, non si risolvono le cause psicologiche che lo hanno determinato, con il risultato che spesso si può provocare, proprio per quest'azione repressiva, un aggravamento di esso. Allorquando si tratta un bambino enuretico non si agisce unicamente nei confronti del sintomo ma anche di una condotta il cui supporto psicofisiologico è tutto da comprendere. Inoltre la ricerca e l'aiuto devono essere indirizzati non solo al bambino ma anche ai genitori e all'ambiente in cui il bambino vive, in un'opera di sostegno del bambino per liberarlo dai sensi di colpa, dallo stato di tensione e ansia che le punizioni e le umiliazioni provocano. Allo stesso modo devono essere aiutati i genitori a superare la vergogna per la condotta del figlio, devono essere informati del comportamento da tenere nell'educazione del controllo sfinterico e messi in grado di comprendere il messaggio insito nel sintomo e di evitare la sua utilizzazione per fini aggressivi o iperprotettivi spesso richiesti e contemporaneamente subiti dal fanciullo. Pertanto è importante che da parte dei genitori vengano abbandonati atteggiamenti di punizione, scherno e ansia; a livello del soggetto è necessario che la condotta enuretica non divenga una modalità di rapporto affettivo con l'ambiente e che la sua attenzione non sia tutta polarizzata sul disturbo. Quindi, come nei confronti del bambino enuretico si deve contare sulla modificazione della strutturazione anomala della personalità, a livello familiare deve essere svolta un'azione che ne favorisca la stabilizzazione e normalizzazione affettiva.

Da un punto di vista psicoterapeutico è necessario che i familiari o gli educatori comprendano il significato del disturbo e i suoi rapporti di interdipendenza con il tipo di comportamento familiare mentre a volte, a livello del bambino, può essere utile iniziare un trattamento psicoterapico, non tanto per risolvere il sintomo ma per mobilitare la struttura psicologica del soggetto. L'approccio psicoterapico con il bambino dovrà partire dai seguenti principi terapeutici fondamentali: a) una completa e non critica accettazione del piccolo paziente e di tutte le sue azioni e comunicazioni: ciò aiuta a ridurre il livello di ansia nel bambino e gradualmente gli permette di abbandonare le sue eccessive difese e di esprimere sentimenti precedentemente repressi; b) la comprensione simpatica dei sentimenti del paziente. Il terapeuta si sforza di entrare nel mondo del bambino, di comprendere e di usare il suo linguaggio verbale e non verbale; c) quando i sintomi sono espressione di impulsi repressi in conflitto con l'immagine ideale di sé che ha il bambino, allora il compito del trattamento è di aiutarlo ad abbandonare le sue difese e di permettere agli impulsi vietati di giungere in superficie, così che egli possa esprimere di sé quanto la sua coscienza e il suo ideale hanno respinto (Wolff).

Bibliografia

- Bakwin H., *J. Pediat.*, 1961, 58.
 Bartoleschi B., *Infanzia anormale*, 1958, 27.
 Berge A., *Le facteur psychique dans l'énurésie*, 1946, du Seuil, Paris.
 Bollea G., *Dispense di neuropsichiatria infantile*, 1961, Roma.
 De Ajuriaguerra J., *Manuel de psychiatrie de l'enfant*, 1970, Masson, Paris.
 Dolto F., *Psicanalisi e pediatria*, 1971, Bompiani, Milano.
 Fenichel O., *Trattato di psicanalisi*, 1951, Astrolabio, Roma.
 Gerard M., *Amer. J. Dis. Child.*, 1935, 49.
 Hallgren B., *Acta Psychiat. Neurol. Scand.*, 1957, 32.
 Kanner L., *Psichiatria infantile*, 1969, Piccin, Padova.
 Klein M., *La psicanalisi dei bambini*, 1969, Martinelli, Firenze.
 Launay Cl., *Rev. Prat.*, 1953, 55, 61.
 Lutz J., *Psichiatria infantile*, 1968, Piccin, Padova.
 Michaels-Goodman, *Amer. J. Orthopsychiat.*, 1934, 4.
 Reca T., *Arch. Argent. Pediat.*, 1958, 29.
 Solomon P., Patch W., *Manuale di psichiatria*, 1974, Piccin, Padova.
 Soulé M., Soulé N., *L'énurésie, étude clinique, diagnostique et thérapeutique*, 1967, Editions Sociales Françaises, Paris.
 Wolff S., *Paure e conflitti nell'infanzia*, 1970, Armando, Roma.

GIOVANNA MARIA MAZZONCINI

ENZIMI

[ted., Kühne, 1876, comp. del gr. *en-* 'dentro' e *zyme* 'fermento', sul modello del gr. *enzèd* 'ribollire']. - *F. enzymes.* - *I. enzymes.* - *T. Enzymen.* - *S. enzimas.*

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Biochimica generale	ENZIMI; COENZIMI (IV, 304) EFFETTORI; INDUTTORI ENZIMATICI; REPRESSORI ENZIMATICI IDROLASI; ISOMERASI; LIASI; LIGASI; OSSIDORIDUTTASI; TRANSFERASI ISOENZIMI CATALISI E CATALIZZATORI (III, 1125); CINETICA CHIMICA (III, 2274)
Attività biologica, fisiopatologia, diagnostica e clinica	ENZIMI ALDOLASI (I, 1074) AMILASI (I, 1443) COLINESTERASI (IV, 461) CREATINOFOSFOCHINASI (IV, 1454) ENZIMOPATIE FOSFATASI GLUTAMMATODEIDROGENASI GLICOSO-6-P-DEIDROGENASI GLUTAMMIL-TRANSFERASI IALURONIDASI IDROSSIBUTIRRATODEIDROGENASI ISOCITRICODEIDROGENASI LATTATODEIDROGENASI LEUCINAMINOPEPTIDASI LIPASI LISOZIMA MALATODEIDROGENASI ORNITINACARBAMMIL-TRANSFERASI PIRUVATOCHINASI RENNINA SORBITOLODEIDROGENASI TRANSAMINASI ENZIMI L-ASPARAGINASI (II, 1398) BRUCELINA (III, 217) IALURONIDASI LISOZIMA PAPAINA PEPSINA STREPTOCHINASI E STREPTODORNASI TRIPSINA

SOMMARIO

BIOCHIMICA

col. 2230

Introduzione e cenni storici (col. 2230). - **Caratteri generali delle azioni enzimatiche** (col. 2231): *Specificità.* - *Velocità.* - *Controllo dell'attività: pH e temperatura.* - *Sito attivo degli enzimi e aspetti fondamentali del meccanismo della catalisi enzimatica* (col. 2233). - **Isolamento e purificazione degli enzimi** (col. 2238). - **Classificazione degli enzimi** (col. 2238): *Idrolasi.* - *Transferasi.* - *Ossidoriduttasi.* - *Liasi.* - *Isomerasi.* - *Ligasi.* - **Ruolo biologico degli enzimi** (col. 2241): *Biogenesi degli enzimi.* - *Catene e cicli di azioni enzimatiche.* - *Localizzazione cellulare.*

GLI ENZIMI IN PATOLOGIA E IN DIAGNOSTICA col. 2248

Generalità di metodologia e premesse di fisiopatologia enzimatica (col. 2248). - **Alterazioni enzimatiche plasmatiche come conseguenza di danno tessutale** (col. 2257). - **Alterazioni enzimatiche plasmatiche come riflesso di alterata sintesi** (col. 2262): *Alterazioni da ridotta sintesi.* - *Alterazioni da aumentata sintesi.* - **Alterazioni enzimatiche plasmatiche da compromissione dei processi di inattivazione o di escrezione dell'enzima** (col. 2266). - **Alterazioni enzimatiche plasmatiche ad opera di attivatori o di inibitori** (col. 2267). - **Gli isoenzimi nella diagnostica** (col. 2267). - **Metodi enzimatici in chimica clinica** (col. 2268).

APPLICAZIONI TERAPEUTICHE DEGLI ENZIMI col. 2270

BIOCHIMICA

Introduzione e cenni storici

Quasi tutte le reazioni che si svolgono nelle cellule degli organismi animali e vegetali — sia quelle che prendono parte alla sintesi e alla degradazione delle strutture molecolari che quelle preposte ai processi energetici del metabolismo — possono aver luogo solo a condizione di essere catalizzate. I biocatalizzatori, che sono preposti a questo ruolo, vengono designati genericamente come *enzimi*, nome che la biologia moderna ha sostituito a quelli di *diastasi* o di *fermenti*, oggi caduti completamente in disuso.

L'utilizzazione empirica degli e. a scopo alimentare, come nella preparazione di bevande per fermentazione o nella caseificazione del latte, risale ai tempi antichissimi; ma i primi tentativi di studio dei processi enzimatici risalgono appena al XVIII sec. e hanno avuto come obiettivo di dimostrare la possibilità di realizzare azioni enzimatiche al di fuori del « mezzo vitale », entro il quale la teoria vitalistica li confinava. Le osservazioni di Réaumur (1713), di Spallanzani (1783), sono state le prime a realizzare questa dimostrazione, stabilendo che il succo gastrico estratto dallo stomaco di uccelli nel corso della digestione liquefa gli alimenti proteici solidi (ad es. albume d'uovo) con esso messi a contatto. Le osservazioni di Fabbroni (1787) sulle fermentazioni hanno provato che ci possono essere processi biologici più complessi. Esse aprirono la strada a quelle di Kirchoff (1811), il quale mise in evidenza che l'estratto di malto saccarifica l'amido, così come fa l'orzo germogliato, e la prima preparazione ad opera di Payen e Persoz (1833) di un e. purificato fu la diretta conseguenza di queste osservazioni. L'amilasi o diastasi che questi AA. avevano separato dal malto, liquefaceva 2000 volte il suo peso di fecola, nelle condizioni sperimentali adottate.

I lavori di Gabriel Bertrand su una polifenolossidasi estratta dall'albero della lacca, che allora veniva chiamata *laccasi*, nel 1894, dimostrarono che questo e. conteneva due costituenti e che soltanto dalla loro associazione aveva origine l'attività catalitica. Questa nozione di « *complementaire active* » e di « *complementaire activante* » si basava sul fatto che il primo costituente, debolmente attivo da solo, lo diventava assai di più in presenza del secondo, che, a sua volta, da solo, era del tutto inefficace. Mathews e Glenn aggiunsero a questo concetto la nozione del carattere colloidale della complementare attivante e, nel 1923, Willstatter formulò la teoria dell'attività enzimatica secondo la quale « la molecola di e. si compone di un sup-

porto colloidale — proteico o no — e di un gruppo attivo che agisce per via puramente chimica». H. von Euler, partendo da questa ipotesi, poco tempo dopo la formulava con assai maggior precisione, proponendo di considerare tutti gli e. — detti *olo-enzimi* — come l'associazione di un *coenzima*, dializzabile e termostabile, a un *apoenzima* colloidale. Questa teoria apparve tanto più soddisfacente in quanto dei metalli e dei complessi metallici — si vide — partecipavano a delle catalisi enzimatiche: il rame per le polifenolossidasi, lo zinco per l'anidrasi carbonica e il ferro per certe ossidasi a gruppi prostetici ematinici.

Queste teorie oggi hanno soltanto un interesse storico poiché corrispondono a uno stadio dello sviluppo delle nostre conoscenze ora sorpassato per l'acquisizione di due punti fondamentali: la natura proteica di tutti gli e. e l'esistenza di un sito attivo di cui un coenzima dissociabile non è necessariamente il supporto.

Otto Warburg ha, per primo, dimostrato che *tutti* gli e. sono delle proteine, e ciò è in contraddizione con la possibilità di attribuire a un supporto colloidale non proteico, come il glicogeno o l'amido, il ruolo di apoenzima.

L'acquisizione di dati che hanno consentito di precisare il carattere proteico degli e. è stata una tappa decisiva nello studio della biochimica degli e.

In seguito, l'isolamento di e. allo stato puro ha reso possibile l'inizio degli studi atti a definire con precisione il meccanismo della loro azione e a localizzare l'attività catalitica su di un sito attivo della molecola proteica.

L'obiettivo più arduo da raggiungere è stato quello della purificazione, scoglio ancora difficile da superare per gli e. di membrana, ma che a partire dai lavori di Summer (1926) e di Northrop e Kunitz è stato ottenuto per centinaia di e. La tecnologia si è talmente sviluppata anche in questo settore da permettere ormai la determinazione della sequenza primaria delle proteine con sistemi quasi del tutto automatici. Oggi il vero fattore limitante è rappresentato dalla delucidazione della struttura terziaria degli e., sia perché le tecniche dei raggi X sono lunghe e laboriose, sia perché non è sempre possibile ottenere e. allo stato cristallino.

Caratteri generali delle azioni enzimatiche

Tutte le azioni enzimatiche sono delle catalisi, cioè delle interazioni tra biocatalizzatore e substrato. Queste interazioni realizzano un abbassamento dell'energia di attivazione del substrato, il quale partecipa allora con una velocità assai più grande alle reazioni catalizzate.

Numerosi processi metabolici comportano delle catene e dei cicli di reazioni, ciascuna delle quali è catalizzata da un e. specifico. La maggior parte di queste reazioni portano a degli equilibri governati dalla legge di Guldberg e Waage o *legge d'azione di massa*.

La posizione di questi equilibri non è modificata dalla presenza dell'e., poiché questo agisce soltanto sulla velocità dei processi, accelerandoli.

La natura proteica degli e. conferisce alla loro attività catalitica caratteristiche eccezionali.

Specificità

La capacità degli e. di riconoscere un determinato substrato fra migliaia di composti diversi è certamente una condizione senza la quale la vita non esisterebbe. La specificità è dunque la proprietà più importante che viene agli e. dalla loro natura proteica. Solo le proteine sono infatti capaci di assumere molteplici, complesse e specifiche strutture spaziali a cui fanno riscontro altrettante funzioni. Per svolgere un'azione specifica è necessario possedere un'adeguata quantità d'informazione, e questa negli e. è contenuta nella sequenza ordinata degli aminoacidi da cui discendono le strutture dell'intera molecola, del sito attivo e di tutti gli altri siti che in qualche modo ne regolano l'attività (v. EFFETTORI).

Si può citare come esempio della specificità enzimatica quello di molteplici deidrogenasi, come la succinato-, la lattato-, la ma-

latodeidrogenasi, attive rispettivamente sul solo substrato che designa il nome di ciascuna. Alcuni e. sono specificamente attivi su degli isomeri di posizione, mentre altri esercitano i loro effetti su un tipo di legame. Così la glicoso-1-e la glicoso-6-fosfatasi idrolizzano rispettivamente soltanto il legame fosforico dell'estere del glicoso in posizione 1 o 6, mentre le fosfomono-esterasi e le fosfodiesterasi sono attive, le prime su monoesteri fosforici e le altre su diesteri fosforici.

Velocità

L'efficienza catalitica di un e. è elevatissima: la maggioranza delle reazioni enzimatiche procedono infatti con una velocità 10^8 - 10^{11} volte maggiore di quelle non enzimatiche. Per molecola di e. si metabolizzano 10^3 - 10^6 molecole di substrato in condizioni di pressione e di temperatura compatibili con i processi vitali.

Controllo dell'attività: pH e temperatura

Le condizioni chimicofisiche dell'ambiente controllano strettamente l'attività enzimatica. I parametri più importanti sono la temperatura e il pH.

1. *Influenza della temperatura.* — Una volta fissate le concentrazioni degli ioni e il pH, tutti gli e. presentano un *optimum* di temperatura, compreso tra due temperature limite, oltre le quali l'attività diminuisce secondo un andamento governato dalle leggi termodinamiche classiche in cui la costante della legge d'azione di massa è funzione della temperatura secondo la formula:

$$\frac{d \log K(T)}{dT} = \frac{H}{RT^2}$$

dove $K(T)$ è la costante della legge d'azione di massa, H è l'entalpia di reazione, R è la costante dei gas, T è la temperatura assoluta.

Al di sopra dell'*optimum* di temperatura l'e. tende a cambiare conformazione, prima in modo reversibile poi irreversibile, e si ha allora una denaturazione. La stabilità all'aumento di temperatura è diversa da e. ad e. poiché la stabilità conformazionale dipende dal tipo di legami intramolecolari interessati.

Molto studiati a questo proposito sono gli e. prodotti da microrganismi termofili che vivono in ambienti con temperature di 60-70 °C, ed i risultati indicano che la stabilità è aumentata da nuovi legami idrofobici non presenti negli e. con stessa specificità ma prodotti da microrganismi non termofili.

2. *Influenza del pH.* — Numerosi aminoacidi hanno catene laterali con gruppi basici o acidi la cui forma associata o dissociata dipende dalla concentrazione di H^+ . Il pH dunque influenza la carica di un e. e questa attraverso una variazione dei legami intramolecolari può determinare un cambiamento conformazionale. Inoltre molti siti attivi degli e. hanno un residuo di lisina o di ac. glutammico la cui carica può essere determinante nel legame con il substrato o per gli intermedi di reazione. Due sono quindi i livelli sui quali interviene il pH, il primo mediato sull'intera struttura, il secondo, più locale, sul sito attivo. Ogni e. è caratterizzato dall'avere un *optimum* di pH (fig. 1) che può essere anche molto diverso per una stessa reazione catalizzata; ad es. le α -amilasi di insetti hanno in genere un pH ottimale di 5,3-5,5, mentre l' α -amilasi di pancreas umano ha un pH ottimale di 8,6.

In alcuni casi, nella stessa cellula, vi possono essere e. con identica specificità ma con pH ottimale differente; questi sono chiamati isoenzimi (v.). Il caso delle lattato-deidrogenasi è il più studiato ed ha avuto anche applicazioni nella clinica diagnostica. Il modello molecolare proposto è il seguente: l'e. di p. m. 140.000 è composto di 4 subunità di p. m. 35.000 ciascuna; poiché di queste

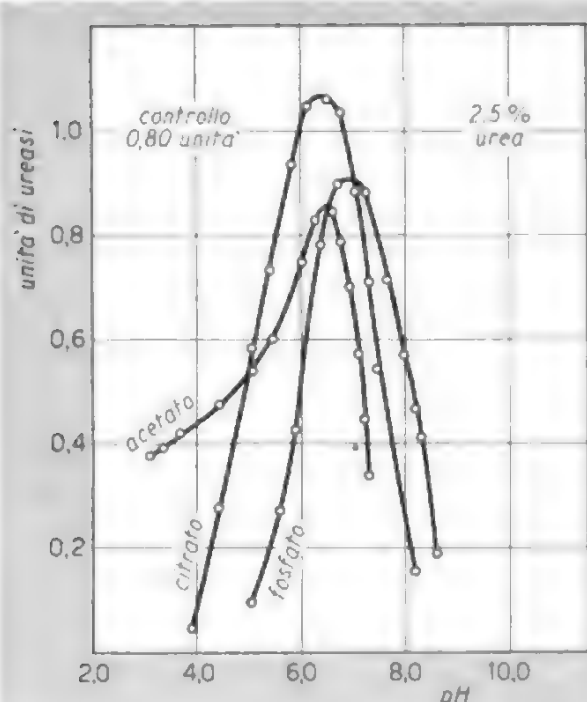


Fig. 1. Influenza del pH e del tipo di soluzione tampone (M/8) sull'attività di un e. (ureasi). (Da Howell e Summer, ridisegnata).

subunità esistono due tipi, chiamati H e M, quando si combinano danno luogo a 5 isoenzimi con cariche differenti. Le due subunità hanno struttura primaria differente e sono quindi controllate al livello di sintesi da due diversi geni. Alcuni tessuti come il muscolo sintetizzano più la catena H; altri, come il cuore, la catena M.

Sito attivo degli enzimi e aspetti fondamentali del meccanismo della catalisi enzimatica

Nei casi più semplici il sistema nel quale si svolge la catalisi comprende solo l'e. e il substrato, la cui attivazione porta alla propria scomparsa. In altri casi uno ione metallico, un altro substrato o un coenzima partecipano in egual modo a interazioni, che sono governate dal legame dell'e. con l'insieme delle sostanze dallo stesso fissate e alle quali si dà il nome di *ligandi*.

Nella maggior parte degli e. le molecole proteiche hanno una superficie assai più grande di quella dei loro substrati; da ciò deriva che soltanto un piccolo numero degli aminoacidi che costituiscono le catene primarie delle proteine enzimatiche partecipano al fissaggio del substrato e alla catalisi. Il *sito attivo* di un e. è la regione della molecola proteica che contiene gli aminoacidi a livello dei quali il substrato è legato, sia da forze di van der Waals sia da legami idrogeno o elettrostatici durante la catalisi, e gli aminoacidi a livello dei quali avviene la sua attivazione. Secondo questa definizione del sito attivo, il resto della molecola sembra avere soltanto un ruolo indiretto oppure nessun ruolo se il mantenimento della conformazione della proteina non è indispensabile a quella del sito attivo. È questo il caso, per es., della papaina, proteinasi della *Carica papaya*, che si è riusciti a degradare progressivamente mediante un'aminopolipeptidasi eliminando i due terzi della catena primaria di aminoacidi che la costituiscono senza modificare la sua attività enzimatica.

Le interazioni che portano alla formazione di combinazioni enzima-ligando mettono in gioco un insieme di forze che si esercitano a livello del sito attivo. I gruppi ionizzabili delle proteine presenti su questo sito provengono da aminoacidi che in numerosi casi è stato possibile identificare mediante reazioni specifiche (fissaggio di radicali o di ioni metallici particolari su un aminoacido di cui si può così caratterizzare il gruppo libero che partecipa al sito attivo). I più caratteristici di questi aminoacidi sono: l'ac. aspartico e l'ac. glutammico (carbossile), l'arginina (guanidina), la cisteina (tiolo), l'istidina (imidazolo), la lisina (gruppo ϵ -aminico), la serina e la treonina (idrossile alcolico), il triptofano (indolo) e la tirosina (idrossile fenolico). La dissociazione dei gruppi che partecipano all'attività enzimatica è influenzata dalla posizione degli aminoacidi a cui sono legati nella struttura primaria dell'e., ma essa è anche funzione dei fattori presenti sulla superficie della proteina, nelle immediate vicinanze di questi gruppi. Il ruolo della struttura tridimensionale (secondaria e terziaria) della proteina è, a questo riguardo, importantissimo, poiché ogni modificazione di conformazione della molecola enzimatica può ripercuotersi sulla sua attitudine a partecipare a delle interazioni con i ligandi che permettono a questi di occupare una posizione stereochimica corrispondente alla specificità della catalisi e senza la quale non sarebbe possibile l'azione enzimatica. D'altra parte è possibile che la conformazione del sito attivo cataliticamente efficace esista solo in presenza di ligandi rappresentati dal substrato e, eventualmente, da un coenzima facilmente dissociabile. Questo potrebbe essere il caso, per es., della lattodeidrogenasi del cuore, che deve prima fissare il suo coenzima (NAD) per potersi unire al piruvato, che trasforma in ac. lattico. Anche la struttura quaternaria delle proteine può influire sulla combinazione dei ligandi, che non avviene in maniera uniforme su tutte le unità monomeriche associate in una molecola proteica. Il centro attivo può essere facilmente accessibile in un monomero e non accessibile in altri ai quali siano uniti degli inibitori allosterici (v. EFFETTORI). Come si è già detto, lo studio cinetico delle reazioni enzimatiche ha per lungo tempo messo in evidenza soltanto la combinazione dell'e. al suo substrato e a degli effettori che possono o no entrare in concorrenza col substrato. Tale orientamento conserva il suo interesse per il fatto che ha permesso di definire quantitativamente, con una costante numerica, l'affinità dell'e. per il substrato e per certi tipi di effettori, ma lo studio dei gruppi chimici presenti nel sito attivo, sebbene ancora incompleto, costituisce in questo campo una tappa fondamentale.

La ribonucleasi pancreatica del bue, la cui struttura primaria è totalmente delucidata, costituisce un significativo esempio per ciò che riguarda il ruolo di un insieme di fattori strutturali, quali in particolare i gruppi dell'istidina (imidazolo) e della serina (idrossile alcolico) nei siti attivi.

È possibile distruggere la struttura tridimensionale della ribonucleasi per mezzo dell'idrogenazione dei ponti disolfuri ($-S-S-$) da cui dipende; di conseguenza, l'attività enzimatica sparisce e può essere ristabilita dalla rigenerazione degli stessi ponti disolfuri mediante deidrogenazione dei tioli ($-SH$) che ne erano derivati. Così è provato che è sicuramente la struttura caratteristica della proteina (sequenza primaria e avvolgimento spaziale delle catene) che permette la catalisi.

I due radicali di istidina, His 12 e His 119, sono coinvolti direttamente nella catalisi che è inibita dalla loro alchilazione. Essi sono separati da 107 residui di amino-

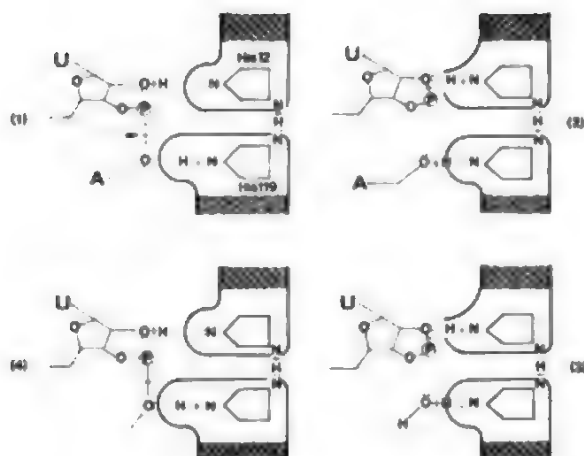


Fig. 2. Schema dell'azione dei due residui di istidina (His 12 e His 119) del sito attivo della ribonucleasi di bua nell'idrolisi dell'ac. ribonucleico che libera il nucleotide d'uracile (U) vicino ad un nucleotide di adenina (A) rompendo il legame ortofosforico (v. testo).

acidi, alcuni dei quali possono essere modificati senza che per questo sia alterata l'attività enzimatica, mentre è indispensabile a questa, per una ragione non ancora ben chiara, il gruppo α -aminato di un residuo di lisina (Lys 41). La più probabile modalità d'azione della ribonucleasi può essere schematizzata come nella fig. 2.

L'ac. ribonucleico, che l'e. idrolizza, si orienta rispetto al sito attivo, i cui due residui di istidina, His 12 e His 119, costituiscono una specie di poli di attrazione. Il radicale alcolico del substrato — un nucleotide pirimidinico (fosfo-riboso-ura-

cile) compreso nell'ac. ribonucleico — si pone vicino all'azoto terziario della His 12, così che la funzione estere-fosforico da sdoppiare (freccia sulla parte 1 della fig. 2) viene a trovarsi di fronte all'azoto secondario della His 119 (1). La reazione consiste in un leggero spostamento degli elettroni che provoca una debolissima oscillazione degli atomi di idrogeno e un'oscillazione dell'ac. fosforico: si rompe quindi il legame tra P e O (2). Staccatasi la parte inferiore della molecola, prende il suo posto una molecola d'acqua (3). Per un'oscillazione inversa degli elettroni e degli atomi di idrogeno, il ciclo fosforico formato nel nucleotide di uracile si apre e si trova d'altra parte rigenerata la struttura iniziale dell'e. (4).

La struttura della molecola della ribonucleasi (di cui nella fig. 3 viene tracciato uno schema proposto da Spande *et al.*) ha così tre funzioni: mantenere gli aminoacidi attivi nella precisa posizione spaziale necessaria perché possano partecipare alla catalisi; attirare e fissare il substrato nella posizione in cui il legame da rompere è messo in contatto col sito attivo e infine stabilire il livello delle oscillazioni elettroniche responsabili dell'attacco del substrato.

L' α -chymotripsina, proteinasi pancreatica la cui struttura terziaria è stata risolta, ha un residuo di serina che partecipa alla struttura del sito attivo con l'idrossile alcolico libero; questo è in comune con numerosi e. idrolitici da cui il nome di e. serinici. Un solo —OH, sui 20 o 30 esistenti in queste proteine, è presente nel sito attivo della chymotripsina, che contiene inoltre un imidazolo il cui ruolo sarebbe quello di assicurare il trasferimento del gruppo acile all'—OH attivo della serina. Quando il diisopropilfluorofosfato blocca questo gruppo, provoca l'inibizione di questi e., in particolare delle esterasi, della tripsina, delle chymotripsine, della fosfatasi alcalina, della fosfoglicomutasi, dell' α -fosforilasi.

L'acetilcolinesterasi è responsabile della idrolisi dell'acetilcolina nei tessuti animali. Le principali caratteristiche della molecola di acetilcolina sono: a) una carica positiva sull'azoto, b) 3 metili formanti una struttura tetra-

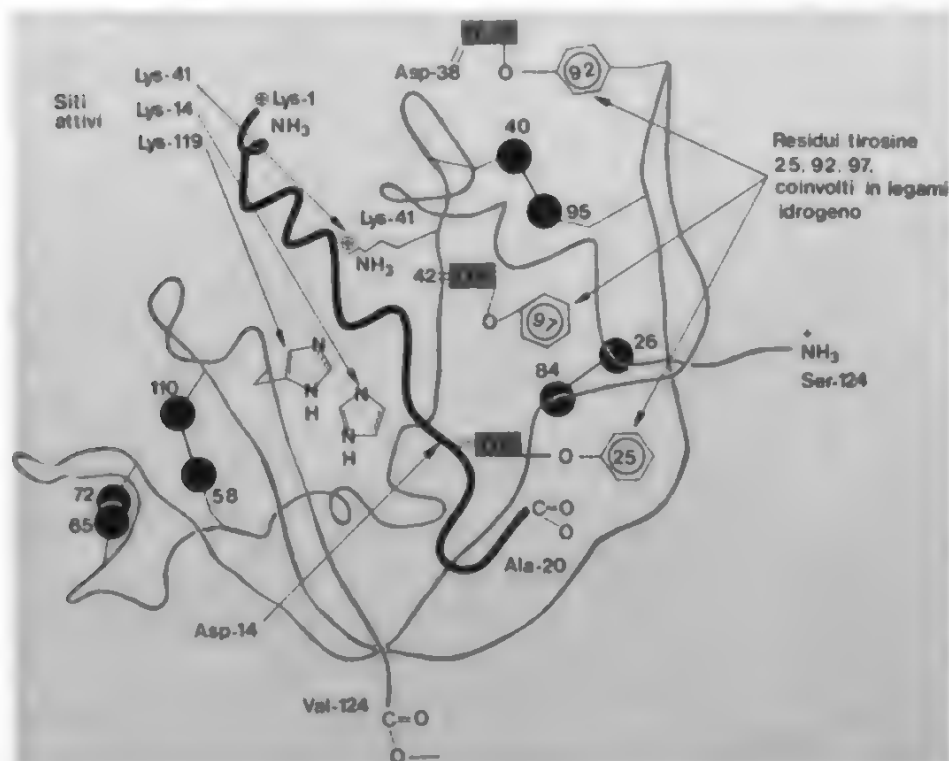
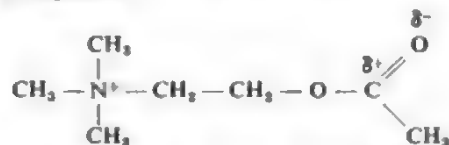


Fig. 3. Schematizzazione della struttura tridimensionale della ribonucleasi S. ●—●, residui cisteine coinvolti in ponti disolfuro. (Da Spande *et al.*).

edrica con l'azoto a cui sono legati, c) l carbonile in cui il carbonio è positivo e l'ossigeno negativo. La formula è quindi la seguente:



Le ricerche di Wilson hanno permesso di schematizzare la topografia della struttura attiva dell'acetilcolinesterasi a livello dei due siti coniugati comprendenti un sito anionico, che fissa il substrato con un legame elettrostatico, un idrossile fornito dalla serina, un altro fornito dalla tirosina (funzione elettrofila) e un atomo di azoto nucleofilo appartenente all'istidina. La serina situata in prossimità della istidina serve da accettore del

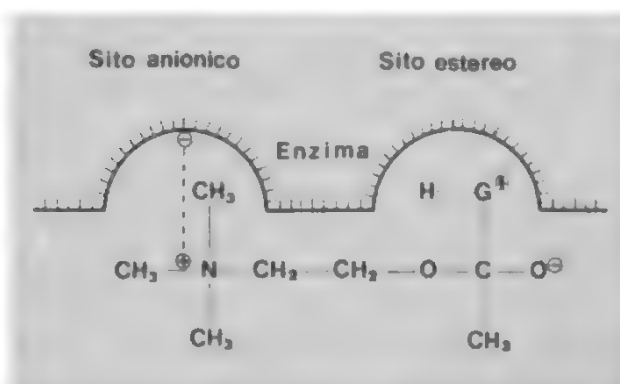
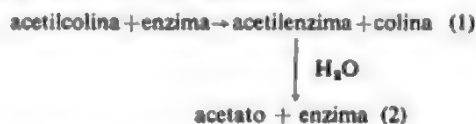


Fig. 4. Rappresentazione schematica della interazione tra i siti attivi della acetilcolinesterasi e del suo substrato (v. testo). (Da M. Florkin e E. Schoffeniels).

radicale acetile nel corso della reazione catalitica, che comporta un'interazione tra l'e. e il substrato su un sito anionico e un sito estereo vicini. Questa interazione è stata schematizzata nella fig. 4. G^{\ominus} rappresenta una funzione nucleofila dell'e. che contrae un legame covalente con il carbonile del substrato. La reazione si svolge in due fasi, secondo lo schema:



Questo schema dimostra che l'e. catalizza uno scambio di ossigeno tra l'acqua e l'ac. acetico (2) la qual cosa è stata confermata con l'impiego di ossigeno marcato.

Gruppi tiolo. —SH, sono indispensabili all'attività di numerose, ma è assodato che essi non appartengono necessariamente al sito attivo, poiché intervengono soltanto contribuendo alla struttura tridimensionale delle proteine. Tuttavia, la formazione di tioesteri come intermedi della catalisi è stata messa in evidenza nel caso di proteinasi vegetali, come la ficina e la papaina che agiscono su dei substrati sintetici acilati, e in quello della gliceraleideidofosfatoidrogenasi. I tioesteri si formano rispettivamente con i gruppi acilici e fosfoglicerico. Il gruppo ϵ -aminico della lisina, fino ad ora, non è stato trovato in nessun sito attivo, ma è implicato nel fissaggio del substrato di diversi e. Sembra che dar origine, in alcune decarbossilasi, transaminasi, fosforilasi, ad una

chetimina ($\text{--C}=\text{NH}$) unendosi ad un gruppo carbonile ($=\text{C}=\text{O}$) del substrato.

Quanto è stato detto finora, già di per sé stesso assai significativo, mostra l'attuale orientamento di una parte dei lavori dedicati al meccanismo delle catalisi biologiche che si cerca di collegare alla struttura degli e. La conoscenza di questa struttura, permetterà di realizzare progressi importanti, via via che sarà approfondita sia per ciò che concerne le strutture primarie che per quanto riguarda la conformazione tridimensionale delle molecole. I biochimici si trovano ora soltanto all'inizio di una nuova tappa, aperta dai recenti studi chimici e fisicochimici delle proteine.

Isolamento e purificazione degli enzimi

I metodi di purificazione degli e. sono uguali a quelli adottati per le proteine (i vari tipi di cromatografia [v.] e di elettroforesi [v.]), e presentano per i primi alcuni vantaggi e alcuni svantaggi. Un vantaggio, nella purificazione degli e., risiede nel fatto che generalmente è molto rapido accertarsi se la strada seguita sia giusta o meno, poiché si può seguire facilmente l'attività enzimatica. Gli svantaggi sono invece quasi tutti dipendenti dalla stabilità spesso molto precaria delle condizioni necessarie per la purificazione. Il primo problema che va risolto è proprio quello di stabilire le condizioni ottimali di stabilità (pH, temperatura, forza ionica, etc.). Lo schema generale che si segue è il seguente: omogeneizzazione del materiale da cui si deve purificare l'e., separazione della parte proteica dal resto dei componenti, risoluzione delle varie componenti proteiche facendo perno sulle caratteristiche peculiari della molecola in questione: peso molecolare, carica elettrica, solubilità.

Una tecnica recentemente proposta da Cuatrecasas, che in alcuni casi ha dato brillanti risultati, è la cromatografia di affinità (v. CROMATOGRAFIA). Questa tecnica consiste nel legare un inibitore ad una resina dotata di particolari caratteristiche, nel fare diffondere attraverso la resina l'estratto grezzo contenente l'e. che riconoscendo l'inibitore vi si lega. Una volta eliminato tutto il materiale non legato, si stacca l'e., così purificato, dall'inibitore, variando il pH o la forza ionica o cambiando il solvente.

Classificazione degli enzimi

La classificazione degli e. in idrolasi e desmolasi (le prime realizzano idrolisi e le seconde degradazioni di altro tipo), proposta da C. Oppenheimer, è rimasta in uso molto tempo. Il numero sempre in aumento degli e. specifici noti (attualmente almeno 1500) e l'identificazione di sempre nuovi tipi di biocatalisi conferisce a tutta la classificazione un carattere provvisorio. Così sono stati aggiunti al gruppo delle idrolasi gruppi di e. rispondenti a definizioni più precise di quelle date prima alle desmolasi.

La Commissione per gli e. della IUB (*International Union of Biochemistry*) ha stabilito nel 1964 uno schema di classificazione e di nomenclatura delle attività enzimatiche, schema riconfermato (1972) dalla commissione per la nomenclatura biochimica nominata unitamente dalla IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) e dalla IUB. Secondo questa classificazione gli e. vengono suddivisi in sei grandi classi:

- 1) ossidoriduttasi (v.), che catalizzano reazioni di ossido-riduzione;
- 2) transferasi (v.), che catalizzano reazioni di trasferimento di un gruppo;
- 3) idrolasi (v.), che catalizzano reazioni di idrolisi;
- 4) liasi (v.), che catalizzano reazioni di addizione o di distacco di gruppi, con doppi legami;
- 5) isomerasi (v.), che catalizzano reazioni di isomerizzazione;

6) *ligasi* (v.) (altrimenti note come *sintetasi*), che catalizzano l'unione di due molecole attraverso rottura di un legame pirofosfatico dell'ATP o di un trifosfato simile.

Queste *classi* di *e.* sono ulteriormente suddivise in *sotto-classi* e in *sotto-sotto-classi*, sulla base della natura della trasformazione individuale coinvolta. La *sotto-classe* per le *ossidoriduttasi* indica quale tipo di gruppo subisce l'ossidazione nel donatore (alcolico, aldeidico, chetonico, etc.); per le *transferasi* indica la natura del gruppo trasferito; per le *idrolasi* indica il tipo di legame idrolizzato; per le *liasi* indica il tipo di legame che viene rotto o formato; per le *isomerasi* indica il tipo di isomerizzazione che avviene; per le *ligasi* indica il tipo di legame formato. La *sotto-sotto-classe* per le *ossidoriduttasi* indica il tipo di accettore che entra in gioco per ciascun tipo di donatore; per le *transferasi* specifica i tipi di gruppi trasferiti (indicando, ad es., se un gruppo con un atomo di carbonio è un gruppo metilico o carbossilico), eccetto le *fosfoesterasi*, dove indica il tipo di accettore; per le *idrolasi* indica in modo più specifico il tipo di legame idrolizzato; per le *liasi* indica in modo più preciso la natura del gruppo rimosso o attaccato; per le *ligasi* indica la natura della sostanza formata.

Questo schema di classificazione fornisce un metodo di identificazione di ogni *e.* individuale con una serie di quattro numeri. Il primo numero indica la *classe principale* a cui appartiene l'*e.*, il secondo la *sotto-classe*, il terzo la *sotto-sotto-classe* e il quarto è il numero di serie dell'*e.* nella sua *sotto-sotto-classe*.

Esempi:

1. Ossidoriduttasi

1. 1. Agenti sul gruppo CHOH del donatore;
1. 1. 1. Con NAD o NADP come accettore;
1. 1. 1. 1. Alcol: NAD ossidoriduttasi (alcoldeidrogenasi).

2. Transferasi

2. 1. Trasferenti gruppi di un'unità carboniosa;
2. 1. 1. Metiltransferasi;
2. 1. 1. 2. S-adenosilmetionina: guanidinacetato N-metiltransferasi.

3. Idrolasi

3. 1. Agente sui legami esterei;
3. 1. 3. Idrolasi di monoesteri fosforici;
3. 1. 3. 9. D-glicoso-6-fosfato fosfoidrolasi (glicoso-6-fosfatasi).

4. Liasi

4. 1. C—C Liasi;
4. 1. 1. Carbossiliasi;
4. 1. 1. 4. Acetoacetato carbossiliasi (acetatodecarbossilasi).

5. Isomerasi

5. 1. Racemasi;
5. 1. 2. Agenti su idrossiacidi;
5. 1. 2. 1. Lattatoracemasi.

6. Ligasi

6. 2. Formanti legami C—S;
6. 2. 1. Acido-tiolo ligasi;
6. 2. 1. 1. Acetato: CoA ligasi (acetilCoA sintetasi).

Idrolasi

Sono state suddivise in una serie di sottogruppi secondo la natura del loro substrato.

a) Le *esterasi* idrolizzano gli esteri degli acidi organici o minerali (fosforico, solforico). Quelle che agiscono sugli esteri di acidi organici si suddividono in: *esterasi propriamente dette* (tipo *esterasi epatica*), attive sugli esteri di acido e di alcol di basso peso molecolare; *lipasi* (tipo *lipasi pancreatica*), attive sugli esteri del glicerolo e di acidi grassi di peso molecolare elevato; *colinesterasi* e *colesterolesterasi*, delle quali il nome stesso indica la specificità.

Le *fosfatasi* sdoppiano sia gli esteri fosforici (*fosfomonoesterasi* e *fosfodiesterasi*), che i pirofosfati e le amidi fosforiche (*pirofosfatasi*, *fosfoamidasi*). Le *solfatasi* sdop-

piano gli esteri solforici, e alcune sono specifiche (*fenol-solfatasi*, *condroitinsolfatasi*).

b) Le *osidasi* sono attive sugli osi (v. GLUCIDI) e comprendono le *esosidasi*, che idrolizzano più o meno specificamente il legame osidico dei di-, tri- e tetrasaccaridi, e le *poliosidasi*, come le *amilasi*, che sdoppiano gli alti polimeri osidici (amido, glicogeno, ac. ialuronico). Le *fosforilasi* fissano gli elementi dell'ac. fosforico, invece di quelli dell'acqua, nel punto di rottura del legame osidico, liberando degli esteri fosforici di osi.

c) Le *deacilasi* sdoppiano il legame tiolester (ad es. acetilcoenzima A deacilasi).

d) Le *deaminasi* liberano NH_3 da alcune amine (ad es. l'adenasi trasforma l'adenina in ipoxantina).

e) Le *amidasi* scindono il legame amidico (ureasi, glutamminasi, asparaginasi) e le *amidinasi* degradano il gruppo guanidico con formazione di urea e di un'amina (arginasi).

Le *protidasi* idrolizzano i legami —CO—NH— peptidici delle proteine e dei peptidi; si suddividono in *proteinasasi* o *proteasi*, che agiscono su dei legami peptidici all'interno delle catene primarie, e in *peptidasi*, la cui azione si svolge sui legami all'estremità delle catene.

V. IDROLASI.

Transferasi

Le reazioni catalizzate dagli *e.* di questa classe possono essere così schematizzate: $\text{A—II} + \text{H—C} \rightleftharpoons \text{A—C} + \text{H—B}$. Esse agiscono su radicali organici diversi.

Il *trasferimento di radicali carboniosi* è realizzato da numerosi *e.*, *transacilasi* e *acetiltransferasi*; quelle specifiche del gruppo acetile, la cui forma attiva è l'acetilcoenzima A, presentano un particolare interesse. Altri *e.* dello stesso gruppo sono le *formiltransferasi*, le *metiltransferasi*, le *transchetolasi*, e le *glicosiltransferasi*, i cui nomi indicano le attività specifiche.

Il *trasferimento di radicali non carboniosi* avviene per via enzimatica in numerosissime reazioni, le più importanti delle quali sono catalizzate dalle *transaminasi* e *aminotransferasi*, dalle *fosforiltransferasi*, dalle *nucleotidtransferasi* e dalle *solforiltransferasi*.

V. TRANSFERASI.

Ossidoriduttasi

Gli enzimi di questa classe catalizzano reazioni di ossidazione e di riduzione. Sono stati raggruppati in una classe a sé stante, invece che con le *transferasi*, pur coinvolgendo la loro azione un trasferimento (di idrogeno, di elettroni), in considerazione della speciale complessità e della peculiarità delle ossidazioni biologiche.

Gli *e.* di *trasferimento di idrogeno* realizzano il trasporto di due atomi di idrogeno da un substrato donatore ad un accettore, che può essere una molecola organica o l'ossigeno. Essi partecipano a molteplici tappe del metabolismo, dove hanno ruolo di importanza biologica essenziale. Sono chiamati per lo più *deidrogenasi*.

Le *elettrotransferasi* sono delle ferroporfirine. Le più importanti sono dei citocromi. Ve ne sono anche alcune che sono delle *ossidasi*, enzimi che utilizzano O_2 per ossidare un substrato (citocromossidasi). Altre *ossidasi*, contenenti rame, portano direttamente l'idrogeno all'ossigeno con formazione di H_2O (polifenolossidasi vegetali).

V. OSSIDORIDUTTASI.

Liasi

Sono stati riuniti in questo gruppo biocatalizzatori ad attività relativamente eterogenea, tra cui quelli che assicurano l'addizione e il distacco dell'ac. carbonico, dell'acqua, dell'ammoniaca e l'addizione dell'ossigeno secondo

modalità particolari, diverse da quelle prima segnalate. Le decarbossilazioni, molto più frequenti nella vita cellulare delle carbossilazioni, sono realizzate da diversi gruppi di decarbossilasi specifiche.

Tra le idratasi si può citare la fumarasi, che fissa H^+ e OH^- sul doppio legame dall'ac. fumarico trasformandolo in ac. malico. Tra gli e. che fissano l'ammoniaca, l'aspartasi trasforma l'ac. fumarico in ac. aspartico. Le reazioni enzimatiche di ossidazione con combinazione dell'ossigeno al substrato sono state classificate secondo i diversi tipi di e. che vi partecipano; fra questi, i più frequenti nei tessuti animali sono le perossidasi e le catalasi che contengono un coenzima ferroporfirinico.

V. LIASI.

Isomerasi

Le *isomerasi* o *mutasi* sono e. che catalizzano un trasferimento intramolecolare di atomi dando luogo a delle isomerizzazioni, come quella della trasformazione di aldosi in chetosi (una fosfoisomerasi trasforma l'estere glicosio-6-fosforico in estere fruttosio-6-fosforico).

V. ISOMERASI.

Ligasi

Le *ligasi* catalizzano delle reazioni di sintesi utilizzando come fonte di energia l'ATP. Le reazioni che questi e. provocano sono legate alla formazione di un legame fra un atomo di carbonio e uno di zolfo, di azoto o di un altro atomo di carbonio. Ad es., la sintesi dell'acetil-CoA è realizzata dall'acetil-CoA-ligasi con la reazione:

$ATP + \text{acetato} + CoA \rightleftharpoons AMP + \text{pirofosfato} + \text{acetil-CoA}$
che avviene grazie all'attivazione dell'acetato dovuta alla sua combinazione con l'e. per mezzo di un legame carbonio-solfo.

V. LIGASI.

Certo è che l'identificazione, a ritmo sempre più rapido, di nuovi e., porta ad una revisione e ad un aggiornamento continuo dell'attuale classificazione e ad aggiungere ai gruppi di e. noti, altri gruppi ancora non ben definiti o la cui esistenza non è ancora stata provata.

Ruolo biologico degli enzimi

La conoscenza della natura e delle proprietà degli e. non rende conto del loro ruolo nella vita cellulare; così, dopo lo studio che è stato l'oggetto dei precedenti paragrafi, conviene ora esaminare i principali aspetti dell'attività biologica degli e.

Biogenesi degli enzimi

La biosintesi degli e. è necessariamente diretta dai meccanismi che presiedono alla formazione delle proteine, meccanismi che dispongono di una base biochimica e di una regolazione biologica. La prima è costituita dalla sintesi di catene primarie di aminoacidi uniti da legami peptidici e dalla strutturazione tridimensionale di queste catene nella molecola proteica; nel caso degli e. tuttavia si presentano modalità particolari in funzione dell'esistenza del sito attivo e, per alcuni, di un coenzima sintetizzato indipendentemente dalla proteina. Il meccanismo biologico che coordina le varie tappe della sintesi delle proteine enzimatiche e provvede al loro rinnovamento appare quello del codice genetico della proteinogenesi messo in evidenza nei batteri (Monod e Jacob). Esso presiede alla trasmissione dei geni specifici della sintesi di ciascuna proteina enzimatica e costituisce l'oggetto di una regolazione oggi assai ben conosciuta. Il meccanismo della biogenesi delle proteine è descritto altrove (V. PROTEINE) e

qui ci limiteremo ad esporre i principali problemi della sua regolazione.

La nozione biologica fondamentale della biosintesi degli e. e della sua regolazione è quella dell'*adattamento*. Certe condizioni stimolano la produzione di e. o la inibiscono, talvolta in modo assoluto; inoltre possono avvenire delle mutazioni in conseguenza delle quali viene perturbata la trasmissione di un gene portatore di un messaggio ereditario.

Ne deriva che un insieme di problemi sorgono dalla risposta degli organismi in e. specifici, in funzione delle condizioni imposte dall'ambiente cellulare degli organelli che operano la sintesi di proteine attive.

A questo riguardo gli organismi unicellulari, fra cui i batteri e le muffe, sono stati scelti come materiale di studio, ma i problemi della regolazione della biosintesi enzimatica sono identici a quelli relativi ai tessuti o agli organi specifici degli animali superiori.

In molti casi, la carenza alimentare di un costituente di un e. porta alla scomparsa dell'e. stesso. Così, nel ratto, la carenza di molibdeno porta alla scomparsa della xantina-ossidasi epatica, che normalmente contiene molibdeno. Allo stesso modo, la carenza di piridossina porta nello stesso animale alla diminuzione del tasso delle aminoacido-decarbossilasi tissutali di cui il piridossalfosfato è il coenzima. Dopo un certo tempo di carenza di piridossina, la sintesi dell'apoenzima proteico delle carbossilasi cessa completamente. A questo punto l'aggiunta di piridossalfosfato al tessuto *in vitro* non ha nessun effetto, mentre è efficace per la riapparizione dell'attività enzimatica all'inizio dell'esperienza quando ancora avviene la biosintesi dell'apoenzima proteico, inattivo in assenza del coenzima.

È opportuno inoltre segnalare che l'adattamento può avere un semplice aspetto quantitativo, nel senso che la quantità di e. formato o secreto può essere funzione della sollecitazione rappresentata dal bisogno di questo e. A questo riguardo è stato a lungo studiato, dalle ricerche di Pavlov in poi, l'adattamento della secrezione dei diversi e. del succo pancreatico (proteasi, amilasi, lipasi) ai diversi regimi alimentari.

L'induzione della biogenesi di un e. adattativo è un processo inverso al precedente; questa appare come una specie di risposta cellulare a un bisogno, risposta che si manifesta nei casi ove il patrimonio genetico lo permetta.

Così il fegato del ratto sintetizza una triptofanossidasi specifica quando s'introduce un eccesso di triptofano nel regime alimentare. Di contro, la formazione della β -galattosidasi può essere, in certe condizioni, indotta in alcuni microrganismi, ma non in loro mutanti o in altri organismi filogeneticamente vicini ai primi (Monod). L'induttore può essere un β -galattoside; in questo caso, l'e. adattativo lo idrolizza. In altri casi, come quello del metil- β -tiogalattoside, l'induttore non è idrolizzabile, e analoghi strutturali idrolizzabili, quale il fenil- β -galattoside, non sono degli induttori della biogenesi dell'e. Un altro caso significativo di adattamento è la formazione della penicillinasi, e. che decompone l'antibiotico, da parte di batteri patogeni trattati con la penicillina, alla cui azione diventano allora resistenti.

Mutazioni provocate da molteplici agenti, fra l'altro dall'esposizione delle cellule, delle spore, dei semi, a radiazioni diverse, possono fare perdere a una linea cellulare la possibilità di sintetizzare un e.

Tali mutazioni conducono a dei blocchi metabolici che possono essere compensati con l'orientamento delle molecole, che non vengono più metabolizzate da certi e., verso altre vie di degradazione, normalmente secon-

darie. Nell'uomo, un certo numero di disturbi metabolici ereditari sono dovuti a degli «errori» dipendenti da fenomeni di questo ordine; così la presenza di ac. fenilpiruvico nell'urina, che accompagna disturbi psichici caratteristici (oligofrenia fenilpiruvica), è dovuta ad una carenza di decarbossilasi attiva sul prodotto chetonico di deaminazione della fenilalanina. Dopo il primo lavoro di Folling sulla oligofrenia fenilpiruvica, altri disordini metabolici dipendenti dall'assenza ereditaria di un e. particolare sono stati messi in evidenza in gran numero nell'uomo.

La biosintesi enzimatica è in stretta dipendenza del corredo cromosomico di acidi desossiribonucleici delle cellule. Con l'introduzione in un mutante inattivo di un ac. desossiribonucleico isolato dalla cellula normale da cui deriva il mutante si è riusciti a rendere questo capace di sintetizzare l'e. mancante.

Così un pneumococco, normalmente incapace di utilizzare il mannitolo, alcol esavalente derivato dal glucosio per riduzione del suo gruppo aldeidico, quando è messo in presenza di ac. desossiribonucleico proveniente da un pneumococco in cui è normalmente presente fosfomannitolodeidrogenasi, incomincia a sintetizzare questo e., acquistando la proprietà di utilizzare il mannitolo.

Il fenomeno così realizzato costituisce una «trasformazione» o una «riparazione».

Alcuni ormoni possono avere un ruolo nei processi di quest'ordine, eventualmente smascherando una regione della molecola di un ac. desossiribonucleico contenente il gene specifico della formazione di un e. o di un gruppo di e. Così il cortisolo, ormone corticosurrenale che stimola la formazione del glicogeno, aumenta il tasso epatico di parecchi e. che partecipano alla glicogenesi (transaminasi, piruvatocarbossilasi, fruttosio-1,6-fosfatasi, glicoso-6-fosfatasi). Quest'azione del cortisolo avrebbe effetto sulla sintesi di proteine enzimatiche, poiché non ha più luogo quando gli animali ricevono contemporaneamente all'ormone un antibiotico inibente la proteogenesi, la puomicina.

Questi fatti danno un quadro delle possibilità di regolazione della biogenesi degli e. di cui dispongono gli esseri viventi, e mettono in luce il coordinamento fisiologico dei meccanismi biochimici che prendono parte alla sintesi dei biocatalizzatori proteici.

Catene e cicli di azioni enzimatiche

I primi e. conosciuti sono stati delle idrolasi digestive o delle ossidasi il cui ruolo biologico non era ben definito, essendo a tutta prima convinzione che ciascuno di questi biocatalizzatori esercitasse la sua azione in maniera autonoma, indipendente. Attualmente sappiamo che solo eccezionalmente è così, e che la vita cellulare comporta una coordinazione complessa ma molto rigorosa dell'attività di numerosi sistemi enzimatici. Questa coordinazione è stata chiaramente concepita ca. 40 anni fa, da Keilin, per quanto concerne le catene di ossidazione, e da Krebs per quanto riguarda i cicli di reazione di diversi processi metabolici.

L'associazione di attività enzimatiche è particolarmente importante in tre campi: quello della *fosforilazione ossidativa*, quello delle catene di *ossidazione cellulare* e quello dei *cicli metabolici*.

Quando in una reazione di ossidoriduzione il trasferimento dell'idrogeno da un sistema A ad un sistema B ha luogo senza liberazione di energia, la reazione:



è facilmente reversibile. Nel caso contrario, la reazione

procede obbligatoriamente nel verso che corrisponde a liberazione di energia sotto forma di calore.

La respirazione cellulare poggia su di un meccanismo enzimatico che permette alla cellula di non perdere in calore la differenza di potenziale energetico legata al processo, ma di conservarla sotto forma utilizzabile nel metabolismo, accumulandola in un'energia chimica di legame facile a trasferirsi o a liberarsi. Questa forma di energia potenziale chimica viene chiamata *legame ricco di energia* (Lipman) e viene simbolizzata col segno ~.

Tali legami uniscono un radicale ortofosforico in diverse combinazioni: anidride fosforica (ac. adenosintrifosforico, ATP), anidride mista (ac. 1,3-difosfoglicerico), fosfato di un enolo (ac. fosfoenolpiruvico), amide fosforica (fosfageni, come la fosfocreatina).

La rottura di tutti questi legami libera in media 10.000 cal per grammomolecola e il principale interesse di questo processo risiede nel fatto di permettere il trasferimento di un radicale fosforico su un'altra molecola, grazie all'energia potenziale di legame che in qualche modo è implicata, come ad es. nelle reazioni (1), (2), (3). Non è il caso invece della reazione (4), in cui si ha una perdita di energia al momento della formazione del glicoso-6-fosfato a spese dell'ATP.

1) adenosina — P ~ P ~ P + creatina → adenosina — P ~ P + creatina ~ P;

2) adenosina — P ~ P + P ~ enolpiruvato → adenosina — P ~ P ~ P + piruvato;

3) uridina — P ~ P ~ P + glicoso-1-P → uridina — P ~ P + glicoso + P ~ P;

4) adenosina — P ~ P ~ P + glicoso → adenosina — P ~ P + glicoso-6-P

La riduzione del NAD nella ossidazione della fosfogliceraldeide è stata la prima reazione che ha potuto dimostrare come si arriva alla formazione di un legame ricco di energia. La formazione di una combinazione per mezzo del legame fra la funzione aldeidica e il gruppo tiolico dell'e. permette il trasferimento dell'energia libera da questo intermedio, R—CO—S-enzima, all'ATP che si forma da ADP e ac. fosforico proveniente dal substrato. Essendo l'energia di ossidazione della fosfogliceraldeide (65.000 cal) notevolmente superiore a quella di riduzione del NAD a NADH (53.000 cal), l'accoppiamento delle attività enzimatiche nella fosforilazione ossidativa permette di recuperare in gran parte questa differenza di energia trasferendola al legame ~ che si forma nell'ATP.

In un mezzo aerobico, l'idrogeno di substrati da ossidare arriva all'ossigeno attraverso una serie di tappe intermedie e si combina a questo formando acqua. Il trasferimento dell'idrogeno e degli elettroni liberati è assicurato da una catena di reazioni in cui il potenziale di ossidoriduzione va via via aumentando. Gli elettroni si spostano da un potenziale negativo (substrato) verso un potenziale positivo (O_2), per mezzo di tre categorie principali di e.: 1) le deidrogenasi a coenzima nucleotidico contenente adenina, 2) le flavoproteine, 3) i citocromi (Chance, Lehninger). Le deidrogenasi specifiche, di cui il NAD è il coenzima più comune, sono particolari a un substrato a un'estremità di questa *catena di ossidoriduzione* o *catena respiratoria*, mentre i citocromi sembrerebbero associati all'altra estremità, secondo una sequenza che non presenta variazioni. Questi assicurano il trasferimento degli elettroni, grazie al quale l'ossigeno può unirsi all'idrogeno, e l'energia libera è recuperata nella formazione di legami fosforici ricchi di energia. Due schemi rendono conto sommariamente di questo stato di cose. Il primo illustra il coordinamento generale dei



Fig. 6. Associazione dei cicli metabolici partecipanti all'ureogenesi.

ornitina con l'intervento del carbamido fosfato implica l'azione di e. che sintetizzano questa sostanza, tra cui l'ATPasi, e quella di una fosfatasi che attua una ulteriore idrolisi.

Questi esempi illustrano la posizione dell'enzimologia di fronte ai problemi posti dal ruolo cellulare dei biocatalizzatori. Lo sviluppo attuale nel campo delle scienze biologiche è dovuto in gran parte al fatto che lo studio degli e. può fin d'ora essere perseguito non solamente sul piano limitato della biochimica di queste sostanze, ma anche sul piano della vita cellulare.

Localizzazione cellulare

Il frazionamento con l'ultracentrifugazione (v. CENTRIFUGAZIONE) ha permesso di separare alcuni costituenti morfologici delle cellule e in base a criteri enzimologici si è giunti all'identificazione descrittiva delle particelle così isolate, alle quali si è dato il nome di organelli. In effetti il patrimonio enzimatico di questi non è uniforme, nel senso che ciascuno di loro deve essere considerato come relativamente specializzato in proprie attività biocatalitiche.

Infatti si è trovato specificatamente nei nuclei la NAD-pirofosforilasi, nei mitocondri la succinodeidrogenasi e la citocromossidasi, nei microsomi la fosfatasi alcalina, la glicosio-6-fosfatasi e la colesterolesterasi, e nel surnatante la glicosiofosfatodeidrogenasi e l'aldolasi.

Lo sviluppo dell'istoenzimologia ha contribuito efficacemente ai progressi in questo campo. I lavori di Claude e di Green hanno aperto la via allo studio di sistemi polienzimatici cellulari la cui funzione si esercita in modo strettamente preferenziale, talvolta quasi esclusivamente, entro un organello. Così Green ha designato col nome di *cicloforasi* l'insieme degli e. del ciclo di Krebs che operano la trasformazione del piruvato o dell'acetil-CoA in CO_2 e H_2O in seno ai mitocondri, entro i quali esistono pure gli e. della catena respiratoria.

Non è detto tuttavia che si debba considerare la localizzazione dei sistemi enzimatici come rigorosamente selettiva nei diversi organelli, poiché molte attività metaboliche di questi differiscono quantitativamente piuttosto che qualitativamente. Infatti la biosintesi delle proteine è compiuta principalmente dai polisomi e dai microsomi isolati, ma la sintesi delle proteine mitocondriali avviene *in situ*, ciò che implica l'esistenza nei mitocondri di biocatalizzatori specifici della sintesi proteica. Allo stesso modo i nuclei delle cellule contengono gli e. del ciclo dell'ac. citrico, che sono considerati localizzati principalmente nei mitocondri, entro i quali si compie la catalisi. Ad esempio, la fosforilazione ossidativa della fosfogliceraldeide, che fornisce l'ATP alla cellula in aerobiosi, è catalizzata da e. citoplasmatici extramitocondriali (fo-

sforilazione ossidativa a livello del substrato) (v. FOSFORILAZIONE). In anaerobiosi, al contrario, le ossidazioni cellulari sono essenzialmente localizzate nei mitocondri, e i processi di fosforilazione utilizzano le catene di trasportatori di idrogeno e di elettroni che hanno il ruolo successivo di substrato dell'ossidazione energetica. Infine un tipo di organello, il lisosoma (v. LISOSOMI), contiene degli e. inattivi *in situ*, ma che si attivano quando vengono liberati per rottura del lisosoma. Questi e. sono, per la maggior parte, delle idrolasi (proteasi, nucleasi, esterasi) e la loro attivazione sembra dovuta sia a rimaneggiamenti intramolecolari, del tipo di quelli che hanno luogo nella trasformazione dei proenzimi in enzimi, sia alla dissociazione di inibitori.

Lo studio della ripartizione degli e. nei diversi costituenti morfologici delle cellule è ancora alquanto incompleto. Inoltre il progresso della microscopia elettronica ha portato ad una conoscenza sempre più fine della struttura degli organelli e delle pareti cellulari, rimettendo in discussione delle localizzazioni che, considerate dapprima specifiche, sono risultate di fatto, nella maggior parte, preferenziali.

V. anche: CATALISI E CATALIZZATORI (III, 1125); CINETICA CHIMICA (III, 2274); COENZIMI (IV, 304); EFFETTORI; IDROLASI; INDUTTORI ENZIMATICI; ISOMERASI; LIASI; LIGASI; OSSIDORIDUTTASI; REPRESSORI ENZIMATICI; TRANSFERASI.

Bibliografia

- Advances in Enzymology*, 1941 e segg., Interscience, New York.
 Barman T. E., *Enzyme Handbook*, II, 1969, Springer, Berlin, p. 925.
 Cedrangolo F., Cestari et al., *Enzimi in medicina*, I, 1958, Cortina, Pavia, p. 340.
 Dixon M., Webb E. C., *Enzymes*, 1964, Longmans, London.
 Gutfreund H., Knowles J. R., *The Foundation of Enzyme Action*, in *Essays in Biochemistry*, I, 1967, Biochem. Soc. & Academic Press, London, New York, p. 168.
 Florkin M., Schoffeniels E., *Biochimie et biologie moléculaire*, I, 1967, Desoer, Liège.
 Polonovski M., *Biochimie médicale*, fasc. II, *Enzymes et métabolisme*, I, 1969, Masson, Paris.

JEAN ROCHE

GLI ENZIMI IN PATOLOGIA E IN DIAGNOSTICA

Generalità di metodologia e premesse di fisiopatologia enzimatica

Se si considera che l'attività vitale è sostenuta da sequenze integrate di processi chimici catalizzati da e. secondo un rigoroso ordine al quale corrisponde la normalità delle funzioni, si può dedurre che, sotto questo punto di vista, lo stato di malattia è fondamentalmente una deviazione da quest'ordine di sequenze. Una tale deviazione può acca-

dere in varie condizioni, come quelle che occorrono quando: *a*) il metabolismo normale dell'organismo venga alterato per la presenza di un organismo ospite, com'è nel caso delle malattie infettive; *b*) l'ingestione o il contatto con farmaci o veleni provochi una diretta azione sugli *e.*; *c*) una lesione locale, da agenti fisici (traumi, ustioni, radiazioni, etc.), alteri la micro- e la macroarchitettura tessutale, provocando una ridistribuzione di *e.*, un loro alterato metabolismo o formazione di nuovi metaboliti; o quando, infine, *d*) l'assetto enzimatico venga in vario modo turbato da altre cause, non sempre note, di natura genetica, tumorale o degenerativa.

In queste diverse condizioni, variabile è il grado in cui le alterazioni enzimatiche sono evidenziabili. Da condizioni caratterizzate da un chiaro e completo quadro patogenetico (e diagnostico), come nel caso delle malattie da errori congeniti del metabolismo nelle quali è dimostrabile l'assenza genetica di un determinato *e.* di cui la malattia è conseguenza, attraverso vari gradi intermedi si passa a condizioni, come è il caso delle malattie tumorali, in cui pur essendo certo uno sconvolgimento del metabolismo cellulare riesce difficile individuare quadri enzimatici significativamente diversi dal normale, forse per la loro eccessiva complessità. Per quanto riguarda le malattie infettive, mentre in alcune forme è possibile evidenziare chiare alterazioni enzimatiche (in relazione, di regola, con l'entità del danno tessutale), poco è rilevabile in altre che pur interessano sicuramente cellule di molti tessuti.

I metodi di cui ci si può avvalere per studiare il metabolismo dei tessuti sia normali che patologici vanno, come è noto, dallo studio di organi perfusi, a quello di fettine di tessuto, di cellule isolate, di omogenati interi o frazionati contenenti *e.* e metaboliti, con risultati che vanno valutati, tuttavia, non senza riserve, giacché nessuno di questi procedimenti realizza condizioni che non siano, in minore o maggiore misura, lontane da quelle in cui si svolgono i processi metabolici nell'organismo *in toto* (l'organo perfuso, ad es., risulta privato dalle influenze nervose e ormonali, gli organuli subcellulari hanno dotazioni enzimatiche la cui somma non è necessariamente quella della cellula integra, e così via).

Le possibilità di indagine sull'organismo vivente nel campo della ricerca clinica sono d'altra parte ovviamente limitate. Non è però indispensabile agli effetti della diagnosi, della condotta terapeutica e del giudizio prognostico disporre di conoscenze tratte da rilievi diretti delle attività enzimatiche a livello cellulare o addirittura subcellulare, in quanto sufficienti indicazioni per risalire ad una valutazione di quanto avviene nell'intimo delle cellule e dei tessuti è possibile trarre generalmente da test enzimatici sul sangue e su altri liquidi organici, e giacché altri dati concorrono ai fini suddetti, come quelli ottenibili dall'anamnesi, dall'esame obiettivo e da eventuali altre indagini cliniche. Oltre alle determinazioni enzimatiche, è possibile dimostrare nei liquidi extracellulari la presenza di metaboliti qualitativamente o quantitativamente anormali, indici di alterato metabolismo enzimatico a livello cellulare (ad es., l'aumento di galattosio nel sangue nella galattosemia congenita; la presenza di substrati non consumati per deficit del relativo *e.* in molti errori congeniti del metabolismo, etc.).

Tutti gli *e.* si formano nelle cellule a livello delle varie strutture organulari, e per lo più all'interno di esse esercitano la loro funzione catalizzatrice (*e. intracellulari*). Alcuni *e.* (in numero limitato), d'altra parte, prodotti nelle cellule, esplicano nel plasma (*e. « plasma-specifici »*) o in altri liquidi organici le loro funzioni: sono gli *e.*

specifici della coagulazione (trombina, plasmina, protrombinasi) e gli *e.* secreti dalle cellule di alcune ghiandole del sistema digerente (tripsina, chimotripsina, amilasi, lipasi, etc.).

L'organizzazione degli *e.* nelle cellule e nei tessuti viene studiata con i procedimenti propri della citoistochimica sia al microscopio ottico che all'elettronico e con quelli della biochimica analitica dopo separazione delle particelle subcellulari all'ultracentrifuga. In base alla localizzazione di alcuni gruppi di *e.* metabolicamente correlati e all'attività delle frazioni cellulari isolate si osserva una chiara associazione fra struttura e funzione biochimica, una stretta relazione di disposizione spaziale oltreché di specificità di substrato. Nella tab. I sono raccolti e classificati alcuni fra gli *e.* più frequentemente oggetto di indagine in diagnostica e nelle ricerche di fisiopatologia. Nella tabella, accanto alla nuova nomenclatura raccomandata dalla Commissione della IUB (International Union of Biochemistry), 1964, e dalla Commissione della IUB e della IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) 1972, sono riportate le vecchie denominazioni tuttora largamente impiegate nella pratica clinica. Questo criterio è stato seguito anche nel testo, nelle altre tabelle e nelle illustrazioni della presente trattazione, in considerazione appunto della vasta diffusione che a tutt'oggi hanno queste vecchie denominazioni e della familiarità che con esse ha il medico pratico.

Gli *e.* sono per lo più organospecifici e ciò è di particolare importanza per la diagnostica. Non è facile giungere a stabilire con esattezza la dotazione enzimatica dei singoli tessuti e organi, soprattutto per le deficienze dei nostri metodi di estrazione e di dosaggio. In ogni caso, a prescindere dai problemi di tecnica, le velocità con cui procedono le reazioni enzimatiche specifiche nei diversi tessuti non riflettono solo differenze quantitative ma dipendono anche dalla presenza di *e.* con attività catalitica simile ma che differiscono sotto altri aspetti, dalla presenza cioè di *isoenzimi* (tab. II).

Gli isoenzimi (*v.*) possono riconoscere cause genetiche e non genetiche. Nel primo caso possono essere dovuti a loci genici multipli oppure ad alleli multipli in un determinato locus genico. Esempio classico del primo gruppo è la lattatodeidrogenasi (LAD o LDH): questo *e.* è costituito da cinque differenti molecole, distribuite caratteristicamente e seconda dell'organo di provenienza: gli isoenzimi 1 e 2 predominano nel muscolo cardiaco e negli eritrociti, gli isoenzimi 4 e 5 prevalgono invece nel fegato e nel muscolo scheletrico, l'isoenzima 3 nella milza e nel polmone. Un sesto isoenzima (LAD₆) è stato isolato dal testicolo umano e sembra costituire l'80-90% della lattatodeidrogenasi del seme umano. È stato dimostrato che questi isoenzimi originano dalla combinazione di due differenti unità polipeptidiche (M e H), che a caso si associano formando tetrameri attivi, cosicché la proporzione delle singole frazioni in un dato tessuto dipende dalla relativa presenza delle due subunità. Gli isoenzimi della fosfoglicomutasi sono un esempio (almeno in parte) di variazione allelica in un singolo locus genico.

Le forme molecolari multiple non dovute a causa genetica hanno molta importanza, soprattutto diagnostica. Alcuni isoenzimi di questo tipo sono dovuti ad alterazioni della struttura covalente dell'*e.* fondamentale (ad es., gli isoenzimi dell'anidrasi carbonica); altri all'azione di attività proteolitiche (ad es., gli isoenzimi dell'esochinasi); altri ancora alla combinazione di diverse quantità di materiale proteico e non-proteico nella molecola enzimatica: le isofosfatasi alcaline sono glicoproteine e la quantità di ac. sialico nella molecola contribuisce parzialmente o totalmente alle variazioni di migrazione elettroforetica. Altre cause possono essere l'aggregazione delle molecole enzimatiche per formare complessi, la diversità di conformazione isomerica, errori di ricopiatura del codice del DNA nel formare RNA-messaggero, etc.

TAB. I. CLASSIFICAZIONE, NOMI E ABBREVIAZIONI DEI PRINCIPALI ENZIMI UTILIZZATI A SCOPO DIAGNOSTICO

Classificazione (1)	Nomi (2) (3)		Abbreviazioni (4) (5)	
Ossidoriduttasi				
E.C. 1.1.1.1	Alcoldeidrogenasi	Sorbitolodeidrogenasi	ALD	ADH
E.C. 1.1.1.14	L-Iditolodeidrogenasi		IDD	SDH
E.C. 1.1.1.27	Lattatodeidrogenasi		LAD	LDH
—	Idrossibutirratoideidrogenasi		HBD	HBDH
E.C. 1.1.1.37	Malatodeidrogenasi		MAD	MDH
E.C. 1.1.1.42	Isocitrato deidrogenasi		ICD	ICDH
E.C. 1.1.1.49	Glicoso-6-P-deidrogenasi		GPD	G-6-P-DH
E.C. 1.3.99.1	Succinatodeidrogenasi		SUD	SD
E.C. 1.4.1.3	Glutamatodeidrogenasi		GLD	GIDH
E.C. 1.6.4.2	Glutationeriduttasi		GLR	GR
E.C. 1.11.1.7	Perossidasi	PEO	POD	
—	Ceruloplasmina	CER	—	
Transferasi				
E.C. 2.1.3.3	Ornitinacarbamiltransferasi	Glutammato-ossalacetatotransaminasi Glutammato-piruvatotransaminasi	OCT	—
E.C. 2.3.1.43	Lecitinaciltransferasi		LAT	—
E.C. 2.3.2.2	γ -Glutamilttransferasi		GGT	γ -GT
E.C. 2.4.1.17	UDP-glicuronilttransferasi		GLT	—
E.C. 2.4.2.8	Ippoxantinafosforibosilttransferasi		HPT	—
E.C. 2.6.1.1	Aspartato-aminottransferasi		AST	GOT
E.C. 2.6.1.2	Alanina-aminottransferasi		ALT	GPT
E.C. 2.7.1.30	Glicerocinasasi		GLK	—
E.C. 2.7.1.40	Piruvatocinasasi		PIK	PK
E.C. 2.7.3.2	Creatinchinasasi		CPK	CK
Idrolasi				
E.C. 3.1.1.2	Arilesterasi	Lipasi Vera colinesterasi; colinesterasi I Pseudocolinesterasi; colinesterasi II	ARE	—
E.C. 3.1.1.3	Triacilglicerol-lipasi		LPS	—
E.C. 3.1.1.7	Acetilcolinesterasi		ACC	AChE
E.C. 3.1.1.8	Colinesterasi		CHE	ChE
E.C. 3.1.1.13	Colesterolesterasi		CEE	—
E.C. 3.1.2.6	Idrossiacilglutatione-idrolasi		HGT	GI II
E.C. 3.1.3.1	Fosfatasi alcalina		ALP	AP
E.C. 3.1.3.2	Fosfatasi acida		ACP	SP
E.C. 3.1.3.5	5'-Nucleotidasi		NTS	—
E.C. 3.1.3.9	Glicoso-6-fosfatasi		GLP	G-6-P-asi
E.C. 3.1.6.1	Arilsolfatasi	Solfatasi	ARS	—
E.C. 3.2.1.1	Amilasi	Diastasi; ptialina; glicogenasi	AMS	—
E.C. 3.2.1.17	Lisozima	Muramidasi	LYS	—
E.C. 3.2.1.20	α -Glicosidasi	Maltasi	AGD	—
E.C. 3.2.1.31	β -Glicuronidasi	Leucina-aminopeptidasi	GRS	GRD
E.C. 3.4.11.1	Aminopeptidasi		APD	LAP
E.C. 3.4.21.1	Chimotripsina		CHT	CHTR
E.C. 3.4.21.4	Tripsina		TPS	TR
Liasi				
E.C. 4.1.2.13	Fruttosodifosfatoaldolasi	Aldolasi	ALS	ALD
E.C. 4.2.1.1	Carbonatodeidratasi	Anidrasi carbonica	CAD	CA
E.C. 4.4.1.5	Lactoilglutationeliasi	Gliossilasi I	LGL	GI I
Isomerasi				
E.C. 5.3.1.9	Glicosofosfato-isomerasi	Fosfoglicoso-isomerasi	GPI	PGI

(1) Classificazione stabilita dalla Commissione della IUB (International Union of Biochemistry), 1964 e della Commissione della IUB e della IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), 1972.

(2) Nomenclatura raccomandata dalla Commissione della IUB e della IUB/IUPAC.

(3) Vecchie denominazioni, tuttora di uso corrente.

(4) Abbreviazioni raccomandate (Burlina, A., *Proc. VII Int. Symp. on Clinical Enzymology*, Venezia, 1973).

(5) Abbreviazioni tuttora di uso corrente.

TAB. II. ALCUNI ENZIMI UTILIZZATI A SCOPO DIAGNOSTICO E PER I QUALI È STATA DIMOSTRATA L'ESISTENZA DI FORME ISOENZIMATICHE

Lattatodeidrogenasi	Colinesterasi
Malatodeidrogenasi	Acetilcolinesterasi
Isocitricodeidrogenasi	Fosfatasi alcalina
Glicoso-6-P-deidrogenasi	Fosfatasi acida
Aspartatoamminotransferasi (glutamato-ossalacetatotransaminasi)	γ -Glutamilttranspeptidasi
Creatinchinasi	5'-Nucleotidasi
Fosfoglicomutasi	Amilasi
Ariesterasi	Aldolasi

Non è per lo più chiaramente stabilito se l'esistenza di forme isoenzimatiche conferisca vantaggi ad un organismo oppure se si tratti solo di un accidente evolutivo. Di alcuni isoenzimi (ad es. lattatodeidrogenasi e aldolasi) si sa che la loro localizzazione specifica è legata ai processi evolutivi e dello sviluppo (processi di adattamento); anche le differenti localizzazioni (citoplasmatica e mitocondriale) di taluni enzimi, come la aspartato-amminotransferasi (glutamato-ossalacetatotransaminasi), sembrano rappresentare un adattamento a particolari necessità funzionali dei diversi compartimenti subcellulari. Per quanto più particolarmente interessa questa trattazione, è importante la considerazione generale che variazioni anche limitate della struttura molecolare enzimatica danno luogo a forme isoenzimatiche che possono avere una specifica distribuzione tissutale e quindi essere utilizzate ai fini diagnostici.

Quantunque i processi chimici che sono a fondamento dei fenomeni vitali e le attività enzimatiche che li catalizzano avvengano nell'ambito cellulare, è possibile, come si è detto, trarre deduzioni sulla natura ed entità delle alterazioni che possono sopravvenire a questo livello anche mediante l'analisi dell'attività enzimatica dei fluidi corporei (soprattutto del plasma).

I livelli, normalmente bassi, di attività enzimatica dei fluidi organici sono il risultato dell'equilibrio di due gruppi di fattori: da un lato, la velocità di sintesi intracellulare dell'e. e della sua fuoruscita dalle cellule, e dall'altro i processi con cui esso viene rimosso dai fluidi stessi: inattivazione, degradazione o escrezione. Questi ultimi processi sono meno conosciuti di quelli che determinano la fuoruscita degli e. dalle cellule (fig. 7). Si sa, ad es., che poche molecole enzimatiche hanno dimensioni così piccole da superare il filtro renale. L'amilasi pancreatica (p. m. 45.000) è un caso tipico (ma è stata scoperta una macroamilasi che non supera la barriera renale). Neppure la bile è risultata un'attiva via di eliminazione. Quanto ai processi di inattivazione si tende attualmente a dare sempre minor peso al sistema reticoloendoteliale, mentre si valorizzano fattori antienzimatici e altri meccanismi peraltro non ancora ben noti (v. sotto). L'emivita della molecola enzimatica è in genere molto più breve di quella delle altre molecole proteiche: dell'ordine dei 2-4 giorni (contro 8-30). Recenti acquisizioni sperimentali fanno ritenere che i meccanismi di demolizione enzimatica non siano interessati, almeno in notevole misura, da eventuali processi patologici in atto, per cui le variazioni delle attività enzimatiche evidenziabili nei liquidi extracellulari in corso di malattia sono da riferire essenzialmente ad alterazioni dei processi di sintesi o ad aumentata fuoruscita degli e. dalle cellule lese o necrotiche (tab. III) (fig. 8).

Quando, per una qualsiasi delle cause sulle quali torneremo più avanti, si rende possibile la fuoruscita di e.

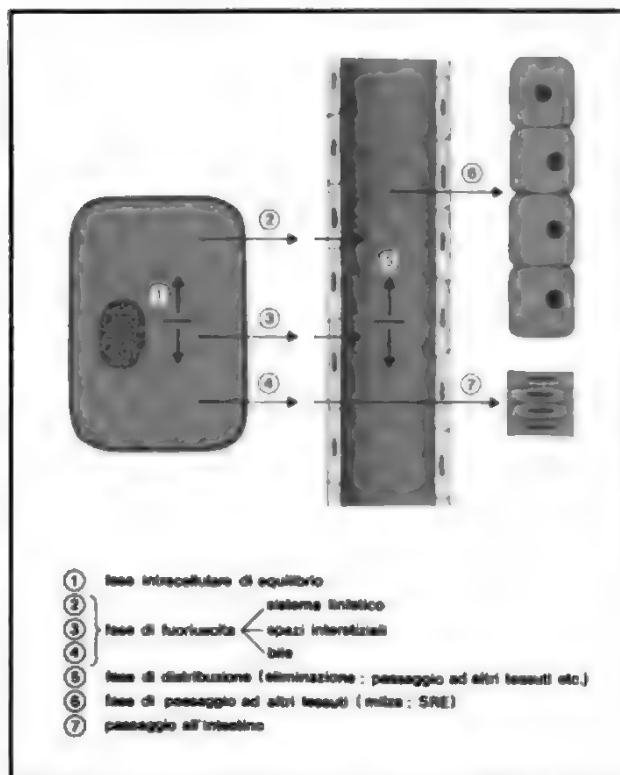


Fig. 7. Fattori determinanti il livello delle attività enzimatiche nei fluidi organici, in condizioni fisiologiche.

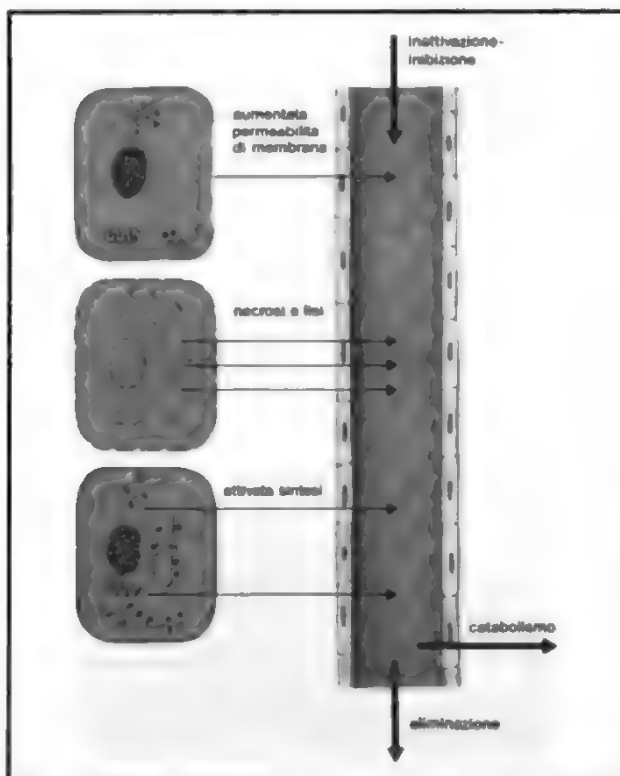


Fig. 8. Processi (freccie a tratto sottile) a cui sono da attribuire in massima parte le variazioni di attività enzimatiche riscontrabili in condizioni patologiche.

ENZIMI

TAB. III. MECCANISMI CHE POSSONO PROVOCARE ALTERAZIONI DEI LIVELLI ENZIMATICI DEL SIERO

meccanismo	forma morbosa	enzimi
Aumenti plasmatici		
da aumentata fuoriuscita dalle cellule		
da aumentata permeabilità di membrana	distrofie muscolari	ALS (ALD) CPK (CK)
da anossia	infarto miocardico	CPK (CK) AST (GOT) LAD (LDH) HBD (HBDH)
da necrosi cellulare	epatite virale	AST (GOT) ALT (GPT) GLD (GIDH) IDD (SDH)
da aumentata sintesi cellulare	anemia megaloblastica	LAD (LDH)
	neoplasie	GPI (PGI) GRS (GRD) ACP
da impedita eliminazione	insufficienza renale	AMS
	itteri occlusivi	ALP (AP)
da aumento di attivatori	metastasi di carcinoma prostatico	ACP
da diminuzione di inibitori		
Diminuzioni plasmatiche		
da ridotta sintesi		
genetica	ipofosfatasia malattia di Wilson	ALP (AP) CER
acquisita	digiuno protratto epatopatie	AMS CHE (ChE) ARE
da alterati processi di eliminazione	insufficienza renale	LAD (LDH)
da aumento di inibitori	avvelenamento da esteri fosforici	CHE (ChE)
da perdita di cofattori	gravidanza	AST (GOT)

dalle cellule in quantità o a velocità abnormi, entrano in gioco tre fattori essenziali. Il primo è l'alto *gradiente di concentrazione* enzimatica esistente fra l'ambiente intracellulare e quello extracellulare, il quale forza l'equilibrio delle membrane. Questo gradiente è diverso da e. ad e.: per la lattatodeidrogenasi epatica esso è, ad es., di 3000 a 1, per la sorbitolodeidrogenasi è di 50.000 a 1. Il secondo fattore è il *peso molecolare* dei singoli e.: quelli a peso minore attraversano più facilmente e più rapidamente le membrane plasmatiche anche in presenza di lesioni minime. Il terzo fattore è, infine, la *diversa localizzazione intracellulare* dei singoli e.: quelli localizzati nei vari organuli, e quindi protetti da membrane e

TAB. IV. CLASSIFICAZIONE DEGLI ENZIMI A SECONDA DELLA FREQUENZA DI UTILIZZAZIONE NELLA DIAGNOSTICA CLINICA

A) Enzimi d'impiego corrente	ALP (AP), ACP (SP), LPS, AMS, AST (GOT), ALT (GPT), GGT (γ-GT), LAD (LDH), CPK (CK), CHE, ALS (ALD), HBD, IDD (SDH), GLD
B) Enzimi usati raramente	NTS, APD (LAP), GPI, ICD, OCT, ACC, PIK (PK), GPD
C) Enzimi usati solo a fini specialistici e non in tutti i laboratori	CER, ARE, ALD, MAD (MDH) GRS (GRD), CHT (CHTR), TPS (TR), LYS
D) Enzimi ancora in fase di ricerca applicativa	GLT, GLK, CEE, HGT (GI II), ARS, AGD, LGL (GI I)

TAB. V. UNITÀ ENZIMATICHE: DEFINIZIONE E ALCUNI COEFFICIENTI DI TRASFORMAZIONE

Unità arbitrarie (U.A.): non vanno più usate

ad es. Unità King per la fosfatasi alcalina
Unità Street-Close per l'amilasi

Unità internazionali (U.I.): l'unità internazionale è la quantità di enzima che catalizza la conversione di 1 micromole (1 microequivalente) di substrato o di coenzima per minuto, in determinate condizioni di temperatura, di pH e di concentrazione del substrato. L'attività va riferita ad 1 litro del sistema biologico in cui l'enzima viene dosato (plasma, etc.). Esistono fattori di trasformazione dalle U. A. all' U. I., ma se ne sconsiglia l'uso

Unità Katal (Kat): è l'attività di enzima che catalizza la trasformazione di una mole di substrato per secondo. Si è proposto di usare la nKatal come unità enzimatica nella diagnostica clinica

Fattori di trasformazione dalle U.I.:

1 U.I. = velocità di reazione di 1 μmole/min

1 Kat = " " " 1 mole/sec

1 U.I. = 1 μmole/min = 10⁻⁶ moli/min =
= 16,67 nmoli/sec = 16,67 nKat

da altre strutture, fuoriescono, in caso di lesioni cellulari non profonde, più tardivamente e con maggior difficoltà di quelli localizzati nel citoplasma indifferenziato. Questo appare chiaramente dimostrato nel caso degli isoenzimi dell'aspartato-aminotransferasi (glutammato-ossalacetatotransaminasi): l'isoenzima citoplasmatico fuoriesce rapidamente e precocemente in lesioni anche lievi della cellula mentre per quello mitocondriale occorrono lesioni più profonde e la sua fuoriuscita è lenta e tardiva.

Nella tab. IV sono riportate le principali attività enzimatiche oggetto di indagine ai fini diagnostici, suddivise a seconda della frequenza con cui vengono determinate e ciò in relazione sia alla raggiunta dimostrazione del loro valore diagnostico sia alle difficoltà tecniche legate ai metodi di dosaggio. Nella tab. V figurano le definizioni delle unità di misura delle attività enzimatiche. Nella tab. VI sono riportati i valori normali di alcuni fra i principali e. usati in diagnostica.

Recentemente, accanto ai metodi convenzionali impiegati da tempo per il dosaggio delle varie attività enzimatiche, è stato introdotto l'uso di metodi che, realizzando particolari condizioni (variazioni delle concentrazioni del

TAB. VI. VALORI PLASMATICI NORMALI DI ALCUNI ENZIMI USATI A SCOPO DIAGNOSTICO

(da E. e F. W. Schmidt, *Kleine Enzym-Fibel* [ed. italiana: «Enzimi in Medicina»], 1975, Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim)

Metodi convenzionali		Metodi standard ottimizzati	
GOT	< 12	♀ < 18 ♂ < 15	
GPT	< 12	♀ < 22 ♂ < 17	
GIDH	< 0,9	♀ < 4 ♂ < 3	
LDH	< 195	< 240	
HBDH	< 140	< 140	
CPK	< 1	< 50	
ALD	< 3,1	—	
SDH	< 0,4	—	
AP	< 30	< 170	
	< 48 (37 °C) *		
LAP	< 22	< 35	
γ-GT	♂ < 28	—	
	♀ < 18		
SP	< 11 (37 °C) *		
SP inibibile da tartrato**	< 4 (37 °C) *		
CHE	1900-3800 (substrato: acetiltiltiocolina)	—	
CHE	3000-9300 (substrato: butirritiocolina)	—	
Amilasi	< 2700 (37 °C)* (substrato: amiloso)	—	
	< 330 Unità Street-Close (37 °C) *	—	
Lipasi	< 140 * (substrato: olio d'oliva)	—	
Ariesterasi	< 2300		

Tutti i valori sono in unità internazionali (U.I./l). La temperatura di misura, se non è indicata diversamente, è di 25 °C.

* Determinazione non in cinetica.

** Prevalentemente fosfatasi prostatica.

Va rilevato che nei primi mesi di vita i livelli plasmatici della maggior parte degli e. sono nettamente più elevati e scendono ai valori normali riscontrabili nell'adulto generalmente durante il 1°-3° anno di età, o al più tardi in età scolare. Va sottolineato che la fosfatasi alcalina si mantiene su valori più elevati di quelli dell'adulto (fino a 2 volte e mezzo) per tutto il periodo dello sviluppo, per la maggior quota di attività fosfataseica di origine osteoblastica.

substrato, del coenzima, del tampone, del pH; impiego di attivatori e riattivatori), danno valori più elevati di attività. Sono i cosiddetti «metodi standard ottimizzati», di cui sono state definite le condizioni solo per alcuni e. tra quelli di più rilevante importanza ai fini diagnostici nel quadro dell'auspicata standardizzazione dei metodi di analisi chimico-clinici (v. anche: CHIMICA CLINICA).

Alterazioni enzimatiche plasmatiche come conseguenza di danno tissutale

La fuoruscita degli e. dalla cellula nei liquidi extracellulari, documentabile con il loro dosaggio, costituisce un indice estremamente sensibile di lesione, quale non è

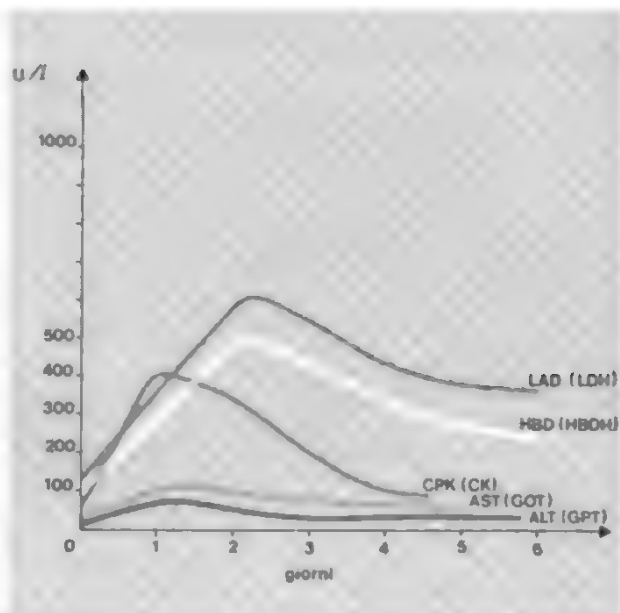


Fig. 9. Diagramma di comportamento di alcuni e. in corso di infarto miocardico.

ottenibile con il dosaggio di alcun altro biocomposto conosciuto.

La prima e più lieve lesione è un' *aumentata permeabilità di membrana*. Essa può riconoscere diversi fattori: la diminuzione di apporto di ossigeno alla cellula (sembra che questo sia il momento patogenetico degli aumenti dell'aldolasi plasmatica conseguenti ad esercizi muscolari violenti e protratti), la caduta di concentrazione del glicoso circolante, l'azione di sostanze che bloccano la glicolisi, il ciclo dell'ac. citrico o le fosforilazioni ossidative. Anche agenti tossinfettivi possono agire direttamente a livello di membrana. Sono poi note alterazioni congenite delle strutture di membrana (sembra sia il caso dell'aumento dell'aldolasi nelle distrofie muscolari congenite).

Una causa comune di alterazione cellulare è l'*ipossia* (v. IPOSSIA E IPOSSIEMIA). Ne sono esempio tipico le *occlusioni coronarie* che in una fase iniziale privano la zona miocardica tributaria dell'ossigeno necessario. Le fibre miocardiche hanno una relativamente scarsa dotazione di glicogeno con la quale sostenere un metabolismo anaerobico, per cui si instaura rapidamente un danno cellulare con fuoruscita di e.: transaminasi, molte ossidoriduttasi (lattato-, malato-, isocitricodeidrogenasi), enzimi del ciclo glicolitico (aldolasi, fosfoglicomutasi, fosfoisomerasi), creatinchinasi (v. anche: INFARTO MIOCARDICO). Il comportamento di queste attività enzimatiche nel plasma (epoca di comparsa, entità degli aumenti, durata degli aumenti stessi, reciproci rapporti: insieme di dati che noi abbiamo definito come «diagramma diagnostico» (fig. 9)) è in diretto rapporto con l'estensione del danno tissutale, e di ciò è stata data ampia dimostrazione sperimentale.

L'ipossia, di cui si è portato l'esempio nel caso del miocardio, è una causa acuta di fuoruscita di e. dalle cellule. Ma questa può essere provocata anche da cause croniche, altrettanto importanti. Organo paradigmatico in entrambi i casi è il fegato. La *lesione epatica acuta* più grave (steatosi e necrosi) è quella da intossicazione da funghi o da ingestione accidentale di tetracloruro di

carbonio o di altri solventi organici (v. EPATITI E EPATOSI). In questi casi particolarmente massiccia è la fuoruscita di transaminasi e di lattatodeidrogenasi con una chiara proporzionalità diretta nei confronti delle quantità di tossico ingerite e quindi di tessuto epatico lesa. In questi (e analoghi) casi l'interessamento cellulare è progressivo, dal citoplasma agli organuli, per cui si assiste ad un sistematico passaggio nel plasma, dopo gli enzimi del citoplasma (alanina-aminotransferasi [glutammato-piruvatotransaminasi], sorbitolodeidrogenasi e lattatodeidrogenasi), di quelli dei microsomi (arilesterasi, γ -glutammitranspeptidasi, glicoso-6-fosfatasi), dei mitocondri (glutamatodeidrogenasi), fino alla necrosi totale della cellula: a questo punto è come se nel sangue si riversasse un omogenato di tessuto, una pappa di e., compresi quelli di membrana, fosfatasi alcalina e γ -glutammitranspeptidasi.

Anche nell'epatite virale acuta (v. EPATITE DA VIRUS)

si ha necrosi cellulare più o meno estesa, in genere meno grave che non nelle lesioni da tossici, ed anche in questi casi si assiste alla fuoruscita di enzimi, in particolare delle due transaminasi. Quella a localizzazione citoplasmatica (alanina-aminotransferasi [glutammato-piruvatotransaminasi]) fuoriesce più rapidamente e in quantità più abbondante, ma allorché le lesioni si fanno più profonde e interessano gli organuli (mitocondri) si accentua anche l'eliminazione dell'aspartato-aminotransferasi ([glutammato-ossalacetatotransaminasi] localizzata per almeno un terzo in questi organuli) ed esce dalle cellule anche la glutamatodeidrogenasi, tipicamente mitocondriale (si tratta in questi casi dei cosiddetti e. della citolisi) (fig. 10).

Nelle epatopatie croniche la fuoruscita degli e. è meno marcata che non in quelle acute. In caso di cirrosi epatica (v.) si possono riscontrare nel plasma e. che riflettono la produzione abnorme di tessuto fibroso, evento che contrassegna tutto il decorso della malattia. I livelli sierici degli e.

TAB. VII. PRINCIPALI QUOZIENTI ENZIMATICI (1)

(da E. e F. W. Schmidt, *Kleine Enzym-Fibel* [ed. italiana: « Enzimi in Medicina »], 1975, Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim)

Quoziente	Valore	Condizione patologica	Quoziente	Valore	Condizione patologica
GOT/GPT (quoziente di De Ritis)	Inferiore a 1 (0,7*)	Epatite virale acuta persistente Epatite tossica (in parte) Mononucleosi infettiva Steatosi epatica leggera Ittero occlusivo recente Epatosi colestatiche	GOT + GPT GIDH	Superiore a 50	Epatite virale acuta, anche forma a decorso colestatico Epatite tossica da alcol
	Attorno a 1 (0,7*)	Forma colestatica dell'epatite virale Epatite cronica da steatosi Epatite cronica aggressiva (in parte) Epatite reattiva Ittero occlusivo non recente Colangite		20-50	Poussées acute in corso di infiammazioni epatiche croniche Epatosi colestatiche
	Superiore a 1 (0,7*)	Forma necrotizzante dell'epatite virale Epatite tossica (in parte) Epatite cronica aggressiva (in parte) Cirrosi Fegato da stasi Intossicazioni acute	γ -GT/GOT	Inferiore a 20	Ittero da occlusione Metastasi epatiche Cirrosi biliari
	Molto superiore a 1 (0,7*)	Cirrosi scompensate Carcinoma epatico primario Metastasi epatiche Affezioni di altri organi, senza interessamento epatico, ad es. infarto miocardico, affezioni della muscolatura scheletrica		Inferiore a 1	Epatite virale acuta Epatite cronica persistente Lesioni epatiche tossiche (in parte, ad es. da alotano, tetracoloro di carbonio, anticoncezionali)
CPK/GOT	Inferiore a 9	Lesione del muscolo cardiaco, specialmente infarto cardiaco		1-3	Epatite cronica aggressiva Cirrosi postepatitiche e criptogenetiche Epatite tossica da alcol ed altre lesioni epatiche tossiche
	Superiore a 9	Lesione della muscolatura scheletrica, specialmente shock		3-6	Cirrosi da alcol Ittero da occlusione recente
				Superiore a 6	Epatite cronica tossica da alcol Ittero da occlusione non recente Cirrosi biliari Metastasi epatiche Carcinoma primario epatico

(1) I quozienti enzimatici, quali espressioni di determinate relazioni enzimatiche, pur essendo la loro validità in parte discussa, possono facilitare l'interpretazione del quadro clinico. Essi assumono particolare significato in situazioni patologiche tipiche.

* Valori ottenuti con metodi ottimizzati.

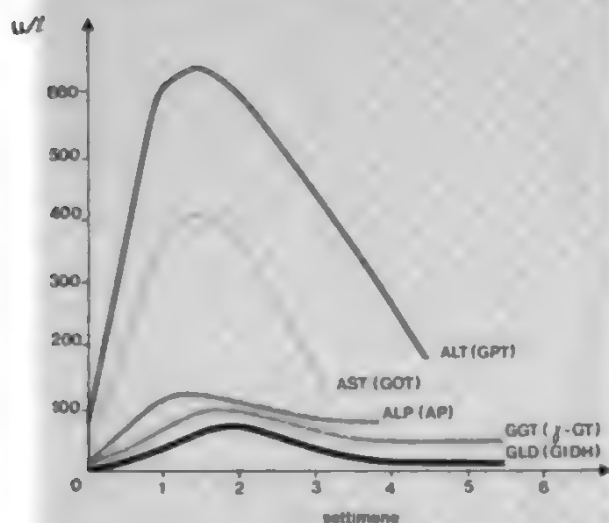


Fig. 10. Diagramma di comportamento di alcuni e. in corso di epatite acuta (virale).

epatospecifici presentano nel corso delle epatopatie croniche fluttuazioni in occasione di episodi di recrudescenza (episodi necrotici). Va, inoltre, tenuto presente che nelle affezioni croniche, non solo del fegato ma anche di altri organi, al meccanismo della liberazione di e. dalle cellule per necrosi e lisi cellulare si sovrappongono alterazioni della sintesi enzimatica da parte della cellula che possono rendere meno chiaro il quadro plasmatico delle variazioni delle varie attività enzimatiche.

Nelle ostruzioni delle vie biliari extraepatiche si possono osservare aumenti plasmatici degli e. della citolisi per alterazioni secondarie delle cellule epatiche (flogosi ascendente, blocco pressorio). Anche nelle ostruzioni biliari intraepatiche si rilevano aumenti plasmatici dei suddetti e., che in tal caso però sono dovuti a danno cellulare provocato dall'azione diretta degli agenti infettivi (epatiti virali e batteriche) o tossici (epatosi) sull'epatocita. In entrambi i casi, tuttavia, gli aumenti plasmatici degli e. della citolisi sono modesti (fig. 11), tali da non poter costituire elemento valido per una diagnosi differenziale tra i due tipi di ostruzione biliare. In questi casi soccorre la determinazione nel plasma di un altro gruppo di e. (e. detti della colestasi): la fosfatasi alcalina, la γ -glutamilttranspeptidasi, l'aminopeptidasi e la 5'-nucleotidasi, il cui meccanismo di comparsa nel plasma non è però quello della fuoriuscita per lisi cellulare e che pertanto verranno trattati brevemente nel paragrafo successivo.

Anche la necrosi di altri organi, come già accennato, porta ad alterazioni enzimatiche analoghe, per quanto meno marcate di quelle sopra descritte per il cuore e per il fegato. Ciò vale, ad es., per il rene, il polmone e l'encefalo. Nel caso delle lesioni renali le possibilità diagnostiche offerte dall'enzimologia clinica vengono accresciute dalle ricerche enzimatiche eseguibili sulle urine: in particolare dalla determinazione della α -glucosidasi acida, del lisozima, della β -glucuronidasi e degli isoenzimi della lattatodeidrogenasi. Si distingue un'enzimuria parenchimale da una tubulare.

Il muscolo scheletrico rappresenta un'altra fonte importante di e., per cui nelle varie condizioni in cui esso

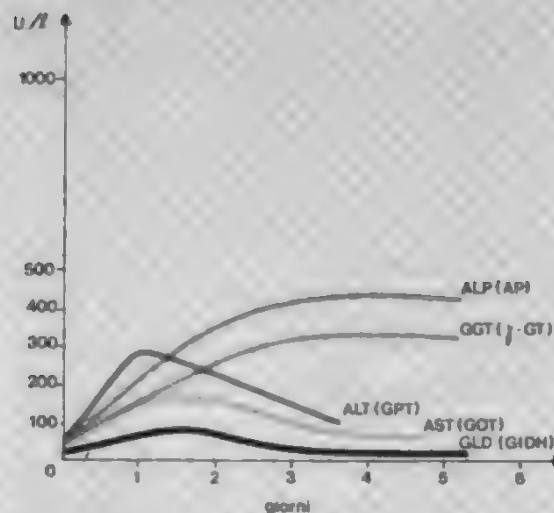


Fig. 11. Diagramma di comportamento di alcuni e. in corso di ostruzione biliare.

risulta coinvolto la determinazione delle attività enzimatiche del plasma può fornire utili indicazioni diagnostiche. Oltre all'esercizio muscolare protratto, anche traumi muscolari e interventi chirurgici possono portare ad aumenti plasmatici di aldolasi, di creatinchinasi e di lattatodeidrogenasi. Ma le alterazioni enzimatiche più significative sono quelle che si osservano nelle *distrofie progressive congenite*, in particolare in quella tipo Duchenne (v. DISTROFIE E ATROFIE MUSCOLARI MIOGENE E NEUROGENE), in cui si riscontrano spiccati aumenti dei suddetti e., soprattutto nelle fasi iniziali (prima del progressivo sviluppo del connettivo muscolare) e nello stadio preclinico. Le portatrici eterozigoti della tara genetica mostrano, inoltre, nella grande maggioranza dei casi significativi aumenti di CPK. Le forme miodistrofiche neurogene, invece, non presentano alterazioni enzimatiche così spiccate né tali da poter essere correlate con turbe genetiche.

Nelle *pancreatiti acute* per lesioni delle cellule acinose si riversano nel plasma essenzialmente due e., l'amilasi e la lipasi. La prima aumenta entro poche ore dall'inizio della forma acuta, raggiunge il suo massimo entro 24 h e in 2-3 giorni ritorna alla normalità; la lipasi è più tardiva ad aumentare ma rimane elevata più a lungo: essa è più specifica dell'amilasi (vi è di questa una forte frazione salivare) ma è di più difficile dimostrazione sotto il profilo tecnico. Nelle *pancreatiti croniche* le determinazioni di questi e. hanno scarso valore se non dopo stimolazione specifica con secretina e pancreozimina oppure eseguendo i dosaggi sul liquido duodenale ottenuto per sondaggio.

Alterazioni enzimatiche plasmatiche come riflesso di alterata sintesi

Alterazioni da ridotta sintesi

Le cellule dei vari tessuti e organi, e ciò vale in particolare per le cellule epatiche, operano la sintesi di proteine specifiche. Fra queste, le proteine a funzione enzimatica: colinesterasi, arilesterasi, lipoproteinelipasi, ceruloplasmina, protrombina, etc. Il livello plasmatico di queste si riduce in

conseguenza di processi patologici che alterano la capacità protidosintetica dell'organo colpito, come avviene nelle *epatopatie croniche*, in particolare nella cirrosi. Il tasso della *colinesterasi plasmatica* è un indice molto sensibile del decorso di questa malattia, di cui segnala gli aggravamenti con diminuzioni dei suoi valori. Esso rappresenta anche un utile elemento di controllo per seguire le condizioni di funzionalità del fegato negli operati di anastomosi porta-cava. Di questo c. è importante anche l'aspetto genetico: è dimostrato, infatti, che esso è presente nell'organismo in forme multimolecolari e che taluni soggetti sono eterozigoti per l'e. usuale (1 su 2000), altri sono omozigoti per l'e. atipico (1 su 10.000). I termini « usuale » e « atipico » si riferiscono al fatto che l'e. usuale idrolizza comunemente le sostanze curarosimili (ad es., succinil-dicolina) usate a scopo anestesilogico come miorilassanti: se sottoposti a trattamento con tali sostanze, i soggetti eterozigoti per l'e. usuale possono andare incontro a periodi più o meno prolungati di apnea, mentre quelli omozigoti per l'e. atipico se non adeguatamente soccorsi possono addirittura soccombere. L'isoenzima mutante (colinesterasi atipica) differisce dall'usuale per la sua risposta *in vitro* a taluni inibitori specifici (ad es. la dibucaina).

Di notevole valore diagnostico sono le diminuzioni della protrombinemia nelle epatopatie croniche e della ceruloplasmina nella diagnosi differenziale della cirrosi biliare.

Indice di spiccata sensibilità delle condizioni di funzionalità epatica, con comportamento analogo a quello della colinesterasi, ma senza le sue varianti genetiche, è anche l'*arilesterasi*.

Tra le cause di ridotta (o mancata) sintesi cellulare è opportuno considerare qui anche le anomalie congenite della sintesi enzimatica, quantunque solo in rari casi si accompagnino a modificazioni di attività enzimatiche documentabili nel plasma. È noto che l'attività catalitica specifica di una molecola enzimatica può venire alterata da modificazioni strutturali che interessino anche solo uno degli aminoacidi che la costituiscono, oppure può verificarsi che il gene preposto alla biosintesi determini una formazione ridotta di e. Ne consegue un blocco enzimatico che si traduce, in linea generale, in un'alterazione della sequenza delle reazioni metaboliche dipendenti dall'e. interessato, con accumulo di prodotti intermedi, che possono essere inattivi o addirittura tossici, o con mancata formazione di metaboliti essenziali. Seguendo una schematizzazione ormai classica, le conseguenze di una *enzimopatia* possono classificarsi come segue (fig. 12).

a) Se la mutazione genetica interessa l'e. CD ne può conseguire la mancata formazione del prodotto D. Allo stesso risultato finale si può giungere anche se la mutazione è a carico dei geni a e b (e quindi degli enzimi AB e BC) nel caso in cui non esistano vie metaboliche collaterali o sussidiarie della via A → D. Ne è esempio tipico l'*albinismo* (v.), in cui i melanociti non sono in grado di operare la sintesi della melanina per deficit di tirosinasi.

b) In altri casi l'alterazione metabolica può consistere nell'accumulo di un metabolita a monte del blocco enzimatico (nello schema di fig. 12, a livello di C). Ne è esempio l'*alcaptonuria* (v.), in cui l'eccesso è di ac. omogentisico, un metabolita intermedio del metabolismo della fenilalanina e della tirosina.

c) Altre alterazioni fenotipiche possono essere dovute a reazioni collaterali che interessano i metaboliti prodotti da passaggi della via metabolica a monte del blocco enzimatico. Ne è esempio il generale aumento di velocità di transaminazione della tirosina e del triptofano, con eccessiva produzione dei loro chetoacidi, che si osserva nella *fenilchetonuria* (v.; v. anche: OLIGOFRENIA), il cui deficit essenziale è, com'è noto, l'assenza di fenilalaninaidrossilasi.

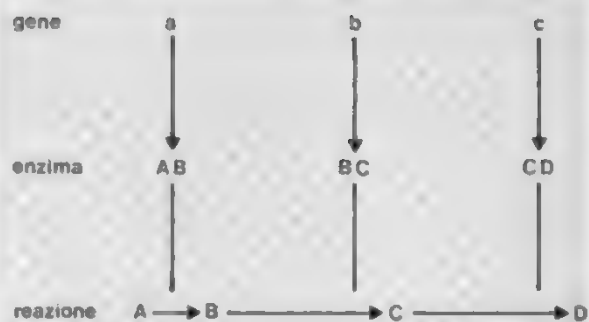


Fig. 12. Schematizzazione utile per interpretare le conseguenze di una *enzimopatia* congenita.

d) Talora il danno è rappresentato dall'eccesso di un metabolita non dovuto al blocco enzimatico ma alla rimozione del meccanismo di *feed-back*, o inibizione a ritroso, mediante il quale il prodotto finale di una reazione controlla a ritroso il meccanismo della reazione stessa, ovvero il primo gradino enzimatico di questa viene inibito per allosteria da un metabolita sintetizzato in un gradino successivo. Ne è tipico esempio la *sindrome di Lasch-Nyham*, in cui per deficit di fosforibosil-transferasi-ipoxantina-guanina non viene sintetizzato ac. guanilico, che normalmente inibisce il primo gradino della reazione, per cui si ha formazione indiscriminata di ac. urico.

e) Altre *enzimopatie* congenite non riconoscono alcuno dei meccanismi suindicati. Si tratta essenzialmente di alcune eritroenzimopatie nelle quali il deficit enzimatico opera non per accumulo di metaboliti ma compromettendo funzioni essenziali dell'eritrocita (capacità di membrana, permeabilità, resistenza, processi glicolitici, etc.).

Quantunque la diagnosi degli errori metabolici congeniti possa essere posta mediante la dimostrazione dell'accumulo di metaboliti abnormi nel plasma o dell'eliminazione di prodotti non usuali (ne sono esempi tipici rispettivamente l'accumulo abnorme di fenilalanina nel plasma e l'eliminazione di ac. fenilpiruvico, espressioni entrambi di fenilchetonuria), pur tuttavia la diagnosi definitiva si raggiunge solo con la dimostrazione del deficit enzimatico specifico. La stragrande maggioranza degli e. interessati negli errori congeniti del metabolismo è localizzata all'interno delle cellule e l'alterazione enzimatica, trattandosi di deficit, ovviamente non ha, come già si è detto, riflessi plasmatici, fatta eccezione per l'ipofosfatasia (v.) e per la variante atipica inibitore-resistente della colinesterasi. Pur essendo dimostrato che la maggior parte dei difetti enzimatici è a carico del fegato, si è visto che gli *elementi figurati del sangue* presentano una dotazione enzimatica sufficiente a consentire la dimostrazione di eventuali deficit. Questi elementi sono quindi diventati un accessibile e relativamente semplice mezzo diagnostico: si tratta infatti di popolazioni cellulari omogenee nelle quali possono essere dimostrate le eventuali mutazioni enzimatiche. Un'importante forma clinica, che può trovare il conforto diagnostico nell'esame enzimologico degli elementi del sangue, è la *galattosemia congenita* (v. GALATTOSEMIA). Gli eritrociti normali contengono infatti la galattoso-1-P-uridiltransferasi, enzima chiave per la conversione del galattoso in glicoso: nella galattosemia il deficit di questo e. può essere dimostrato, con certezza, negli eritrociti.

Un altro possibile campo di ricerca diagnostica di difetti enzimatici è il *liquido amniotico*, ottenuto per amniocentesi: la dimostrazione in esso di deficit enzimatici è

indicativa di difetti metabolici congeniti a carico di organi e tessuti fetali. Questa diagnosi *in utero* interessa attualmente le malattie da accumulo di glicogeno, le alterazioni congenite del metabolismo degli aminoacidi, come pure la galattosemia.

Alterazioni da aumentata sintesi

Come esempio di alterazione di attività enzimatiche del plasma da aumentata sintesi cellulare di *e.* può essere indicato l'aumento della *fosfatasi alcalina* in corso di alcune malattie delle ossa. In queste condizioni essa aumenta nel plasma in seguito ad iperattività degli osteoblasti, le cellule in cui normalmente essa, almeno in parte, viene sintetizzata. In talune osteopatie (osteite deformante, sarcoma osteogenico) gli aumenti sono molto marcati, mentre sono rilevabili in misura modesta nel rachitismo, nel malassorbimento intestinale, nelle tubulopatie renali, nell'iperparatiroidismo con lesioni ossee. La fosfatasi alcalina è presente in forma multimolecolare: sono noti, oltre all'isoenzima osseo, gli isoenzimi epatico, biliare, placentare, intestinale e altri. Il meccanismo della loro comparsa nel plasma è, però, meno chiaro di quello ora accennato per l'isoenzima di origine osteoblastica.

Per quanto riguarda, ad es., l'isoenzima epatobiliare si contendono il campo interpretativo due ipotesi, entrambe sostenute da dati sperimentali significativi, anche se non definitivamente probanti. Secondo la prima ipotesi, «epatogenica», l'isoenzima sarebbe di origine epatica e passerebbe nel plasma come conseguenza di lesioni cellulari (citolisi) o, come sembra più probabile, per aumentata produzione da parte degli epatociti stimolati: parlano in favore di un'aumentata sintesi la spiccata localizzazione microsomale dell'*e.*, le ripetute osservazioni di mancate alterazioni in corso di epatopatie gravi, i risultati ottenuti dopo legatura dei lobi e dei dotti biliari e dopo somministrazione di inibitori della sintesi proteica (cicloeximide). Si è, inoltre, osservato che negli itteri occlusivi si evidenzia all'indagine elettroforetica una nuova banda isoenzimatica (banda biliare) e in taluni tipi di cirrosi un'altra banda ancora (banda mesenchimale [?]). La seconda ipotesi, o ipotesi «ritentiva», suppone invece che il fegato, come emuntorio, rimuova la fosfatasi alcalina dal sangue e, tramite questo, da altri tessuti (specie quello osseo) e la elimini con la bile: l'aumento dell'*e.* nel plasma si osserverebbe, quindi, in tutte le condizioni in cui venisse compromessa questa funzione emuntoria del fegato, con conseguente ritenzione dell'*e.* Pur non esistendo tuttora, come si è detto, prove definitive a sostegno dell'una o dell'altra ipotesi, non va taciuto, che si tende attualmente a dare maggior credito a quella epatogenica. A parte ciò, la determinazione della fosfatasi alcalina è un validissimo mezzo diagnostico nelle occlusioni biliari sia intra- che extraepatiche. Gli aumenti plasmatici sono tanto più elevati quanto più serrata è l'occlusione. Si riscontrano aumenti anche nelle epatiti acute, ma sono sempre di grado minore. Risultati in apparenza sorprendenti si hanno nella determinazione parallela della fosfatasi alcalina e della bilirubinemia: per lo più si osserva un comportamento dissociato, con prevalenza degli aumenti della prima, ma ciò è dovuto al fatto che la bilirubina coniugata può essere eliminata con le urine e la molecola della fosfatasi no, e, soprattutto, alla stimolazione che l'occlusione biliare esercita sulla sintesi cellulare *ex novo* dell'*e.*

Altri *e.* hanno, sotto il profilo diagnostico, un comportamento analogo a quello della fosfatasi alcalina. Si tratta della *5'-nucleotidasi*, una fosfatasi specifica di origine epatica che non subisce modificazioni nelle malattie delle

ossa, che non viene prodotta dalla placenta e che risulta normale nell'età dello sviluppo, per cui la sua determinazione risulta utile in alcune condizioni (osteopatie, gravidanza avanzata, infanzia) nelle quali la fosfatasi alcalina può avere significato ambiguo. Analogo comportamento a significato ha l'*aminopeptidasi* (detta in passato leucina-aminopeptidasi), particolarmente aumentata nelle forme di atresia delle vie biliari; il suo aumento, tuttavia, non è specifico delle epatopatie, ma si osserva anche nelle pancreopatie croniche.

Un altro *e.* utilizzabile a scopo diagnostico nelle malattie epatobiliari è la *γ-glutamyltranspeptidasi*. Si tratta di un *e.* localizzato sia a livello di membrana che nei microsomi, ad elevata specificità e sensibilità, il cui aumento tuttavia non è caratteristico, come si ritenne in un primo tempo, della colestasi. Aumenti di GGT (*γ*-GT) sono, infatti, frequenti nelle epatiti alcoliche e anche nell'intossicazione acuta da alcol senza interessamento epatico. Le maggiori elevazioni plasmatiche sono state riscontrate nella colestasi extraepatica; ma si hanno aumenti anche, in ordine decrescente, nelle epatiti acute, in quelle croniche e nelle cirrosi; gli aumenti sono prolungati nel tempo.

Un altro esempio di aumentato livello enzimatico plasmatico da aumentata sintesi è rappresentato dalla *fosfatasi acida*. Questo *e.* è prodotto in forma multimolecolare dalle piastrine, dagli eritrociti e soprattutto dalla prostata. L'isoenzima prostatico passa con difficoltà nel plasma sia in condizioni normali che patologiche (massaggio prostatico, flogosi, neoplasie strettamente intracapsulari): solo la presenza di metastasi di cancro prostatico si accompagna a marcati aumenti dell'*e.* nel plasma, evidentemente per neoformazione di tessuto prostatico maligno. Nelle metastasi ossee si assiste, poi, ad un complesso fenomeno neosintetico di attività fosfatasi acida da parte degli osteoclasti e di attività fosfatasi alcalina da parte degli osteoblasti che circondano il focolaio metastatico. Si conosce, infine, un altro isoenzima fosfatasi acido, prodotto dai lisosomi della milza nella lipidosi di Gaucher.

Anche la *lattato deidrogenasi* può aumentare nel plasma per aumentata sintesi cellulare. Ciò avviene nell'anemia megaloblastica non trattata: si era ritenuto che l'aumento in tal caso fosse causato dall'aumentata distruzione di eritrociti e di loro precursori patologici (poiché l'*e.* è di tipo eritrocitario), ma studi di cinetica cellulare e l'osservazione che nelle anemie emolitiche non si hanno aumenti analoghi tendono ad escluderlo. Si pensa piuttosto ad una iperproduzione dell'*e.* da parte del midollo megaloblastico iperplastico.

Alterazioni enzimatiche plasmatiche da compromissione dei processi di inattivazione o di escrezione dell'enzima

I processi di rimozione dal plasma degli *e.* di provenienza cellulare sono conosciuti, come già si è detto, meno profondamente di quelli con i quali gli *e.* si riversano nel plasma. Si deve ritenere che in condizioni normali operino efficienti meccanismi di omeostasi per regolare i livelli plasmatici degli *e.* Può, pertanto, accadere che un livello troppo elevato o abnormemente basso di una determinata attività enzimatica sia dovuto rispettivamente a diminuita efficienza o al contrario ad attivazione esagerata di tali sistemi di regolazione. Per gli *e.* a basso peso molecolare, che superano quindi il filtro renale, come ad es. l'amilasi pancreatica, un'insufficienza renale dovrebbe essere in grado di provocare un aumento dell'*e.* nel plasma anche in assenza di altre lesioni (a carico del pancreas, nel caso dell'esempio indicato) capaci di produrre lo stesso effetto.

In realtà ciò si verifica in misura così limitata da far supporre che, accanto all'eliminazione renale, altri fattori entrino in gioco nel processo di rimozione dell'e. Una funzione in tal senso è stata attribuita al sistema reticolo-istocitario. Un altro meccanismo appare legato agli ormoni tiroidei, la cui azione sull'emivita delle proteine in generale potrebbe non essere estranea a taluni aumenti enzimatici che si riscontrano nell'ipertiroidismo (ad es. per la creatinichinasi).

Alterazioni enzimatiche plasmatiche ad opera di attivatori o di inibitori

Le conoscenze sugli effetti di inibitori o attivatori enzimatici a carico di e. circolanti sono tuttora piuttosto scarse, nonostante che assai vasta sia la sperimentazione *in vitro* sull'inibizione e sull'attivazione enzimatica. Infatti, ad es., è ancora in attesa di convalida l'ipotesi che l'ipofosfatasi congenita sia da attribuire alla presenza di un inibitore della fosfatasi alcalina, come pure non è stata dimostrata l'esistenza di attivatori circolanti nel caso di aumenti della stessa fosfatasi alcalina in corso di svariate forme morbose. Dimostrata, risulta, invece, la presenza nell'insufficienza renale cronica di metaboliti che inibiscono l'attività lattatodeidrogenasica. Elementi probanti si hanno, anche, per l'influenza esercitata da alcune vitamine, come costituenti di coenzimi e di gruppi prostetici, su attività enzimatiche circolanti (tipico esempio il piridossalfosfato per l'aspartato-aminotransferasi e il pirofosfato di tiamina per la transchetolasi).

Gli isoenzimi nella diagnostica

La diagnostica isoenzimatica ha assunto in questi ultimi tempi un'importanza e un'ampiezza di applicazioni che ne giustificano una sia pur breve trattazione a parte. Tale pratica consente due vantaggi fondamentali: in primo luogo, il rilievo del tipo di isoenzima o della distribuzione di vari tipi isoenzimatici nel plasma può consentire un'identificazione del tessuto di origine che sarebbe impossibile mediante la determinazione dell'e. totale; in secondo luogo, taluni isoenzimi possono comparire nel plasma prima che si verifichino aumenti a carico dell'e. totale, oppure scomparire dal plasma solo dopo che il livello dell'e. totale è ritornato alla normalità. Sono tutte possibilità che la realtà clinicodiagnostica di ogni giorno constata e che hanno portato ad uno spiccato aumento di sensibilità e di specificità della diagnostica enzimologica. È opportuno riassumere brevemente alcune delle principali applicazioni della diagnostica isoenzimatica: la ricerca dell'isoenzima dibucaino-resistente per svelare la sensibilità ai farmaci curarosimili degli anestetizzanti; la ricerca dell'isoenzima prostatico della fosfatasi acida per scoprire la metastatizzazione del carcinoma di questo organo; la dimostrazione dell'origine ossea, epatica, intestinale o placentare degli isoenzimi della fosfatasi alcalina; l'accertamento della presenza dell'isoenzima-cuore della lattatodeidrogenasi nell'infarto del miocardio, dell'isoenzima-fegato nelle epatopatie; la dimostrazione dell'isoenzima MB della creatinichinasi, a sicura conferma dell'infarto miocardico; il valore dell'isoenzima mitocondriale della aspartato-aminotransferasi nell'infarto del miocardio; la differenziazione dell'isoamilasi di origine pancreatica da quella salivare; la differenziazione dell'isoenzima dell'aldolasi di origine epatica da quello di origine muscolare; e ancora, i rilievi diagnostici ottenibili con il frazionamento isoenzimatico della γ -glutammina transpeptidasi e dell'arilesterasi nelle malattie epatiche, in particolare nelle epatiti alcoliche e nelle epatiti croniche aggressive.

Bibliografia

- Batsakis J. G., Briere R. O., Markel S. F., *Diagnostic Enzymology*, Amer. Soc. Clin. Path., 1970.
 Burlina A., *Classification, Quantities and Units, Definitions in Clinical Enzymology*, in Proc. Vth Int. Sympos. in Clinical Enzymology, Venezia, Oct. 18-20, 1973.
 Burlina A., *Enzimologia clinica. Applicazioni pratiche*, II, 1976, Piccin, Padova.
 Coddley E. L., *Diagnostic Enzymology*, 1970, Lea & Febiger, Philadelphia.
 Galzigna L., Burlina A., *Enzimologia clinica*, I, 1975, Piccin, Padova.
 Henley K. S., Schmidt E., Schmidt F. W., *Enzymes in Serum. Their Use in Diagnosis*, 1966, Thomas, Springfield.
 King J., *Practical Clinical Enzymology*, 1965, Van Nostrand, London.
 Matterheimer H., *Clinical Enzymology. Principles and Applications*, 1971, Ann Arbor Science Publ., Ann Arbor.
 Moss D. W., Butterworth P. J., *Enzymology and Medicine*, 1974, Pitman, London.
 Schmidt E., Schmidt F. W., *Enzimi in medicina*, 1975, Boehringer-Biochemia, Mannheim.
 Wilkinson J. H., *Isoenzymes*, 1970, 2 ed., Chapman & Hall, London.
 Wilkinson J. H., *The Principles and Practice of Diagnostic Enzymology*, 1976, Arnold, London.
 Wolf P. L., Williams D., Von der Muehl E., *Practical Clinical Enzymology and Biochemical Profiling: Techniques and Interpretations*, 1973, Wiley, New York.
 Zimmerman H. J., Henry J. B., *Serum Enzyme Determinations as an Aid to Diagnosis*, in Davidsohn I., Henry J. B., *Diagnosis by Laboratory Methods*, 1974, Saunders, Philadelphia.

ANGELO BURLINA

Metodi enzimatici in chimica clinica

La disponibilità, raggiunta abbastanza di recente, di preparazioni enzimatiche pure a costi accessibili ha reso praticamente possibile ed ha largamente diffuso l'uso degli e. come reagenti di laboratorio per determinazioni analitiche nel campo della biochimica, uso la cui origine può farsi risalire praticamente a Otto Warburg (1948).

La specificità di substrato conferisce agli e. un valore unico nelle determinazioni di sostanze biologiche, e di ciò si è avvalsa soprattutto la chimica clinica introducendo fra le metodiche di uso corrente le *analisi enzimatiche*, intendendo con tale termine le analisi eseguite con l'aiuto di enzimi.

La peculiare caratteristica degli e., di favorire specificamente le trasformazioni di un solo particolare componente di una miscela, evita la necessità di separazioni spesso lunghe e complesse, permettendo così di abbreviare i tempi necessari per l'analisi. Le blande condizioni del mezzo in cui avvengono le reazioni enzimatiche permettono la rivelazione e la determinazione di sostanze labili, che solo con approssimazione potrebbero essere valutate con metodi della chimica analitica classica.

Le reazioni enzimatiche sono reazioni di equilibrio. Se il substrato di cui si vuole conoscere la concentrazione è virtualmente trasformato in modo completo, l'analisi enzimatica è semplice. Se le condizioni di equilibrio non sono favorevoli e il substrato reagisce solo parzialmente, è possibile ottenerne la completa conversione per mezzo di artifici che consistono nel complessare il prodotto, nell'aumentare la concentrazione degli altri reagenti, nell'avvalersi di successive reazioni enzimatiche di trasformazione del prodotto.

La quantizzazione della reazione enzimatica per risalire alla concentrazione del substrato può essere effettuata sulla base di caratteristiche proprietà chimiche o fisiche del substrato (soprattutto se questo ha uno spettro di assorbimento caratteristico, come nel caso dell'ac. urico nella sua determinazione con l'uricasi) o del prodotto di trasformazione. Nel caso più frequente, tuttavia, poiché le reazioni enzimatiche più sfruttate sono di ossidoriduzione e richiedono NAD (nicotinamideadeninucleotide) o NADH (nicotinamideadeninucleotide ridotto).

ridotto) come accettore o donatore di idrogeno, la valutazione viene effettuata sulla base dell'assorbimento a 340 m μ , lunghezza d'onda a cui solo il NADH (e non il NAD) presenta un massimo di assorbimento. Infine si può ricorrere anche all'accoppiamento con una reazione enzimatica *indicatrice*: ad es., nella determinazione del glicoso per mezzo della glicosossidasi si ottiene l'ossidazione del substrato e la formazione di H₂O₂ (*reazione ausiliaria*); per mezzo della perossidasi si favorisce la reazione della H₂O₂ con *o*-dianisidina (*reazione indicatrice*) che dà origine ad un prodotto colorato che permette di risalire alla concentrazione del glicoso.

Recentemente è stato sperimentato con successo, nell'attuazione dei metodi enzimatici in chimica clinica (per urea, glicoso, ac. lattico, ac. urico, etc.), l'uso degli *e. immobilizzati*, intendendo con tale termine indicare che l'*e.* è attaccato chimicamente o fisicamente a una matrice insolubile, polimerizzata in un gel insolubile, o intrappolata entro una matrice di gel insolubile, o entro una microcapsula insolubile, ove l'*e.* mantiene per lunghissimi tempi la sua attività catalitica. Questa tecnica è particolarmente utile quando si abbia necessità di eseguire quantità molto elevate di analisi e si utilizzino di conseguenza apparecchiature automatiche.

TAB. VIII. PRINCIPALI SOSTANZE DI INTERESSE CHIMICO CLINICO DETERMINATE CON METODI ENZIMATICI

Sostanza	Enzimi o sistemi enzimatici	Rivelazione
Aldolasi	triosofosfato isomerasi glicerin-1-fosfato-deidrogenasi	NADH consumato
Colesterolo	colesterolesterasi colesteroloossidasi	prodotto (Δ^4 -coletenone)
Creatinfosfo- chinasi	piruvatochinasi lattatodeidrogenasi	NADH consumato
Galattoso	galattosodeidrogenasi	NADH formato
Glicoso	glicosossidasi perossidasi oppure: esochinasi glicoso-6-fosfato-deidrogenasi	prodotto colorato NADH formato
Etanolo	alcoldeidrogenasi	NADH formato
Glutammato- ossalacetato- transaminasi	malatodeidrogenasi	NADH consumato
Glutammato- piruvato- transaminasi	lattatotransaminasi	NADH consumato
Lattato	lattatodeidrogenasi	NADH formato
Lipidi (tri- gliceridi)	glicerocinasi piruvatochinasi lattatodeidrogenasi	NADH consumato
Piruvato	lattatodeidrogenasi	NADH consumato
Urea	ureasi	prodotto colorato
Urico acido	uricasi	substrato consumato

I campioni vengono fatti passare in successione, con una cadenza che può arrivare a 60 campioni/h, attraverso una colonnina contenente il gel entro cui è immobilizzato l'*e.* (che in certi casi ha mantenuto la propria attività per un numero di analisi dell'ordine di 10.000), ove ha luogo la reazione enzimatica. L'eluato della colonna viene quindi utilizzato per le opportune rivelazioni che permettono la determinazione del substrato.

L'introduzione dei metodi enzimatici in chimica clinica ha permesso di superare brillantemente ostacoli di fronte ai quali i tentativi fatti nel corso di molti decenni con i tradizionali metodi chimici erano falliti (ricordiamo la determinazione del « vero » glicoso del sangue, del « vero » ac. urico del siero, del galattoso in presenza di glicoso) e di facilitare l'esecuzione di altre determinazioni largamente richieste, come quella dell'urea nel sangue.

Le limitazioni dell'uso dei metodi enzimatici riguardano diversi fattori. Alcuni di ordine marginale, come l'esigenza di particolare accuratezza nel corso di tutte le operazioni analitiche (dalla pulizia della vetreria, alla preparazione dei reattivi, alla definizione dei tempi e delle temperature di incubazione); la necessità, per molte applicazioni, di disporre di uno strumento di misura dell'assorbimento nell'U.V.; il relativo alto costo delle preparazioni enzimatiche. Un grave inconveniente è dato invece dal fatto che nei fluidi fisiologici possano essere presenti sostanze inibitrici dell'attività enzimatica, o che comunque interferiscano con la reazione enzimatica: soprattutto ciò è da tener presente nell'applicazione dei metodi enzimatici su campioni di urina.

A conclusione riassumiamo nella tab. VIII le principali applicazioni dei metodi enzimatici in chimica clinica.

Bibliografia

Bergmeyer H. V., *Methods of Enzymatic Analysis*, 1974, 2 ed., Academic Press, New York.
Zaborsky O. R., *Immobilized Enzymes*, 1973, CRC Press, Cleveland.

GINO MORINI

APPLICAZIONI TERAPEUTICHE DEGLI ENZIMI

Allorché i progressi della biochimica cominciarono a gettare nuova luce sul meccanismo dei processi metabolici e non solo si chiarì il ruolo dominante che in essi hanno gli *e.*, ma si giunse ad isolare alcuni di questi in forma pura e cristallina (la prima preparazione, dell'ureasi, è del 1926), tra ricercatori e clinici si diffuse la speranza che un nuovo, importante capitolo di terapia stesse per aprirsi. Si era scoperto nell'etiopatogenesi di qualche forma morbosa la carenza di *e.*; e a tali carenze si sarebbe potuto ovviare con interventi sostitutivi. Soprattutto si pensava, partendo da concezioni generiche, che attualmente appaiono un po' grossolane ma che allora sembravano giustificate, che si potesse influenzare beneficamente vari fenomeni metabolici per mezzo di *e.* somministrati dall'esterno. Si ritenne, in altre parole, che fosse possibile un impiego terapeutico degli *e.* fondato sugli stessi presupposti che reggevano quello degli ormoni. Qualche delusione sperimentale, ma soprattutto le grandi conquiste della chimica biologica, fecero accantonare le speculazioni frettolose e segnarono l'inizio di ricerche e di studi più rigorosi e approfonditi, che, attratti dai segreti della vita della cellula, respinsero in periferia, o forse soltanto in uno stato di attesa, i tentativi di conferire un indirizzo pratico, di impiego terapeutico, alle conoscenze che si andavano accumulando.

Attualmente gli *e.* usati in terapia sono pochi, e il loro impiego sembra farsi sempre meno frequente; sono consigliati più come complementi di altre terapie che come

agenti primari. Lo studio biochimico degli e. ha scarsi riflessi terapeutici, e si può dire che la farmacologia non nutre un interesse diretto e immediato nei loro riguardi, poiché i maggiori trattati si limitano ad annoverarne alcuni in uso da anni, ripetendone le proprietà con riserve sempre maggiori.

Le cellule si fabbricano da sé gli e. necessari allo svolgimento delle reazioni chimiche cui debbono essere sottoposti i substrati per consentire loro la vita. La grande maggioranza di essi svolge la propria funzione nelle cellule stesse finché si logorano e sono sostituiti da altri identici; nascono e muoiono nella cellula, la quale riceve dall'esterno gli aminoacidi per sintetizzarli e versa all'esterno i prodotti del loro catabolismo. Non è quindi pensabile che si possano somministrare e., attendendosi che essi, molecole proteiche di grandi dimensioni, penetrino intatti attraverso le membrane nelle cellule che ne sono carenti e poi vadano a collocarsi al posto assegnato, come un operaio che ne sostituisca un altro ad una catena di lavorazione. Fanno evidentemente eccezione gli e., poco numerosi, che la cellula versa all'esterno perché destinati ad operare altrove, come ad es. gli e. della digestione gastrointestinale e quelli secreti da germi.

L'e. iniettato, sostanza proteica, viene facilmente sottoposto a fenomeni di trasformazione nel muscolo o nel sangue; l'organismo umano è infatti ricco di proteasi che degradano le molecole proteiche. Il tubo digerente, poi, idrolizza ad aminoacidi tutte le proteine, e quindi la scelta di questa via di somministrazione è giustificata solo allorché s'intende che l'e. eserciti la sua azione sul materiale contenuto nel lume del tratto gastrointestinale.

In altre parole, una terapia enzimatica di sostituzione dovrebbe poter evitare ostacoli per ora insormontabili che le sbarrano il passo: la molecola dell'e. subisce modificazioni o va incontro addirittura a distruzione nel tragitto tra il punto di somministrazione e le cellule bersaglio; qualora giungesse fino a queste non penetrerebbe attraverso la membrana a cagione della sua mole; e se per ipotesi potesse raggiungere intatto l'interno della cellula non troverebbe una sua collocazione nel complesso sistema ordinato delle catene enzimatiche, diretto da DNA e RNA.

Per queste ragioni non si intravede un grande sviluppo della terapia con e. in un futuro prossimo. Forse sarà più la genetica che la biochimica cellulare a permetterci di influenzare certe funzioni enzimatiche. È assai probabile che la causa della carenza di un e. debba essere ricercata in un errore coinvolgente o i fattori ereditari o la trasmissione dell'informazione genetica. A quei livelli occorrerà verosimilmente intervenire; ma se ciò sarà, lo sarà in un futuro che non è ancora incominciato.

Ed ora torniamo all'assai più modesta situazione attuale.

Quelli impiegati in terapia appartengono tutti alla non folta categoria di e. che, elaborati da particolari cellule, agiscono non all'interno ma al di fuori di esse. Sono cellule dell'organismo, oppure cellule parassite, e cioè germi.

1. *Enzimi digestivi.* I trattati di farmacologia li ignorano o quasi nel capitolo della terapia con e. Riteniamo di dover incominciare con il *lisozima* (v.), una mucoproteina della saliva alla quale si attribuisce un'azione di lisi su batteri come il *Bacillus subtilis*, il micrococco, lo stafilococco, lo streptococco, il proteo, la brucella. Mentre generalmente si ammette che il lisozima salivare serve a combattere la flora batterica sempre presente nella bocca, non tutti sono d'accordo sull'efficacia di questo e., somministrato con intenti terapeutici. La *pepsina* (v.) è ora giudicata un e. importante ma non indispensabile per la digestione dei proteidi, e quindi ha perduto il favore da cui

era circondata anni fa. Non così il complesso degli e. pancreatici. Un tempo si usava solamente, estratta dal pancreas del maiale, la *pancreatina*, un miscuglio di tripsina, amilasi e lipasi, nel quale i componenti, appunto perché contenuti in un estratto, non sono determinati singolarmente. La pancreatina è sempre in uso, ma da tempo le vengono preferite associazioni di e. isolati, purificati e opportunamente dosati, alla composizione delle quali partecipano una proteasi (tripsina, bromelina), una lipasi, un'amilasi, anche una cellulasi e un'emicellulasi. La vera indicazione è evidentemente quella dell'insufficienza pancreatica, ma poi queste associazioni vengono prescritte nei più vari e imprecisati disturbi della digestione, con risultati naturalmente imprevedibili.

2. *Ialuronidasi* (v.). - È un e. che idrolizza mucopolisaccaridi della famiglia dell'ac. ialuronico, un componente, questo, essenziale della sostanza fondamentale del connettivo. Viene preparata estraendola dai testicoli di diversi mammiferi. In terapia è usata come *spreading factor* o fattore di diffusione, in quanto, sciogliendo la barriera dell'ac. ialuronico, aumenta la diffusione nel tessuto vicino, e quindi l'assorbimento, di sostanze iniettate assieme ad essa. L'impiego maggiore della ialuronidasi è per ipodermoclisi o per iniezioni sottocutanee; essa aumenta l'assorbimento dei liquidi iniettati, in particolare di antibiotici e di anestetici locali; serve anche a migliorare l'assorbimento di essudati e stravasi sanguigni. Non deve mai essere iniettata in zone infette o cancerogene e le ragioni di ciò sono ovvie. Può provocare reazioni allergiche, ma il caso è raro e le manifestazioni limitate.

3. *Enzimi proteolitici ad azione locale.* - Ritroviamo qui la *tripsina* e la *chimotripsina*, e. pancreatici cui abbiamo già accennato a proposito degli e. digestivi. La loro azione si esercita attraverso l'idrolisi di proteine naturali, con spettro d'azione ampio per la chimotripsina, più ristretto per la tripsina, che agisce solo su basi carboniliche rappresentate da lisina o da arginina. In quanto proteolitici, essi vengono usati, separatamente o in associazione, per favorire lo scioglimento e quindi la rimozione di coaguli sanguigni, essudati purulenti, tessuti necrotici, e cioè di materiali contenenti gran copia di sostanze proteiche. Ambedue non agiscono sul tessuto vivo e possono provocare reazioni allergiche anche gravi. Un derivato della chimotripsina, l'*α-chimotripsina*, viene usato in oftalmologia nell'operazione per cataratta: instillata nella camera anteriore dopo l'incisione della cornea, essa libera il cristallino e ne facilita l'estrazione.

La *streptochinasi* e la *streptodornasi* sono e. prodotti durante il loro sviluppo da streptococchi emolitici appartenenti a speciali ceppi. Sono impiegati in associazione perché hanno meccanismi d'azione differenti; associandoli, lo spettro si estende. La streptochinasi attiva il plasminogeno, che così si trasforma in plasmina, favorendo il processo di digestione del trombo. La streptodornasi è una desossiribonucleasi, ed esercita un'azione idrolitica sul materiale proteico dei leucociti degenerati e di altri elementi cellulari delle raccolte purulente. Anche questi e. non hanno effetto sulle cellule viventi. L'associazione streptochinasi-streptodornasi ha più o meno le stesse indicazioni di quella tripsina-chimotripsina; sembra più indicata nelle raccolte chiuse, empiemi, emotoraci, e nelle suppurazioni croniche. Attualmente viene considerata più un complemento di altre terapie che un farmaco di elezione. Può provocare reazioni allergiche.

Per la cura locale di stati infiammatori altri e. sono in uso: la già citata *bromelina* (v.) e la *papaína* (v.). Interessante è l'impiego, ancora in fase di studio, della *chimopapaína*, un e. estratto dalla *Carica papaya*. Esso servi-

rebbe, con le sue virtù proteolitiche, alla dissoluzione del *nucleus pulposus* dei dischi intervertebrali in preda a degenerazione. L'iniezione locale di chimopapaina risparmierebbe così l'intervento operatorio.

Questi e. proteolitici sono proposti anche per terapie generali e quindi sono presenti in commercio sotto forma di compresse e fiale per uso sistemico. Non sembra che questo impiego sia giustificato, mentre non c'è dubbio che la somministrazione locale, per iniezioni in sacche purulente e in raccolte di sangue coagulato o per applicazioni cutanee sotto forma di pomata, può produrre effetti benefici.

4. *L-asparaginasi*. - Dopo la casuale scoperta di Kidd, che nel 1953 osservò una netta regressione del linfoma del topo in seguito a somministrazione di siero di cavia, e dopo che Broome nel 1961 ebbe indicato nella *L-asparaginasi* (v.) il principio attivo che è responsabile di tale azione, molti ricercatori si sono vivamente interessati a questo e. che permette per la prima volta di intervenire nel metabolismo di cellule tumorali impedendone la crescita. Gli studi, presto trasferiti all'uomo, si sono intensificati allorché si è potuto ottenere in grandi quantità l'e. da colture di *Escherichia coli* e si è cominciato a prepararlo in forma cristallina pura. Ora la *L-asparaginasi* è entrata nell'uso corrente per la cura delle leucemie acute, in primo luogo di quelle linfoblastiche. Per una più ampia e analitica trattazione, si rinvia a *L-ASPARAGINASI*.

Per concludere questa breve trattazione, riteniamo che sia il caso di fare un'osservazione. Molti e. nella loro forma attiva sono formati da apoenzima e coenzima, quest'ultimo un componente non proteico spesso costituito da nucleotidi. Ora, numerosi sono i coenzimi nelle cui molecole troviamo come unico o principale costituente l'una o l'altra delle vitamine. In un certo senso, quindi, anche la terapia con vitamine può considerarsi in molti casi un'enzimoterapia.

Bibliografia

- Colman R. W., *Clin. Pharmacol. Ther.* 1965, 6, 598.
 Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1970, McMillan, London, Toronto, p. 997.
 Grundmann E., Oettgen H. F. eds., *Recent Results in Cancer Research*, 33, *Experimental and Clinical Effects of L-asparaginase*, 1970, Springer, Berlin.
 Kabacoff B. L., Wohlman A. et al., *Nature (London)*, 1963, 199, 815.
 Sherry S., Fletcher A. P., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1960, 1, 202.
 Smith L., Brown J. E., *J. Bone Surg.*, 1967, 49B, 502.

EUGENIO PONTANA

ENZIMOPATIE

F. enzymopathies. - 1. enzymopathies. - T. Enzymopathien. - 3. enzymopaties.

Si intende per enzimopatia una malattia causata da un'alterazione qualitativa e/o quantitativa di un enzima che porta al blocco totale o parziale di una o più vie metaboliche.

Gli enzimi (v.), in quanto molecole proteiche, vengono sintetizzati dalle cellule attraverso gli stessi meccanismi che presiedono alla formazione delle proteine (v.). Le varie tappe del procedimento di sintesi sono sotto stretto controllo genetico, e secondo il meccanismo del codice genetico si trasmettono i geni specifici della sintesi di ciascuna proteina enzimatica.

Tutte le e. hanno una patogenesi simile che può essere così schematizzata: una *lesione genetica* è la causa dell'alterazione enzimatica o *lesione biochimica primaria*; la carenza di attività enzimatica provoca una *lesione biochimica secondaria* consistente, schematicamente, nell'accumulo delle sostanze a monte della reazione bloccata e nella carenza di quelle a valle. Le sostanze accumulate, se facilmente eliminabili, vengono escrete con le urine o con altri mezzi dopo che il loro aumento nel sangue o nei liquidi extracellulari ha superato il valore soglia.

TAB. I. LE PIÙ IMPORTANTI FORME DI ENZIMOPATIE

Enzimopatie del metabolismo dei glicidi

Enzimopatia	Enzima interessato	Frequenza (*)	Gravità
intolleranza congenita ai disaccaridi	I II III	—	+
intolleranza al fruttosio (v. FRUTTOSO)	fruttosio-1-P-aldolasi		+
fruttosuria (v. FRUTTOSO)	fruttochinasi epatica	1:100.000	±
galattosemia (v.)	Gal-1-P-uridil-transferasi o galattochinasi	1: 18.000	+++
mannosidosi (v.)	mannosidasi		
pentosuria (v.)	1-xiluloso-reduttasi		±
glicogenosi (v.)	I II III IV V VI VII VIII		+++ +++ ++ +++ ++ ++ ++ +
iperossaluria (v. OSSALOSI)	2-oxoglutarato-carbolicasi D-glicerolo-deidrogenasi		+

(*) I dati relativi alle frequenze sono stati omessi per quelle e. per le quali non esiste al riguardo una sufficiente documentazione

ENZIMOPATIE

TAB. I. LE PIÙ IMPORTANTI FORME DI ENZIMOPATIE (segue)

Enzimopatie del metabolismo degli aminoacidi e delle proteine (v. anche: AMINOACIDURIE)

Enzimopatia	Enzima interessato	Frequenza	Gravità
albinismo (v.)	tirosinasi	1-5: 25.000	+
alcaptonuria (v.)	ac. omogentisico-ossidasi	4:1.000.000	+
argininemia (v. ARGININA; UREA)	arginasi		++
aciduria arginosuccinica (v. UREA)	arginosuccinasi	0,4:100.000	+
carnosinemia	carnosinasi		++
citrullinemia (v. UREA)	ASA sintetasi		++
cistationinuria	cistationasi		+
istidinemia (v.)	istidasi	4-7:100.000	+
idrossiprolinemia (v. PROLINA E IDROSSIPROLINA)	idrossiprolina-ossidasi	1:40.000	++
iperammoniemia I	ornitin-transcarbamilasi		+++
II	CP sintetasi		+++
iperglicinemia (v.)	propionato-carbossilasi		+++
iperlisinemia (v. LISINA)	lisina-reduttasi	0,4:1000.000	++
iperprolinemia (v. PROLINA E IDROSSIPROLINA)	prolina-ossidasi	2:100.000	++
leucinosi (v. SCIROPPO D'ACERO, MALATTIA DELLO)	chetoacidodecarbossilasi	0,3:100.000	+++
fenilchetonuria (v.)	fenilalanina-idrossilasi	8-12:100.000	+++
aciduria orotica	orotidilico-decarbossilasi		++
convulsioni piridossinodipendenti	ac. glutammico-decarbossilasi		+
ipertirosinemia (v.)	tirosina-transaminasi	0,1:100.000	++
valinemia (v. VALINA)	valina-transaminasi		+++
sindrome di Lesch-Nyhan (v. LESCH-NYHAN, SINDROME DI)	ipoxantina-guanina P-ribosil-transferasi		+++
xantinuria (v. GOTTA; IPERURICEMIA)	xantina-ossidasi		+
omocistinuria (v.)	cistationina-sintetasi	1: 20.000	+
ipersarcosinemia	sarcosina-deidrogenasi		++

Enzimopatie del metabolismo lipidico

Enzimopatia	Enzima interessato	Frequenza	Gravità
malattia di Fabry (v. FABRY, MALATTIA DI)	ceramide-triosidasi		+
malattia di Tay-Sachs (v. GANGLIOSIDOSI)	esosaminidasi A	1:5000 ebrei 1:50.000 non ebrei	+++
gangliosidosi generalizzata (v. GANGLIOSIDOSI)	β -galattosidasi		+++
leucodistrofia metacromatica (v.)	arilsulfatasi A		+++
malattia di Gaucher (v. GAUCHER, MALATTIA DI)	β -glicocerebrosidasi	1-10:20.000 ebrei Ashkenazi	+++
fucosidosi (v.)	α -fucosidasi		++
malattia di Krabbe (v. KRABBE, MALATTIA DI)	galattocerebroside β -galattosidasi		+++
malattia di Niemann-Pick (v. NIEMANN-PICK, MALATTIA DI)	sfinngomielinasi	1:100.000	+++
malattia di Wolman (v. WOLMAN, MALATTIA DI)	lipasi acida		++
malattia di Refsum (v. REFSUM, MALATTIA DI; EREDOATASSIE)	ac. fitanico-ossidasi		++
deficienza congenita di lipasi	lipasi pancreatica		+
ipertrigliceridemia ereditaria	lipoproteina-lipasi		+

TAB. I. LE PIÙ IMPORTANTI FORME DI ENZIMOPATIE (*segue*)

Enzimopatie del metabolismo minerale e dei connettivi

Enzimopatia	Enzima interessato	Frequenza	Gravità
deficienza di fosfatasi acida	fosfatasi acida		+
rachitismo Vit. D resistente (v. IPOFOSFATEMIA FAMILIARE)	colecalfiferasi		+
ipofosfatasia (v.)	fosfatasi alcalina	1:100.000	++
mucopolisaccaridosi (v.)	β -galattosidasi		++

Eritroenzimopatie ed enzimopatie del ricambio emoglobinico

Enzimopatia	Enzima interessato	Gravità
anemie emolitiche associate a carenza degli enzimi della glicolisi anaerobica (v. ANEMIE)	piruvato-chinasi triosofosfato-isomerasi esochinasi glicosofosfato-isomerasi fosfoglicerato-chinasi 2,3-difosfoglicerato-mutasi	++ ++ ++ ++ ++ ++
anemie emolitiche associate a carenza degli enzimi dello <i>shunt</i> dei pentosi (v. ANEMIE)	glicoso-6-P-deidrogenasi glutazione-reduttasi glutazione-perossidasi glutazione-sintetasi	++ ++ ++ ++
anemie emolitiche associate a carenza degli enzimi (v. ANEMIE)	ATP-asi adenilato-chinasi	++ ++
metemoglobinemia (v.)	metemoglobina-riduttasi	±
acatalasemia (v.)	catalasi	±
porfiria acuta intermittente	uroporfirinogeno I-sintetasi	++
porfiria congenita (v. PORFIRIE)	uroporfirinogeno III-sintetasi	++
malattia di Crigler-Najjar (v. ITTERI FAMILIARI CRONICI ANEMOLITICI)	glicuronil-transferasi	+++
ittero di Gilbert (v. ITTERI FAMILIARI CRONICI ANEMOLITICI)	?	+

Enzimopatie della sintesi ormonale

Enzimopatia	Enzima interessato	Gravità
gozzi enzimatici (v. GOZZI)	iodotirosina-dealogenasi	++
sindromi adrenogenitali (v. ADRENOGENITALE SINDROME)	21-idrossilasi 11- β -idrossilasi 17-idrossilasi 3- β -idrossisteroide-deidrogenasi	++ ++ ++ ++
iperplasia surrenale congenita con perdita di sali (v. ALDO-STERONISMI)	18-idrossilasi	++
femminilizzazione testicolare (v. MORRIS, SINDROME DI)	Δ^4 -5 α -reduttasi	+

Quando invece le sostanze che si accumulano a monte non sono facilmente eliminabili (per es. lipidi, pigmenti, etc.) esse vengono depositate nelle cellule, per es. nelle cellule reticoloistiocitarie o in quelle nervose. L'accumulo delle sostanze a monte della reazione avrà anche un effetto di *feedback* positivo sulle vie metaboliche alternative del substrato, aumentando la quantità di substrato trasformato attraverso queste vie; ne deriva l'aumento nei fluidi extracellulari anche di derivati del substrato che talora possono rivestire notevole importanza nella patogenesi della malattia.

La sofferenza cellulare che deriva da questi molteplici meccanismi è la causa principale della *malattia* che è l'ultima espressione delle e.

Riassumiamo nella tab. I le più importanti forme di e., rimandando alle diverse voci per una trattazione approfondita della patogenesi, clinica e terapia delle e.

Bibliografia

Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S., *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 1972, 3 ed., McGraw-Hill, New York.

RFD.

EOSINOFILIA E EOSINOFILOPENIA

EOSINOFILIA E EOSINOFILOPENIA

F. *éosinophilie*. - I. *eosinophilia*. - T. *Eosinophilenvermehrung*. - S. *eosinofilia*. - F. *éosinopénie*. - I. *eosinopenia*. - T. *Eosinophilenverminderung*. - S. *eosinopenia*.

Eosinofilia ed eosinofilopenia indicano rispettivamente l'aumento e la diminuzione del numero dei granulociti eosinofili nel sangue circolante. Si parla di eosinofilia, se gli eosinofili sono $> 300/\mu\text{l}$ e di grande eosinofilia, se sono $> 3000/\mu\text{l}$. Per una concentrazione normale di leucociti, questi valori corrispondono all'incirca ad una percentuale di eosinofili del 4 e rispettivamente del 40% nell'ambito della popolazione leucocitaria. Trattandosi di cellule già di norma scarsamente rappresentate, la valutazione quantitativa della eosinofilopenia è più difficile. Nel linguaggio corrente questa coincide all'incirca con la totale scomparsa degli eosinofili dal sangue circolante. Per una valutazione quantitativa degli eosinofili, più precisa della semplice lettura della formula leucocitaria, si può ricorrere alla conta diretta in camera contaglobuli. Diversi sono i metodi utilizzati ma tutti si basano sulle peculiari affinità tintoriali dei granuli eosinofili per alcuni coloranti. Ricordiamo il metodo di Friedman che utilizza una soluzione di eosina ed acetone (gli eosinofili si colorano in rosso bruno, gli altri leucociti non si colorano e gli eritrociti vengono emolizzati).

È stato calcolato che la riserva midollare dei granulociti eosinofili, la popolazione eosinofila circolante e quella tessutale stanno tra loro nel rapporto di 300 : 1 : 100. La presenza degli eosinofili nel sangue circolante, al pari di quella degli altri granulociti, ha quindi il significato soltanto di una tappa di passaggio nella loro migrazione verso i tessuti. D'altra parte un eventuale reingresso degli eosinofili in circolo non sembra possa avvenire in quantità apprezzabili. La normale concentrazione degli eosinofili nel sangue circolante è quindi la risultante di un equilibrio tra produzione midollare e immissione in circolo da un lato e migrazione dal sangue ai tessuti dall'altro. Le variazioni quantitative degli eosinofili nel sangue periferico sono state oggetto di numerosi studi sperimentali, dai quali emerge l'importanza dell'azione eosinofilotattica esercitata a livello dei tessuti da numerose sostanze (proteine estranee, complessi antigene-anticorpo, aggregati molecolari di vario tipo, fibrina, prodotti liberati da cellule danneggiate, istamina). Ammettendo un'azione antagonista degli eosinofili nei confronti dell'istamina, è stata avanzata l'ipotesi che la liberazione di quest'ultima sia in definitiva il fattore patogenetico comune, atto a spiegare le variazioni quantitative degli eosinofili nel sangue circolante. La liberazione locale di una serie di mediatori chimici tra cui un *fattore chemiotattico per gli eosinofili* e l'istamina, a seguito di stress, eserciterebbe da un lato un'azione di richiamo sugli eosinofili, sottraendoli alla circolazione e accumulandoli nel tessuto o nell'organo sede dello stress, e dall'altro, attraverso l'aumento dell'istaminemia, comporterebbe l'intervento del sistema diencefalo-anteroipofisi-surrene. L'iperincretione di ACTH e conseguentemente di ormoni glicocattivi surrenali determinerebbe un abbassamento dell'istaminemia, donde la riduzione della produzione e dell'immissione in circolo degli eosinofili. Ma se lo stress è protratto nel tempo e la liberazione di istamina continua, l'istaminemia persistentemente elevata provocherebbe l'aumento della produzione midollare e dell'immissione in circolo degli eosinofili. Questa concezione unitaria circa i meccanismi con cui possono generarsi fenomeni apparentemente opposti, per quanto necessita di ulteriori conferme, poggia su diversi dati sperimentali, uno dei quali

TAB. I. SITUAZIONI IN CUI SI OSSERVA O PUÒ OSSERVARSI EOSINOFILIA

- 1) Ipereosinofilia costituzionale familiare
- 2) Malattie allergiche (asma bronchiale; pollinosi, etc.)
- 3) Dermopatie (penfigo, dermatite erpetiforme, dermatite esfoliativa, etc.)
- 4) Malattie parassitarie da: protozoi, metazoi, artropodi
- 5) Infiltrati polmonari a decorso acuto (sindrome di Löfller) e cronico (infiltrato polmonare eosinofilo a decorso protratto)
- 6) Eosinofilia tropicale
- 7) Malattie infettive (scarlattina, corea, etc.)
- 8) Tumori (specialmente quelli invadenti le sierose e con vaste zone di necrosi)
- 9) Esposizione a radiazioni
- 10) Avvelenamenti (rame, solfati, canfora, etc.)
- 11) Emopatie (comprese la splenomegalia eosinofila di Giffin e la leucemia eosinofila)
- 12) Collagenopatie disseminate a eosinofili
- 13) Eosinofilia idiopatica

ha trovato anche applicazione in clinica (test di Thorn: eosinofilopenia da somministrazione di ACTH in presenza di una normale funzionalità del corticosurrene).

Nella tab. I sono riportate le principali condizioni in cui può verificarsi eosinofilia.

L'*ipereosinofilia costituzionale familiare* è una grande eosinofilia che si osserva in più membri di uno stesso nucleo familiare, al di fuori di qualsiasi causa eosinofilizzante. Trasmessa come carattere autosomico dominante, ha carattere benigno e rimane costante, accentuandosi in coincidenza di infezioni intercorrenti. Nelle *malattie a patogenesi allergica* l'eosinofilia di solito è modesta (4-11%) e si riscontra più frequentemente in quelle interessanti l'apparato respiratorio (asma bronchiale, oculorinite allergica, etc.) che nei casi di allergia alimentare e da farmaci (orticaria, edema angioneurotico, etc.).

Coesiste sempre un'abbondante quota di eosinofili nei tessuti, sede del processo, e nelle secrezioni. L'eosinofilia è stata segnalata anche in casi di ipersensibilità allo iodio. Tra le *malattie cutanee* le grandi eosinofilie sono state osservate nel penfigo e nella dermatite erpetiforme. Aumenti più modesti possono essere riscontrati anche in altre dermopatie (dermatite esfoliativa, eczema, psoriasi, ittiosi, micosi fungoide, pitiriasi rubra, scabbia), di grado spesso proporzionale all'estensione della malattia cutanea. L'eosinofilia riscontrabile nelle *parassitosi* dipende dal grado e dalla durata dell'infestazione e soprattutto dalla specie e dall'*habitat* del parassita. In ogni parassitosi l'andamento dell'eosinofilia è caratterizzato da una fase ascendente, da un *plateau* e da una fase discendente, e può essere modificato sia dalla terapia antielmintica sia da una flogosi acuta intercorrente, nel corso della quale all'eosinofilia subentra una leucocitosi neutrofila. La regressione dell'eosinofilia non è mai in uno stretto rapporto cronologico con la scomparsa del parassita. L'entità dell'infestazione condiziona in certo qual modo quella della reazione eosinofila, ma da un punto di vista quantitativo non esiste una proporzionalità diretta tra i due fenomeni. In presenza di parassiti con ciclo vitale esclusivamente enterico l'eosinofilia manca (ossiori, tricocefali) o è di scarsa entità (tenie). L'infestazione da parassiti intestinali con ciclo larvale nei tessuti dell'organismo (anchilostoma, strongiloide, ascaridi) provoca sempre una reazione eosinofila, che può essere anche rilevante nella fase tessutale. Le eosinofilie più elevate si verificano quando i paras-

siti invadono i tessuti, sia allo stato larvale (trichinosi) sia allo stato adulto (schistosomiasi; distomatosi). Tuttavia nella echinococcosi l'incremento degli eosinofili non è mai cospicuo, salvo i casi di spandimento del liquido cistico, e nella filariosi l'eosinofilia è presente solamente in un terzo dei casi. Un quadro peculiare è la sindrome *larva migrans viscerale*, descritta da Beaver e coll. nel 1952; dovuta all'invasione tessutale di larve di ascaride di cane e di gatto (*Toxocara canis* e *T. cati*), che si manifesta in bambini con epatomegalia, infiltrati polmonari, orticaria, artralgie e leucocitosi elevatissima (fino a 100.000), con eosinofilia anche dell'80%, tanto da indurre al sospetto di un processo leucosico. La dimostrazione delle larve nelle sezioni di fegato prelevato per biopsia transcutanea permette la diagnosi. Il decorso ha un andamento ciclico con fasi di remissione alternata a fasi di esacerbazione, ma per lo più va incontro a guarigione in un periodo di uno o due anni.

Alla suddetta sindrome possono essere ravvicinati gli infiltrati polmonari con eosinofilia, a decorso acuto (sindrome di Löfller) e cronico (infiltrato polmonare eosinofilo a decorso protratto: I.P.E.). Il primo è un infiltrato fugace e asintomatico, a genesi iperergica, osservato in soggetti con infezione tubercolare o in corso di brucellosi o in casi di allergia da pollini. Ma può verificarsi anche in una elmintiasi cutanea (*Ancylostoma brasiliense*) e più raramente in altre parassitosi (clonorchiasi, trichinosi, ascaridiosi, amebiasi) e nella coccidiosi. L'I.P.E. si accompagna invece a febbre, sudori profusi, tosse, dispnea e artralgie. Può comparire nel corso di infezioni (tbc, brucellosi, polmoniti batteriche e virali, coccidiosi) e di infestazioni dovute ai parassiti già citati. Ma è stato descritto anche in molte altre condizioni morbose di natura neoplastica (morbo di Hodgkin, granuloma eosinofilo), allergica, ivi comprese alcune reazioni da farmaci (β -bloccanti, sali d'oro) e autoaggressiva (cosiddette malattie del collagene). Anche l'*eosinofilia tropicale* (v.) è probabilmente una reazione iperimmune, riportabile a diversi parassiti (specialmente microfilarie). Tra le malattie infettive la corea e la scarlattina si accompagnano spesso a eosinofilia; la seconda in una fase precoce e soprattutto nei casi con esantema modesto. Eosinofilie di più lieve entità possono osservarsi nella gonorrea, nella lebbra, nell'eritema essudativo polimorfo, nella tbc linfoghiandolare. Anche alcuni tumori (ovarici, scheletrici) possono associarsi ad una reazione eosinofila, specialmente quando invadono le sierose o presentano zone estese di necrosi. La lunga esposizione a dosi anche modeste di raggi roentgen può causare eosinofilia e altrettanto sembra avvenire negli avvelenamenti da rame, solfati, canfora, pilocarpina e fosforo. L'eosinofilia può comparire come epifenomeno in alcune emopatie: leucemia mieloide cronica, policitemia, anemia perniziosa (fino al 20-60% anche indipendentemente dall'epatoterapia), plasmocitomi e, occasionalmente, nell'anemia drepanocitica. Nel granuloma eosinofilo non è usuale. Il 20% dei casi di malattia di Hodgkin si accompagna ad aumento degli eosinofili, che eccezionalmente può raggiungere anche il 90%. Dopo splenectomia, ad una fase iniziale di leucocitosi neutrofila possono seguire linfocitosi ed eosinofilia e questa persistere anche per parecchi mesi. Una posizione a parte occupano due peculiari condizioni morbose: la splenomegalia eosinofila di Giffin (*persistent eosinophilia with hyperleukocytosis and splenomegaly*) e la leucemia eosinofila. La prima è caratterizzata da un'adenosplenomegalia, sostenuta da una reticolo-endotelio-patia a decorso cronico e benigno, dai segni di ipersplenismo parziale inibitorio (modesta anemia e neutropenia relativa o assoluta) e da una grande eosinofilia, che si accentua dopo splenectomia. Non è improbabile che alcuni casi di questa rara condizione, descritti in

passato, fossero in realtà casi di leucosi o di linfogranuloma. Ma per quelli meglio studiati si può pensare ad una sindrome autonoma basata su una peculiare modalità di reazione allergica del SRE e della matrice eosinofila verso allergeni di origine esogena ed endogena. Anche la *leucemia eosinofila* (v. LEUCEMIE) è di rarissimo riscontro e molti dei casi riportati sono forse da ascrivere a forme di *collagenopatie disseminate ad eosinofili*. Sotto questa denominazione, proposta da Engfeldt e Zetterström (*disseminated eosinophilic collagen disease*), si raggruppano varie affezioni aventi a denominatore comune una necrosi focale disseminata nel tessuto interstiziale di tutti gli organi, con infiltrati eosinofili e linfoplasmacellulari più o meno in relazione con le arteriole, e talora con i caratteri di veri e propri granulomi. Vari tessuti, organi e apparati possono essere interessati, donde la varietà della sintomatologia e delle denominazioni assunte in passato: apparato respiratorio (asma mortale), cardiocircolatorio (endocardite parietale fibroplastica, miocardite a eosinofili, insufficienza cardiaca con eosinofilia, periarterite nodosa), fegato, milza, linfonodi, reni, cute, sistema scheletrico e muscolare, sistema nervoso (granulomatosi allergica, lesioni viscerali multiple con eosinofilia o sindrome di Zuelzer e Apt). Il quadro è completato da una sintomatologia generale imponente (febbre e cachessia) e l'*exitus* è pressoché la regola. Molti argomenti depongono per una patogenesi immunitaria della malattia, ma i fattori scatenanti rimangono a tutt'oggi sconosciuti. Vale sottolineare che alcuni casi di collagenopatia disseminata a eosinofili si sono rivelati come dovuti in realtà a infestazione da *larva migrans viscerale*. Anche la forma diffusa di *gastroenterite eosinofila*, con sintomatologia pseudoulcerosa, può accompagnarsi ad elevata eosinofilia. Si parla infine di *eosinofilia idiopatica* nei casi di grande eosinofilia senza carattere ereditario e senza alcun movente etiologico accertabile.

Di gran lunga meno numerose e di significato diagnostico meno importante sono le condizioni nelle quali può verificarsi una *eosinofilo-penia*, di cui le principali vengono riportate nella tab. II. Nella gran parte di esse l'eosinofilo-penia insorge con lo stesso meccanismo che opera quando si somministra ACTH e naturalmente ha luogo soltanto quando la funzionalità ipofisaria e surrenalica non sia compromessa. Così nella fase di allarme della sindrome generale di adattamento di Selye l'eosinofilo-penia si associa a neutrofilia e a linfocitopenia da iperincrescenza di ACTH e conseguente iperplasia e ipertrofia della corteccia surrenale. Traumi fisici e psichici

TAB. II. SITUAZIONI IN CUI SI OSSERVA O PUÒ OSSERVARSI EOSINOFILOPENIA

- 1) Fase di « allarme » della sindrome generale di adattamento di Selye
- 2) Traumi fisici e psichici. Infarto miocardico e polmonare
- 3) Periodo di stato di malattie infettive
- 4) Shock anafilattico
- 5) Trattamento con ACTH, cortisonici, adrenalina, insulina, farmaci simpaticomimetici
- 6) Alcune endocrinopatie (sindromi iperipituitariche e ipersurrenaliche)
- 7) Tossicosi metaboliche
- 8) Ipo- e anossiemie
- 9) Emopatie (leucosi acute, agranulocitosi, ipersplenismi)

possono comportare una riduzione degli eosinofili circolanti. Altrettanto nel periodo di stato di quasi tutte le *malattie infettive* e nello *shock anafilattico*, ad una fase iniziale di eosinofilia, che per la sua fugacità è di raro riscontro, segue costantemente eosinofiloopenia, con l'unica eccezione dei casi sopra ricordati. La somministrazione di ACTH, cortisonici, istamina, insulina, adrenalina e farmaci simpaticomimetici provoca diminuzione degli eosinofili circolanti. Per la stessa ragione si verifica una caduta degli eosinofili nella iperglicemia da carico di glucosio e alcune sindromi iperpituitariche e ipersurrenaliche possono decorrere con eosinofiloopenia. La riduzione degli eosinofili riscontrata nel corso dell'infarto miocardico e polmonare può durare anche parecchi giorni. L'eosinofiloopenia è stata riscontrata persino in alcune tossicosi metaboliche (coma diabetico) e in soggetti tenuti ad alta quota, per l'azione di stimolo esercitata dall'ipossia sulla secrezione corticosurrenalica. Se lo stimolo dura a lungo l'eosinofiloopenia può mancare e addirittura in soggetti viventi ad alta quota gli eosinofili possono aumentare.

Un meccanismo ovviamente diverso è alla base di quelle eosinofiloopenie che si osservano in emopatie: nelle leucosie acute, nelle agranulocitosi e in talune condizioni di ipersplenismo primitivo o secondario.

Bibliografia

- Archer R. K., *The Eosinophil Leukocytes*, 1963, Blackwell, Oxford.
 Dobrilla G., Bosello O., *Recenti Progr. Med.*, 1968, **45**, 250.
 Hudson G., *Aggiorn. Emat.*, 1968, **5**, 231.
 Silvestri G., Pugliese F., *Recenti Progr. Med.*, 1963, **35**, 99.

UGO SALERA

EOSINOFILIA TROPICALE

Sin: eosinofilia polmonare tropicale; polmone eosinofilo; sindrome di Weingarten. - *F.* *eosinophilie tropicale*. - *I.* *tropical eosinophilia*. - *T.* *tropische Eosinophilenvermehrung*. - *S.* *eosinofilia tropical*.

Definizione e generalità

È una condizione morbosa inabilitante ad andamento cronico, diffusa nelle zone tropicali, caratterizzata da disturbi respiratori, da spiccata e persistente ipereosinofilia ematica e, nella maggior parte dei casi, da sensibilità alla dietilcarbamazina e ad altri medicamenti filaricidi, oltre che da positività della reazione di fissazione del complemento per la filariosi (v.). Questi caratteri fondamentali e altri accessori identificano tale sindrome nell'ambito di altre forme di eosinofilia che accompagnano malattie diverse, tropicali in particolare. Attraverso fasi alterne di remissioni spontanee e di ricadute, può progressivamente condurre ad una grave insufficienza polmonare irreversibile; se tempestivamente curata, può invece guarire. Colpisce in assoluta prevalenza gli indiani, in minor misura i cinesi, raramente gli europei, come è stato rilevato in paesi a popolazione mista: a Singapore, dove solo il 7% della popolazione è costituito da indiani, questi rappresentano l'80% del totale dei malati (Joshi e coll., 1969). Questa prevalenza razziale può suggerire un terreno di sensibilità speciale, geneticamente determinato, anche se non sono da trascurare abitudini di vita e condizioni igieniche.

Non sembra vi siano forti differenze in rapporto alla professione, sesso, età; tuttavia viene riportata una maggiore incidenza tra i maschi in età tra i 20 e i 40 anni.

Etiopatogenesi

Si accetta oggi che nella generalità dei casi la malattia sia dovuta ad una filariosi (v.), anche se molti problemi re-

stano tuttora aperti sulla esatta identificazione e sul ciclo biologico del parassita responsabile, sul tipo di risposta dell'organismo tanto peculiare da configurare una così ricca espressione sindromica anatomoclinica. Non si esclude tuttavia che in qualche caso siano in causa altri nematodi.

La responsabilità delle filarie nell'eosinofilia tropicale è documentata da rilievi vari di ordine indiretto, diretto e sperimentale. Tra i primi spiccano: l'efficacia terapeutica della dietilcarbamazina, ritenuta specifica per tali parassiti, e degli arsenicali; l'elevato titolo di anticorpi che fissano il complemento quando si usino come antigene estratti di filaria di origine animale (*Dirofilaria immitis*) o umana (*Wuchereria bancrofti*), anticorpi che scompaiono, come fa l'eosinofilia, a seguito del trattamento specifico; la presenza nel siero di sostanze ritenute di origine immune, capaci di provocare il fenomeno dell'adesione leucocitaria *in vitro* a contatto con sangue contenente microfilarie (Viswanathan e coll., 1973).

Le prove dirette sono rappresentate dall'incostante ma significativo reperto nei polmoni di microfilarie più o meno alterate, riportato da diversi AA. in studi biotipici su soggetti affetti da e. t. L'identificazione di specie, però, non è stata generalmente possibile: talora pareva trattarsi di *W. bancrofti* (Webb e coll., 1960), in un caso di *Brugia (W.) malayi* (Joshi e coll., 1969). Le difficoltà derivano dal fatto che i reperti istologici sono spesso rappresentati soltanto da materiale eosinofilo con residui necrotici di parassiti irriconoscibili, al punto da simulare altri nematodi. Microfilarie si sono trovate anche in sezioni di fegato, di linfonodi, di milza, in varianti della malattia (Joe e coll.). In molti casi di filariosi verificatisi durante la seconda guerra mondiale tra le truppe americane nelle isole del Pacifico e poi tra quelle francesi in Indocina, l'agente causale fu trovato soltanto nei linfonodi dei soggetti colpiti, i quali presentavano una sindrome sensibile agli arsenicali caratterizzata da febbre, poliadenopatia, ipereosinofilia e bronchite asmatica (Laker, 1957).

La prova sperimentale è stata acquisita sull'uomo dalle due importanti ricerche di Buckley (1958) che nel corso di uno studio sulle riserve zoonotiche di filariosi umane in Malesia, s'inoculò nelle gambe prima larve infettanti di *Brugia malayi*, provenienti da una scimmia, e poi di *B. pahangi* provenienti da un gatto domestico. Dopo 14 e 10 settimane, rispettivamente, comparvero linfadenopatia dal lato dell'inoculazione, malessere, febbre, ipereosinofilia e anticorpi fissanti il complemento contro la filaria a titolo crescente, in assenza di microfilaritemia; la comparsa anche di segni polmonari all'acme della malattia e la guarigione con la dietilcarbamazina completavano il quadro dell'e. t.

Fasi polmonari di altri nematelminti (v.) possono anche dare quadri polmonari eosinofili simili all'e. t.; a dimostrazione che talvolta può trattarsi di etiologia diversa vi sono i casi che non si giovano dei medicamenti filaricidi e che all'esame istologico fanno riconoscere altri parassiti, come una volta *Necator americanus*. Chauduri e Saha trovarono che l'introduzione orale di uova fecondate di *Toxocara canis* produceva in un volontario, forte e persistente eosinofilia assieme a tosse irritante con esacerbazioni notturne; e così pure nella cavia produceva ipereosinofilia di lunga durata, alterazioni polmonari radiologicamente apprezzabili, costituite da accumuli di eosinofili peribronchiali con essudazione eosinofila nei bronchioli e negli alveoli e infiltrati diffusi interalveolari, inoltre formazioni epatiche nodulari corrispondenti ad aree granulomatose eosinofile. Sia in queste aree che nei polmoni si trovavano frammenti di larve.

In contrasto con tali reperti istologici, la ricerca anche molto accurata di microfilarie nel sangue è sempre stata negativa, tranne che in un caso eccezionale in cui forme riferibili a *B. malayi* (Joshi e coll.) furono viste in circolo oltre che nei preparati da biopsia polmonare. Ciò ha impedito a lungo l'inquadramento nosologico della sindrome e rende difficile tuttora l'esatta identificazione del parassita ponendo molti interrogativi e problemi. Le spiegazioni più recenti del fatto si orientano su meccanismi di immunità cellulare di tipo ipersensibilità ritardata e ammettono che le microfilarie scompaiono dal sangue per una loro immobilizzazione con sequestro e distruzione pol-

monare. Ciò viene suggerito dall'osservazione che il cortisone può indurre microfilaremia in malati di filariasi senza microfilarie nel sangue e dal rilievo sperimentale che l'immunosoppressione mediante siero antilinfocitario riproduce lo stesso fenomeno nel ratto (Bagai e Subrahmanyam, 1970). A fenomeni immunitari sono altresì da attribuire la massiva leucocitosi eosinofila, l'alto titolo di anticorpi fissanti il complemento formati contro le proteine filariche, l'ipergammaglobulinemia, l'aumento della velocità di eritrosedimentazione.

Il citato esperimento di Buckley ha anche dato la prova di quanto già ipotizzato, che cioè nell'e. t. debba esservi un verme adulto capace di avviare con i suoi prodotti reazioni immuni e di produrre microfilarie che, alterate e lese, diano origine con i loro prodotti di distruzione e necrosi a una sempre più violenta reazione dell'ospite che ne determina la scomparsa dal sangue e la sequestrazione distrettuale elettiva in territorio polmonare. Qui la reazione tessutale eosinofila diventa sempre più diffusa e determina lesioni che ad un certo punto dominano la malattia perché evolvono progressivamente da limitate aree reattive reversibili a forme irreversibili di fibrosi interstiziale cronica diffusa. Resta il problema della localizzazione del verme adulto che non è dato reperire ma che verosimilmente è indovato in un territorio linfatico centrale dell'organismo, nell'albero venoso sistemico, nel cuore destro o nell'arteria polmonare, cioè in una posizione tale che le microfilarie da esso possano dipartirsi verso l'arteria e i linfatici polmonari senza eccessivo intervento del sistema reticoloistocitario (Donough). Più complesso è il problema dell'origine della filaria in causa, se zoonosica o umana. La prima ipotesi sembra la più verosimile per considerazioni varie quali: la positività della prova di fissazione del complemento con antigene di *D. immitis* canina, la grande diffusione di questa filaria tra i cani e di questi animali nelle popolazioni dove l'e. t. è più largamente diffusa, la mancanza di guaina nelle larve di *D. immitis*, l'esclusiva presenza di *D. immitis* tra i cani e tra gli insetti vettori in una zona isolata quale Tutuila, un'isola del gruppo delle Samoa nel Pacifico meridionale (Donough). A seconda delle zone, il tipo zoonosico può cambiare in rapporto alla distribuzione ecologica tra insetti vettori, animali serbatoio e popolazione; è da rilevare che in ogni caso il contagio dev'essere mediato, essendo negativo ogni tentativo di trasmissione interumana. Non mancano tuttavia obiezioni a tale ipotesi, tra cui la mancanza di una sintomatologia tipica polmonare nelle più diffuse forme di filariasi, le quali peraltro hanno sempre microfilaremia contrariamente a quanto si verifica nell'e. t. A tali obiezioni possono rispondere le sopra citate particolarità di localizzazione del parassita adulto, della mancanza di guaina nella microfilaria di *D. immitis*, della risposta immunitaria dell'organismo condizionata forse anche da fattori genetici. Netamente in favore di un'origine umana sono recenti ricerche che hanno trovato il fenomeno dell'adesione leucocitaria più frequentemente positivo per *W. bancrofti* umana che per *D. repens* e *D. immitis* di provenienza canina (Viswanathan e coll., 1973). A tali risultati si aggiunge il rilievo che e. t. e filariasi umana hanno la stessa distribuzione geografica essendo entrambe rare in certe parti dell'India, come Rajstan e Punjab, contrariamente a quanto accade nel resto di quel paese.

Anatomia patologica

A causa della benignità della malattia, fino a pochi anni fa lo studio anatomopatologico era limitato a qualche caso di decesso per encefalopatia da cura arsenicale (Danaraj, 1959).

I polmoni sono tempestati di aree pneumoniche disseminate. Istologicamente si osserva proliferazione fibroblastica con infiltrazione di eosinofili e macrofagi in alcuni degli alveoli vicini. Sono presenti caratteristiche lesioni granulomatose formate da cellule giganti da corpo estraneo circondate da monociti. Al centro della lesione si trova materiale necrotico acidofilo che è stato riferito a disintegrazione di larve non più riconoscibili come tali. Il mancato rapporto delle lesioni con i bronchioli fa supporre che la diffusione dell'agente infettivo avvenga per via ematogena. Più recenti studi biotipici polmonari praticati in soggetti con malattia decorrente da tempi diversi hanno mostrato che nelle prime due settimane si ha negli spazi alveolari e nel tessuto interstiziale un'infiltrazione istocitaria, seguita nel tempo di 1-3 mesi da lesioni eosinofile acute

e, tra 6 mesi e 2 anni e oltre, da reazioni miste con fibrosi ben marcata (Udwadia, 1966).

Sintomatologia

La sintomatologia subiettiva è dominata da molesti accessi di tosse spastica e di dispnea asmatica, di breve durata, più frequenti e più gravi di notte ma anche diurni se il paziente resta per qualche tempo in posizione supina, con espettorato mucoso o mucopurulento a volte striato di sangue. L'inizio è graduale, con malessere, febbre, dimagrimento. Il reperto obiettivo si limita per lo più al riscontro di rantoli a grosse e medie bolle e di ronchi diffusi, espiratori o espiratori e inspiratori, particolarmente in corrispondenza delle basi polmonari. È altresì frequente il reperto di sibili diffusi. A volte si riscontrano anche modesti ingrossamenti di linfonodi laterocervicali, del fegato e, meno frequentemente, della milza.

Il quadro ematico è caratterizzato da un aumento notevole e persistente degli eosinofili, che costituisce un aspetto essenziale della malattia. Gli eosinofili, di tipo maturo, superano in genere la cifra di 4000 per mm³, fino ad oltre 40.000 per mm³. Mancano altre alterazioni. La velocità di eritrosedimentazione è generalmente alta.

L'indagine radiologica del torace fa rilevare bilateralmente, e in particolare nelle zone basali e medie, un rinforzo della trama bronchiale e una disseminazione di opacità a chiazze che determina un aspetto picchiettato dei campi polmonari. Le ombre, tenui, rotonde, sfumate, hanno grandezza variabile da una testa di spillo a qualche cm; sono disposte prevalentemente alle basi e nelle zone mediopolmonari e vanno diminuendo dal basso verso l'alto così da lasciare liberi gli apici. Questo reperto radiologico (che può essere di grado diverso in rapporto alla durata della malattia, ma è piuttosto precoce) è molto caratteristico ed è ritenuto di valore diagnostico anche in mancanza dell'esame ematologico, che però è sempre necessario per confermare la diagnosi (Khoo e Danaraj, 1960).

La funzionalità respiratoria è alterata per riduzione della capacità vitale con normale volume espiratorio; l'alterazione, di tipo restrittivo non ostruttivo (Azad Khan e coll., 1970), è precoce e si aggrava in mancanza di terapia (Nesarajah, 1972). Nei casi più avanzati, oltre che restrittiva, l'alterazione diventa anche ostruttiva con alterata diffusione per l'aggiungersi di fibrosi e di insufficienza polmonare (Udwadia, 1966).

Diagnosi

La sintomatologia è molto caratteristica quando, come spesso avviene, è completa, per cui la diagnosi si pone facilmente, tenendo presente anche il criterio della distribuzione geografica. Le malattie che si accompagnano ad eosinofilia e ad interessamento polmonare e che quindi vanno prese in considerazione nella diagnostica differenziale sono numerose, specialmente nelle zone tropicali: da forme fugaci come la sindrome di Loeffler a forme più lunghe come quelle infettive (brucellosi, tubercolosi, istoplasmosi e coccidiomicosi) o parassitarie (paragonimiasi, schistosomiasi, amebiasi, clonorchiasi, filariasi di tipo diverso, strongiloidosi, larva migrante viscerale) o sistemiche (morbo di Hodgkin, panarterite nodosa, granuloma eosinofilo del polmone) o ricorrenti come l'asma bronchiale.

Prognosi

La malattia non curata decorre cronicamente, senza tendenza a guarigione spontanea con un decorso a *poussiées* successive che non si sa se dipendano dal carattere recidivante di una parassitosi a lungo persistente o da nuove

cariche parassitarie. La prognosi è strettamente legata alla precocità della diagnosi e della terapia: mentre nei casi ad inizio recente può aversi in breve volgere di tempo la completa e definitiva guarigione con la somministrazione di farmaci che distruggono l'agente causale, la cura diventa sempre meno efficace a mano a mano che le lesioni polmonari da questo determinate progrediscono verso forme irreversibili di fibrosi interstiziale cronica e di insufficienza respiratoria. Già dopo tre mesi dall'inizio della sintomatologia clinica, i pazienti cominciano ad avere risposte terapeutiche ridotte rispetto a quelli più precocemente individuati, risposte che diventano sempre più negative da due anni in su (Udwadia, 1966).

Terapia

Si basa sull'impiego degli agenti filaricidi. Per la sua specificità d'azione, la sua alta efficacia e la sua ottima tollerabilità, si è tra questi affermata la dietilcarbamazina o citrato acido di dietilcarbamil-1-metil-4-iperazina (N. R.: Banocide, Hetrazan, Notezine), che è attiva sia sulle forme adulte che sulle microfilarie. Viene somministrata per via orale (Baker e coll., 1959) meglio che per via intramuscolare. Sono suggeriti vari schemi posologici: cominciare il primo giorno con 3 mg/kg di peso corporeo e nello spazio di quattro giorni gradualmente aumentare a 12 mg/kg *pro die* per altri 14 giorni; oppure: somministrare dosi minori (400 mg *pro die* nell'adulto, 6 mg/kg *pro die* nel bambino) per periodi più lunghi. In corso di trattamento possono insorgere fenomeni tipo reazione di Herxheimer (v. HERXHEIMER, REAZIONE DI): febbre, nausea, vomito, *rash* cutaneo. Per evitare questi inconvenienti, tanto più imponenti quanto più elevate sono le dosi di medicamento impiegate, è opportuno attenersi a dosaggi iniziali bassi, come nel primo schema sopra riportato: sono per questo assolutamente da sconsigliare schemi che impieghino dosi elevate (fino a 30 mg/kg *pro die* per 5 giorni). Altro utile accorgimento è l'associazione di preparati corticosteroidi, i quali peraltro dati da soli sono in grado di ridurre notevolmente l'ipereosinofilia (che però riprende alla loro sospensione).

I composti organici dell'arsenico furono il primo rimedio dimostratosi capace di determinare guarigione in 3-4 settimane (Weingarten, 1943). In qualche caso hanno provocato la morte del paziente per encefalopatia tossica; e per questa loro tossicità sono oggi caduti in disuso così come è avvenuto pure per i preparati di antimonio.

Bibliografia

- Azad Khan A. K., Patra R. W. T. et al., *Brit. J. Dis. Chest*, 1970, 64, 107.
 Bagai R. C., Subrahmanyam D., *Nature*, 1970, 228, 682.
 Baker S. J., Rajan K. T., Devadatta S., *Lancet*, 1959, II, 144.
 Buckley J. J. C., *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1958, 52, 335.
 Chaudhuri R. N., Chatterjea J. B. et al., *Bull. Calcutta Sch. Trop. Med.*, 1956, 4.
 Chaudhuri R. N., Saha T. K., *Lancet*, 1959, 277, 493.
 Danaraj T. J., *Arch. Path.*, 1959, 67, 515.
 Danaraj T. J., Pacheco G. et al., *Amer. J. Trop. Med.*, 1966, 15, 183.
 Donohugh D. L., *New Eng. J. Med.*, 1963, 269, 1357.
 Joe L. K., *Amer. J. Trop. Med.*, 1962, 11, 646.
 Joshi V. V., Udwadia F. E., Gadgil R. K., *Amer. J. Trop. Med.*, 1969, 18, 231.
 Khoo F. Y., Danaraj T. J., *Amer. J. Roentgen.*, 1960, 83, 251.
 Lavier G., *Sang.*, 1957, 28, 468.
 Nesarajah M. S., *Thorax*, 1972, 27, 185.
 Udwadia F. E., *Dis. Ches.*, 1966, 52, 531.
 Viswanathan R., Bagai R. C., Saran R., *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1973, 107, 298.
 Webb J. K. G., Job C. K., Gault E. W., *Lancet*, 1960, 278, 835.
 Weingarten R. J., *Lancet*, 1943, I, 103.

ANIELLO FERRARA

EPARINA

F. *héparine*. - I. *heparin*. - T. *Heparin*. - S. *heparina*.

Il nome eparina indica un gruppo di sostanze naturali, caratterizzate dalla natura chimica di mucopolisaccaridi (v.) solforati e dalla proprietà biologica di inibire la coagulazione del sangue *in vivo* e *in vitro* e di promuovere la scomparsa dei chilomicroni e di varie lipoproteine dal sangue circolante.

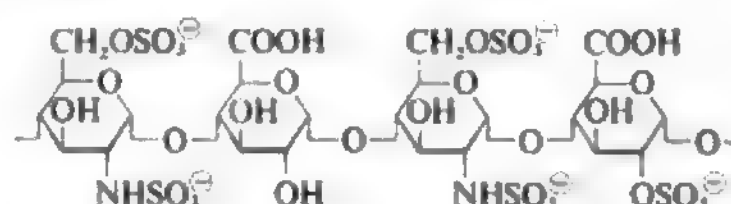
Il nome fu proposto da Howell (1918) per la sostanza anticoagulante da lui isolata dal fegato di cane. L'e. non è, tuttavia, presente solo nel tessuto epatico, ma è contenuta in numerosi altri tessuti. Il polmone, il fegato, il muscolo, la mucosa del tubo gastroenterico e le pareti vascolari ne contengono in maggiore quantità.

Sovente il nome e. compare preceduto da un prefisso: α è comunemente usato per indicare l'e. commerciale, più largamente impiegata, estratta da tessuti di bue o di maiale; i giapponesi usano il prefisso w o quello w , per indicare l'e. estratta dai tessuti di balena; mentre con il prefisso ϕ si indica il prodotto derivante dalla desolforazione dei gruppi sulfaminici. Sempre in tema di nomenclatura, va ricordato infine che con il nome di eparinoidi si indicano vari polisaccaridi solforati, estratti come tali da tessuti animali o vegetali o preparati per via semisintetica o completamente sintetica. La lista delle sostanze eparinoidi comprende oggi una lunga serie di composti, tra i quali alcuni usati in terapia in sostituzione dell'e. È bene precisare che quest'ultima è sempre più attiva, sia come anticoagulante che come fattore antilipemico, di tutte le sostanze eparinoidi fino ad ora descritte. Anche la proprietà attribuita ad alcuni eparinoidi di essere assorbiti per via gastro-intestinale o sublinguale, a differenza dell'e., non è stata confermata. Il solo vantaggio offerto da alcuni eparinoidi contenenti un gruppo N-acetilico al posto del gruppo N-solfato è quella di possedere attività antilipemica senza attività anticoagulante.

Tra gli eparinoidi naturali, i più noti sono quelli estratti dalla mucosa duodenale o da quella intestinale. Gli eparinoidi semisintetici sono preparati in genere per solfatazione di polisaccaridi naturali opportunamente degradati e purificati. Tra i più comuni: il solfato di destrano e quello di xilano. Infine, per quanto riguarda gli eparinoidi completamente sintetici, si può dire che essi sono tuttora di scarso interesse per la pratica medica.

A proposito della denominazione attribuita alle sostanze naturali, si può dire, come rileva Jaques (1967), che non vi è, al momento attuale, una base razionale che giustifichi l'uso dei termini e. o eparinoide. Vi è piuttosto la consuetudine di chiamare e. le sostanze con elevata attività anticoagulante ed eparinoidi quelle ad attività più bassa.

Secondo le vedute più recenti, la struttura dell'e. consiste di unità alternate di glicosamina e ac. esuronico. Quest'ultimo può essere nella forma di ac. D-glicuronico o in quella di ac. L-iduronico. Dette unità sono legate tra loro da legami glicosidici α (1 \rightarrow 4) a formare due tipi di disaccaride: ac. D-glicuronico + D-glicosamina e ac. L-iduronico + D-glicosamina. L'e. è formata da un certo numero di disaccaridi (nella maggior parte dei casi da 8 a 15) uniti tra loro dallo stesso tipo di legame α (1 \rightarrow 4) esistente tra le unità monosaccaridiche. Il rapporto reciproco dei due disaccaridi può variare largamente a seconda della provenienza del campione di e. in esame. In genere le e. di origine animale contengono ca. il 70% di ac. L-iduronico. Ciascun disaccaride porta inoltre residui di ac. solforico legati con legame covalente in posizione 6 o nel gruppo aminico alla glicosamina e in posizione 2 o 3 all'ac. esuronico. La struttura dell'e. può essere pertanto rappresentata nel modo seguente:



Il grado di polimerizzazione e quello di esterificazione con ac. solforico è soggetto a variazioni a seconda del materiale di partenza e della tecnica di preparazione. Le preparazioni più comuni, dai tessuti di bue o di porco, contengono in media 2,5 residui di solfato per unità disaccaridica. Le stime del peso molecolare hanno dato risultati variabili, a seconda dell'origine della sostanza e del metodo usato, da ca. 6000 a ca. 15.000.

L'eparinato di sodio, che è il sale più impiegato nelle preparazioni farmaceutiche, si presenta come una polvere bianca, amorfa, molto solubile in acqua — nella quale dà luogo a soluzioni incolore — e insolubile in solventi organici.

Esistono vari metodi per il riconoscimento e il dosaggio dell'e., basati su procedimenti di carattere chimico o biologico. Dal punto di vista chimico sono principalmente impiegate metodiche che utilizzano le reazioni dell'e. con i coloranti o con le proteine; mentre dal punto di vista biologico s'impiegano metodi basati sulle proprietà anticoagulanti. Esiste una preparazione standard internazionale (1973) la cui attività è stata stabilita in ca. 170 U.I./mg. L'unità internazionale è quindi attualmente definita in termini ponderali. La Farmacopea italiana, VIII ed., prescrive che le preparazioni di e. debbano contenere non meno di 110 U.I./mg di sostanza secca.

La biosintesi dell'e. è attualmente attribuita al sistema microsomale. Si ammette che la formazione dello scheletro fondamentale della molecola avvenga mediante il trasferimento di unità alternate di N-acetil-glicosamina e di ac. glicuronico sulla catena del nascente polisaccaride, attraverso i corrispondenti derivati con l'uridin-nucleoside-difosfato (UDP). Il processo di solforazione avviene con la partecipazione del 3-fosfoadenosin-5-fosfosolfato quale donatore dei gruppi solforici ed è accompagnato dalla inversione del gruppo carbossilico dell'ac. glicuronico, che dà luogo alla formazione dell'epimero ac. iduronico, e alla deacetilazione del gruppo aminico della glicosamina. Ancora poco noti sono i processi di degradazione dell'e., specialmente nei mammiferi.

In condizioni naturali, l'e. si trova nei tessuti animali sotto forma di complessi macromolecolari, legati ad una matrice proteica. Fin dal 1937 è stata riconosciuta l'associazione dell'e. con le granulazioni dei mastociti, in quanto tali granulazioni presentano il fenomeno della metacromasia caratteristico della sostanza. L'associazione con i mastociti è un dato ben acquisito in base a una solida evidenza sperimentale e permette d'identificare in modo soddisfacente l'origine — la localizzazione di gran parte dell'e. nel corpo animale. Tuttavia le correlazioni tra numero di mastociti e contenuto di e. dei vari tessuti sono tutt'altro che definite, così come il ruolo di tali cellule nella produzione e nella liberazione della sostanza. Rimane, ad es., da spiegare come tessuti quasi del tutto privi di mastociti, come l'intestino tenue di ratto, siano invece molto ricchi di e.

Di norma il sangue circolante nei mammiferi e nell'uomo contiene quantità trascurabili di e. Nel cane se ne ritrovano quantità notevoli nello shock anafilattico o in quello da peptone. In tal caso l'e. liberata in circolo è quasi totalmente di origine epatica, come se esistesse un qualche ostacolo alla liberazione di e. dagli altri tessuti.

Il significato fisiologico dell'e. è anch'esso tuttora da definire per molti aspetti. Le indicazioni cliniche relative ad affezioni dovute a turbe della coagulazione del sangue conseguenti ad aumento o a difetto di e. sono estremamente scarse e tutt'altro che univoche. Secondo Jaques le azioni dell'e. nell'economia dell'organismo animale possono essere così riassunte: partecipazione al controllo della crescita e della riparazione del tessuto connettivo; mantenimento del flusso sanguigno per azione sulla coagulazione del sangue e sulla carica elettrica dell'endotelio vasale; regolazione del metabolismo lipidico attraverso il controllo

sulla liberazione della lipasi lipoproteica; partecipazione ai meccanismi naturali di difesa attraverso un'azione di-sintossicante e antistress.

Dal punto di vista biochimico, la proprietà più significativa dell'e., conseguenza della sua natura di polielettrolita, e quindi comune anche agli eparinoidi e ai mucopolisaccaridi in genere, è quella di formare in soluzione complessi con molte altre sostanze: in primo luogo con le proteine; quindi con basi organiche, quali benzidina, brucina, poliamine alifatiche a lunga catena, colina e istamina; infine con tutti i coloranti contenenti gruppi amminici liberi. Alcuni coloranti in seguito alla formazione del complesso cambiano colore: fenomeno comunemente indicato col nome di metacromasia.

Tra i coloranti che presentano il fenomeno della metacromasia vanno annoverati, tra gli altri: l'azzurro A, il blu di toluidina, il blu brillante di cresile, il rosso neutro, la fucsina basica. La combinazione più nota è quella con il blu di toluidina, che cambia colore dal blu al rosso. La reazione metacromatica è caratteristica, anche se non esclusiva, dell'e. e degli eparinoidi — che producono la variazione del colore anche in soluzione molto diluita — e può avvenire in soluzione acquosa, su cromatogrammi o elettroferogrammi su vari supporti, e nelle sezioni istologiche. La metacromasia nei tessuti indica in genere la presenza di mucopolisaccaridi solforati, anche se non può essere considerata come del tutto specifica per queste sostanze.

La capacità dell'e. e degli eparinoidi di formare complessi con proteine e con basi organiche è all'origine di varie e importanti attività biologiche.

La più nota è l'attività anticoagulante. L'e. possiede attività anticoagulante tanto *in vitro* che *in vivo* ed è attiva già alla concentrazione di 1 µg/ml di sangue. Essa non inibisce da sola il processo di coagulazione, ma richiede la presenza di un cofattore plasmatico, di natura proteica, in combinazione con il quale forma il prodotto anticoagulante. Questa combinazione appare oggi come la reazione chiave nel meccanismo dell'azione anticoagulante dell'e. Il cofattore eparinico, che è una α_2 -globulina, è da identificare con l'antitrombina, cioè con una proteina plasmatica capace di antagonizzare l'azione proteolitica della trombina che trasforma il fibrinogeno in fibrina. In un sistema costituito da fattori purificati, l'inibizione della trombina da parte dell'antitrombina si manifesta lentamente mentre diviene istantanea in presenza di e. L'e. funziona pertanto da attivatore allosterico dell'antitrombina. È dimostrato inoltre che l'antitrombina inibisce anche tutti quei fattori della coagulazione che, come la trombina, funzionano come enzimi proteolitici caratterizzati dalla presenza di serina nel sito attivo (quali i fattori IXa, Xa, XIa e XIIa) e che l'e. accelera notevolmente la velocità di tutte queste interazioni. Con meccanismo analogo si ammette che l'e. accelera la neutralizzazione della plasmina inibendone così l'attività fibrinolitica.

L'e. interferisce anche con la funzione delle piastrine inibendo la loro aggregazione e la liberazione dei fattori piastrinici. Quest'azione eparinica presenta tuttavia ancora molti aspetti che necessitano di ulteriori chiarimenti.

Un'altra importante attività biologica dell'e. — delle sostanze eparinoidi — è l'attività antilipemica. Tale attività si manifesta *in vivo* e consiste nell'accelerata rimozione dei chilomicroni dal plasma circolante. Il processo di chiarificazione è accompagnato da un aumento degli acidi grassi liberi, mentre diminuisce il contenuto totale dei lipidi plasmatici. Con tecniche elettroforetiche si può dimostrare che quanto sopra è concomitante a una riduzione del picco delle β -lipoproteine e a un aumento di quello delle α -lipoproteine. L'effetto è dovuto alla com-

parsa nel plasma di una lipasi lipoproteica che idrolizza la frazione lipidica delle lipoproteine. L'enzima proviene dai tessuti perivascolari dai quali viene rilasciato per azione dell'e.

Tra le varie altre attività biologiche dell'e. sono da segnalare l'azione protettiva contro vari tipi di trauma e di sostanze tossiche, nonché l'azione antianafilattica e antinfiammatoria in genere.

È ancora degno di nota il fatto che le caratteristiche chimicofisiche dell'e. e degli eparinoidi offrono anche la possibilità di neutralizzarne l'azione *in vivo* ove questo si renda necessario. A questo scopo, si potrà ricorrere, ad es., alla somministrazione endovenosa di solfato di protamina.

L'e. è stata introdotta nell'uso clinico come farmaco nel trattamento delle affezioni trombotiche, ed è tuttora largamente usata a tale scopo nonostante la concorrenza di ritrovati più recenti. È da notare che l'e. è un anticoagulante diretto, nel senso che inibisce la coagulazione del sangue se presente in esso, a differenza degli anticoagulanti indiretti che agiscono invece stimolando processi che liberano sostanze anticoagulanti o inibendo la produzione dei fattori della coagulazione: ad es., le cumarine che agiscono a livello del fegato e diminuiscono la produzione della proteina protrombinica. Spesso quindi l'e. viene usata come farmaco anticoagulante di attacco, in attesa che si manifesti l'effetto delle cumarine.

L'e. e gli eparinoidi sono assorbiti solo in tracce per via orale anche se somministrati a dosi elevate. Il trattamento per via sottocutanea o intramuscolare è stato per molto tempo sconsigliato a causa della difficoltà di prevedere i livelli ematici conseguenti e, soprattutto, della possibile formazione di ematomi nel luogo d'iniezione. Negli anni più recenti, tuttavia, la somministrazione sottocutanea di piccole dosi di e. è stata largamente sperimentata allo scopo di prevenire le trombosi venose profonde e l'embolia polmonare nei pazienti chirurgici. I risultati di tale trattamento sembrano indicare una sicura efficacia di esso, tanto da indurre vari AA. a raccomandarne l'adozione per tutti i pazienti di età superiore ai 40 anni.

Per quanto riguarda la vera e propria terapia anticoagulante, la via di scelta è quella endovenosa, tanto in infusione continua che a dosi intermittenti. Quest'ultimo sembra essere il metodo da preferire, anche per evitare la somministrazione di notevoli volumi di liquido che può essere controindicata dallo stato clinico del paziente. A tale inconveniente si può tuttavia ovviare con l'impiego di una siringa meccanica capace di iniettare continuamente piccolissimi volumi di soluzione in tempi piuttosto lunghi. Nella somministrazione continua è consigliabile iniziare con una dose unica di 5000 U. e mantenere poi lo stato di ipocoagulabilità con un dosaggio continuo di ca. 1500 U./h. Nella terapia intermittente potranno essere usate dosi da 5000 a 10.000 U. con un intervallo da 4 a 6 h. L'e. iniettata in circolo viene eliminata infatti piuttosto rapidamente. Nell'uomo il periodo di dimezzamento dell'attività dell'e. inoculata intravena varia da 1 h a 1 h e 1/2, e, in media, a 6 h dalla somministrazione il tempo di coagulazione del sangue è tornato ai valori precedenti la somministrazione.

Naturalmente la terapia eparinica a scopo anticoagulante richiede che il paziente sia continuamente controllato dal punto di vista clinico e di laboratorio. Il tempo di coagulazione dovrebbe essere mantenuto a valori corrispondenti a 2-3 volte il valore di controllo. Ove si manifesti la necessità di neutralizzare con urgenza l'attività dell'e. si potrà somministrare per via endovenosa una

dose di solfato di protamina nel rapporto di 1-1,5 mg/100 U. di e.

L'e. è anche usata come anticoagulante nella exanguino-trasfusione, nella emodialisi, e per impedire la coagulazione di campioni di sangue destinati a indagini di laboratorio.

L'e. è impiegata inoltre come agente antilipemico nella prevenzione e nella cura dell'arteriosclerosi. A questo scopo gli eparinoidi risultano spesso più convenienti dell'e. stessa, in quanto sono disponibili prodotti semi-sintetici con scarsa o nulla attività anticoagulante e provvisti, invece, di buona attività antilipemica.

Per applicazione locale l'e. e gli eparinoidi hanno trovato impiego, in oculistica e in dermatologia, soprattutto per le loro proprietà antinfiammatorie e cicatrizzanti.

Gli incidenti in corso di terapia con e. o con eparinoidi non sono molto frequenti, e in generale possono essere evitati con un'accurata tecnica di somministrazione. Nel trattamento di tali incidenti è da tenere presente che il procedere indiscriminatamente all'interruzione della terapia eparinica o all'istaurare la terapia antieparinica può avere conseguenze assai gravi, in quanto il rapido ritorno alla norma del tempo di coagulazione può accompagnarsi alla formazione di grossi emboli che partono presumibilmente dal coagulo che si forma dalle superfici endoteliali lese nella sede delle emorragie.

Le reazioni di ipersensibilità sono divenute sempre più rare con l'aumentare della purezza dei prodotti utilizzati. Le manifestazioni riportate vanno dallo shock letale ai fenomeni cutanei a tipo urticaria. È buona norma, pertanto, di saggiare la sensibilità dei pazienti prima di iniziare la terapia a dosaggio pieno.

Altre manifestazioni secondarie in casi di terapia prolungata, particolarmente a basso dosaggio e a scopo lipotropo, sono l'osteoporosi, l'ipoaldosteronismo e l'alopecia temporanea.

V. anche: ANTICOAGULANTI (II, 216).

Bibliografia

- Baugham D. R., Woodward P. M., *Bull. WHO*, 1970, 42, 129.
 Biggs R., McFarlane R. G., *Human Blood Coagulation*, 1962, David, Philadelphia.
 Bradshaw A., Wessler S. eds., *Heparin: Structure, Functions and Clinical Implications*, 1975, Plenum, New York, London.
 Bradshaw A., Wessler S. eds., *Structure Functions and Clinical Implications*, 1975, Plenum, New York, London.
 Engelberg H., *Heparin*, 1963, Thomas, Springfield.
 Estes J. W., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1971, 179, 187.
 Gottschalk A., *Glycoproteins*, 1972, Elsevier, Amsterdam, London, New York.
 Howell W. H., Holt E., *Amer. J. Physiol.*, 1918, 47, 328.
 Jaques L. B., Bell H. J., *Determination of Heparin*, in Glick G. ed., *Methods of Biochemical Analysis*, 1959, Interscience, New York.
 Jaques L. B., *Anticoagulant Therapy*, 1965, Thomas, Springfield.
 Jaques L. B., *Progr. Med. Chem.*, 1967, 5, 139.
 Jaques L. B., Debnath A. R., *Amer. J. Physiol.*, 1970, 219, 1155.
 Jorpes J. E., *Heparin in the Treatment of Thrombosis*, 1946, 2 ed., Oxford Univ. Press, London.
 Koller T., Merz W. R. eds., *Proc. 1st Int. Conference on Thrombosis and Embolism*, Basel, 1954, 1955, Schwabe, Basel.
 Piro C., *Recenti Progr. Med.*, 1972, 52, 386.
 Poller L. ed., *Recent Advances in Blood Coagulation*, 1969, Churchill, London.
 Selye H., *The Mast Cells*, 1965, Butterworths, Washington.
 Silverglade A. ed., *Curr. Ther. Res.*, 1975, 18, 1.
 Stoolmiller A. C., Dorfman A., *The Metabolism of Glycosaminoglycans*, in Florkin M., Stoltz E. H. eds., *Comprehensive Biochemistry*, XVII, 1969, Elsevier, Amsterdam, p. 241.
 Symposium on Heparin, *Thromb. Diath. Haemorr.*, 1974, 33, 17.

MARCELLO QUINTILIANI

EPARINOIDI: V. EPARINA; ANTICOAGULANTI (II, 216).

EPATICO CONDOTTO: V. FEGATO E VIE BILIARI.

EPATITE CRONICA EVOLUTIVA

SOMMARIO

Generalità (col. 2293). - Epatite cronica persistente (col. 2294). - Epatite cronica aggressiva o attiva (col. 2296).

Generalità

Il termine *epatite cronica* [e. c.] è stato usato in letteratura fino ad alcuni anni or sono in senso molto generico, se non addirittura equivoco, in genere come sinonimo di cirrosi. Dopo l'introduzione nella pratica clinica della biopsia epatica e gli studi di vari ricercatori, in particolare De Groote e coll. (1968), dal contesto di numerose affezioni epatiche caratterizzate da segni clinici e anatomicopatologici di danno « flogosi epatocellulare diffusa e cronica », è stata isolata una condizione caratterizzata da flogosi persistente degli spazi portali e danno epatico, associata a turbe immunologiche, capace di automantenimento e spesso di evoluzione in senso cirrogeno.

Le e. c. vengono così a delinearsi in due grandi gruppi: *e. c. reattive* sia interstiziali che granulomatose, espressione in sede epatica di un processo flogistico a partenza da altre sedi (tbc, brucellosi, etc.) e la cui evoluzione è legata al processo flogistico di base (v. EPATITI ED EPATOSI); *e. c. evolutive*, in cui spesso è possibile scoprire dei legami con una pregressa epatite virale acuta sia itterica che anitterica, « capaci di automantenimento probabilmente sulla base di un'alterazione dei meccanismi immunitari ».

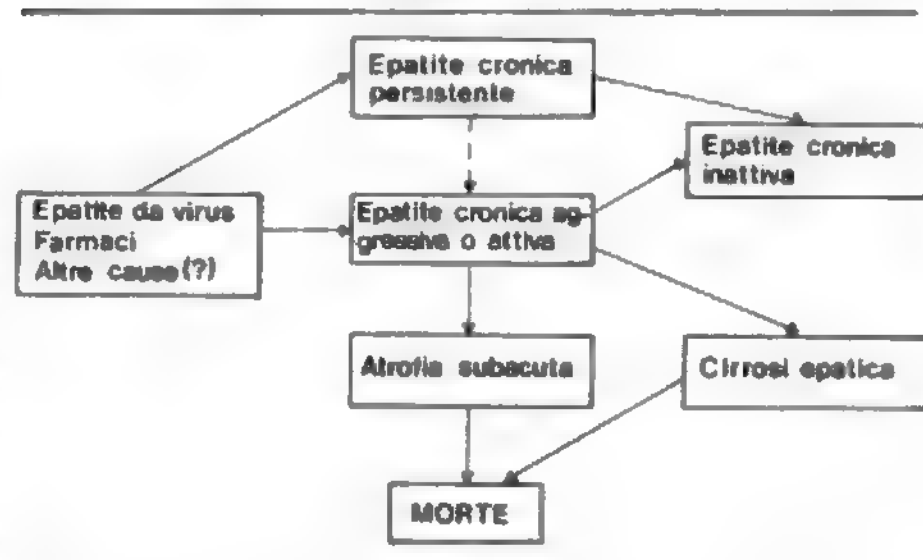
Accanto a queste due forme risiede poi la cosiddetta *e. c. alcolica*, la cui appartenenza al gruppo delle epatiti sarebbe giustificata dalla presenza durante le fasi di riaccutizzazione di un quadro istologico sovrapponibile a quello delle e. c. evolutive, ma che è in ogni caso condizionata nella sua evoluzione dall'uso continuato di bevande alcoliche (v. EPATITI ED EPATOSI).

Per *e. c. evolutiva* (dizione proposta da Gentilini per comprendere oltre l'e. c. attiva anche l'e. c. persistente [v. sotto], condizione questa dotata sia pure raramente di proprietà evolutive ma di scarsa attività) intendiamo quindi un'epatopatia cronica di durata superiore a 6 mesi, caratterizzata da danno e necrosi epatocellulare, infiltrazione flogistica, attivazione mesenchimale e tendenza evolutiva più o meno spiccata in senso fibrotico e/o cirrotico, capace di automantenersi verosimilmente per alterazione dei meccanismi immunitari, attivati almeno in un certo numero di casi da una pregressa epatite da virus.

Si tratta quindi di un'entità anatomoclinica eterogenea i cui estremi sfumano da un lato nella cirrosi epatica (onde il termine usato per un certo tempo dalla Sherlock di « cirrosi attiva ») e dall'altro nell'epatite acuta virale nei cui confronti può osservarsi una notevole somiglianza dal punto di vista istopatologico e clinico durante le fasi di riaccutizzazione. La condizione va in ogni caso tenuta ben distinta dalla cirrosi epatica, che trova nell'alterato rapporto anatomico epatocita-trama vasculoconnettivale e nella neolobulazione la sua definizione e la sua capacità evolutiva, indipendentemente dalla coesistenza di fenomeni infiammatori cronici che possono ovviamente esser sovrapposti o responsabili dell'iniziale sovvertimento strutturale (v. CIRROSI EPATICA, *istogenesi*). Altrettanto complessa è la sua distinzione nei confronti dell'epatite da virus (v.) specie nella sua forma protratta o recidivante, distinzione spesso difficile, e realizzabile solo dopo prolungata osservazione (persistenza oltre i 6 mesi, alteranza della sintomatologia, etc.; v. sotto).

Nella tab. I sono schematizzate le possibilità di evoluzione dell'e. c. persistente e dell'e. c. aggressiva.

TAB. I. POSSIBILITÀ DI EVOLUZIONE DELL'EPATITE CRONICA PERSISTENTE E DELL'EPATITE CRONICA AGGRESSIVA



L'inquadramento di questa forma morbosa è ancora *sub iudice* e destinato a ulteriore perfezionamento. De Groote e coll. (1968) hanno distinto le e. c. evolutive su una base istomorfologica e clinica come segue:

- 1) e. c. persistente;
- 2) e. c. aggressiva a moderata attività (tipo A);
- 3) e. c. aggressiva ad intensa attività (tipo B).

L'e. c. aggressiva tipo B è comprensiva dell'*epatite lupoide* o plasmacellulare o cirrosi delle giovanette della vecchia letteratura.

Questa classificazione ha rappresentato l'intelaiatura di molte altre, tra cui ricordiamo quella di Popper e Schaffner (1970), che distinguono un'*epatite parenchimale* corrispondente in pratica alla forma aggressiva in fase di riaccutizzazione, un'*epatite portale* pressoché identica alla forma persistente e un'*epatite periportale* sovrapponibile alla epatite aggressiva tipo A.

La Sherlock, invece, basandosi sull'osservazione che i pazienti con e. c. associata a positività del test per l'HBsAg (*hepatitis B Antigen*) non presentano nel siero il fattore LE ed altri autoanticorpi (v. sotto), distingue oltre all'e. c. persistente, una *e. c. attiva associata all'HBsAg*, a progressione lenta in genere ed insidiosa, e una *e. c. attiva lupoide HBsAg-negativa* dotata di maggiore aggressività e più rapida evoluzione.

Nella trattazione che segue discuteremo della e. c. persistente e globalmente della e. c. aggressiva. Va rilevato a quest'ultimo proposito che nella letteratura anglosassone si preferisce usare la dizione di *e. c. attiva* rispetto a quella di aggressiva allo scopo di evitare un eccessivo allarmismo nei malati.

Epatite cronica persistente

L'e. c. *persistente* è una condizione a decorso sostanzialmente benigno, caratterizzata da una sintomatologia clinica sfumata, spesso assente, da epatomegalia, lieve positività delle prove di labilità colloidale e da un reperto istologico di flogosi, praticamente localizzata agli spazi portali con scarsa sofferenza parenchimale.

Questa forma è il più delle volte conseguenza di un'epatite virale acuta di tipo A o B che in soggetti probabilmente predisposti, con meccanismo ancora in gran parte sconosciuto, sembra persistere attenuata per più di 6 mesi o anche per qualche anno. Le cause di questo comportamento sono di difficile definizione; la tendenza alla cronicizzazione sembra risiedere in una diversa risposta immunologica all'abnorme persistenza del virus in presenza di fattori favorevoli quali alcolismo, malnutrizione,

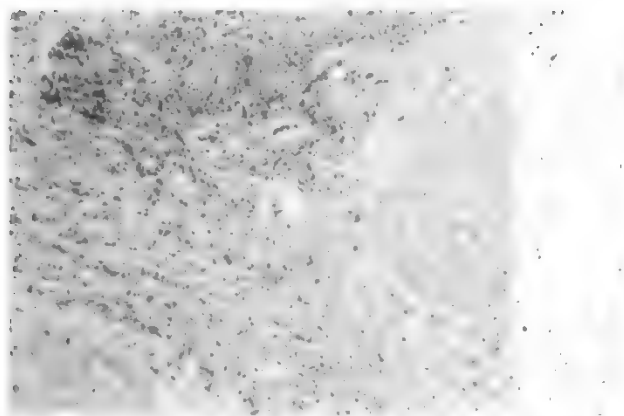


Fig. 1. Epatite cronica persistente. In questo preparato istologico è ben evidente l'infiltrato limitato esclusivamente agli spazi portali. (Reparto Anat. Patol. Ospedale S. Spirito in Salsia, Roma).

processi infettivi cronici, etc. Va rilevato che è proprio nella forma persistente che è più frequente il rilievo di positività dell'HBAG.

Una e. c. persistente è stata inoltre riscontrata in associazione ad una colite ulcerosa cronica o ad altre affezioni intestinali di lunga durata.

Talvolta, sebbene molto raramente, il quadro può subire riacutizzazioni e la forma assume aspetti anche sul piano istologico indistinguibili da quelli dell'e. c. aggressiva.

Clinicamente il paziente, che spesso riferisce un precedente episodio acuto di epatite da virus, lamenta astenia, intolleranza ai grassi ed all'alcol, inappetenza, malessere, stato ansioso e turbe dispeptiche vaghe. Frequentemente la malattia viene scoperta in modo del tutto casuale in occasione di un controllo sanitario per altri motivi. Obiettivamente si può rilevare modesto ingrossamento del fegato (1-2 dita dall'arco) che risulta non dolente, raramente subittero; la milza è in genere nei limiti.

All'aspecificità del quadro clinico fa contrasto quello umorale e istologico.

Le transaminasi sono elevate, talora in modo fluttuante, con valori 2 o 3 volte la norma, e prevalenza della glutammicossalacetica; le prove di eucoloidità sono modestamente alterate, la bilirubinemia appena mossa, le γ -globuline praticamente normali o lievemente aumentate; quest'ultimo dato rappresenta un importante criterio differenziale nei confronti delle forme aggressive.

Istologicamente l'elemento caratteristico è l'evidente infiammazione ed allargamento degli spazi portali con infiltrazione di elementi linfocitari e istiocitari e rare plasmacellule e con modestissima reazione fibrotica.

Elemento istologico caratteristico e differenziale nei confronti delle forme di epatite aggressiva è la scarsità delle alterazioni parenchimali, specie di quella filiera epatocitaria che delimita i bordi dello spazio portale stesso e che va sotto il nome di *lamina limitante*. Si tratta per lo più di rari piccoli focolai di necrosi o necrobiosi con modesta reazione circostante (fig. 1).

Va ricordato a questo proposito che il reperto biotipico epatico talora è di difficile interpretazione potendosi osservare aspetti di modesta aggressività in uno spazio portale ed un quadro di e. c. persistente in un altro, per cui si rende necessario ripetere la biopsia a distanza di tempo e prolungare l'osservazione clinica.

L'e. c. persistente si differenzia dall'epatite acuta da

virus, specie nella sua forma protratta, per la maggiore lunghezza del decorso (sempre oltre i 6 mesi dall'episodio acuto) e per la scarsità dei disturbi subiettivi e obiettivi, e dalla sindrome postepatitica per la presenza di segni di malattia organica.

L'epatopatia alcolica si distingue per il dato anamnestico dell'abuso di alcol e per le caratteristiche epatobiottiche e obiettive del fegato, aumentato di volume e molle. Se però il malato si è astenuto per un certo tempo dalle bevande alcoliche l'aspetto istologico può non risultare distinguibile. Il decorso nel tempo è in genere discriminatorio.

La differenziazione con la sindrome di Gilbert (v. ITERI FAMILIARI CRONICI ANEMOLITICI) si fonda sul rilievo in quest'ultima condizione morbosa di una iperbilirubinemia non coniugata, della normalità delle varie prove di funzionalità e del quadro istologico epatico.

La prognosi è in genere eccellente, eccezionale è la evoluzione verso la forma aggressiva e quindi verso la cirrosi.

Alcuni AA. negano addirittura questa eventualità attribuendola ad un errore di interpretazione del primo reperto biotipico fino ad escludere l'e. c. persistente dal capitolo della e. c. evolutiva e considerandola solo una sequela organica prolungata di una epatite da virus o una reazione aspecifica in corso della colangite e della pericolangite che si può instaurare durante malattie infiammatorie intestinali prolungate.

Non è necessaria terapia né limitazione dietetica, l'alcol può essere concesso con moderazione.

Epatite cronica aggressiva o attiva

Questa forma è stata descritta in passato sotto varie denominazioni: epatite lupoide, epatopatia cronica in giovani donne, cirrosi giovanile, cirrosi attiva, tutte dizioni insoddisfacenti che sottolineavano aspetti parziali e niente affatto peculiari.

Si tratta di un processo infiammatorio cronico caratterizzato istologicamente da intensa infiltrazione flogistica degli spazi portali, necrosi epatocellulare specie a carico della lamina limitante e dalla formazione di setti di tessuto connettivo che dagli spazi portali invadono il lobulo; clinicamente da subittero, astenia ed epatosplenomegalia. Il decorso è a *poussées* evolutive, con esito in fibrosi e guarigione clinica nel 30% dei casi (la cosiddetta e. c. *inattiva*), in cirrosi (30%), oppure in una fase di stabilizzazione clinica di lunga durata (30-40%) in cui è però ancora possibile una evoluzione in qualsiasi senso, più raramente in atrofia subacuta (tab. I).

Il sovvertimento dell'architettura lobulare responsabile della ipertensione portale, la proliferazione epatocitaria (neolobulazione) che caratterizzano la cirrosi epatica (v.) non fanno parte del quadro istologico tipico della malattia ma ne possono costituire l'esito. È probabile che alcuni casi di cirrosi epatica criptogenetica rappresentino l'evoluzione finale di una e. c. aggressiva passata inosservata.

Clinicamente la malattia esordisce insidiosamente, meno spesso in modo acuto con un quadro similepatitico, ed è caratterizzata da una triade sintomatologica composta da *astenia*, *dimagrimento* e *subittero*, che subisce riacutizzazioni cicliche. Le condizioni generali non appaiono all'inizio notevolmente compromesse, è presente epatosplenomegalia con fegato che deborda 3-4 dita dall'arcata, di consistenza aumentata, non dolente.

L'e. c. aggressiva con positività per l'HBAG ha un quadro clinico più sfumato, talora del tutto silente e colpisce di preferenza maschi tra i 40 e i 50 anni di età.

La forma che va sotto il nome di epatite lupoide HBAG-negativa interessa invece di preferenza soggetti più giovani, di sesso femminile, apparentemente in discrete condizioni di trofismo. Di solito sono presenti angiomi stellari e amenorrea: il ritorno del ciclo mestruale viene considerato un segno prognostico favorevole. È comune il rilievo di un interessamento di qualche altro sistema oltre il fegato: è stata osservata una poliartrite acuta ricorrente, non deformante, delle grandi articolazioni o delle mani, manifestazioni cutanee di vario genere quali acne, strie purpuriche, eruzioni maculopapulose transitorie, etc., impegno renale ivi compresa una nefrite lupoide, pleuriti, etc.

Frequente è inoltre l'associazione con vari quadri patologici a patogenesi verosimilmente immunitaria, quali sindrome di Sjögren, colite ulcerosa criptogenetica, tiroidite di Hashimoto, etc. Va sottolineato che l'e. c. lupoide non è assimilabile al lupus eritematoso sistemico classico in cui mancano in genere lesioni epatiche come pure gli anticorpi antimitocondriali ed antimuscolatura liscia (v. sotto).

Dal punto di vista laboratoristico si rileva un netto aumento delle transaminasi, specie della glutammico-ossalacetica (a differenza dall'epatite da virus), della bilirubinemia totale (fino a 10 mg% ed oltre) spesso con un'importante quota diretta.

Il quadro elettroforetico è caratterizzato da un aumento della frazione γ -globulinica di tipo policlonale dissociata da una riduzione delle albumine; le prove di eucolloidità sono in genere francamente positive.

Nella forma cosiddetta lupoide frequente è il riscontro di positività del fenomeno LE, del fattore reumatoide e di anticorpi antimitocondriali, antimuscolatura liscia ed antinucleo.

Va segnalato a questo proposito che il rilievo di un elevato titolo di questi anticorpi è praticamente circoscritto a tre malattie epatiche, l'e. c. aggressiva, la cirrosi biliare primitiva e la cirrosi criptogenetica, mentre gli stessi anticorpi sono assenti in altre malattie del fegato associate a necrosi cellulare quali l'epatopatia alcolica, il morbo di Wilson, e nei pazienti con e. c. aggressiva HBAG-positiva. Ciò fa ritenere che gli anticorpi suindicati non rappresentino soltanto la conseguenza del danno a carico degli epatociti o dei dotti biliari, ma che svolgano un qualche ruolo attivo anche se ancora sconosciuto. Può osservarsi inoltre una notevole sovrapposizione tra quadro istologico e biochimico della cirrosi biliare primitiva e della e. c. aggressiva lupoide, che ne fanno prospettare una interpretazione patogenetica simile o comune.

La VES è elevata e rappresenta insieme alla transaminasemia un ottimo indice di malattia. La prova da carico con BSF risulta costantemente alterata sia come ritenzione dopo 45 min che come clearance funzionale. Scarsamente significativa è invece la scintigrafia epatica, che dimostra inizialmente una captazione normale, disomogenea in seguito. Col progredire del processo morboso si rende più evidente la captazione splenica.

La sindrome talora si complica con una splenomegalia notevole in grado di condizionare fenomeni di ipersplenismo inibitorio con anemia, leucopenia e trombocitopenia.

a) *Anatomia patologica.* - Nell'e. c. aggressiva macroscopicamente il fegato è ingrandito, a superficie opaca, bianco grigiastro per ispessimento della glissoniana se il processo dura da molti mesi.

Istologicamente si osserva un infiltrato flogistico localizzato negli spazi portali che aggredisce dalla periferia il lobulo epatico (fig. 2) provocando dapprima necrosi della lamina limitante (la cosiddetta *peripheral piecemeal necrosis* degli AA. anglosassoni) poi a carico degli epatociti intralobulari. L'infiltrato degli spazi portali è costituito da linfomonociti, plasmacellule e istiociti e risulta particolarmente cospicuo nella forma lupoide ove tende a raccogliersi in nidi. Dagli spazi portali si dipartono infine delle bande di tessuto connettivo (i cosiddetti *setti attivi*) che si estendono nel lobulo isolando e circondando gruppi di cellule parenchimali in via di regressione dando origine al fenomeno delle «rosette».

Questo processo, che non è uniformemente diffuso a tutto l'organo per cui i singoli lobuli possono rimanere indenni, può condurre ad uno scompaginamento dell'architettura lobulare (cirrosi) (fig. 3) o ad una fibrosi cicatriziale. Nel 30-50% dei pazienti, specie nella forma lupoide già in fase molto precoce, è possibile rilevare un quadro francamente cirrotico.

b) *Etiopatogenesi.* - L'etiopatogenesi della e. c. aggressiva è al momento attuale ancora molto discussa e certamente multipla. A seguito del rilievo della presenza dell'HBAG in molti di questi pazienti è stato sostenuto che un processo epatitico acuto sia itterico che anitterico possa cronicizzarsi sulla base di alcuni fattori favorenti.

È possibile che questa cronicizzazione sia legata ad alterazioni della immunità umorale, o più verosimilmente tessutale, dell'ospite nei confronti di antigeni virali o epatici modificati dal virus. A seconda dello stato immunitario dell'organismo sarebbe possibile la persistenza dell'HBAG senza malattia (portatore sano), la comparsa di epatite cronica persistente o di epatite cronica aggressiva.

Nella genesi della malattia possono intervenire poi anche alcuni farmaci. Sono stati incriminati l' α -metildopa,

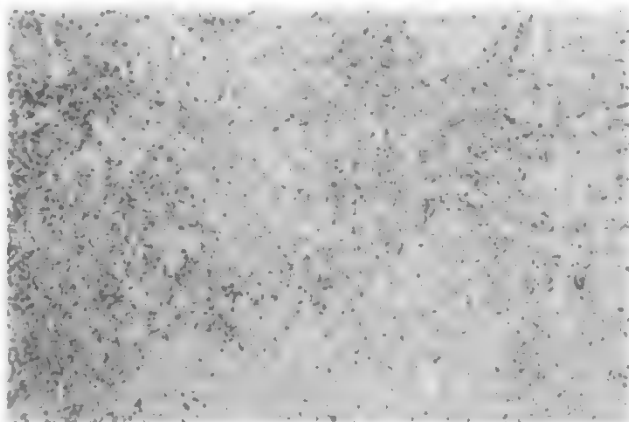
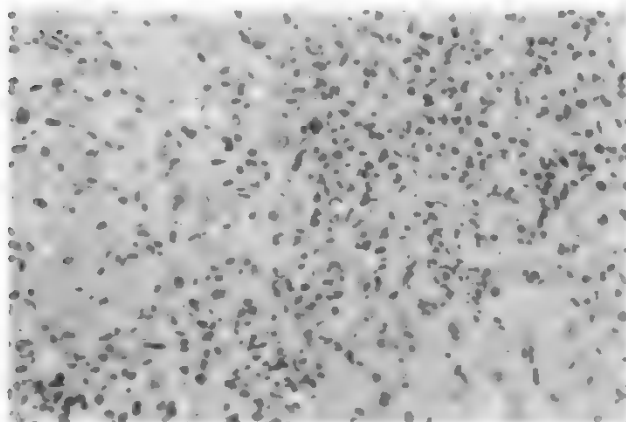


Fig. 2. Epatite cronica aggressiva. Sono visibili un infiltrato a piccole cellule nello spazio portale che penetra nel lobulo, la degenerazione idropica degli epatociti e la necrosi zonale. (Reparto Anat. Patol. Ospedale S. Spirito in Sassia, Roma).

EPATITE CRONICA EVOLUTIVA

TAB. II. CRITERI DIFFERENZIALI TRA L'EPATITE CRONICA AGGRESSIVA E L'EPATITE CRONICA PERSISTENTE
(Da Koff e Isselbacher, modificata)

	Epatite cronica aggressiva	Epatite cronica persistente
<i>Aspetti clinici</i>		
esordio similepatitico	30%	70%
evoluzione a poussées acute	comune	rara
impegno extraepatico	comune	pressoché assente
prognosi	riservata	buona
<i>Aspetti istologici</i>		
piecemeal necrosis	tipica	pressoché assente
sede della flogosi	spazi portali → lobuli	solo spazi portali
fibrosi	comune (setti attivi)	modesta
evoluzione cirrogena	comune	eccezionale

l'isoniazide ed in particolare un lassativo, l'ossifenisatina. Sebbene la ricerca dell' HBAG sia sostanzialmente negativa in questi pazienti è frequente il rilievo di anticorpi anti-nucleo e antimuscolatura liscia e del fenomeno LE. Questa evenienza, in aggiunta all'osservazione che non tutti i pazienti che assumono questi farmaci ammalano della malattia, fa ritenere estremamente probabile che anche in questo caso concorrano fenomeni di tipo immunologico.

Il ruolo e l'importanza dell'alterazione dei meccanismi immunitari, o dell'autoimmunità, risulta più evidente per le forme di e. c. cosiddetta lupoide HBAG-negativa. La presenza di numerose spie immunologiche (positività del fenomeno LE, presenza di anticorpi antimuscolatura liscia, etc.) ha fatto avanzare l'ipotesi che in soggetti geneticamente predisposti si possa determinare per cause

ancora sconosciute una risposta autoanticorpale permanente diretta contro gli epatociti, anche quelli non colpiti dal processo attivatore. Questa ipotesi sembra confortata dalla presenza di ipergammaglobulinemia, dalla comparsa di poliartrite, etc. e dalla associazione con altre malattie di probabile origine autoimmune. Tuttavia va ricordato che tutti gli anticorpi riscontrati in questa forma di e. c. non sono né specie- né organospecifici e che la malattia può verificarsi in pazienti agammaglobulinemici. La similitudine del quadro istologico della e. c. aggressiva con quella della reazione di rigetto del trapianto di fegato ha fatto prospettare l'ipotesi che un'alterazione dell'immunità cellulare secondaria a virus, farmaci o altri agenti, o geneticamente determinata, possa svolgere un ruolo centrale nella patogenesi della forma morbosa. Il comportamento del test di blastizzazione *in vitro* dei linfociti e del test di inibizione della migrazione leucocitaria (TNL) in questa forma morbosa sembra avvalorare tale ipotesi (Schaffner).

c) *Diagnosi e prognosi.* - Se si tiene conto dei dati istologici (fondamentale è l'*agobiopsia*), clinici, biochimico-umorali e immunitari, la diagnosi di e. c. evolutiva può non presentare difficoltà specie se esiste il dato anamnestico di un pregresso episodio epatitico o dell'ingestione dei farmaci su menzionati. I criteri differenziali tra le diverse forme di e. c. evolutiva sono riassunti nella tab. II. Il diverso aspetto clinico ed il decorso fluttuante e prolungato oltre 6 mesi consentono in genere agevolmente la distinzione nei confronti della epatite acuta da virus.

La prognosi è in genere severa *quoad valetudinem*, riservata *quoad vitam*. Oggetto di discussione è la ineluttabilità della evoluzione cirrogena che rimane comunque una evenienza molto frequente. Significato prognostico sfavorevole hanno i segni istologici dell'epatite lupoide, la frequenza e la brevità degli intervalli tra gli episodi di acuzie, e in genere i valori elevati degli indici ematochimici specie se prolungati nel tempo.

d) *Terapia.* - La terapia si fonda principalmente sul riposo assoluto durante le fasi acute e sull'uso di cortisonici nel tentativo di frenare o arrestare l'alterata risposta immunitaria e di sfruttare il loro effetto aspecifico protettivo dell'integrità cellulare. Tra i vari farmaci sembra debba preferirsi il prednisolone alla dose di attacco di 20-30 mg al giorno per le prime settimane; la dose di mantenimento si aggira attorno a 10-15 mg *pro die*. Il trattamento va continuato a lungo, fino al raggiungimento di una remissione clinicoumorale. Dopo la sospensione

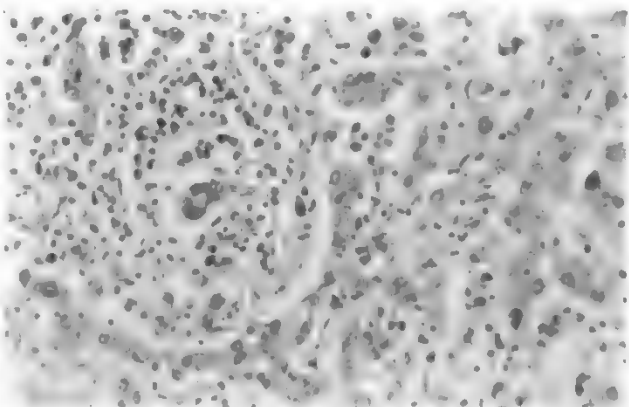
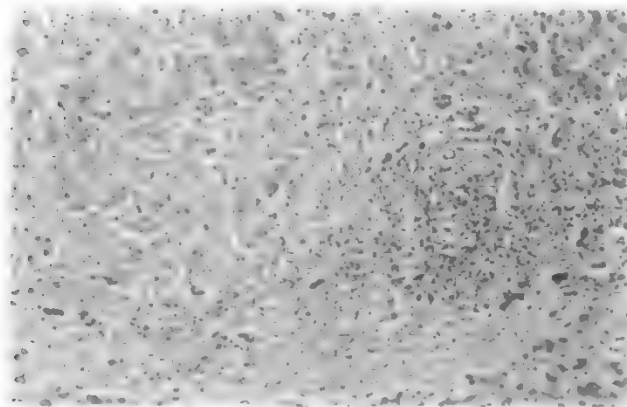


Fig. 3. Epatite cronica aggressiva (in trasformazione cirrotica). In questo preparato è visibile, oltre l'infiltrato flogistico dello spazio portale che aggredisce il lobulo, anche la proliferazione dei dotti biliari. (Reparto Anat. Patol. Ospedale S. Spirito in Sassia, Roma).

del farmaco sono però frequenti le recidive: il 20% dei soggetti non risponde affatto alla terapia. I farmaci corticosteroidi non sembrano in grado di arrestare l'evoluzione cirrogena mentre appaiono capaci di ridurre la mortalità nei primi anni di malattia, quando questa risulta particolarmente elevata.

In via alternativa ■ solamente per le forme resistenti alla terapia corticosteroidea o quando questa sia fondatamente controindicata, si può ricorrere ai farmaci immunosoppressori dando la preferenza all'azatioprina alla dose di 100 mg al giorno, per brevi periodi di tempo e in genere nelle fasi precoci di malattia, tenendo conto dei loro inconvenienti e di una loro possibile azione necrotizzante sul parenchima epatico (v. AZIATIOPRINA; IMMUNOSOPPRESSIVI AGENTI). Secondo alcuni AA. (Summerskill *et al.*) l'associazione tra azatioprina (50 mg) e prednisolone (10 mg) può dare buoni risultati, in alcuni casi addirittura superiori a quelli ottenuti con il prednisolone solo. Utile può essere una terapia collaterale con complessi polivitamici, fattori lipotropi e androgeni non 17-alchil-sostituiti anche per prevenire la osteoporosi da cortisonici.

Bibliografia

- Cook G. C., Mulligan R., Sherlock S., *Quart. J. Med.*, 1971, 40, 159.
 De Groote J. *et al.*, *Lancet*, 1968, II, 626.
 Emanuelli G., in Lenti G., *Patologia medica*, 1976, Minerva Medica, Torino.
 Gentilini P., *Il fegato. Fisiopatologia e clinica*, 1974, Universo, Roma.
 Gentilini P., *Pharmacol. Res. Com.*, 1971, 3, 287.
 Giustini V., Dudley F. J., Sherlock S., *Lymphocyte Stimulation in HAA Positive Chronic Liver Disease, Communication at the 7th Meeting of EASL, Arnheim 7-9/1972 Abstracts*, Karger, Basel, p. 249.
 Goldstein G. B. *et al.*, *Amer. J. Dig. Dis.*, 1973, 18, 177.
 Koff R. S., Isselbacher K. J., in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 1974, McGraw-Hill, New York.
 Popper H., Schaffner F., *Progress in Liver Diseases*, 1970, Grune & Stratton, New York, London.
 Redeker A. G., *Med. Clin. N. Amer.*, 1975, 4, 863.
 Sherlock S., *Diseases of Liver and Biliary System*, 1975, Blackwell, Edinburgh.
 Summerskill W. H. J. *et al.*, *Gastroenterology (Abstr.)*, 1974, 67, 830.
The Chronic Hepatitis, in *Proc. Int. Course in Hepatology*, 1970, Fondazione G. Lorenzini, Milano.
 Tobias H., Safran A. B., Schaffner F., *Lancet*, 1967, I, 193.

BRUNO BENETAZZO E ADRIANO ZAFFIRO

EPATITE DA VIRUS

F. *hépatite à virus*. - 1. *virus hepatitis*. - T. *Virushepatitis*. - S. *hepatitis viral*.

SOMMARIO

Definizione (col. 2301). - **Cenni storici** (col. 2302). - **Etiologia** (col. 2302): *Virus B*. - *Virus A*. - **Sintomatologia e forme cliniche** (col. 2308). - **Anatomia patologica** (col. 2312). - **Diagnosi** (col. 2315). - **Prognosi** (col. 2316). - **Terapia** (col. 2317). - **Epidemiologia** (col. 2318): *Epatite da virus B*. - *Epatite da virus A*. - **Profilassi** (col. 2319): *Epatite da virus B*. - *Epatite da virus A*.

Definizione

Si definisce *epatite da virus* una malattia infettiva sostenuta da agenti virali incompletamente noti nei loro attributi ma dotati di una particolare affinità per il parenchima epatico, in cui producono costantemente lesioni regressive diffuse degli epatociti e fenomeni di attivazione mesenchimale che si traducono clinicamente in una complessa sintomatologia nella quale domina spesso l'ittero. La costanza delle lesioni epatiche giustifica appunto la definizione di « e. da v. » per antonomasia, pur nella conoscenza di altre virosi nelle quali un impegno epatico può esistere,

ma in misura incostante e secondaria (ad es. poliomielite [v.]), o nelle quali accanto all'impegno del fegato esiste un impegno altrettanto importante di altri organi ■ sistemi (ad es. febbre gialla [v.]; v. anche: EPATITI ED EPATOSI).

Cenni storici

Sia il riconoscimento della natura « epatica » di itteri epidemici, sia l'attribuzione della loro etiologia ad agenti ultrafiltrabili rappresentano acquisizioni relativamente recenti, così come è recente la concezione unitaria che riunisce sotto questo nome il cosiddetto *ittero catarrale* di Virchow (corrispondente alla forma più frequente e benigna dell'epatite) insieme all'*atrofia giallo-acuta* (v.) o per lo meno alcuni casi di essa (corrispondenti alla forma epatitica fulminante), l'*ittero castrense* ■ l'*ittero da siringa o da trasfusione* di sangue omologo. Virchow attribuiva la causa degli itteri ad evoluzione favorevole ad un tappo di muco capace di ostruire temporaneamente il coledoco (dove il nome di ittero catarrale), e ciò aveva già contribuito a staccare tali forme benigne dal gruppo indeterminato degli itteri epidemici che da secoli hanno mietuto vittime specie tra i soldati (ittero castrense), nel quale verosimilmente era rappresentata anche la leptospirosi (v.) ittero-emorragica. Eppinger, nella II guerra mondiale, ebbe il merito di dimostrare come nei soldati affetti da ittero catarrale, e morti non per la malattia ma per cause belliche, vi erano lesioni epatiche che ricordavano, in tono minore, quelle dell'atrofia giallo-acuta; di modo che il fulcro patogenetico della malattia venne giustamente spostato dalle vie extraepatiche al fegato (ittero intraepatico e non metaepatico); ma Eppinger errò nella definizione di « epatite sierosa » da lui data alla malattia in base a reperti istologici autopsici di essudazione sierosa negli spazi di Disse, che oggi sappiamo essere postmortali (o eventualmente anche agonici), e solo conseguenti alle lesioni di « idropisia » cellulare rivelate soltanto dalla epatobiopsia. Findlay e MacCallum, Havens, Neefe, Stokes ebbero successivamente il merito di dimostrare, anche attraverso il coraggioso esperimento di trasmissione in soggetti umani volontari, l'etiologia virale della malattia spontanea e di quella che può seguire alla trasfusione di sangue o all'uso di siringhe o altri strumenti non completamente sterilizzati, e che potremo chiamare « iatrogenica ». Infine Krugman apportò, dal 1967 in poi, nuova luce sul problema etiologico delle due forme di epatite virale, e Blumberg nello stesso periodo dimostrò la « correlazione » all'epatite dell'antigene da lui stesso scoperto nel siero di un aborigeno australiano e poi di vari gruppi di malati, e inizialmente denominato antigene Australia (v. sotto).

Etiologia

Si conoscono, per quanto imperfettamente, due tipi di virus aventi attributi biologici distinti, entrambi capaci di determinare l'epatite nell'uomo, sia pure con caratteristiche incubatorie ■ di gravità differenti. Essi sono stati denominati convenzionalmente: *virus A*, oppure IH (*infectious hepatitis: virus dell'epatite contagiosa*) o MS-1 secondo la denominazione di Krugman, e *virus B*, oppure SH (*serum hepatitis: virus dell'epatite da siero o ematogena*) o MS-2. Recentemente (Zuckerman, 1976) è stata ipotizzata l'esistenza di un terzo virus, *virus C*, ma mancano ancora dati sufficienti a dare consistenza a tale ipotesi. Entrambi i virus A e B sono molto piccoli, filtrabili per filtro Seitz EK, resistenti al calore (30 min a 56 °C il virus A, 4 h a 60 °C il virus B), al freddo (alcuni anni a -10 °C), alla liofilizzazione, ai raggi U.V., ai disinfettanti chimici, alla clorazione dell'acqua (sino a un tasso residuo di cloro di 1:1.000.000 per 30 min), relativamente resistenti alla temperatura ambiente (il plasma conservato a temperatura ambiente perde il potere infettante dopo 6 mesi, mentre lo conserva se liofilizzato o conservato a 4 °C).

Virus B

Notevoli progressi sono stati fatti nelle conoscenze del virus dell'epatite ■ dopo che, nel 1963, Blumberg, nel

corso di uno studio sistematico sulla variabilità dei componenti del siero umano, trovò che nel siero di un paziente emofilico, che aveva ricevuto moltissime trasfusioni, vi era un anticorpo capace di reagire con il siero di un soggetto di origine australiana (dove il nome di antigene Australia, Au), ma non con il siero di soggetti sani. Successivamente lo stesso antisiero (del politransfuso) si dimostrò capace di reagire con sieri di soggetti affetti da varie malattie: mongolismo, leucemia, lebbra lepromatosa e infine e. da v. (v. sotto). La possibilità di un'associazione tra antigene Au ed e. da v. veniva rinforzata dalla scoperta successiva di un antigene, avente le stesse caratteristiche dell'antigene Au, nel siero di pazienti durante il periodo di incubazione e la fase acuta di un'epatite postrasfusionale; si poteva anche stabilire una correlazione tra la presenza di questo antigene nel sangue di alcuni donatori e la successiva insorgenza di epatite nei corrispondenti soggetti riceventi.

In effetti l'antigene Au si ritrova nel 60-70% dei soggetti con epatite postrasfusionale o che comunque hanno una storia di epatite ematogena, e nel 30% ca. dei soggetti con epatite senza tale storia (ma sappiamo oggi — v. sotto: *epidemiologia* — che anche l'epatite B può trasmettersi per via orale).

L'antigene Australia è una proteina, con associata una quota variabile di lipidi (Zuckerman, 1972); è immunologicamente distinta dalle normali lipoproteine di bassa densità ritrovabili nel siero; il suo coefficiente di sedimentazione varia a seconda degli AA. e delle tecniche impiegate, ma sembra essere vicino a 34 S. Che esso fosse solo un antigene associato al virus e non «il virus» era stato provato dalla mancata dimostrazione di acidi nucleici: solo Jozwiak e coll. (1971) avevano trovato il 5% di RNA in preparazioni purificate dell'antigene, e Hirschman e coll. (1971) avevano dimostrato la presenza di una DNA-polimerasi (v. sotto).

La centrifugazione di siero contenente antigene Au ha permesso di determinare gli aspetti ultrastrutturali dell'antigene; si possono così osservare: a) particelle sferiche del diametro di ca. 20 nm; b) altre particelle tubulari dello stesso diametro, ma lunghe sino a 50-230 nm, e finalmente c) particelle sferiche del diametro di 42 nm, contenenti un corpo interno di 27 nm di diametro con un guscio di 2 nm ed un rivestimento esterno di 7 nm (fig. 1). Tutte le particelle (sferiche e tubulari) vengono «agglutinate» formando degli aggregati se si aggiunge dell'antisiero, indicando con ciò che tutte possiedono un comune antigene di superficie.

Riportiamo a questo punto quelli che, secondo l'ultima

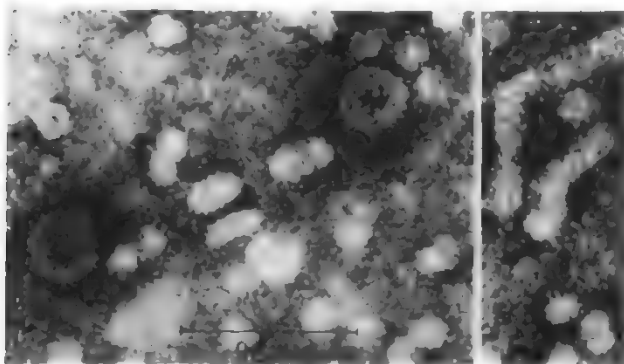


Fig. 1. Virus dell'epatite B. Particelle sferiche di ca. 20 e 40 nm e particelle tubulari; sono riconoscibili forme «piene» e forme «vuote». Ca. 160.000 \times .

raccomanda dell'OMS sull'argomento (1975), dovrebbero essere i rapporti tra antigene Au e virus dell'epatite B (HBV), e le relative denominazioni, entrate ormai nell'uso corrente: la su descritta particella sferica, del diametro di 42 nm (particella di Dane), potrebbe essere il virus dell'epatite B, costituito da un nucleocapside (*core*: la particella di 27 nm di diametro), circondato da un involucro proteico esterno: è questo involucro che ha la specificità antigenica dell'antigene Au, la quale è indicata come antigene di superficie dell'epatite B (HB_sAg); la stessa specificità antigenica hanno le particelle sferiche da 20 nm, che rappresentano particelle non riassemblate del virus, e le forme tubulari (fig. 1); il *core* ha una sua specificità antigenica (*core antigen*: HB_cAg); gli anticorpi corrispondenti ai due antigeni sono designati, rispettivamente, anti- HB_s e anti- HB_c .

La terminologia è schematicamente riassunta qui di seguito: HB_sAg : antigene di superficie del virus dell'epatite B; si trova sulla superficie della particella di 42 nm (particella di Dane), sulle particelle non riassemblate di 20 nm e sulle forme tubulari;

HB_cAg : antigene del *core* del virus dell'epatite B; si trova nel *core* della particella di Dane;

particella di Dane: denominazione usuale per la particella di 42 nm, che contiene sia l' HB_cAg che l' HB_sAg ;

HBV: virus dell'epatite B;

anti- HB_s : anticorpo contro l'antigene di superficie del virus dell'epatite B;

anti- HB_c : anticorpo contro l'antigene del *core* del virus dell'epatite B.

L'antigene di superficie ha, a sua volta, reattività complessive; vi è un antigene gruppосpecifico, *a*, ed almeno 4 fenotipi: *adw*, *adr*, *ayw*, *ayr*, con distribuzione geografica definita (v. sotto). Tutti questi determinanti dovrebbero essere indicati: HB_sAg/adw , HB_sAg/ayw , etc. Recentemente è stato descritto anche un antigene *e*, probabilmente localizzato in corrispondenza della regione *core*, a comparsa estremamente precoce durante la fase di incubazione e apparentemente correlato all'infettività del siero, alla gravità del quadro clinico, alla tendenza infine alla cronicizzazione (Sherlock, 1976).

L' HB_sAg è quindi un indicatore dell'infezione con il virus dell'epatite B. La sua presenza si osserva non soltanto 1) nel siero di soggetti affetti da epatite B in fase acuta (o più precisamente sino dal periodo d'incubazione, prima ancora dell'aumento delle transaminasi sieriche, e per tutta la fase acuta di malattia), ma anche 2) nel siero di soggetti con epatite cronica (forma persistente o forma attiva [v. EPATITE CRONICA EVOLUTIVA]); 3) nel siero di soggetti apparentemente sani, che risultano quindi «portatori» del virus; e qui il depistaggio sistematico dei donatori di sangue, con l'allontanamento dei donatori HB_sAg -positivi e perciò «pericolosi», ha permesso di diminuire il rischio trasfusionale (non di eliminarlo, come vedremo in seguito); 4) nel siero di soggetti mongoloidi, o di soggetti affetti da leucemia linfatica, o da malattia di Hodgkin o da lebbra lepromatosa (non da lebbra tubercoloide); in realtà in questi casi abbiamo a che fare non con portatori sani, ma con soggetti che a seguito di un'epatite da contatto (mongoloidi viventi in comunità chiuse) o da trasfusioni (leucemie) e in conseguenza delle anomalie immunologiche peculiari delle loro condizioni, vanno incontro a forme di epatite cronica evolutiva.

All'evento «contatto con l' HB_sAg » può quindi seguire, nell'uomo, una serie differente di eventi: può non accadere nulla, può il soggetto contagiato divenire portatore sano senza ammalare, può invece ammalare di

**TAB. I. METODI DI RIVELAZIONE DELL'HB_sAg
E LORO SENSIBILITÀ RELATIVA
(WHO, 1975)**

Sensibilità relativa	Metodi generali
1 ×	Immunodiffusione
2-10 ×	Controimmunolettroforesi (elettrosineresi) Fissazione del complemento Reforesi Inibizione passiva inversa dell'agglutinazione delle particelle di lattice Emoagglutinazione passiva Aggregazione delle piastrine Immunoaderenza-emoagglutinazione Immunodiffusione elettroforetica
100 ×	Metodo radioimmunologico in fase solida tecnica del duplice anticorpo Emoagglutinazione passiva inversa Test di agglutinazione-flocculazione
	Metodi particolari
	Immunomicroscopia a fluorescenza Microscopia elettronica Immunomicroscopia elettronica

una malattia acuta con incubazione lunga e decorso prolungato di 2-3 mesi, ma evolvente a guarigione (l'epatite B, che si differenzia appunto per queste caratteristiche dall'epatite A), può ammalare di epatite anitterica, e può dalla forma acuta itterigena o anitterica passare nella forma cronica persistente e in quella attiva o aggressiva, generalmente allora con persistenza dell'HB_sAg nel sangue; può aversi una forma primitivamente cronica o una forma iperacuta ad esito letale. Evidentemente giocano nella patogenesi non soltanto fattori legati al virus (carica virale, virulenza, forse in rapporto ai sottotipi caratterizzati dai diversi determinanti antigenici), ma anche fattori legati all'ospite umano.

Metodi di rivelazione dell'HB_sAg. — L'individuazione dell'HB_sAg come *marker* dell'infezione con il virus dell'epatite B ha stimolato enormemente la ricerca di metodi sempre più sensibili per la rivelazione dell'HB_sAg nel sangue. Nella tab. I sono riportati i metodi attualmente disponibili, e la loro sensibilità relativa.

Senza entrare nella descrizione dettagliata di tali metodi, per la quale si rinvia il lettore interessato alle pubblicazioni specializzate, diciamo che i metodi più sensibili, detti anche di « 3^a generazione », sono il saggio radioimmunologico e l'emoagglutinazione passiva inversa (50-1000 volte più sensibili rispetto alla elettrosineresi); la tendenza attuale è quella di giungere a rendere obbligatorio uno di questi due metodi per la ricerca routinaria dell'HB_sAg su ogni donazione di sangue.

Purtroppo casi di c. da v. si verificano anche in riceventi di sangue risultato negativo al saggio radioimmunologico per l'HB_sAg; ciò potrebbe essere dovuto alla presenza di livelli di HB_sAg infettanti così bassi da non essere rivelati neppure dal saggio radioimmunologico oppure alla presenza di anticorpi anti-HB_s capaci di mascherare l'HB_sAg. Ma un altro motivo, e forse preminente, sarebbe da ricercarsi nella circo-

stanza, dimostrata, che un certo numero di donatori negativi per HB_sAg risulta positivo alla ricerca dell'anti-HB_c: questo anticorpo è un indicatore sensibile della replicazione del virus B; benché la sua presenza sia associata quasi sempre alla presenza di HB_sAg, vi sono casi documentati di trasmissione di c. da v. B mediante trasfusione di sangue negativo per HB_sAg e risultato positivo, ad un'indagine successiva, per l'anti-HB_c. Probabilmente — e le osservazioni future potranno confermarlo — la ricerca sia dell'HB_sAg che dell'anti-HB_c, con eliminazione delle unità di sangue positive per l'uno o per l'altro o per entrambi, porterebbe ad un'ulteriore riduzione della frequenza di c. da v. posttrasfusionale. Bisogna comunque tener presente che una certa percentuale (fino al 50% secondo alcuni AA.) di c. da v. posttrasfusionale è dovuta a virus diversi dal B.

**TAB. II. SENSIBILITÀ RELATIVA DEI METODI
DI RIVELAZIONE DELL'ANTI-HB_c
(WHO, 1975)**

Tecnica	Sensibilità relativa
Immunodiffusione	1
Controimmunolettroforesi (elettrosineresi)	1-4
Fissazione del complemento	2-10
Emoagglutinazione passiva	1000-10.000
Metodo radioimmunologico in fase solida	1000-10.000
Radioimmunoprecipitazione	10.000-100.000

**TAB. III. POSSIBILI ASSOCIAZIONI DI HB_sAg,
ANTI-HB_s E ANTI-HB_c E LORO SIGNIFICATO
CLINICO
(WHO, 1975)**

HB _s Ag	anti-HB _s	anti-HB _c	Significato clinico
+	—	—	epatite acuta da virus B in fase iniziale
+	—	+	a) epatite acuta in fase avanzata b) portatore cronico di HB _s Ag
—	+	+	epatite acuta da virus B in fase di convalescenza
—	+	—	a) epatite da virus B in fase avanzata di convalescenza b) esposizione ripetuta ad HB _s Ag senza reinfezione
—	—	+	a) epatite da virus B in fase iniziale di convalescenza b) portatore cronico del virus dell'epatite B, senza HB _s Ag rilevabile (ipotetico)

Anche la ricerca dell'anticorpo anti-HB_s si è notevolmente avvantaggiata sia dell'emoagglutinazione passiva che delle tecniche radioimmunologiche (tab. II). Un analogo sviluppo non hanno ancora subito le tecniche per la rivelazione dell'HB_sAg e dell'anti-HB_c; per gli anticorpi anti-HB_c la tecnica più sensibile è attualmente l'immunofluorescenza indiretta; con l'immunofluorescenza differenziale è stato messo in evidenza l'HB_cAg nel nucleo di cellule infettate, mentre ancora non è stato evidenziato HB_cAg nel siero di individui infetti, né in fase acuta né in fase cronica. Nella tab. III sono riportate

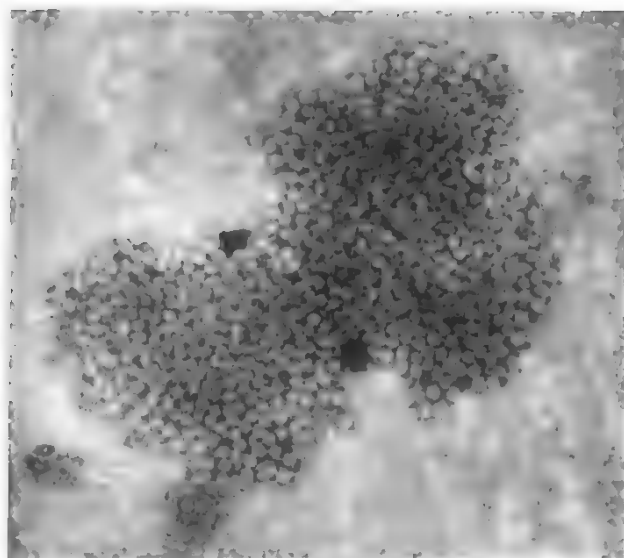


Fig. 2. Virus dell'epatite A: numerosissime particelle virali visualizzate mediante immunomicroscopia elettronica. (Osservazione S. Vella, Ist. Superiore di Sanità, Roma).

alcune condizioni riscontrate riguardo alla presenza o meno di HB_sAg, anti-HB_s e anti-HB_c, e il corrispondente significato clinico.

Riguardo all'attività DNA-polimerasica, alla quale si è su accennato, tale attività sembra corrispondere ai periodi di replicazione virale ed è associata con la presenza di una grande quantità di particelle di Dane nel siero. La disponibilità di test sia per la DNA-polimerasi specifica del virus B che per l'anti-HB_c dovrebbe risultare molto utile nella differenziazione tra e. da v. B ed e. da v. A.

Infezione animale sperimentale. - Anche gli studi sugli animali (scimpanzé) hanno tratto notevole vantaggio dall'introduzione dei metodi più sensibili già ricordati per la rivelazione dell'HB_sAg e dell'anti-HB_s, in quanto è stato possibile eliminare dalla sperimentazione gli animali che già avevano un titolo anti-HB_s, indice di un precedente contatto con il virus dell'epatite B. Gli scimpanzé hanno rivelato una sensibilità al virus dell'epatite B simile a quella dell'uomo; infettati per via sottocutanea o, più efficacemente, per via endovenosa con sangue umano «itterogeno» sviluppano una malattia clinica analoga ad un'e. da v. umana di media gravità; analogo comportamento è stato riscontrato anche per le modificazioni sierologiche, la presenza di HB_sAg, di anti-HB_s e di anti-HB_c, e le alterazioni istopatologiche rilevabili alla biopsia epatica.

Anche la scimmia *rhesus* si è dimostrata sensibile all'infezione con virus B, ma meno dello scimpanzé e dell'uomo.

Esperimenti in colture di tessuti. - Scarso successo hanno avuto sinora i tentativi di propagare il virus B in colture di tessuti. Mediante l'immunofluorescenza l'HB_sAg è stato messo in evidenza in epatociti embrionali umani in coltura, infettati con siero HB_sAg-positivo (dopo ca. 2 settimane dall'infezione l'antigene compariva nel nucleo, e dopo 4 settimane nel citoplasma), e in colture di tessuti embrionali umani su membrana corioallantoidea di embrione di pollo; in una linea di cellule diploidi umane derivata da biopsie epatiche, infettata con il virus B, si sono messe in evidenza, mediante la microscopia elettronica, particelle analoghe alle tre entità morfologiche descritte sopra.

Virus A

Molto meno avanzate sono le conoscenze attuali sul virus dell'epatite A.

Nelle feci di pazienti affetti da e. da v. A in fase acuta l'elettrosineresi ha rivelato la presenza di un antigene

capace di reagire con alcuni sieri di emofilici, mentre la microscopia elettronica ha messo in evidenza particelle di tipo virale; gli aspetti morfologici comprendono particelle del diametro di 36-40 nm, sia «piene» che «vuote», e particelle prive di involucro, con un core di 27-28 nm di diametro.

Nel siero di individui affetti da e. da v. A e in quello di volontari umani, di scimpanzé e di altre scimmie, gli apali (inglese «marmoset»: scimmia appartenente ai Callitricidi) infettati sperimentalmente con il ceppo virale MS-1, l'immunomicroscopia elettronica ha rivelato la presenza di anticorpi capaci di reagire con le particelle su descritte (fig. 2); queste erano anche agglutinate da un siero di coniglio diretto contro l'antigene fecale, mentre non reagivano né con l'anti-HB_s né con l'anti-HB_c (v. sopra).

Infezione sperimentale. - In contrasto con gli insuccessi del passato, recentemente si è avuto qualche risultato positivo anche nel campo dell'infezione sperimentale, sì che appare ormai dimostrato che alcune specie di apali sono sensibili ad alcuni ceppi del virus dell'epatite A umana.

Mediante somministrazione (per via endovenosa, intramuscolare o orale) di estratti di feci di pazienti affetti da e. da v. A in fase acuta, oppure di siero di volontari umani infettati con il ceppo virale MS-1, l'infezione è stata trasmessa ad alcune specie di apali.

È stata anche dimostrata la neutralizzazione del virus reisolato da apali da parte di siero (di uomo o di apale) di convalescente e di immunoglobuline standard umane, come pure, negli apali, la neutralizzazione del virus *in vivo* da parte di siero umano di convalescente.

Si è trovato, inoltre, che il siero di apali infettati con il ceppo MS-1 agglutina le particelle di aspetto virale presenti nelle feci di pazienti affetti da e. da v. A in fase acuta.

Anche lo scimpanzé si è rivelato sensibile al virus dell'epatite A.

Non si è ancora riusciti, invece, a propagare il virus A in colture *in vitro* di cellule o di organi.

Sintomatologia e forme cliniche

L'incubazione della malattia è lunga: da 2 a 6 settimane per la forma da virus A (IH, MS-1), da 2 a 6 mesi per la forma da virus B (SH, MS-2). In questo periodo, muto dal punto di vista clinico, o a volte contrassegnato (ma solo verso la fine) nelle forme da virus B da sintomi indefiniti, da astenia o da artromialgie, esistono tuttavia già delle alterazioni istologiche a livello epatico (documentabili con l'agobiopsia) ed equivalenti alterazioni bioumorali (documentabili soprattutto con il rilievo di un aumento e inversione del rapporto tra transaminasi sieriche glutammico-ossalacetica e glutammico-piruvica); inoltre, nelle forme da virus B è possibile rilevare, prima ancora dell'aumento di tali attività enzimatiche, la presenza dell'HB_sAg nel siero.

La sintomatologia della *forma itterica* di epatite (quella più comunemente nota) comprende schematicamente tre stadi:

a) **stadio preitterico** (di durata generalmente inferiore a una settimana), caratterizzato da febbre più o meno elevata e da sintomi che possono interessare vari apparati, con preminenza tuttavia di quelli riferibili all'apparato digerente (anoressia spiccata, sino a vera repulsione per il cibo, nausea, vomito, dolori addominali, stipsi oppure diarrea steatorroica), più raramente con preminenza di sintomi pseudoinfluenzali o reumatoidi (artralgie, mialgie), o di sintomi neurologici (sintomi meningitici, convulsioni) o psichici (allucinazioni, confusione mentale), o di fugaci esantemi (morbilloformi o orticarioidi). Un attento esame obiettivo rivela generalmente già in questo stadio una compartecipazione del fegato, che appare ingrandito e

dolorabile alla palpazione, mentre le urine assumono colore giallo oro per presenza di urobilina; una contemporanea compartecipazione del SRI è rivelata dall'aumento di volume della milza (palpabile nella metà ca. dei casi e percussoriamente ingrandita in quasi tutti) e spesso anche delle linfoghiandole superficiali (specie nuchali e cervicali inferiori). La diuresi è scarsa e a volte si ha anche, specie nel lattante, un edema palpebrale;

b) *stadio itterico* (di durata da 1 a 4 settimane), caratterizzato dalla caduta della febbre e dalla quasi contemporanea comparsa dell'ittero (cutaneo e sclerale), mentre le urine divengono di colore rosso-marsala (per presenza di bilirubina) e le feci si fanno ipocromiche, se non addirittura acoliche, bianche e saponose. Con la caduta della febbre la cenestesi in genere migliora, i disturbi a carico dell'apparato digerente si attenuano, mentre persiste l'oliguria; si possono avere, specie nell'adulto, disturbi cardiocircolatori (dolori anginoidi, palpitazioni, alterazioni della frequenza del polso, alterazioni elettrocardiografiche aspecifiche e di modica entità);

c) *stadio postitterico*, o della convalescenza, caratterizzato dalla ripresa della diuresi, dall'attenuazione della bilirubinuria, dalla ricomparsa dei pigmenti biliari nelle feci, dalla scomparsa lenta e progressiva dell'ittero cutaneo e sclerale; possono persistere a lungo, in questo stadio, astenia e facile stancabilità, associate alla ripresa di qualche disturbo digestivo (meteorismo postprandiale, senso di peso epigastrico, alterazioni dell'alvo, dolore gravativo all'ipocondrio destro); questo stadio dura da uno a due mesi.

Non vi sono differenze sostanziali nel quadro clinico tra le due forme di epatite (da virus A e da virus B), pur contrassegnate da periodi d'incubazione così diversi; tuttavia nella forma da virus B l'inizio è generalmente più subdolo, insidioso, senza il brusco passaggio tra un periodo muto di incubazione e periodo preitterico e tra periodo preitterico e periodo itterico; inoltre la durata della malattia è in genere più lunga, più lento il ritorno alla norma degli indici biochimici, più frequente l'evoluzione maligna o quella protratta della malattia.

I dati strumentali, o di laboratorio, più importanti sono rappresentati da: urobilinuria iniziale, seguita da bilirubinuria nel periodo itterico; aumento della bilirubinemia, con prevalenza della quota « diretta » sulla « indiretta »; alterazioni dell'equilibrio proteico del siero, con diminuzione della proteinemia totale, diminuzione della albuminemia e aumento delle gammaglobuline, con conseguenti alterazioni dell'eucolloidità del siero e positività di alcune prove di flocculazione (tra le più sensibili e specifiche la reazione di Hanger e quella di MacLagan); e soprattutto aumento di alcune attività enzimatiche del siero esprimenti la liberazione e messa in circolo di enzimi intracellulari, a seguito della necrosi epatocitica: aldolasi, isocitricodeidrogenasi, ornitina-carbamiltransferasi, ma soprattutto le transaminasi glutammicossalacetica (o aspartico-chetoglutarica) e glutammicopiruvica (o alana-chetoglutarica), le quali raggiungono valori di 20-40 volte quelli normali, con inversione del rapporto tra glutammicossalacetica e glutammicopiruvica che in condizioni normali è superiore a 1 per la maggiore concentrazione della glutammicossalacetica (De Ritis). Si ha inoltre una diminuzione della colesterolemia (soprattutto a carico della quota esterificata), una tendenza all'ipoglicemia, un aumento della sideremia e cupremia. Vi è una lieve anemia, una leucopenia con linfocitosi relativa e a volte presenza di linfomonociti atipici, simili a quelli della mononucleosi infettiva (cosiddetti « virociti »). Tutti i valori patologicamente alterati ritornano verso la norma

nella convalescenza; per quanto concerne le transaminasi sieriche, l'ultimo a normalizzarsi è di regola il rapporto fra transaminasi glutammicossalacetica e glutammicopiruvica. Una persistenza di ipergammaglobulinemia con positività delle prove di flocculazione si può osservare anche per alcuni mesi, senza che ciò costituisca segno di cronicizzazione.

Il quadro clinico ora descritto, di epatite acuta itterigena a decorso favorevole e della durata non superiore a due mesi, rappresenta la forma più nota, ma non certamente l'unica e nemmeno la più frequente delle modalità di manifestarsi della malattia. Si ritiene infatti che un numero pari a ca. il doppio dei casi di epatite itterigena decorra in forma *anitterica* (specie nell'età da 1 a 3 anni), caratterizzata dalla presenza di tutti i sintomi della forma itterica con eccezione dell'ittero: si tratta in realtà, secondo la nostra personale esperienza, spesso di forme subitteriche, o fugacemente itteriche, con bilirubinemia che arriva a 2-3 mg % per uno o due giorni, con rapido ritorno alla norma. Esse vanno nettamente distinte dalle forme *abortive* o *inapparenti* nelle quali non si ha alcun sintomo, e che sono rivelate solo da inchieste epidemiologiche fatte ad es. in comunità chiuse nelle quali si sia verificato qualche caso di epatite conclamata (rivelata attraverso la documentazione di valori di transaminasi sieriche modestamente aumentati e invertiti e/o di prove di flocculazione sieriche positive [eventualmente anche dalla presenza nel siero dell'HB_sAg]). Al polo opposto stanno, per quanto concerne l'ittero, le *forme colestatiche*, caratterizzate da ittero intenso e protratto, di tipo ostruttivo, con una notevole quota di bilirubinemia diretta, con aumento della fosfatasi alcalina del siero. Questa forma, che può a volte indurre in errori diagnostici e portare l'ammalato al chirurgo, e che è stata ravvicinata all'« ittero periaccinoso » di Eppinger, con lesioni limitate alla periferia del lobulo e interruzione delle connessioni fra i colangioli e i dotti biliari di I ordine, è in realtà poco frequente, e la persistenza di una iperbilirubinemia diretta deve sempre far pensare anche alla concomitanza di altri fattori ostruenti le vie biliari (infezioni batteriche, lambliasi, etc.). Va fatto cenno all'esistenza di *forme cliniche atipiche* per la insolita preminenza di sintomi clinici a carico di altri apparati, e capaci quindi di fuorviare la diagnosi: *forme edemigene* e *ascitiche*, per l'accentuarsi dell'oliguria, in rapporto con grave disproteinemia o con iperaldosteronismo e mancata inattivazione epatica dell'adiuretina; *forme neurologiche*, ad inizio meningitico (del tipo meningite sierosa) o encefalitico; *forme polmonari*, con infiltrati del tipo di quelli delle virosi respiratorie. Maggiore importanza rivestono le forme che si discostano da quella usuale per la loro gravità (*forme maligne* ad esito letale, *forme subacute*), per il loro decorso (*forme recidivanti*, *forme a decorso protratto*) o per la loro evoluzione cronica capace di portare alla cirrosi (*forme croniche*, tra le quali vanno distinte oggi la *forma cronica persistente* e la *forma cronica attiva* o *aggressiva*).

La *forma maligna* può iniziare improvvisamente in pieno benessere, o rappresentare una svolta nella evoluzione di un'epatite apparentemente non grave: è contrassegnata generalmente da febbre elevata (ripresa febbrile nel caso di un'epatite già sfociata nel periodo itterico con la caduta termica) e dalla comparsa dei sintomi della grande insufficienza epatica: ittero progressivamente ingravescente, stato comatoso a volte alternato a periodi di eccitazione psicomotoria e confusione mentale (nel lattante anche convulsioni), emorragie (ematemesi, melena, gengivorragie), con esito rapidamente letale (v. anche: ATROFIA GIALLO-ACUTA).

La *forma subacuta* o *submassiva* è una variante piuttosto

rara dell'e. da v. (0,5-1%), di una gravità leggermente inferiore a quella precedente. Il quadro clinico nella fase prodromica e preitterica, uguale a quello della forma comune, è solo di durata in genere maggiore rispetto a quest'ultimo. Con la comparsa dell'ittero invece la sintomatologia si diversifica nel senso che persistono vomito, turbe dispeptiche e malessere generalizzato. La bilirubinemia tende ad aumentare progressivamente anche dopo due settimane dall'insorgenza dell'ittero, raggiungendo valori fino a 20 mg%; persistono alterati tutti i reperti di laboratorio, e l'epatosplenomegalia.

Questa forma dell'e. da v. può sfociare in un'atrofia subacuta con morte per insufficienza epatica o coma in genere nell'arco di 12 mesi, può evolvere in senso cirrotico in modo relativamente rapido (cirrosi postnecrotica precoce) e comunque con un meccanismo diverso dalle forme evolutive, oppure ancora esitare in una fibrosi portale inattiva (v. anche: CIRROSI EPATICA, *etiologia*).

La *forma recidivante* dell'e. da v. si presenta con una incidenza variabile a seconda delle statistiche dal 2 al 15%. Dopo un episodio clinicamente tipico si osserva, talora anche quando l'ittero è già regredito, una o più riprese della sindrome itterica a distanza variabile di giorni e comunque sempre con carattere di minore gravità rispetto all'episodio iniziale. La recidiva sembra facilitata da una prematura ripresa dell'attività o da un abuso di bevande alcoliche. La prognosi è in genere sostanzialmente buona, il più delle volte con esito in guarigione e *restitutio ad integrum*, o con fibrosi portale: rara è l'evoluzione verso le forme attive.

La *forma a decorso protratto*, che compare con una incidenza del 5-10%, è caratterizzata da una durata di malattia molto più prolungata del comune, fino a 2-4 mesi. Per tutto questo periodo persistono i segni clinici e laboratoristici della fase acuta, peraltro tipica, ma con valori delle transaminasi e della bilirubinemia inferiori rispetto al periodo di acuzie. Anche questa forma si conclude il più delle volte con la guarigione del malato. Un decorso più prolungato è presente molto spesso nei soggetti colpiti da epatite colangiolitica ed anitterica.

Le *forme di epatite cronica evolutiva*, recentemente oggetto di studio approfondito, rappresentano l'anello di congiunzione patogenetico e anatomopatologico tra l'epatite acuta e la cirrosi epatica (l'etiologia epatitica, accanto a quella alcolica, della cirrosi epatica è stata sostenuta già da parecchi anni). Si distinguono, dal punto di vista istologico, un'epatite cronica persistente considerata incapace di evolversi ulteriormente (non cirrogena), e un'epatite cronica attiva o aggressiva, con netta tendenza alla evoluzione cirrotica (v. EPATITE CRONICA EVOLUTIVA; CIRROSI EPATICA). Dal punto di vista clinico tuttavia non solo non è possibile una discriminazione tra le due forme, ma nemmeno sempre una valutazione, un riconoscimento del passaggio alla forma cronica, essendo i disturbi post-epatitici (del tipo malessere indefinito, anoressia, astenia, disturbi dispeptici) non diversi da quelli *sine materia* che accompagnano spesso la convalescenza e possono protrarsi per qualche mese: da ciò la necessità che gli ex-epatitici, i soggetti apparentemente guariti dalla malattia, vengano seguiti costantemente e periodicamente attraverso confronti ambulatoriali che permettano di cogliere segni clinici obiettivi, quali l'epatomegalia eventualmente dolorabile (il dolore è considerato segno di attività), e segni strumentali (transaminasi elevate, prove di flocculazione patologiche, ipergammaglobulinemia), tali da indicare la necessità di eventuale ricovero per agobiopsia epatica.

Per quanto concerne forme cliniche particolari legate all'età, va ricordata l'epatite neonatale (da trasmissione del

virus per via placentare), la quale (come del resto la malattia in tutto il primo semestre di vita) è particolarmente grave e il cui quadro clinico si apre spesso con una banale dispepsia, associata ad edema palpebrale. Va ricordata infine la possibilità che un'epatite materna, o anche uno stato di portatore dell'HB_sAg nella madre, induca malformazioni del tipo atresia delle vie biliari (Tolentino e coll., 1970).

Anatomia patologica

L'agobiopsia epatica, divenuta pratica routinaria con il metodo e l'ago di Menghini, ha permesso di conoscere direttamente nel vivente le alterazioni determinate a livello epatico dal virus epatitico e di seguirne l'evoluzione nel tempo, anche nella eventuale fase cronica. L'uso del microscopio elettronico ha inoltre consentito di riconoscere anche le alterazioni ultrastrutturali a questo livello. Infine la biopsia intestinale con la capsula di Crosby-Kugler o con altri strumenti ci ha dato notizia delle alterazioni enteriche che spesso accompagnano l'esordio della malattia e che spiegano entro certi limiti la genesi dei sintomi di tipo enteritico. Gli studi *postmortem* ci danno a loro volta indicazioni delle lesioni epatiche più gravi (in parte tuttavia falsate da fenomeni agonici o cadaverici) e di quelle (più rare) di altri organi.

Il quadro istologico della fase acuta dell'epatite è un quadro abbastanza uniforme in tutto il contesto epatico, di modo che il piccolo campione prelevato con l'agobiopsia rappresenta fedelmente le lesioni di tutto l'organo (ciò che non avviene per altre epatopatie, di tipo granulomatoso o tumorale). Esso consiste in: a) alterazioni regressive degli epatociti, del tipo degenerazione vescicolare sino alla necrosi litica, a volte con formazione di «corpi ialini» simili a quelli di Councilman della febbre gialla (fig. 3); b) fenomeni rigenerativi, con proliferazione cellulare, più tardiva e non sempre efficiente (fig. 4) (a volte con formazione di cellule sinciziali plurinucleate, un fenomeno questo particolarmente evidente nella forma del neonato); c) fenomeni infiammatori, con attivazione delle cellule di Kupffer che appaiono più intensamente tingibili e che si mobilitano e vanno a determinare una infiltrazione infiammatoria a livello degli spazi portobiliari di Kiernan (nei casi più gravi, come nel lattante, anche infiltrazione intralobulare; fig. 5); d) nelle forme più protratte anche neoformazione di connettivo a livello degli spazi portobiliari (fibrosi). Si associa al quadro, nelle forme itteriche, l'evidente stasi di bile sotto forma di granuli intracellulari e di vari piccoli trombi canalicolari; vi può essere un modico aumento del glicogeno, mentre non si osserva steatosi, se non, in modico grado, nella convalescenza.

L'osservazione ultramicroscopica dimostra, accanto a cellule normali, cellule (anche ad esse immediatamente adiacenti) con cospicue alterazioni degenerative, vacuolizzazione del reticolo endoplasmatico, associato a perdita di ribosomi, degenerazione lamellare, formazione di vacuoli autofagici o «citolisosomi»; e cellule con aspetti «rigenerativi» quali la presenza di microcorpi densi, duplicazione di mitocondri, presenza di poliribosomi che si srotolano in «chiocciolate» di granuli riuniti da un filamento di RNA messaggero, e ricchezza di membrane ergastoplasmatiche, indice di aumentata sintesi proteica (Tolentino e coll., 1966) (figg. 6 e 7). Appare da tali studi come, accanto alla rigenerazione intesa nel senso di proliferazione cellulare diretta a sostituire le cellule andate perdute per la necrosi (valutabile alla microscopia ottica), esista verosimilmente una rigenerazione nel senso di ricostruzione di organuli intracellulari lesi.

Per quanto riguarda gli aspetti istologici delle diverse varianti cliniche, va ricordato che il quadro della *forma fulminante*, con ampie zone di necrosi confluyente e diffusa, con sostituzione di interi lobuli da parte di un tessuto infiammatorio e, quando se ne ha il tempo, dalla formazione di pseudotubuli (fig. 8), è sostanzialmente quello della cosiddetta atrofia giallo-acuta (v.).

Nella *forma subacuta* l'aspetto istologico caratteristico è la presenza di necrosi a banda con espulsione cellulare e collasso della trama reticolare che viene ad unire a ponte (fenomeno del *bridging* degli AA. anglosassoni) spazi portali e vene centrilobulari.

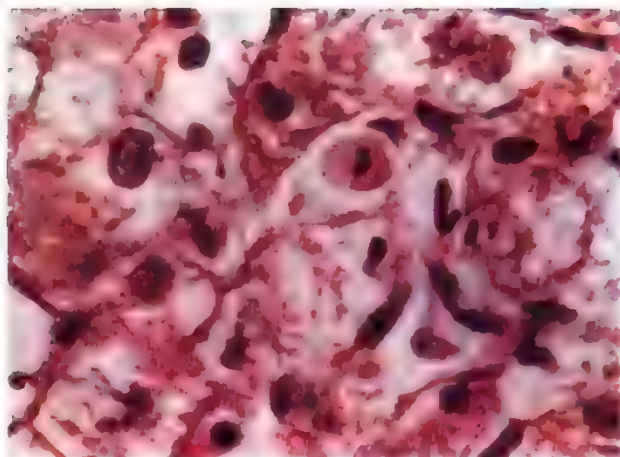


Fig. 3. Quadro istologico dell'e. da v. Fenomeni regressivi; rigonfiamento vescicolare degli epatociti; al centro un « corpo ialino ». (*Osservazione Tolentino*).

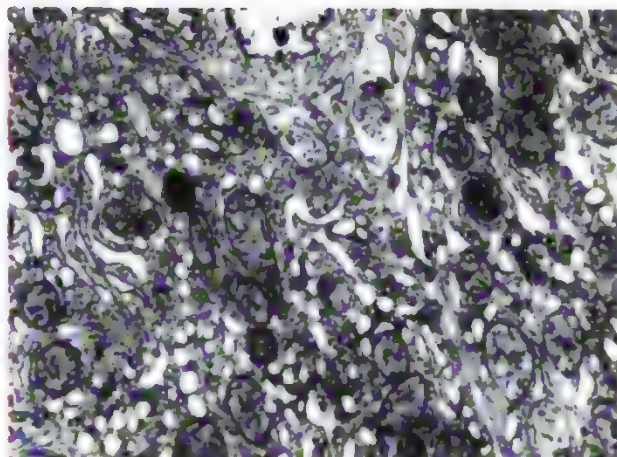


Fig. 6. Reticolo endoplasmatico a vescicole dilatate in due cellule epatiche nel corso di e. da v. (microscopia elettronica). (*Da Tolentino, Crovari e Crovari-Cuneo*).

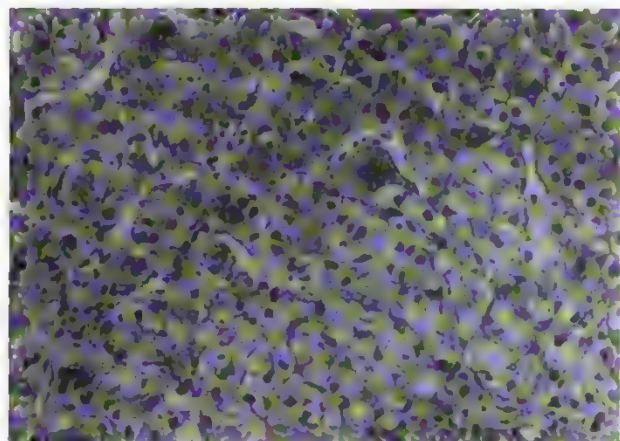


Fig. 4. Si osservano fenomeni di rigenerazione cosiddetta « frustrata » e la presenza di alcune cellule sinciziali. (*Osservazione Tolentino*).

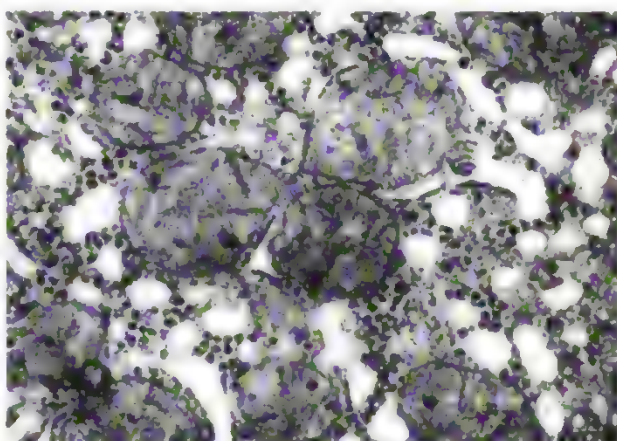


Fig. 7. « Duplicazione » di un mitocondrio e poliribosomi disposti a chiocciola nella fase di convalescenza di e. da v. (microscopia elettronica). (*Da Tolentino, Crovari e Crovari-Cuneo*).

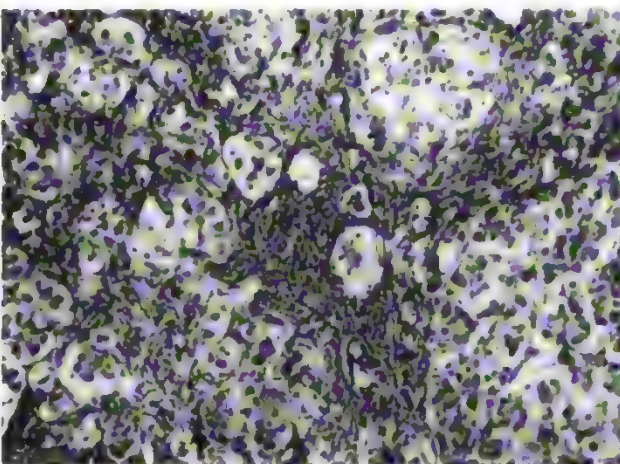


Fig. 5. Nelle forme gravi l'infiltrazione infiammatoria non si limita agli spazi portal, ma penetra nell'interno del lobulo, dissociando le cellule parenchimali rigonfie e alterate. (*Osservazione Tolentino*).

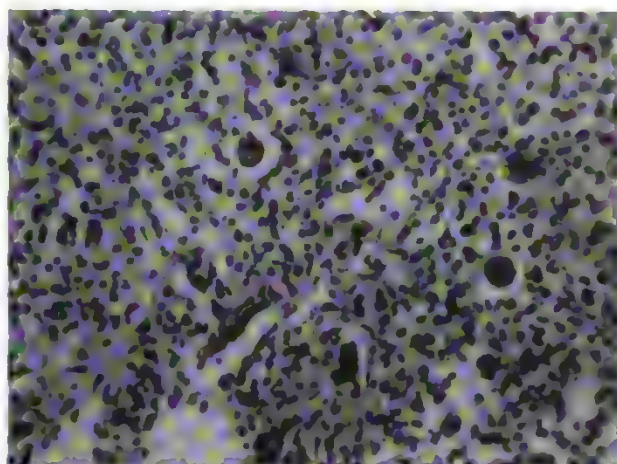


Fig. 8. Quadro istologico dell'epatite maligna letale (necrosi massiva totale); il tessuto epatico è sostituito completamente da tessuto di infiltrazione infiammatoria con proliferazione di « pseudotubuli ». (*Osservazione Tolentino*).

Le forme recidivanti e a decorso protratto non presentano aspetti istologici peculiari rispetto al quadro comune.

Nella forma colangiolitica, oltre alle tipiche alterazioni cellulari, si osservano piccoli trombi biliari ed abbondante pigmento specie al centrolobulo, una più evidente flogosi portale, in cui è presente un numero non comune di polimorfonucleati, e segni di neoformazione dutturale.

Il quadro agobiottico della fase cronica dell'epatite contribuisce a farci conoscere e distinguere le due forme di epatite persistente e di epatite aggressiva (o cronica attiva): la prima caratterizzata istologicamente da infiltrati infiammatori in sede portobiliare o comunque perilobulari, con conservazione dell'architettura lobulare e con scarsi o assenti fenomeni regressivi a carico degli epatociti; la seconda caratterizzata da infiltrazione infiammatoria che si addentra nel parenchima epatico ed è quindi intralobulare, con conseguente perturbazione dell'architettura del lobulo e con necrosi epatocitiche parcellari (*piecemeal necrosis*); essa si distinguerebbe, secondo la Sherlock e coll. (1970), dalla vera «epatite lupoides» per gli infiltrati puramente linfocitari (e non plasmacellulari) e per altri caratteri (V. EPATITE CRONICA EVOLUTIVA).

Il quadro «enteritico» appare costituito, secondo le ricerche enteriottiche di Astaldi e coll. (1963), Conrad e coll. (1964), Tolentino e Jannuzzi (1966), da accorciamento dei villi intestinali, loro parziale fusione, infiltrazione della tonaca propria, parziali distacchi di epitelio, alterazioni che in singoli casi possono raggiungere l'entità del quadro similceliaco.

Diagnosi

La diagnosi di e. da v., facile in via presuntiva nella grande maggioranza delle forme itteriche, sulla scorta dei sintomi sopra indicati e dei risultati degli esami di laboratorio (particolarmente importante il rilievo dell'aumento considerevole delle transaminasi sieriche associato alla positività delle prove di flocculazione), potrà essere soltanto sospettata o posta in via presuntiva nelle forme anitteriche, in base a criteri epidemiologici e al reperto di un'epatomegalia dolente che segua un disturbo enteritico: anche in questo caso avrà valore il ritrovamento di un patologico valore delle transaminasi sieriche. Epatiti anitteriche, o anche abortive si ritrovano facilmente in inchieste epidemiologiche eseguite esaminando il siero di tutti i conviventi di comunità chiuse nelle quali si sia verificato un caso di epatite.

Facile è la diagnosi differenziale delle forme itteriche dagli itteri emolitici, anche su sola base clinica (ipercromia fecale, urobilinuria senza bilirubinuria, bilirubinemia tutta indiretta e anemizzazione nelle forme emolitiche); facile è in genere anche la differenziazione dagli itteri metaepatici (da ostruzione delle vie biliari extraepatiche per calcoli, tumori, etc.) in cui le transaminasi non raggiungono mai valori molto elevati, in cui si trova sempre un aumento della fosfatasi alcalina, e della lipemia e colesterolemia; meno facile è la differenziazione tra la forma colostatica dell'epatite e le forme «colangiolitiche» a genesi farmaco-allergica (da sulfamidici, da arsenobenzoli, da testosterone o altri steroidi anabolizzanti 17-alcilati, da clorpromazina); un'anamnesi accurata andrà sempre fatta a questo riguardo; d'altra parte anche in una forma «colostatica» di epatite dovrà essere sempre ricercata una possibile associazione di cause (infezione batterica delle vie biliari extraepatiche, infestazione da lamblie, idatidosi epatica). Quanto agli itteri «epatotossici» (da farmaci, da avvelenamento da funghi, da tossine batteriche) va ricordato che in essi non si ha (se non eventualmente in modo tardivo) la componente infiammatoria epatica (di cui le prove di flocculazione sierica rappresentano un po' lo specchio); un'agobiopsia potrà essere spesso di aiuto nella diagnosi (V. EPATITI ED EPATOSI; ANGIOCOLITI; GIARDIASI).

Va ricordata l'esistenza di epatiti anche itterigene di altra etiologia, in particolare quella da mononucleosi

infettiva (v.); in essa generalmente l'ittero s'iscrive nella più complessa sintomatologia linfadenitica, splenomegalica ed ematologica; peraltro va ricordata l'esistenza di casi, pur rari, in cui l'ittero può aprire la scena ed essere seguito solo in un secondo tempo dalla restante sintomatologia (il quadro ematologico e soprattutto la positività della reazione di Paul-Bunnell-Davidsohn saranno dirimenti).

Un accertamento etiologico diretto esiste oggi per una parte dei casi di epatite, quelli cioè dovuti al virus B o MS-2: la positività della ricerca dell'antigene di superficie dell'epatite B (HB_sAg) nel siero (v. sopra). Va ricordato che l'e. da v. MS-1 (o virus A) sfugge a questo controllo, e che soggetti HB_sAg-positivi possono essere semplici «portatori» di virus. Particolarmente difficili si presentano a volte i problemi diagnostici differenziali dell'e. da v. nell'età neonatale, età in cui una serie numerosa di cause può determinare ittero, spesso di tipo intraepatico, e in cui anche itteri emolitici possono successivamente complicarsi con itteri ostruttivi (cosiddetta sindrome da bile spessa). Una prova di una qualche utilità per poter differenziare itteri metaepatici da itteri intraepatici in tutte le età, ma particolarmente nell'età neonatale, è rappresentata dalla valutazione della risposta ad un breve e intenso trattamento cortisonico (2-3 mg/kg/die di prednisone per via parenterale); una diminuzione della bilirubinemia sta per una genesi intraepatica (verosimilmente epatitica) dell'ittero, una persistenza o elevazione della stessa per una genesi metaepatica (v. anche: ITTERO; ITTERI FAMILIARI CRONICI ANEMOLITICI).

Prognosi

La prognosi immediata dell'e. da v. è in genere favorevole e la letalità della malattia è inferiore all'1%. Tale letalità sale tuttavia notevolmente ai due estremi della vita: nel primo semestre essa può raggiungere valori del 30% e più, e valori elevati (sino al 15%) possono essere osservati nella persona anziana (specie nella donna). La prognosi è sempre più grave nella forma da virus B e particolarmente nell'epatite postrasfusionale.

Nelle forme che non tendono a guarigione si possono osservare *sequele evolutive, transitorie e permanenti*.

Le *sequele evolutive* sono costituite dalla *epatite cronica persistente ed aggressiva* con possibile esito in cirrosi postnecrotica tardiva di cui si è fatto cenno sopra. È utile ricordare che questo tipo di evoluzione si osserva nel 5% dei casi adulti (specie da virus B) e solo nell'1% dei casi infantili, e di preferenza nelle forme anitteriche e colangiolitiche.

Le *sequele permanenti* sono costituite principalmente dalla *fibrosi portale*, reperto unicamente istologico, esito cicatriziale stabile della flogosi, localizzato in modo particolare alla periferia del lobulo. In questo gruppo alcuni pongono anche l'*iperbilirubinemia postepatitica di Kalk*, caratterizzata da subittero persistente oscillante, ed iperbilirubinemia non coniugata. È difficile la differenziazione di questa sequela con la sindrome di Gilbert, tanto che molti AA. negano l'individualità nosologica della forma sostenendo, nei casi in cui esiste un rapporto con una precedente epatite, che quest'ultima abbia svelato una sindrome di Gilbert fino allora latente (v. ITTERI CRONICI FAMILIARI ANEMOLITICI).

Le *sequele transitorie* sono costituite prevalentemente dalla *sindrome postepatitica* di natura funzionale, caratterizzata da astenia prolungata e turbe dispeptiche in genere associate a discinesia delle vie biliari. È anche possibile che fenomeni flogistici del pancreas, duodeno e cistifellea iniziatisi contemporaneamente all'epatite, possano regredire in un tempo maggiore del processo di base.

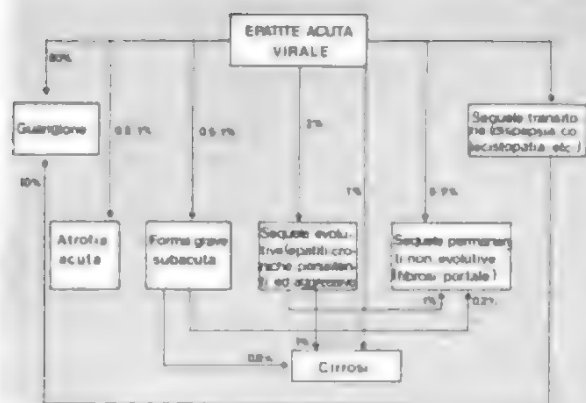


Fig. 9. Possibilità evolutive dell'epatite acuta virale, con relative incidenze. (Da Gentilini).

Terapia

Una terapia etiologica dell'e. da v. non esiste, come per quasi tutte le malattie da virus. Il trattamento della fase acuta dell'epatite di media gravità si limita a favorire la nota capacità di rigenerazione del fegato e si basa fondamentalmente: a) sul riposo a letto, prolungato sino a scomparsa dei sintomi soggettivi (anoressia, astenia) e della dolorabilità epatica e sino alla normalizzazione della bilirubinemia e delle transaminasi sieriche; b) su una dieta ricca di proteine (salvo che vi sia un'iperazotemia) e di carboidrati e povera di grassi (specie nella fase iniziale in cui essi non possono essere assorbiti per l'assenza della bile); c) sull'uso delle vitamine del complesso B e di ac. ascorbico (discussa l'azione della Vit. B₁₂ ad alte dosi, degli estratti epatici iniettabili, dei fattori lipotropi). Discussa è anche l'utilità della somministrazione di cortisonici, i quali, per la loro azione antinfiammatoria e linfocitolitica possono portare ad un più precoce riassorbimento degli infiltrati portobiliari, ma di cui si è anche sostenuto che facilitano le ricadute. Nella nostra esperienza si dimostrano utili (in esperimenti clinici condotti con rigorosi criteri statistici) gli steroidi anabolizzanti di sintesi non 17-alchilati (4-clorotestosterone, stanozololo) i quali uniscono un'azione epatotrofica ad un'azione antifibrotica cortisonosimile, ma senza l'azione immunodepressiva dei cortisonici.

Nelle forme acute gravi, con vomito, iperbilirubinemia, tendenza al coma, è necessario l'uso di fleboclisi glicosate (o di levuloso) o meglio ancora (per il più rapido avvio al fegato del materiale nutritivo così introdotto) di gastroclisi a goccia di glicoso o levuloso e aminoacidi, in quantità di 3-4 l al giorno (nell'adulto). Sono state proposte soluzioni di glutammato per contrastare l'iperammoniemia (tuttavia con scarsi risultati pratici). È stata proposta anche la exsanguinotrasfusione e la dialisi extracorporea a scopo di depurazione (e persino la perfusione del sangue in fegato isolato di maiale): tali pratiche, di notevole impegno, hanno un significato quando esiste ancora una parte di tessuto epatico integra e capace di rigenerare, mentre ovviamente risultano inutili se la necrosi è totale (v. anche: FEGATO E VIE BILIARI).

Nelle forme colostatiche i cortisonici trovano indicazione elettiva, se non esistono altre concause di impegno delle vie biliari extraepatiche.

Nelle forme protratte e croniche trovano impiego sempre più accreditato i cortisonici e, in via secondaria, gli immuno-

depressori, in particolare l'azatioprina, in associazione eventuale con i primi, con trattamento prolungato e controllato anche dal punto di vista epatobiologico.

Epidemiologia

Le e. da v. sono malattie la cui morbosità è generalmente in aumento in molti paesi. In Italia, dopo aver raggiunto, nel 1970, valori di 100/100.000 abitanti, esse sono diminuite a 67,8/100.000 nel 1973 e a 50,4/100.000 nel 1975. La morbosità per regioni non è però omogenea, perché (sempre per il 1975) accanto a valori di 92,1/100.000 per la Sardegna e di 79,9/100.000 per la Campania, si sono riscontrati, ad es., valori di 34,3 per il Piemonte. Se dai dati sopra riferiti si può trarre la conclusione di una almeno momentanea diminuzione della morbosità globale, quello che soprattutto preoccupa è l'inversione del primitivo rapporto tra e. da v. B ed e. da v. A, i casi di e. da v. A essendo in passato ca. 4-5 volte più frequenti rispetto a quelli di e. da v. B; recentemente infatti si è notato che l'e. da v. B rappresenta una buona parte delle e. da v. a etiologia conosciuta, A o B. Ciò è particolarmente preoccupante data la maggiore gravità delle e. da v. B e le caratteristiche biologiche del virus B. Le cause dell'aumento dell'e. da v. sono da ricercare da un lato nelle migliorate attuali capacità diagnostiche (per cui si etichettano giustamente come e. da v. casi di malattia che in passato andavano sotto differenti diagnosi), e ciò riguarda in particolare le forme anitteriche o fugacemente itteriche; accanto a questi motivi di solo *apparente* aumento, ve ne sono tuttavia altri che testimoniano un aumento reale (e ne è prova quello, pur meno cospicuo, della mortalità) e che sono legati, per l'e. da v. B, certamente all'aumentata pratica delle emotrasfusioni e alla diffusione delle tossicomanie.

Sarà trattata in questa sede soltanto l'epidemiologia dell'e. da v. B e dell'e. da v. A, essendo queste le due sole forme di e. da v. a etiologia ben definita.

Epatite da virus B

Anche l'epidemiologia dell'e. da v. B ha subito una completa revisione dopo l'introduzione dei metodi più sensibili per la rivelazione dell'HB_sAg. Tale antigene ha una diffusione mondiale, con percentuali che variano dallo 0,1 al 20%; i valori più alti si riscontrano nei paesi tropicali e nel sud-est asiatico.

Riguardo alla distribuzione geografica dei sottotipi antigenici, il sottotipo *ayw* è predominante in un'ampia zona che comprende la massima parte dell'Africa, i paesi del Mediterraneo orientale e del Medio Oriente fino al Pakistan; il sottotipo *adw* predomina nel Nord-Europa e nelle Americhe. In Indonesia, Malesia, Nuova Guinea e Thailandia sono predominanti entrambi i sottotipi *adw* e *adr*; nell'Asia sud-orientale e nell'Estremo Oriente predomina l'*adr*.

La frequenza dell'HB_sAg è più elevata nel sesso maschile rispetto al femminile, nei bambini rispetto agli adulti, nella popolazione urbana rispetto a quella rurale, e nelle classi sociali viventi in condizioni socioeconomiche più disagiate.

La principale via di trasmissione dell'e. da v. B è la via parenterale, in relazione alla terapia trasfusionale e alla terapia iniettiva in generale (siringhe e aghi male sterilizzati).

Un aspetto non risolto della trasmissione parenterale è il problema della trasmissione meccanica da parte di zanzare e insetti ematofagi in genere, problema posto dalla elevata frequenza di portatori di HB_sAg nelle regioni tropicali; benché l'HB_sAg sia stato messo in evidenza in *pool* di zanzare, i dati sperimentali ed epidemiologici non sono ancora tali da accreditare tale possibilità di trasmissione.

La via parenterale non spiega tuttavia la totalità dei casi di infezione.

L'infettività per via orale del siero contaminato è stata dimostrata sperimentalmente, ma la trasmissione orale interessa probabilmente solo i casi di infezione contratti in laboratorio (mediante pipette e mani contaminate).

È ancora dubbio se l'HB_sAg sia eliminato con feci, urina, saliva; dubbia quindi anche la trasmissione per tali vie. Sembra invece dimostrata la trasmissione per via genitale, se pure con meccanismo non ancora noto. Dimostrata è anche la trasmissione transplacentare durante la vita embrionale: essa è stata ritenuta per lungo tempo come il fattore principale della perpetuazione dell'infezione con il virus dell'epatite B.

Il problema dell'influenza di fattori genetici, sollevato dall'addensamento familiare di portatori di HB_sAg, è ancora allo studio.

La principale fonte di infezione è rappresentata da donatori di sangue HB_sAg-positivi. Si è già detto che lo *screening* dei donatori con i metodi più sensibili per la rivelazione dell'HB_sAg oggi disponibili ha comportato una riduzione dei casi di e. da v. postrasfusionale, anche se non nella misura preconizzata (v. sopra). Qui aggiungiamo solo che, sulla base di studi accurati in proposito, non si ritiene attualmente che sangue contenente anti-HB_s presenti un maggior rischio di trasmissione dell'e. da v. B; esso è in effetti usato nella terapia trasfusionale.

Alcune categorie di persone sono particolarmente esposte al rischio di infezione con il virus B: personale medico e paramedico degli ospedali, delle banche del sangue, dei centri di emodialisi, tecnici di laboratorio, personale addetto alla lavorazione di sangue e plasma, personale dei centri di ricovero per ritardati mentali. Per queste categorie l'e. da v. B può rivestire il carattere di malattia professionale. Altre categorie particolarmente esposte sono: i pazienti sottoposti a terapia trasfusionale (specie i politrasfusi), i tossicomani, i bimbi di madri infette (specie durante la seconda metà della gravidanza), le persone viventi nelle zone tropicali a più scarso livello igienico-sanitario.

Epatite da virus A

Anche l'e. da v. A è diffusa in tutto il mondo, con i caratteri di malattia endemica a frequenti riaccensioni epidemiche. Colpisce di preferenza i bambini e i giovani ed è più frequente negli strati sociali meno abbienti (sovrappopolazione, insufficienza delle attrezzature sanitarie, scarsa igiene personale).

La principale fonte di contagio è il malato e la via di trasmissione più frequente è la via oro-fecale; da tener presente che anche il siero del malato è infettante e può trasmettere l'infezione sia per via orale che per via parenterale; in quest'ultimo caso, le modalità sono le stesse descritte per l'e. da v. B. Sono riportate epidemie provocate da bevande e alimenti contaminati.

Profilassi

Epatite da virus B

Si basa su misure profilattiche generali e sulla prevenzione specifica.

1. *Misure profilattiche generali.* - Il fattore più importante nel controllo della diffusione dell'e. da v. B è l'eliminazione della principale fonte di infezione, cioè del sangue contaminato con il virus B. Si impongono pertanto lo *screening* di ogni singola donazione di sangue con un metodo cosiddetto di 3^a generazione (v. sopra) e l'eliminazione di tutte le unità di sangue HB_sAg-positive.

Nel campo degli emoderivati la legislazione italiana impone un limite ben preciso alla grandezza dei *pool* di partenza per la preparazione del plasma nelle sue varie forme (liquido, congelato, liofilizzato), del fibrinogeno e dei crioprecipitati antiemofilici. È noto infatti che la probabilità di trasmissione aumenta con l'aumentare del numero di unità plasmatiche di provenienza diversa che entrano a far parte del *pool*. L'albumina e le preparazioni di proteine plasmatiche devono per legge essere sottoposte a un riscaldamento a 60 °C per 10 h, con modalità ben precisate. Le immunoglobuline, ottenute dal plasma mediante frazionamento alcolico secondo il metodo di Cohn, sono state ritenute per molti anni prive di rischio dal punto di vista della trasmissione dell'e. da v. B; ma casi documentati di e. da v. B insorti in relazione alla somministrazione terapeutica di immunoglobuline, insieme con la rivelazione radioimmunologica dell'HB_sAg in alcune preparazioni di immunoglobuline, hanno indotto le nostre autorità sanitarie ad esigere la ricerca radioimmunologica dell'HB_sAg anche in questi emoderivati.

Misure preventive da mettere in atto nei laboratori di analisi, e specialmente nei centri trasfusionali e nei centri di emodialisi, comprendono: l'uso di disinfettanti (ipoclorito, glutaraldeide) per detergere superfici di piani di lavoro, di apparecchi, etc., accidentalmente venute a contatto con sangue o con altri liquidi organici; la sterilizzazione in autoclave, quando possibile, del materiale infetto; l'uso di recipienti chiusi in tutte le operazioni di maneggiamento dei campioni (agitazione, omogeneizzazione meccanica, centrifugazione, etc.). Il personale dovrà essere rigorosamente abituato a non pipettare direttamente con la bocca, e possibilmente a far uso di guanti; dovrà anche evitare punture accidentali con aghi o altri strumenti contaminati e il contatto di materiale organico con abrasioni della pelle.

2. *Prevenzione specifica.* - Per la prevenzione specifica sono state usate sia immunoglobuline standard che immunoglobuline specifiche, ottenute dal sangue di donatori selezionati. Con le immunoglobuline standard si sono avuti risultati incostanti, giustificabili probabilmente con il contenuto scarso e variabile di anticorpi specifici. Con le immunoglobuline specifiche si è avuta, a paragone di casi non trattati, una minore incidenza di e. da v. B postrasfusionale in soggetti che avevano ricevuto sangue rivelatosi poi contaminato con HB_sAg. Protezione è stata osservata anche in casi di contaminazione accidentale. Un effetto protettivo è invece mancato in casi di epatite cronica attiva e di epatite acuta fulminante.

Tra i riceventi di sangue HB_sAg-positivo è stata notata protezione in quelli con un preesistente titolo di anti-HB_s; al contrario, nessun effetto protettivo ha potuto essere attribuito ad un titolo preesistente di anti-HB_e.

Ancora in fase di elaborazione teorica e di sperimentazione animale sono i vaccini, per il cui studio si dispone oggi di un modello animale, rappresentato dallo scimpanzé; questo infatti, per quanto sopraddeito, appare adeguato allo studio sia dell'infezione sperimentale che dell'efficacia dei vaccini.

L'inoculazione, dopo riscaldamento, di un siero infetto con MS-2 (contenente le tre entità morfologiche del virus dell'epatite B) ha mostrato un certo effetto protettivo nei riguardi della successiva inoculazione dello stesso siero non scaldato.

In considerazione del fatto che l'anti-HB_s risulta protettivo, mentre l'anti-HB_e non lo è, l'attenzione dei ricercatori si è rivolta alle particelle di 20 nm, prive di ac. nucleico e di attività DNA-polimerasica, come possibili

TAB. IV. EPIDEMIOLOGIA E PROFILASSI DELLE EPATITI DA VIRUS

	Virus A	Virus II
Presenza dell'HB _s Ag nel siero	—	+
		(comparsa nel siero da 2 settimane a 2 mesi prima dell'inizio di malattia; presenza nella fase acuta e persistenza in 1/3 dei casi per 4 mesi sino a 13 anni)
Trasmissione per via orale	frequente	rara
Trasmissione per via ematica	rara	frequente
Incubazione	15-40 giorni, sia nella trasmissione orale sia in quella parenterale	60-180 giorni nella trasmissione parenterale; oltre 3 mesi in quella orale
Fonti di contagio	feci, dita, alimenti, mosche (le 4 F della letteratura anglosassone: <i>feces, fingers, foods, flies</i>); raramente sangue o emoderivati	trasfusioni di sangue e di emoderivati, uso promiscuo di siringhe, strumenti chirurgici o dentari, aghi pungidito; trasmissione placentare; più raramente trasmissione orale; possibile anche la trasmissione per via genitale
Età più colpita	infanzia; età giovanile	tutte le età
Profilassi	immunoglobuline standard	screening accurato dei donatori di sangue; immunoglobuline standard o, preferibilmente, immunoglobuline specifiche
Stagionalità prevalente	autunnale e invernale	invernale per la sola forma a trasmissione orale

agenti immunizzanti. Sono anche allo studio come potenziali vaccini le subunità polipeptidiche dell'HB_sAg, alcune delle quali inducono nella cavia una considerevole risposta anticorpale; e si considera addirittura possibile la preparazione di un vaccino costituito da un materiale sintetico che funga da supporto ai determinanti antigenici dell'HB_sAg.

L'interesse vivo attorno a questo argomento e lo stato avanzato delle ricerche in proposito fanno ritenere non remota la possibilità di disporre di un vaccino contro l'e. da v. B.

Epatite da virus A

Come per l'e. da v. B, la profilassi si basa su misure profilattiche generali e sulla prevenzione specifica.

1. *Misure profilattiche generali.* - Sono praticamente quelle che si adottano per le altre infezioni intestinali: igiene personale e disinfezione delle feci e delle urine dei malati e dei «contatti». Particolare attenzione va posta nell'evitare la contaminazione, diretta o indiretta, degli alimenti, del latte, dell'acqua da parte dei malati e dei «contatti». Non è necessario il ricovero ospedaliero dei malati (a parte i casi di estrema gravità della malattia) né l'isolamento dei «contatti».

Ad evitare la possibilità di trasmissione accidentale mediante siringhe, aghi e altri strumenti medici e dentari, è consigliabile l'impiego di materiali «monouso», da gettar via subito dopo l'uso.

2. *Prevenzione specifica.* - L'efficacia preventiva delle immunoglobuline standard (soluzione al 16%) è documentata dai numerosi casi trattati con successo. Le immunoglobuline sono efficaci in tutti gli stadi del periodo di incubazione; ovviamente ne è preferibile la somministrazione precoce. Si consigliano per le persone più esposte al rischio di infezione e per quelle nelle quali la malattia può assumere una particolare gravità (ad es. donne in stato di gravidanza). La dose va da 0,02 a 0,12 ml/kg di peso corporeo.

Le immunoglobuline standard non hanno alcuna efficacia terapeutica.

Bibliografia

- Blumberg B. S. *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 1967, 66, 924.
 De Ritis F., *Epatite virale*, in *Relaz. II Congr. Int. Pat. Infett.*, Milano, 1956, in *G. Mal. Infett.*, suppl.
 Gentilini P., *Il fegato. Fisiopatologia e clinica*, 1974, Universo, Roma.
 Ginseberg A. I., *Med. Clin. N. Amer.*, 1975, 4, 857.
 Krugman S., Giles J. P., *J.A.M.A.*, 1970, 212, 1019.
 Piazza M., *Experimental Viral Hepatitis*, 1969, Thomas, Springfield.
 Sherlock S., *Lancet*, 1976, II, 354.
 Tolentino P., Crovari P., Crovari-Cunéo P., *Epatologia*, 1967, 12, 461.
 Tolentino P., Jannuzzi C., *Ann. Paediat.*, 1966, 207, 73.
 Tolentino P., Braitto A., Tassara A., *Lancet*, 1971, I, 398.
 WHO Techn. Rep. Ser. n. 570, *Viral Hepatitis*, 1975, Gèneve, bibl.
 Zuckerman A. J., *Human Viral Hepatitis*, 1975, North-Holland, Amsterdam, New York.
 Zuckerman A. J., *Nature*, 1976, 259, 363.

PAOLO TOLENTINO

EPATITI ED EPATOSI

F. *hépatites*. - I. *hepatitis*. - T. *Leberentzündungen*; *Hepatitisiden*. - S. *hepatitis*; F. *hépatoses*. - I. *hepatosis*. - T. *Hepatosen*. - S. *hepatosis*.

SOMMARIO

Generalità (col. 2322). - Epatiti infettive (col. 2323): Epatiti da virus. - Epatiti da rickettsie. - Epatiti batteriche. - Epatiti da spirochete. - Epatopatie da farmaci (col. 2328). - Epatopatie tossiche (col. 2331): Intossicazione da tossici esogeni alimentari. - Intossicazione da tossici esogeni non alimentari. - Intossicazione da tossici endogeni. - Epatopatie nutrizionali (col. 2334). - Epatopatie alcoliche (col. 2335): Steatosi etilica. - Epatite alcolica acuta. - Cirrosi micronodulare. - Epatiti da agenti fisici (col. 2338). - Colangioliti ed epatocolangioliti (col. 2338).

Generalità

Per epatite s'intende un processo morboso a carico del fegato, caratterizzato da una reazione flogistica e necrosi

parenchimale, sostenuto da agenti patogeni virali o batterici oppure da sostanze tossiche alimentari o medicamentose.

Le epatiti così definite possono essere distinte in due gruppi: *epatiti infettive* e *epatiti tossiche*. Le prime sono provocate da agenti infettivi, le seconde da sostanze tossiche per cui vengono anche denominate «epatosi», dato che il tossico provoca prevalentemente alterazioni parenchimali di tipo degenerativo. Tuttavia le caratteristiche cliniche, umorali e istologiche di queste epatopatie ricordano spesso molto da vicino l'epatite acuta virale, per cui la denominazione di «epatiti» anche per queste forme appare appropriata (Gentilini, 1974).

Epatiti infettive

Epatiti da virus

Nell'ambito delle epatiti acute infettive dobbiamo innanzitutto prendere in considerazione le *epatiti da virus*, di cui però si trattano in voce a sé stante l'epatite da virus A e B (v. EPATITE DA VIRUS).

Una forma particolarmente grave di epatite da virus è quella da *febbre gialla*. Questa è una malattia infettiva acuta di breve durata, provocata da un arbovirus del gruppo III e viene trasmessa attraverso la puntura di zanzare infette. Si manifesta essenzialmente in forma endemico-epidemicamente nell'Africa equatoriale e nell'America centrale e meridionale. Le lesioni istopatologiche consistono nella presenza, a carico del fegato, di focolai di necrosi ialina prevalentemente nella zona mediolobulare, con scarsa reazione infiammatoria, a cui si accompagnano fenomeni degenerativi a tipo di steatosi nelle restanti zone del lobulo epatico. Caratteristica è la presenza di corpi rotondegianti, localizzati nell'interno dei sinusoidi, costituiti da materiale di derivazione citoplasmatica, intensamente eosinofili, detti *corpi di Councilman*. Questi corpi acidofili contengono spesso gocce di grasso o pigmento bruno. L'architettura lobulare del fegato rimane intatta e non è mai stata osservata un'evoluzione in cirrosi.

A carico degli altri organi si riscontrano una necrosi tubulare renale e una degenerazione del miocardio.

Nelle forme lievi, la malattia si manifesta clinicamente con febbre, cefalea, modesto ittero e regredisce in breve tempo. Nelle forme più gravi, più rare, dopo una prima fase febbrile anitterica, insorge un ittero intenso con compromissione dello stato generale, bradicardia, malessere, nausea, vomito, cefalea, intensi dolori addominali, emorragie diffuse, ipotensione, albuminuria, oliguria.

Il decorso è rapido e la morte può sopravvenire entro 9-10 giorni principalmente per insufficienza renale. La diagnosi si basa sull'isolamento del virus nel sangue nelle fasi precoci della malattia e sulla dimostrazione sierologica degli anticorpi specifici.

Il trattamento deve essere rivolto alla correzione delle turbe circolatorie ed elettrolitiche (v. anche: FEBBRE GIALLA).

Una vera e propria epatite può frequentemente manifestarsi in corso di *mononucleosi infettiva*, anche se un ittero manifesto compare solo nel 5-8% dei casi. Istologicamente si rileva, a livello del fegato, un accumulo di cellule mononucleate negli spazi portali e nel parenchima e un'attivazione delle cellule di Kupffer. È possibile anche rilevare la presenza di piccoli focolai di necrosi parenchimale. La struttura laminare degli epatociti rimane però per lo più intatta; non si riscontrano in genere segni di colestasi. Nelle fasi tardive della malattia si rileva un cospicuo aumento di epatociti in rigenerazione.

I dati di laboratorio più significativi consistono in un

aumento delle transaminasi sieriche di ca. 20 volte la norma, in un'iperbilirubinemia nella metà dei pazienti, in un'aumentata ritenzione della BSF in ca. il 60% dei pazienti. Il tracciato elettroforetico delle proteine mostra frequentemente un aumento delle α_1 - e delle γ -globuline. Obiettivamente si riscontra di frequente una tumefazione epatica non dolente.

Il decorso è in genere benigno anche se occasionalmente può verificarsi un'evoluzione verso l'epatite cronica.

Per quanto riguarda la terapia è utile la somministrazione di cortisonici a medio dosaggio per un breve periodo di tempo (v. anche: MONONUCLEOSI INFETTIVA).

Rara è la comparsa di un'epatite in corso di infezione da *herpes simplex*. L'affezione colpisce generalmente i neonati e soprattutto i prematuri. La sintomatologia compare dopo 5-9 giorni dalla nascita ed è caratterizzata da vomito, stato soporoso, ittero, cianosi e dispnea. Le lesioni cutanee e mucose possono essere assenti. A livello del fegato si rilevano estesi focolai di necrosi con modesti fenomeni flogistici. A carico degli epatociti si possono riscontrare inclusioni nucleari eosinofile. Recentemente sono state descritte alcune forme di epatite fulminante in corso di infezione da *herpes simplex* in donne in gravidanza (v. anche: HERPES SIMPLEX).

Una compromissione epatica si può verificare anche in corso di sindrome da *rosolia congenita* nel bambino. Le lesioni epatiche variano da piccoli focolai di necrosi con subittero a necrosi massiva parenchimale con fibrosi intra-lobulare, presenza di cellule giganti, colestasi e ittero (v. anche: ROSOLIA).

Anche il gruppo dei virus *coxsackie A e B* può causare, soprattutto nel bambino, un'epatite. La compromissione epatica è denunciata dall'aumento nel siero dei valori delle transaminasi, della bilirubina e della fosfatasi alcalina. A livello del fegato è possibile rilevare la presenza di estesi focolai di necrosi con modesta reazione flogistica (v. anche: COXSACKIOSI).

Ancora più raramente lesioni epatiche si possono riscontrare in corso di infezione da *adenovirus* e in corso di *parotite epidemica* (v.).

Un'altra forma piuttosto caratteristica è l'*epatite da inclusioni citomegaliche*. L'agente etiologico è il *citomegalovirus*, così chiamato per la capacità che ha di determinare nei tessuti in coltura la formazione di grosse cellule del diametro di 40-60 μ . L'infezione da citomegalovirus può produrre alterazioni epatiche in tutte le età, ma l'epatite che complica l'affezione citomegalica del neonato è quella meglio definita dal punto di vista clinico. Questa sindrome è generalmente il risultato di un'infezione subclinica della madre durante la gravidanza, che viene trasmessa al feto per via transplacentare. Le manifestazioni cliniche più importanti sono: epatosplenomegalia, ittero, anemia emolitica, porpora emorragica, calcificazioni cerebrali e a volte microcefalia. A livello del fegato l'aspetto istologico più caratteristico è dato dalla presenza di cellule giganti con inclusioni nucleari eosinofile circondate da un alone chiaro e inclusioni basofile citoplasmatiche. È presente inoltre un'attivazione diffusa delle cellule di Kupffer con focolai intraparenchimali di eritroblasti e piccole zone necrotiche con reazione flogistica e linfocitoidi. Nell'adulto l'infezione ha spesso un andamento subclinico, ma può determinare la comparsa di un'epatite non facilmente distinguibile dall'epatite virale acuta. Recentemente è stata descritta nell'adulto una sindrome simile alla mononucleosi infettiva ma attribuita al citomegalovirus. Questa sindrome, che generalmente compare dopo trasfusioni, è caratterizzata da febbre, malessere, anoressia, nausea, vomito, epatosplenomegalia, subittero e, a volte, ittero

franco, costante alterazione delle prove di funzionalità epatica, linfomonocitosi con monociti atipici, negatività del test di Paul-Bunnell.

La diagnosi di epatite da inclusioni citomegaliche si basa sulla ricerca delle cellule giganti nel sedimento delle urine, nel succo gastrico, nella biopsia epatica; nella dimostrazione di un aumento nel sangue del titolo di anticorpi specifici e nell'isolamento del virus dai tessuti o dai liquidi organici (v. anche: CITOMEGALICA MALATTIA).

Una forma epatitica simile, che colpisce il neonato, è l'epatite gigantocellulare, la cui etiologia spesso non è precisabile. Qualche A. ritiene che l'agente etiologico responsabile sia il virus dell'epatite B. L'esame istologico del fegato mette in evidenza la presenza, in pieno parenchima, di cellule giganti multinucleate con focolai di necrosi e reazione flogistica. Molti epatociti sono carichi di pigmento biliare (fig. 1). Nelle fasi più avanzate compare una reazione connettivale negli spazi portal. Questa forma epatitica può evolvere verso la cirrosi. In alcuni casi i segni di colestasi sono marcati e la differenziazione nei riguardi dell'atresia delle vie biliari può essere difficoltosa.

A Marburg (Germania) e contemporaneamente a Francoforte e Belgrado nel 1967 è stata descritta una malattia infettiva generalizzata con compromissione epatica, provocata da un *rhabdovirus* (virus di Marburg). La maggior parte dei soggetti colpiti era venuta in contatto con materiale biologico proveniente da cercopitechi. A carico del fegato si osservò necrosi focale o massiva degli epatociti e formazione di inclusioni citoplasmatiche basofile. Oltre al fegato erano interessati anche altri organi, in particolare rene e cervello (v. MARBURG, MALATTIA DI).

Epatiti da rickettsie

Una compromissione epatica può comparire in corso di febbre Q, infezione causata da *Rickettsia burneti*. L'interessamento del fegato generalmente compare nella seconda e terza settimana di malattia ed è denunciato clinicamente da una epatomegalia e, dal punto di vista laboratoristico, da un aumento delle transaminasi sieriche e da un modesto incremento della bilirubinemia. Nel 5% dei pazienti compare una chiara sindrome itterica.

All'esame istologico del fegato si rileva la presenza di infiltrati flogistici portal e intralobulari, che assumono spesso un aspetto granulomatoso. Sono presenti inoltre focolai di necrosi e un'attivazione diffusa delle cellule di Kupffer.

Relativamente frequente è la comparsa di un'epatite

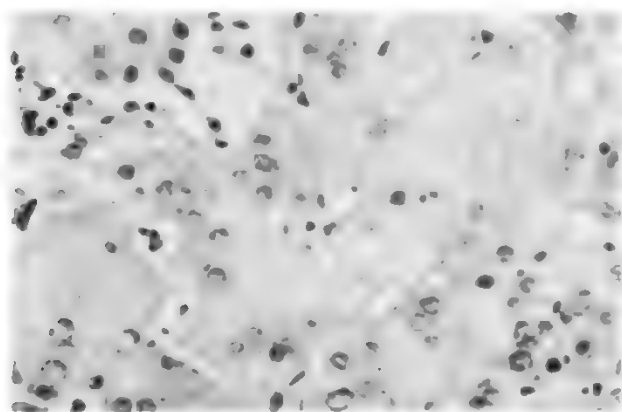


Fig. 1. Epatite gigantocellulare. Sono visibili plasmodi multinucleati contenenti nell'interno del citoplasma granuli di pigmento biliare.

subitterica o francamente itterica in corso di tifo esantematico, infezione provocata da *Rickettsia prowazeki* (v. anche: RICKETTSIOSI).

Epatiti batteriche

Numerose sono le infezioni batteriche che spesso possono determinare una lesione epatica. I germi grampositivi più frequentemente responsabili sono: lo stafilococco, il pneumococco, lo streptococco, il gonococco. Queste infezioni batteriche possono provocare una compromissione epatica o mediante una localizzazione diretta o attraverso un'azione indiretta esplicata dalle tossine batteriche. Nella prima eventualità l'epatopatia in genere fa seguito ad episodi setticemici e batteriemici e può assumere l'aspetto di una vera epatite batterica. Questa è caratterizzata istologicamente da focolai flogistici, a volte dalla presenza di microascessi e clinicamente da subittero o ittero franco. Nella seconda eventualità si riscontra istologicamente un quadro di epatite reattiva aspecifica. È un aspetto assai comune a riscontrare anche in corso di infezioni virali sistemiche ed è caratterizzato dalla presenza di modesti infiltrati flogistici linfomonocitari negli spazi portal, di piccole aree di necrosi focale e lievi processi regressivi parenchimali. (Per quanto riguarda l'ascesso epatico, v. FEGATO E VIE BILIARI).

Fra i germi grampositivi occorre ricordare che una compromissione epatica può comparire anche a seguito della localizzazione nel fegato di *Clostridium welchii* (*perfringens*). Clinicamente è presente un ittero intenso. L'esame istologico del fegato mostra la presenza di una necrosi massiva.

Un'impronta particolarmente grave può assumere, prevalentemente nell'infanzia, l'epatopatia che compare in corso di batteriemia da *Escherichia coli*, germe gramnegativo. A livello del fegato si riscontrano focolai disseminati di necrosi e una modesta flogosi degli spazi portal. Una setticemia da *E. coli* si può avere come complicanza della cirrosi epatica. Si ritiene che il passaggio in circolo dei germi sia determinato dall'alterazione della parete intestinale conseguente all'ipertensione portale. In questi casi il fegato viene raramente colpito dall'infezione perché viene superato dai batteri per la presenza di shunts portosistemici spontanei (v. anche: COLIBACILLOSI).

Frequentissimo è l'interessamento del fegato in corso di salmonellosi, soprattutto nel tifo e paratifo. L'aspetto istologico è quello di un'epatite reattiva aspecifica con presenza di piccoli focolai istiodici; si rileva inoltre una modesta sofferenza regressiva parenchimale. In genere l'epatopatia decorre in maniera anitterica. Più raramente si può riscontrare la comparsa di un'epatite francamente itterica (v. anche: FEBBRE TIFOIDE; SALMONELLOSI).

Una compromissione epatica è quasi costante in corso di brucellosi. L'aspetto istologico prevalente è costituito dalla presenza di granulomi localizzati in qualsiasi parte del lobulo. I granulomi sono costituiti da cellule istiodici, epiteliodici, plasmacellule e a volte cellule giganti. Sono difficilmente distinguibili da quelli della sarcoidosi. Oltre ai granulomi si possono rilevare piccole zone di necrosi parenchimale e una fibrosi portale (figg. 2 e 3). Dal punto di vista clinico è presente una tumefazione epatica con o senza tumefazione splenica e un lieve ittero (v. BRUCELLI).

Epatiti da spirochete

L'epatopatia più nota è la leptospirosi itteroemorragica o morbo di Weil, provocata da *Leptospira icterohaemorrhagiae*. L'agente etiologico viene eliminato con le urine dei ratti e viene trasmesso all'uomo attraverso le lesioni della cute e delle mucose. Dopo un periodo di incubazione

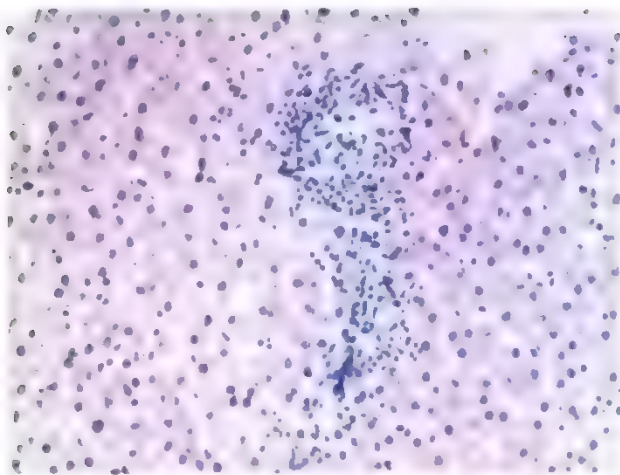


Fig. 2. Epatite acuta in caso di brucellosi. L'infiltrato flogistico in seno ad uno spazio portale assume un aspetto simil-granulomatoso.

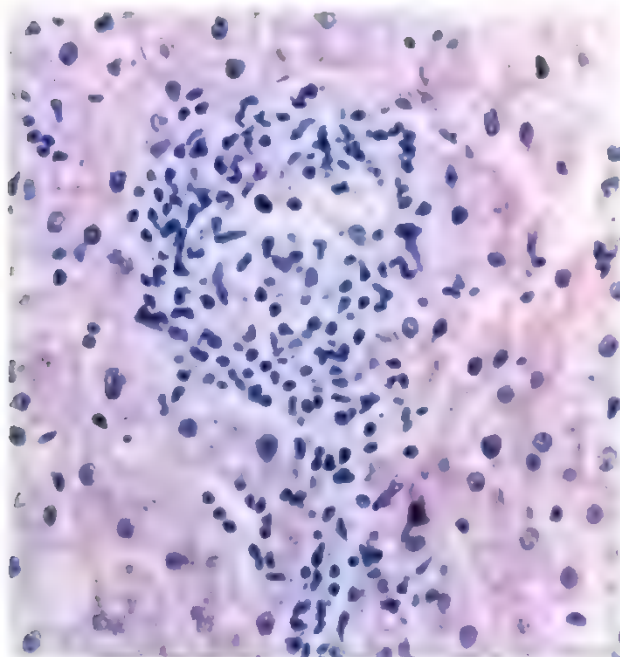


Fig. 3. Stessa immagine della fig. 2 a più forte ingrandimento.

di 1-2 settimane appare il *primo stadio*, setticemico, che si manifesta con febbre elevata, preceduta da brivido, dolori addominali, muscolari e ossei, nausea, vomito, malessere profondo, anoressia e talvolta segni di meningismo. Il fegato è ingrandito e dolente. Dopo una settimana circa, la temperatura diminuisce e s'inizia il *secondo stadio*, che si manifesta con ittero intenso, leucocitosi neutrofila, piastrinopenia, alti livelli di anticorpi specifici. Le transaminasi sono lievemente aumentate, mentre diminuiscono l'attività protrombinica e la colesterolemia.

L'esame istologico del fegato mette in evidenza modeste alterazioni: epatociti rigonfi soprattutto nella regione centrolobulare, attiva rigenerazione cellulare, lieve steatosi e un modesto infiltrato flogistico linfomonocitario negli spazi portali.

La compromissione renale è denunciata dalla presenza di iperazotemia, oliguria ed ematuria. Si possono inoltre osservare manifestazioni emorragiche a carico della cute e delle mucose, e segni d'insufficienza cardiaca.

Nei casi a decorso benigno l'ittero regredisce e la funzionalità renale si normalizza. Il *terzo stadio* è quello della convalescenza ed è caratterizzato dalla scomparsa dei segni di compromissione epatica e renale.

La prognosi è in genere favorevole se la malattia è trattata precocemente e adeguatamente. La mortalità è di ca. il 16% ed è dovuta essenzialmente all'insufficienza renale.

La diagnosi si basa sull'emocoltura, la prova biologica su cavia, e la ricerca delle leptospire nelle urine. La ricerca degli anticorpi specifici è possibile solo dopo 8-10 giorni dall'inizio della malattia.

La terapia si basa sulla somministrazione di alte dosi di penicillina e tetraciclina (v. anche: LEPTOSPIROSI).

Una compromissione epatica compare in corso di *febbre ricorrente*, malattia causata da spirochete del genere *Borrelia*. Clinicamente si manifesta con febbre elevata, dolori diffusi, cefalea, astenia marcata, epistassi. Nelle forme gravi compare epatosplenomegalia con ittero. La sintomatologia scompare dopo ca. 15 giorni e recidiva successivamente. La malattia ha un decorso benigno e guarisce nel giro di 2 mesi ca. La terapia si basa sulla somministrazione di penicillina e tetraciclina (v. anche: FEBBRI RICORRENTI).

Epatopatie da farmaci

Le alterazioni epatiche indotte dai farmaci vengono suddivise in due gruppi principali a seconda che siano prodotte con un meccanismo di 1) *tossicità diretta* oppure di 2) *ipersensibilità*.

Il *primo gruppo* si caratterizza per il fatto che la lesione epatica è dipendente dalla dose impiegata, è prevedibile e si può riprodurre sperimentalmente nell'animale. La tossicità si manifesta dopo un breve periodo di tempo e in genere compaiono manifestazioni tossiche anche a carico di altri organi.

I farmaci che producono questo tipo di lesione epatica sono rari. Un danno epatico grave con evoluzione fatale nel 10-15% dei casi si può avere a seguito dell'assunzione di dosi eccessive di *paracetamolo* (NAPA). Si ritiene che l'azione lesiva sia dovuta alla liberazione di un metabolita tossico.

Morfologicamente il danno epatico è caratterizzato dalla presenza di necrosi centrolobulare e steatosi.

Una steatosi epatica con scarsa necrosi si riscontra nell'uomo a seguito della somministrazione di *tetraciclina*. Alle dosi terapeutiche la steatosi è in genere di modesta entità ed è reversibile. La somministrazione dell'antibiotico a dosi massive provoca una steatosi diffusa con ittero, aumento delle transaminasi e dell'amilasi sieriche (per la concomitante sofferenza pancreatica). Le manifestazioni più gravi sono state riscontrate in corso di gravidanza, ma sono state descritte anche nell'uomo in età avanzata e nella prima infanzia. Un fattore predisponente sembra essere costituito dalla contemporanea presenza di una compromissione renale (ad es. pielonefrite) che determina alti livelli ematici del farmaco. Il meccanismo di azione sembra riportabile ad un'inibizione della sintesi delle proteine con secondario accumulo di trigliceridi nel fegato.

Vari *agenti citostatici* sono epatotossici. Fra questi ricordiamo la *6-mercaptopurina* che può causare necrosi epatocellulare e occasionalmente colestasi, e l'*azatioprina*. L'uso prolungato del *methotrexate*, un'antagonista dell'ac. folico, induce la comparsa di una steatosi con ipertrofia della cellula epatica, polimorfismo nucleare, modesta flogosi degli spazi portali e fibrosi. In alcuni soggetti

sottoposti a trattamento prolungato per la psoriasi è stata descritta un'evoluzione in cirrosi.

Necrosi epatocellulare è stata descritta a seguito della somministrazione di *ac. tannico*.

Recentemente è stato osservato che alte dosi di *salicilati* possono provocare una necrosi epatocellulare con infiltrato linfomonocitario negli spazi portalari e aumento nel siero delle transaminasi.

Diversi AA. includono in questo primo gruppo le alterazioni epatiche di tipo colestatico che compaiono a seguito della somministrazione prolungata di *steroidi anabolizzanti con gruppo alcolico in posizione C-17*, quali il metiltestosterone e il noretandrolone. L'inclusione in questo gruppo è giustificata, secondo i suddetti AA., dal fatto che le modificazioni elettromicroscopiche dell'epatocita e alcune alterazioni biochimiche compaiono con elevata frequenza nei soggetti che assumono questi farmaci a dosi elevate e per un periodo di tempo prolungato. Occorre far presente però che la sintomatologia clinica itterica compare solo in alcuni soggetti e quindi gli effetti lesivi di queste sostanze, pur essendo dose-dipendenti, sono anche legati alla risposta individuale.

Istologicamente, a carico del fegato si rileva la presenza di abbondanti depositi di pigmento biliare sia all'interno degli epatociti e delle cellule di Kupffer, sia sotto forma di piccoli trombi intercellulari soprattutto nella regione centrolobulare. I fenomeni flogistici sono lievi e incostanti (fig. 4).

Al microscopio elettronico si rilevano alterazioni a carico dei canalicoli biliari, dell'apparato del Golgi e dei mitocondri.

Il meccanismo con cui questi steroidi provocano una colestasi intraepatica è complesso ed è riconducibile ad un'azione diretta selettiva sull'apparato escretore della cellula epatica.

Dal punto di vista funzionale si rileva un aumento nel siero dei valori della fosfatasi alcalina, della leucinamino-peptidasi e della γ -glutamyl-transpeptidasi, mentre gli enzimi indice di citolisi sono poco alterati. Pressoché costantemente alterata è la prova da carico con BSF anche nei casi con ittero lieve, o anitterici; in alcuni casi si riscontra un netto incremento della frazione non coniugata della bilirubina.

La prognosi è in genere benigna. La sospensione del farmaco determina la regressione della sindrome colestatica. In alcuni casi la risoluzione è molto lenta e può richiedere diverse settimane.

Analoghe alterazioni di tipo colestatico possono comparire in seguito alla somministrazione di *contraccettivi*

orali. Allo scopo di diminuire l'incidenza di queste alterazioni si tende a ridurre la dose della frazione estrogenica e progestinica. La sintomatologia itterica è comunque rara e compare più frequentemente nella popolazione del Cile e della Scandinavia, e in donne che hanno in precedenza sofferto di ittero gravidico al terzo trimestre.

Il secondo gruppo comprendente le reazioni epatiche da *ipersensibilità* è più vasto e di più difficile inquadramento. Il danno epatico è indipendente dalla dose, non è prevedibile e non si può riprodurre nell'animale.

Alcuni farmaci provocano un *quadro simileepatitico*. Tra questi occorre ricordare gli *inibitori della monoaminoossidasi*, l'*iproniazide* in particolare, l'*alotano*, il *fenilbutazone* e altri pirazolici, l'*idrazide dell'ac. isonicotinico*, i *sulfamidici*, gli *anticoagulanti* come il fenindione, la *zoxazolamina*.

All'esame istologico si rilevano le alterazioni tipiche della epatite acuta virale con focolai di necrosi, corpi acidofili e reazione flogistica (fig. 5). Alcuni farmaci quali l'*alotano* e gli inibitori della monoaminoossidasi possono indurre una necrosi epatica massiva.

La sintomatologia clinica è caratterizzata da un periodo prodromico con disturbi dispeptici, anoressia, nausea, astenia, malessere, dolore epigastrico; talvolta è presente febbre elevata. L'ittero più frequentemente compare entro un mese dall'inizio del trattamento. Talora sono presenti prurito ed esantema morbilliforme.

Dal punto di vista funzionale si rileva un aumento della bilirubinemia prevalentemente coniugata, delle transaminasi, delle γ -globuline, e spesso leucocitosi con o senza eosinofilia. Con la sospensione del trattamento si assiste nella maggior parte dei casi alla remissione clinica, umorale e morfologica nel giro di 1-2 mesi. In altri casi l'epatite tende a cronicizzare fino ad aversi il quadro tipico della cirrosi postnecrotica.

Un'evoluzione particolarmente grave può avere l'epatite da *alotano*. La sintomatologia clinica si manifesta con febbre che insorge di solito entro 2-10 giorni dalla somministrazione dell'anestetico, a cui può seguire ittero. L'epatite si manifesta preferibilmente in soggetti che siano stati sottoposti a ripetute somministrazioni dell'anestetico per precedenti interventi chirurgici. Questi dati, unitamente ad altri di ordine immunologico (alterazioni della trasformazione blastica dei linfociti, presenza di anticorpi antimitocondriali), sembrano deporre per un meccanismo di ipersensibilità verso un metabolita del farmaco. La differenziazione istologica dall'epatite acuta virale può presentare notevoli difficoltà. Gli elementi morfologici che orientano verso l'epatite da *alotano* sono la presenza

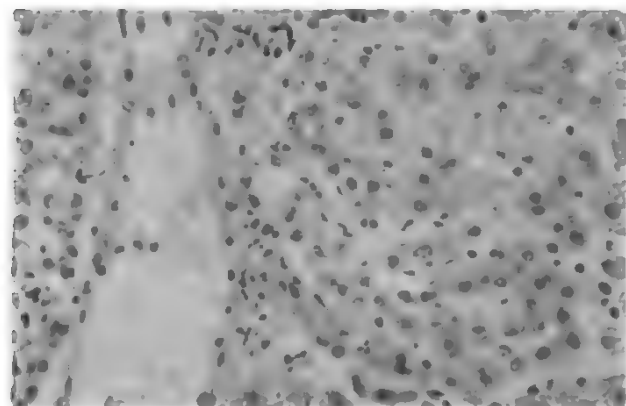


Fig. 4. Ittero da metiltestosterone. In prossimità della vena centrolobulare si osservano piccoli trombi biliari intercellulari.

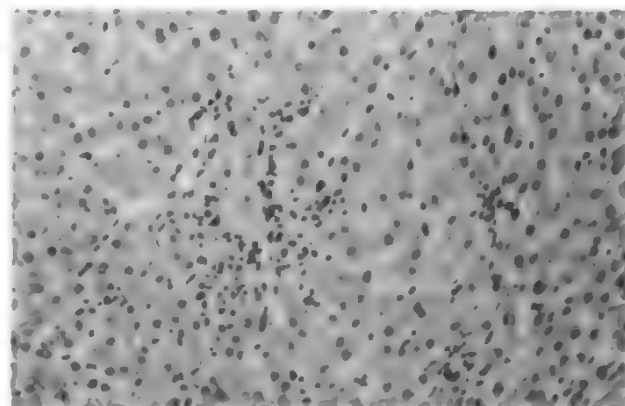


Fig. 5. Epatite acuta da pirazolici. Infiltrato flogistico intraeparenchimale e sofferenza regressiva epatocellulare.

di piccoli granulomi, di numerosi eosinofili e la localizzazione della necrosi prevalentemente al centrolobulo.

Una compromissione epatica del tutto particolare è quella provocata dalla *ossifenissatina*, usata come lassativo. Tale farmaco è capace di provocare, oltre a rari casi di epatite acuta itterica, anche forme di epatite cronica con alterazioni morfologiche e umorali sovrapponibili a quelle dell'epatite cronica aggressiva. Alterazioni analoghe possono essere provocate dall'*α-metil-dopa*.

Un altro particolare aspetto di reazione epatica da farmaci è costituito da un'epatite *granulomatosa*. I granulomi, di tipo sarcoidosico, si riscontrano più frequentemente a carico degli spazi portali. Le sostanze capaci di provocare un tale tipo di reazione sono la *difenilidantoina*, il *fenilbutazone*, i derivati della *sulfanilurea*, l'*allopurinolo*, l'*alotano*. La reazione granulomatosa può essere presente anche in sede extraepatica. Dal punto di vista funzionale è presente una lieve iperbilirubinemia di tipo misto con un aumento della fosfatasi alcalina.

In un ristretto numero di pazienti alcuni farmaci inducono una reazione epatica caratterizzata istologicamente dalla presenza di una *colestasi centrolobulare* e da una *flogosi degli spazi portali*. Questo tipo di reazione epatica si associa soprattutto all'uso di farmaci del gruppo delle *fenotiazine* e in particolare la *clorpromazina*. Il quadro istologico fin dalla prima settimana di ittero è caratterizzato dalla presenza di un'intensa flogosi degli spazi portali con mononucleati e numerosi eosinofili. A carico del parenchima si rilevano aspetti degenerativi e necrotici. Gli epatociti sono frequentemente rigonfi e in attiva rigenerazione. A volte le lesioni epatocitarie sono più gravi ed estese e rassomigliano a quelle dell'epatite acuta virale. Numerosi sono i trombi biliari localizzati al centro del lobulo. Dopo alcune settimane l'infiltrato flogistico degli spazi portali tende a regredire, mentre l'alterazione colestatica può persistere. Clinicamente l'ittero di tipo colestatico è accompagnato da febbre, prurito, manifestazioni esantematiche ed eosinofilia.

Dal punto di vista funzionale oltre all'iperbilirubinemia si rileva un aumento nel siero della fosfatasi alcalina, della leucinaminopeptidasi e del colesterolo. La manifestazione itterica tende a regredire in genere dopo 15-20 giorni dalla sospensione del farmaco. In alcuni casi la colestasi può protrarsi per mesi e anni tanto da assumere il profilo clinico e umorale della cirrosi biliare primitiva. Anche in questi casi a decorso protratto, nei quali la diagnosi può presentarsi difficile nei riguardi dell'ittero ostruttivo o della cirrosi biliare primitiva, la guarigione clinica e umorale s'instaura ugualmente anche dopo mesi di decorso.

Infine possono dare manifestazioni di tipo prevalentemente colestatico gli *antidiabetici orali* derivati della sulfanilurea (clorpropamide e tolbutamide), l'*estolato di eritromicina*, gli *antitiroidei* (tiouracile e derivati), la *triace-tiroleandomicina*, alcuni *diuretici* (clorotiazide e derivati).

Epatopatie tossiche

Molte sostanze di origine esogena ed endogena possono provocare, a carico del fegato, alterazioni morfologiche di varia entità. I tossici esogeni possono essere assunti con gli alimenti o accidentalmente o a scopo suicida; quelli endogeni vengono prodotti nell'interno dell'organismo in situazioni particolari (tireotossicosi, eclampsia, gravidanza).

Intossicazione da tossici esogeni alimentari

Analogamente a quanto si verifica per i farmaci, le lesioni epatiche possono essere prodotte con un meccanismo di *tossicità diretta* o di *ipersensibilità*.

Vengono comprese nel *primo gruppo* le lesioni epatiche

provocate a seguito di intossicazioni alimentari con cibi guasti quali carne e pesce mal conservati.

Il *secondo gruppo* di epatopatie si sviluppa invece con un meccanismo di sensibilizzazione allergica in seguito all'assunzione di frutti di mare, uova, cioccolata, carne di maiale, fragole ed altri frutti. In questi casi si ritiene che minime alterazioni della mucosa intestinale possono permettere il passaggio di proteine o anche di polipeptidi, che possono sensibilizzare il soggetto, per cui in seguito ad una successiva reintroduzione si scatena una reazione antigene-anticorpo in vari organi e in modo particolare nel fegato.

L'esame istologico del fegato rivela la presenza di una sofferenza parenchimale associata a fenomeni flogistici.

La sintomatologia è caratterizzata inizialmente da nausea, vomito, cefalea, astenia, febbre, turbe dell'alvo, dolori in sede epigastrica, alle articolazioni e alla muscolatura degli arti. In seguito compaiono subittero e ittero con aumento delle transaminasi sieriche soprattutto nelle forme a patogenesi tossica. Nelle forme su base allergica si possono rilevare eosinofilia e a volte prurito.

La prognosi di queste intossicazioni alimentari è in genere buona. La terapia è affidata alla somministrazione di farmaci antireattivi.

Una forma particolare è la sindrome tossica che compare in corso di *botulismo*, provocato da *Clostridium botulinum*, che può contaminare la carne insaccata, specialmente di maiale, o anche legumi e carne conservati in scatola. La tossinfezione si manifesta, oltre che con una sintomatologia gastroenterica ed epatica, anche con alterazioni a carico del sistema nervoso (v. anche: BOTULISMO).

Altre forme particolari di intossicazione alimentare sono quelle rappresentate dall'*avvelenamento da funghi* (*Amanita phalloides*, *A. muscaria*, etc.). V. anche: FUNGHI VELENOSI.

Gli avvelenamenti più gravi sono provocati essenzialmente dall'ingestione di *A. phalloides*. La sintomatologia insorge 10-15 h dopo l'ingestione del fungo ed è caratterizzata da vomito e diarrea. Se il paziente riesce a superare questa prima fase, dopo ca. 48 h dai primi sintomi compaiono i segni umorali e clinici della grave compromissione epatica e renale con epatomegalia, ittero grave, albuminuria ed ematuria. Nella fase terminale compaiono ipotensione e segni di lesione del S.N.C. con eccitazione psicomotoria, convulsioni tonicocloniche e coma.

Dal punto di vista istologico a livello del fegato si rileva una steatosi diffusa con necrosi massiva al centro del lobulo e nelle zone mediolobulari. L'evoluzione è verso l'atrofia giallo-acuta (v.). In caso di sopravvivenza si ha una fibrosi cicatriziale o una vera e propria cirrosi post-necrotica a grossi nodi. La mortalità è intorno al 50%.

Il trattamento è basato sull'infusione di abbondanti quantità di liquidi con glicoso, idrocortisone, ac. tiotico. Recentemente è stata proposta la somministrazione di penicillina e/o fenilbutazone dato che questi farmaci spostano le tossine dal loro legame con le proteine plasmatiche favorendone l'escrezione renale.

Altre specie di funghi, come l'*A. muscaria*, provocano una sintomatologia gastroenterica più precoce. Le alterazioni epatiche sono più lievi e regrediscono completamente dopo alcuni giorni.

La prolungata assunzione di *aflatossina*, sostanza patogena prodotta da un micete, l'*Aspergillus flavus*, che può contaminare le arachidi, può indurre nell'uomo la comparsa di steatosi, fibrosi, con evoluzione verso la cirrosi e l'epatoma.

Altri miceti quali *Penicillium islandicum* e *P. rubrum*, che possono contaminare alcuni alimenti (grano, riso, etc.) elaborano tossine lesive per il fegato.

Gli alcaloidi del tipo *pirrolizidina*, contenuti in piante di *Crotalaria*, possono provocare una rapida comparsa di epatomegalia con ascite soprattutto nei bambini. L'ingestione di alcaloidi di *Senecio* può provocare nell'uomo l'insorgenza di una « malattia veno-occlusiva » con ipertensione portale e ittero, per la formazione di tessuto fibroso che ostruisce le vene centrolobulari e le vene più piccole (v. anche: BUDD-CHIARI, SINDROME DI).

Intossicazione da tossici esogeni non alimentari

Questi tossici possono essere assorbiti durante il lavoro o ingeriti accidentalmente o a scopo suicida.

Un esempio classico è fornito dal *fosforo giallo*. Dopo qualche ora dall'ingestione di questa sostanza compaiono gravi fenomeni tossici con vomito e diarrea, che possono terminare con il coma convulsivo e la morte per paralisi bulbare. Se viene superato questo stadio, in 2^a-3^a giornata compaiono i segni di una grave lesione epatica con ittero e fenomeni emorragici. A carico del fegato si rilevano lesioni degenerative e necrotiche diffuse. Le stesse alterazioni compaiono a carico del cuore e del rene. Questo tipo di avvelenamento è attualmente raro poiché nell'industria il fosforo giallo è stato sostituito dal fosforo rosso, che è praticamente innocuo, non volatile e non solubile.

Lesioni tossiche possono essere provocate da anticrittogamici e insetticidi. Fra questi dobbiamo ricordare il *diclorodifeniltricloroetano* (DDT), la cui penetrazione nell'organismo avviene sia attraverso l'apparato digerente sia attraverso la cute. L'assunzione di una dose tossica provoca lesioni a carico di vari organi e del fegato con ittero, necrosi parenchimale e steatosi.

Il *benzolo* può provocare, se ingerito, una lesione epatica grave ad evoluzione cirrogena o delle modeste alterazioni epatiche.

Anche il *cloruro di metile* per via inalatoria può dare origine a lesioni degenerative a carico del fegato con ittero.

Il *tetracloruro di carbonio* nella maggior parte dei casi provoca necrosi centrolobulare e una steatosi diffusa cui fa seguito una fase caratterizzata da intensi fenomeni rigenerativi. In alcuni casi dà luogo a forme più gravi con necrosi epatica diffusa e atrofia giallo-acuta, e insufficienza renale. L'azione tossica viene esercitata da un metabolita che si forma a livello dei microsomi.

Anche il *piombo* può provocare in casi di intossicazione acuta necrosi epatica con ittero. Nei casi di intossicazione cronica provoca una steatosi epatica diffusa.

Intossicazione da tossici endogeni

Come è noto, una delle principali funzioni del fegato è quella di intervenire in vari processi di detossificazione e di solubilizzazione di varie sostanze tossiche endogene e degli ormoni.

In caso di *ipertiroidismo*, l'eccesso di ormoni tiroidei in circolo è capace di provocare fenomeni di sofferenza epatica caratterizzata da steatosi, rigonfiamento torbido e necrobiosi prevalentemente al centrolobulo. Queste alterazioni sono legate soprattutto al fatto che gli ormoni in eccesso provocano un aumento della glicolisi e della gliconeogenesi e un incremento del metabolismo con maggior consumo di ossigeno. Dal punto di vista funzionale si riscontra una lieve iperbilirubinemia, ipoalbuminemia e una diminuzione dell'attività protrombinica.

Nel *morbo di Cushing* si può riscontrare una tumefazione epatica con steatosi, mentre nel *morbo di Addison* le alterazioni a carico del fegato sono scarse e consistono in un'ipotrofia cellulare e deplezione del patrimonio glicogenico.

In *gravidenza* le alterazioni tossiche del fegato sono in genere scarse e aspecifiche.

Nell'*eclampsia gravidica* le alterazioni epatiche risultano invece più spesso gravi e possono assumere un'impronta emorragica.

Una forma particolare di epatopatia tossica in gravidanza è la *steatosi acuta gravidica*. È una rara e grave complicanza che si manifesta nel terzo trimestre e qualche volta fa seguito alla somministrazione di tetraciclina ad alte dosi.

Istologicamente è caratterizzata dalla presenza di una steatosi diffusa ma più evidente al centrolobulo. In alcuni casi si rileva un modesto processo flogistico intralobulare.

Clinicamente si manifesta con ittero, nausea, vomito, dolori addominali, ematemesi, cefalea, obnubilamento del sensorio; la febbre è in genere assente. La prognosi è grave e la morte sopravviene alcuni giorni dopo il parto per l'insorgere di complicazioni renali.

Dal punto di vista funzionale si rileva un aumento notevole della bilirubinemia, uricemia, azotemia, e una diminuzione dell'attività protrombinica. Le transaminasi sono lievemente aumentate. Si può rilevare inoltre una netta leucocitosi.

Si ritiene che la steatosi sia in correlazione con una denutrizione proteica relativa e soprattutto con un deficit di sintesi delle proteine probabilmente determinato in alcuni casi anche dalla somministrazione di tetracicline.

Per gli itteri in gravidanza: v. ITTERO.

Epatopatie nutrizionali

In questo gruppo vengono comprese le alterazioni epatiche di tipo prevalentemente degenerativo che compaiono in condizioni di deficit assoluto o relativo di proteine (in particolare quelle ricche di aminoacidi essenziali) e/o di calorie. La compromissione epatica s'instaura lentamente nel corso di molti anni.

In campo sperimentale steatosi, necrosi e fibrosi vengono indotte negli animali mediante diete povere di colina, metionina, proteine e acidi grassi essenziali (v. anche: LIPOTROPI FATTORI). Diete carenti in selenio e Vit. E provocano invece necrosi epatica senza steatosi.

Nell'uomo le lesioni epatiche di origine nutrizionale sono di difficile valutazione. Nei paesi occidentali, a livello di sviluppo generalmente elevato, la vera malnutrizione è piuttosto rara ed è riscontrabile solamente in quelle situazioni che impediscono l'assunzione di cibo, quale ad es. il carcinoma esofageo, o nelle sindromi da malassorbimento. Il problema è invece più grave nei paesi sottosviluppati, dove la malnutrizione è piuttosto diffusa soprattutto nei bambini.

Le turbe della nutrizione nei bambini vengono suddivise in due gruppi principali: il primo, caratterizzato essenzialmente da una carenza proteica, è rappresentato tipicamente dal *kwashiorkor* (v.); il secondo gruppo è caratterizzato da una completa inanizione e viene indicato con il termine *marasma*.

Il *kwashiorkor* è un'affezione che colpisce soprattutto la popolazione infantile dell'Africa ed è provocata da una dieta molto povera di proteine con un normale apporto calorico.

L'aspetto istologico del fegato è caratterizzato dalla presenza di una steatosi che s'inizia alla periferia del lobulo per estendersi alla regione centrolobulare. La somministrazione di una dieta ricca di proteine fa regredire la steatosi, che in ogni modo non mostra alcuna tendenza ad evolvere in cirrosi.

Una lesione degenerativa è presente inoltre a livello della mucosa intestinale e nel pancreas.

Dal punto di vista umorale si rileva una diminuzione dell'albuminemia, della pseudocolinesterasi, lipasi e amilasi sieriche. È presente inoltre un'ipoglicemia e un aumento degli acidi grassi liberi (NEFA). La patogenesi della steatosi sembra riportabile ad un aumento della mobilitazione dei grassi dai depositi e ad una diminuita sintesi delle lipoproteine.

La terapia consiste nel somministrare abbondanti quantità di proteine ed eventualmente anche aminoacidi o alimenti sintetici ricchi di aminoacidi, vitamine e sali minerali.

Il *marasma* è più frequente nell'Estremo Oriente, nell'America latina e nel Nord Africa. Si riscontra nei bambini al primo anno di età e si accompagna allo svezzamento precoce e brusco. Contrariamente a quanto si verifica nel kwashiorkor, nel marasma il fegato è di piccole dimensioni e gli epatociti contengono un'abbondante quantità di pigmento lipofuscinico ma senza steatosi.

Nell'adulto una steatosi epatica marcata compare a seguito di interventi di *bypass digiunocolic* per obesità mostruosa. In alcuni di questi pazienti, oltre alla steatosi, si osserva la comparsa di necrosi, fibrosi e cirrosi.

Epatopatie alcoliche

Numerosi dati di ordine sperimentale e clinico hanno ormai dimostrato che l'alcol etilico (v. ETILICO ALCOL.), se ingerito in quantità eccessiva, ha un'azione epatotossica indipendentemente dalla presenza di turbe della nutrizione. È stato osservato che un apporto abituale giornaliero di 160 g di alcol si può considerare epatotossico e le alterazioni epatiche, in questa situazione, diventano notevolmente frequenti. Come è noto, l'alcol etilico viene ossidato per la maggior parte (90% ca.) a livello del fegato, mentre solo in modesta quantità viene eliminato attraverso i polmoni, i reni, le ghiandole sudoripare e la bile.

In soggetti non etilisti i 3/4 dell'alcol ingerito vengono ossidati dall'alcoldeidrogenasi (ADH), che trasforma l'alcol etilico in acetaldeide. Questo enzima utilizza il NAD come accettore di idrogeno ed è localizzato nel citoplasma degli epatociti. L'acetaldeide formata viene poi metabolizzata ad opera dell'acetaldeide-deidrogenasi con formazione di acetilCoA, che viene inserito nel ciclo di Krebs.

La quota rimanente dell'alcol etilico è ossidata a livello del fegato ad opera del MEOS (*microsomal ethanol oxidizing system*) a localizzazione microsomale. Questo sistema si differenzia dal primo, oltre che per la localizzazione intracellulare microsomale, anche perché utilizza come coenzima il NADPH, perché richiede la presenza di O_2 , e per il pH ottimale a cui agisce (7,2-7,4). L'attività di questo sistema enzimatico microsomale aumenta notevolmente negli etilisti cronici determinando un incremento della depurazione plasmatica dell'alcol. Il meccanismo con il quale si determina un tale aumento del MEOS è a tipo induzione enzimatica operata dall'alcol stesso.

Infine una terza via metabolica a livello del fegato è rappresentata dalla ossidazione dell'alcol in acetaldeide ad opera della *catalasi*. Occorre però precisare che secondo la maggioranza degli AA. questa via metabolica è *in vivo* di scarsa rilevanza.

I quadri anatomoclinici provocati dall'assunzione eccessiva di alcol sono i seguenti:

- a) steatosi;
- b) epatite alcolica acuta e cronica;
- c) cirrosi micronodulare.

La gravità delle lesioni epatiche sembra essere in rapporto con la quantità assoluta di alcol ingerita. Importanti fattori aggravanti sono comunque rappresentati da pregresse lesioni flogistiche o degenerative del fegato, e dalla contemporanea presenza di una carenza proteica.

Steatosi etilica

La steatosi può comparire negli etilisti come un fenomeno isolato e può essere associata all'epatite alcolica e alla cirrosi. Le gocce di grasso sono di varie dimensioni e sono localizzate preferibilmente nella zona medio e centrolobulare (fig. 6). In rari casi l'accumulo di lipidi può interessare tutto il lobulo. A volte si rileva la presenza di lipogranulomi costituiti da vacuoli di grasso circondati da linfociti, eosinofili, monociti e cellule giganti. La reazione flogistica è in genere scarsa o assente.

L'accumulo di lipidi nel fegato è dovuto a diversi ordini di fattori:

- 1) aumento della sintesi di acidi grassi e trigliceridi;
- 2) diminuita ossidazione degli acidi grassi;
- 3) mobilitazione dei lipidi dai depositi;
- 4) alterata sintesi delle lipoproteine e alterata liberazione dei grassi dal fegato;
- 5) aumento del deposito epatico dei lipidi contenuti nella dieta.

La steatosi è in genere reversibile a seguito della sospensione totale dell'alcol. La steatosi etilica, come gli altri tipi di steatosi, non costituisce un fattore cirrogeno. Il passaggio da questa alla cirrosi sembra avvenire a seguito della sovrapposizione di un processo epatitico di qualsiasi etiologia.

La sintomatologia soggettiva è scarsa ed è caratterizzata da saltuari disturbi dispeptici. Obiettivamente si rileva una tumefazione epatica. Dal punto di vista funzionale si riscontra un lieve aumento della percentuale di ritenzione della BSF e a volte un incremento dei valori sierici della SGOT. La diagnosi è esclusivamente istobiologica. La prognosi è in genere buona se si sospende l'apporto di alcol. In rari casi di steatosi massiva si può sviluppare una grave insufficienza epatica con coma e morte.

Epatite alcolica acuta

È un'entità ben definita soprattutto per le sue peculiarità morfologiche. È importante individuare e riconoscere precocemente questa forma morbosa perché rappresenta un sicuro fattore cirrogeno. Questo tipo di compromissione epatica compare più frequentemente in etilisti cronici, che improvvisamente assumono forti quantità di alcol e più raramente in soggetti che solo eccezionalmente abusano di bevande alcoliche. In tal senso rappresenta più frequentemente la riaccutizzazione di un processo cronico a carico del fegato per cui sembra più esatto impiegare il termine epatite cronica riaccutizzata. Recentemente Rubin e Lieber (1974) hanno riprodotto sperimentalmente il quadro dell'epatite alcolica nel babuino.

L'esame istobiologico del fegato fa rilevare la presenza di aspetti degenerativi caratteristici: gli epatociti sono rigonfi e contengono nel citoplasma in prossimità del nucleo degli inclusi ialini intensamente eosinofili; queste formazioni intraepatocitarie sono state descritte da Mallory e vengono appunto chiamate *corpi ialini di Mallory* (fig. 7). Al microscopio elettronico essi risultano costituiti da materiale fibrillare di varia lunghezza, senza periodicità, la cui genesi e natura sono poco note. Oltre che nell'epatite alcolica, sono stati descritti nel morbo di Wilson, nella cirrosi biliare primitiva e nell'epatoma. Si rileva inoltre la presenza di focolai di necrosi prevalentemente localizzati al centro lobulo e una reazione flogistica costituita soprattutto da elementi polimorfonucleati. La steatosi è in genere modesta; possono riscontrarsi trombi biliari intercellulari e pigmento intraepatocitario (fig. 8). Se l'insulto lesivo persiste, compare una fibrosi circoscritta, che inizialmente è reversibile. La fibrosi può essere localizzata negli spazi portalì o nella regione centrolobulare.

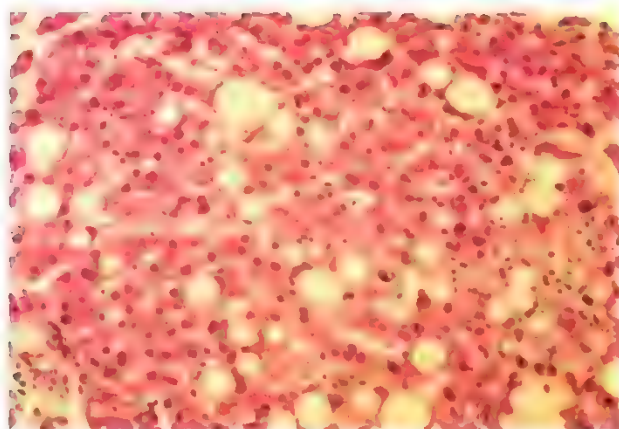


Fig. 6. Steatosi a grosse gocce in etilista cronico.

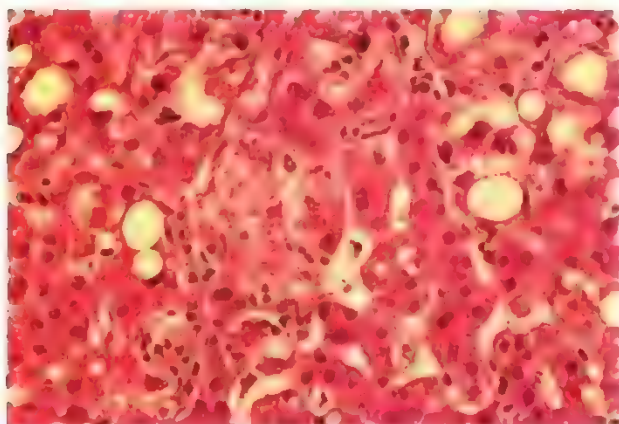


Fig. 7. Epatite alcolica. Oltre ai vacuoli di grasso si rileva la presenza di corpi di Mallory.

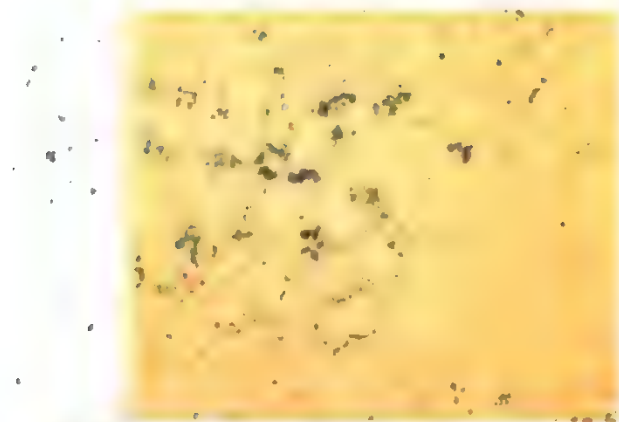


Fig. 8. Epatite alcolica. È ben evidente un accumulo di emoderina prevalente negli epatociti. (Colorazione di Perl).

In questa seconda eventualità si associa alle alterazioni degenerative epatocellulari sopra descritte e viene definita *sclerosi ialina centrolobulare*. Con l'andar del tempo si assiste ad un'obliterazione fibrotica della vena centrolobulare con la comparsa di un'ipertensione portale in assenza ancora di una vera e propria cirrosi. Dalla regione

centrolobulare i setti connettivali tendono a congiungersi con gli spazi portalari determinando una rapida progressione verso la cirrosi micronodulare. Al *microscopio elettronico* si rilevano soprattutto alterazioni a carico dei mitocondri, i quali presentano delle forme atipiche, una rarefazione delle creste, con inclusioni paracrystalline e figure mieliniche. Si osserva inoltre un aumento del reticolo endoplasmatico liscio.

Le alterazioni sopra descritte variano d'intensità a seconda della suscettibilità individuale all'alcol, della quantità e del tipo di alcol ingerito.

La sintomatologia clinica può essere molto lieve, ma nella maggior parte dei casi è caratterizzata da nausea, vomito, dolori addominali, ittero, febbre, dimagrimento. A volte si possono osservare segni di colestasi. All'esame obiettivo dell'addome si rileva un'epatomegalia; nei casi con grave scleroialinosi centrale si può riscontrare la comparsa rapida di ascite, splenomegalia e varici esofagee.

Dal punto di vista funzionale i rilievi in alcuni casi possono essere scarsi, ma generalmente si riscontra un aumento delle transaminasi (soprattutto della SGOT), della fosfatasi alcalina e della bilirubinemia. Una diminuzione dell'albuminemia con aumento delle γ -globuline si osserva nel 50-75% dei pazienti anche in assenza di cirrosi. È presente frequentemente una leucocitosi. In alcuni casi particolarmente severi compaiono i segni di un'insufficienza epatica grave con turbe neurologiche e coma.

La prognosi è legata allo stadio in cui si trova il paziente al momento della diagnosi e alla capacità che ha il paziente di astenersi dalle bevande alcoliche. Un significato sfavorevole ha soprattutto la diminuzione dell'attività protrombinica. L'evoluzione favorevole è comunque subordinata all'astensione totale dalle bevande alcoliche. Occorre però sottolineare che l'epatite etilica può evolvere in cirrosi anche in soggetti non più dediti all'assunzione di alcol.

La terapia nelle forme ad andamento acuto si basa essenzialmente sul riposo assoluto, sull'astinenza totale da qualsiasi bevanda alcolica e su un regime dietetico adeguato. Dal punto di vista farmacologico si è dimostrata utile la somministrazione di cortisonici, soprattutto nelle forme gravi.

Cirrosi micronodulare

Per quanto riguarda l'epatite cronica e la *cirrosi micronodulare* si rimanda alla voce CIRROSI EPATICA (III, 2400).

Epatiti da agenti fisici

Un'epatite grave con ittero e ascite si può riscontrare a seguito di irradiazione del fegato. Istologicamente si rilevano emorragia e stasi centrolobulare, e modeste alterazioni epatocellulari. Queste alterazioni sono dosedipendenti.

Anche l'ipertermia (colpo di calore) può provocare alterazioni a carico del fegato che in alcuni casi possono essere gravi e mortali.

Colangioliti ed epatocolangioliti

Per *colangiolite* s'intende un processo flogistico che colpisce le più fini diramazioni biliari interlobulari e intra-lobulari. La flogosi si estende anche al parenchima epatico, localizzandosi preferibilmente alla periferia del lobulo, ma può penetrare con l'andare del tempo anche all'interno del lobulo (*epatocolangiolite*).

L'infezione delle sottili vie biliari avviene più frequentemente per via ematogena discendente ad opera di streptococchi, stafilococchi e più raramente per via canalicolare ascendente.

La sintomatologia è caratterizzata da febbre modesta, irregolare, ittero e a volte prurito.

Dal punto di vista umorale si riscontra un'iperbilirubinemia di tipo prevalentemente diretto, un aumento della fosfatasi alcalina, colesterolemia, transaminasi sieriche e della VES. È frequente una leucocitosi.

La terapia deve essere rivolta alla soppressione del processo infettivo mediante antibiotici o alla rimozione dell'eventuale ostacolo a livello delle vie biliari.

Fra le colangioliti venivano una volta incluse alcune forme cliniche particolari dell'epatite acuta virale (epatite colestaticocolangiolitica), e alcune epatopatie da farmaci quali quelle secondarie all'uso di metiltestosterone e di clorpromazina. Per una migliore definizione anatomico-clinica di queste forme morbose v. sopra: *epatopatie da farmaci*; v. anche: EPATITE DA VIRUS.

Bibliografia

- Gentilini P., *Il fegato. Fisiopatologia e clinica*, 1974, Universo Roma.
 Popper H., *Drug-induced Liver Injury*, in Gall E. A., Mostofi F. K., *The Liver*, 1973, Williams & Wilkins, Baltimore, p. 182.
 Rubin E., *The Spectrum of Alcoholic Liver Injury*, in Gall E. A., Mostofi F. K., *The Liver*, 1973, Williams & Wilkins, Baltimore, p. 199.
 Rubin E., Lieber C. S., *New Eng. J. Med.*, 1974, **290**, 128.
 Scheuer P. J., *Liver Biopsy Interpretation*, 1973, Baillere & Tindall, London.
 Sherlock S., *Diseases of the Liver and Biliary System*, 1975, 5 ed., Blackwell, Oxford, Edinburgh.

CALOGERO SURRENTI

EPATOLENTICOLARE DEGENERAZIONE

Sin: malattia di Wilson; pseudosclerosi di Westphal-Strümpell, - f. *dégénérescence hépatolenticulaire*; *maladie de Wilson*; *pseudosclérose de Westphal-Strümpell*, - i. *hepatolenticular degeneration*; *Wilson's disease*; *Westphal-Strümpell pseudosclerosis*, - t. *hepatolenticuläre Degeneration*; *Wilsonsche Krankheit*; *Westphal-Strümpell Pseudosklerose*, - s. *degeneración hepatolenticular*; *enfermedad de Wilson*; *pseudosclerosis de Westphal-Strümpell*.

SOMMARIO

Definizione (col. 2339). - **Patogenesi** (col. 2339). - **Patologia sperimentale** (col. 2341). - **Sintomatologia** (col. 2341). - **Diagnosi** (col. 2342). - **Terapia** (col. 2343).

Definizione

La degenerazione epatolenticolare, o morbo di Wilson, è una malattia ereditaria piuttosto rara che si trasmette attraverso un gene autosomico recessivo. È caratterizzata dall'associazione di cirrosi epatica, degenerazione dei nuclei basali del cervello e presenza di un anello corneale di pigmentazione di colore verde-bruno, l'anello di Kayser-Fleischer.

La malattia fu per la prima volta identificata nel 1912 da Kinnier Wilson, che la descrisse nella sua classica monografia: « Degenerazione lenticolare progressiva: una malattia del sistema nervoso a carattere familiare associata a cirrosi epatica ». Oggi si sa che la malattia descritta da Wilson si accompagna ad alcune alterazioni biochimiche assolutamente caratteristiche.

Patogenesi

Il principale difetto, ereditato in questa malattia, sembra essere un aumento dell'assorbimento del rame dietetico nell'apparato gastrointestinale, generalmente accompagnato da una diminuita escrezione dello stesso con la bile.

Nel paziente che muore per la malattia di Wilson si riscontra un aumento del rame specialmente nel fegato,

nel cervello e nei reni, sebbene anche in molti altri tessuti aumenti il contenuto del metallo. Una maggiore quantità di rame si deposita anche a livello della membrana di Descemet, dove provoca la formazione dell'anello di Kayser-Fleischer, sintomo classico e patognomonico di questa malattia.

Il rame è presente nel siero, legato ad una α -globulina che, per il suo colore blu, è stata chiamata ceruloplasmina. Nei pazienti con d. e. la ceruloplasmina sierica è notevolmente diminuita.

In individui normali la ceruloplasmina sierica è approssimativamente 30 mg/ml, mentre nei pazienti affetti da d. e. è spesso estremamente ridotta. Infatti più del 95% dei soggetti portatori della malattia hanno un livello sierico di ceruloplasmina sotto i 20 mg/ml. Sebbene il 95% del rame del siero sia presente legato alla ceruloplasmina, della cui molecola proteica costituisce una parte integrante, una piccola quantità di rame è presente legata labilmente alle sieralbumine. Poiché nei pazienti affetti da d. e. sembra esserci una deficiente sintesi di ceruloplasmina, e poiché c'è un aumentato assorbimento del rame da parte dell'intestino, in questi ammalati si verifica un aumento della concentrazione del rame legato alle albumine.

L'accresciuta quantità di rame legato alle albumine labilmente non è però tale da compensare il basso tasso di ceruloplasmina; pertanto il rame plasmatico totale è quasi invariabilmente diminuito. Inoltre mentre nei soggetti normali il rame viene eliminato in piccole quantità con le urine, nei portatori del morbo di Wilson si osserva un'eliminazione di rame notevolmente aumentata.

Il limite massimo della escrezione del rame nei soggetti normali è approssimativamente 100 μ g/24 h. Nei pazienti con la malattia l'escrezione è spesso aumentata a livelli che variano tra i 500 e i 1500 μ g/24 h. Tutti i pazienti con la malattia conclamata, ma non trattata, eliminano più di 100 μ g/24 h di rame.

Benché molti dei fattori concernenti la patogenesi della d. e. rimangano sconosciuti, la seguente ipotesi rappresenta una spiegazione plausibile per molti dei reperti patologici.

I pazienti portatori della malattia sono omozigoti per un gene specifico che in qualche modo, attualmente poco chiaro, è responsabile della regolazione del contenuto di rame corporeo. Così fin dalla nascita questi pazienti cominciano ad aumentare la quantità di rame dei depositi corporei.

Di norma il rame della dieta è assorbito per la maggior parte nell'intestino tenue e si lega labilmente all'albumina. Sotto questa forma di complesso albumina-rame, il metallo è trasportato al fegato dove viene incorporato nelle molecole di ceruloplasmina. Nei soggetti portatori della malattia, poiché la sintesi della ceruloplasmina è notevolmente diminuita, il complesso rame-albumina resta in circolo. Ogni volta che questo complesso raggiunge tessuti in cui si trovano delle sostanze che hanno verso il rame un'affinità maggiore dell'albumina, il rame si lega a questi particolari componenti tissutali.

Inizialmente il rame si deposita nel fegato, dove interferisce con la funzione e la struttura epatica. Si sviluppa così la cirrosi epatica, ma nonostante ciò possono passare molti anni prima che i sintomi della cirrosi si rendano evidenti.

Le cellule epatiche sono ingrandite e presentano un aumento del glicogeno nel nucleo. Talvolta si possono vedere depositi intracellulari ialini simili a quelli dell'epatite alcolica. All'esame microscopico il fegato ha l'aspetto di una cirrosi grossolanamente macronodulare. Il rame si trova depositato anche nel cervello, dove i nuclei ba-

sali sono i più colpiti dal processo patologico. Comunque, sebbene i gangli basali siano uniformemente interessati, si può avere una deposizione di rame anche in altre parti del cervello, per cui si possono verificare anche danni cerebrali e cerebellari.

All'esame anatomopatologico il cervello mostra alterazioni degenerative degli spongicioti, con presenza di astrociti giganti ricchi di protoplasma e disintegrazione delle cellule corticali. Alterazioni simili si possono riscontrare nell'encefalopatia epatica.

Il rame si deposita anche nel rene, inizialmente a livello dei tubuli; successivamente è colpito tutto il rene, compresi i glomeruli. La deposizione del rame nel tubulo contorto prossimale è causa di aminoaciduria, glicosuria, fosfaturia, uricosuria e calciuria. Il progredire della malattia porta alla fine ad una turba della funzione del tubulo contorto distale, con conseguente incapacità di acidificare le urine dopo carico di cloruro di ammonio. Se la malattia è stata presente, ma non diagnosticata per molti anni, si può trovare una diminuzione della filtrazione glomerulare e del flusso plasmatico renale. Si osserva frequentemente proteinuria e in particolare si ha l'eliminazione di β - e γ -globuline a basso peso molecolare.

A causa della perdita di sostanze normalmente riassorbite attraverso il tubulo renale, la concentrazione plasmatica di fosfati, urati, aminoacidi, glicosio e calcio può essere diminuita. Ai fini della diagnosi, comunque, un diminuito livello sierico dei fosfati e degli urati è il più costante e utile reperto biochimico.

Patologia sperimentale

Nonostante i molti tentativi fatti per riprodurre la malattia in animali da esperimento, non è stato ottenuto alcun risultato positivo in tal senso. Sono stati usati un gran numero di animali: ma anche se è possibile ottenere un aumento del tasso plasmatico del rame e di conseguenza un suo aumento nei tessuti, i sintomi associati alla d. e. non si manifestano.

I motivi dell'insuccesso nella riproduzione della malattia non sono molto chiari; è possibile che per provocare la sintomatologia a carico dei nuclei della base o la malattia epatica anche nelle specie sensibili, sia necessaria la somministrazione di rame per molti anni.

Sintomatologia

È estremamente raro che i primi sintomi della malattia si manifestino prima dei 6 anni di età o dopo i 40 anni.

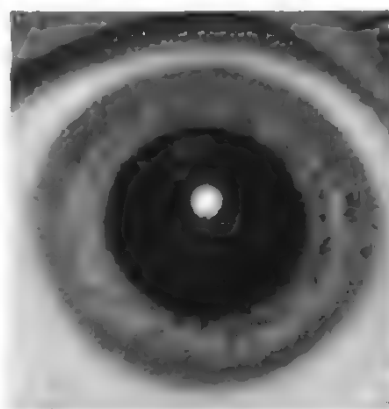
Nella forma descritta originariamente, la degenerazione lenticolare si associava a spasticità, rigidità muscolare, disartria e disfagia. Il tremore era poco pronunciato e una chiara evidenza clinica della malattia epatica era minima. Furono notati da Wilson episodi acuti febbrili insorgenti nella fase terminale della malattia.

Il sintomo neurologico più comune consiste in un grossolano *flapping tremor* (cioè un tremore dato da oscillazioni ritmiche analoghe a quelle dei parkinsoniani) particolarmente evidente ai polsi e alle spalle, mentre la rigidità e la spasticità degli arti inferiori sono molto meno marcate.

La forma epatica della d. e. è comune specialmente nel bambino, e in molti casi i sintomi neurologici sono scarsi o assenti. Questi pazienti presentano il problema clinico della cirrosi giovanile con ipersplenismo e trombocitopenia. Si può in genere dimostrare la presenza di ipertensione portale e può verificarsi la morte per emorragia massiva da varici esofagee. L'ascite è di rado presente eccetto che come sintomo tardivo dell'insufficienza epatica.

Nei pazienti che presentano sia i sintomi neurologici che quelli epatici della malattia, si osserva di solito la presenza dell'anello di Kayser-Fleischer. Nonostante che

Fig. 1. Anello di Kayser-Fleischer.



Wilson non l'abbia descritto nella sua monografia originale, questo anello è ritenuto oggi patognomonico della sindrome. L'anello è sempre completo e normalmente ha margini più accentuati nella parte superiore e inferiore della cornea. Nei primi stadi della malattia, per accertarne la presenza, si può rendere necessario un esame con la lampada a fessura. In alcuni pazienti un accurato esame dell'occhio può mettere in evidenza una cataratta a girasole oltre all'anello di Kayser-Fleischer. Sebbene l'anello sia in genere di un colore bruno, esso può assumere talvolta una sfumatura grigia o verdastria (fig. 1).

Possono mettersi in rilievo anche un certo numero di sintomi accessori. Molti pazienti presentano gravi turbe del comportamento. In una casistica di pazienti, il 60% ebbe delle manifestazioni psichiatriche come primo sintomo della malattia. Possono verificarsi attacchi epilettici, paraplegia e coma, e questo aumenta le difficoltà diagnostiche.

Talvolta nei bambini la prima manifestazione della malattia può essere un'anemia emolitica acuta e a rapida evoluzione. La causa di questa anemia non è nota, ma si pensa che sia dovuta ad una improvvisa liberazione di rame in circolo. Si possono osservare reperti radiografici anormali a carico delle ossa, comprese le fratture spontanee.

Nonostante che sia rara, è stata descritta una colorazione azzurognola delle lunule delle unghie.

In assenza di una terapia, la malattia evolve verso un progressivo peggioramento. Il deterioramento delle condizioni neurologiche riduce il paziente in uno stato di completa impotenza e dipendenza dagli altri: incapace di nutrirsi, incapace di muoversi nel letto, il paziente va incontro ad un progressivo decadimento fisico. Comunque negli stadi terminali della malattia insorgono le infezioni. Sebbene la rapidità del deterioramento possa variare, il decorso della malattia dal primo manifestarsi fino alla morte può durare anche solo 2 anni. È molto difficile vedere pazienti non curati che siano sopravvissuti per più di 15 anni.

Diagnosi

Nel paziente classico che presenta l'anello di Kayser-Fleischer, la cirrosi epatica e i sintomi di lesione dei nuclei della base, la diagnosi è raramente in dubbio. Però mentre i neurologi abitualmente esaminano l'occhio nei malati con tremori o rigidità muscolare, il medico specialista in malattie del fegato difficilmente esamina la cornea per accertare la presenza dell'anello di Kayser-Fleischer. Per conseguenza molti ammalati in cui il solo sintomo del morbo è la cirrosi epatica possono non essere individuati.

Gli ematologi dovrebbero tenere presente che un'anemia

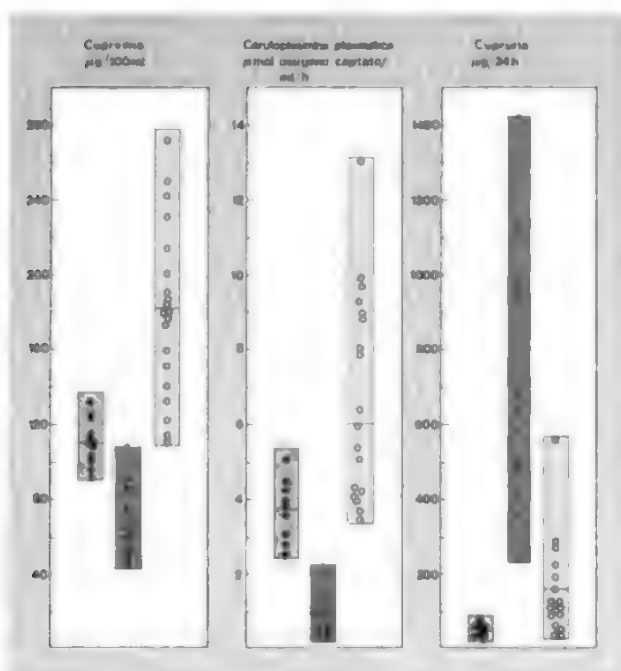


Fig. 2. Comparazione tra alcuni parametri ematochimici, cupremia, ceruloplasmina plasmatica e cupruria in soggetti normali (grigio), in soggetti affetti da e. d. (rosso) e in soggetti affetti da cirrosi epatica (rosa). (Da Bearn, ridisegnata).

emolitica può essere un primo segno, mentre gli psichiatri dovrebbero ricordare che, con elevata frequenza, le turbe del comportamento sono i primi sintomi della malattia.

Per poter fare una diagnosi di laboratorio, è necessaria una diminuzione della ceruloplasmina (v.) sierica a valori al di sotto dei 20 mg/100 ml. Si osserva in genere un aumento dell'escrezione urinaria del rame (maggiore di 100 µg/24 h) e una diminuzione del rame sierico totale al di sotto dei 100 µg%. In ca. il 3-5% dei pazienti la concentrazione plasmatica del rame e della ceruloplasmina può essere normale (fig. 2). Questo accade particolarmente in soggetti adolescenti di sesso femminile, portatori della malattia, in cui i primi sintomi che si manifestano sono di origine epatica. Il contenuto totale di rame nel fegato è aumentato. L'esame biotipico dimostrerà un livello di rame di oltre 100 µg/g di fegato (peso secco). Poiché la malattia è ereditata come carattere autosomico recessivo, i soggetti colpiti sono per lo più nati da matrimoni tra consanguinei. Il morbo è particolarmente diffuso in Italia, in Sicilia, in Giappone e tra gli ebrei dell'Europa orientale. Comunque è stato individuato tra le popolazioni di tutto il mondo. Si manifesta frequentemente nel parentado, anche se non si osserva una trasmissione da padre in figlio.

L'aumento dell'aminoaciduria non è un sintomo molto utile ai fini della diagnosi. Una diminuzione dei fosfati o degli urati plasmatici invece può essere uno dei segni più importanti per una diagnosi precoce. Il riconoscimento della malattia in parenti che non manifestano sintomi è un problema diagnostico estremamente importante. In molti casi si renderà necessaria una biopsia per determinare se il contenuto di rame del fegato è aumentato.

Terapia

Se non è curata, la malattia è fatale. La terapia deve innanzi tutto tendere a ridurre a livelli normali il rame già accumulato nei tessuti, e in seguito a prevenirne un succes-

sivo riaccumulo. È molto importante ridurre l'introduzione di rame al di sotto dei 2,0 mg *pro die*. Questo si può ottenere facilmente evitando, col semplice espediente della dieta, l'apporto di cibi contenenti elevate quantità di rame. Questi comprendono: fegato, noci, funghi, cioccolato e frutti di mare. Per ridurre la quantità del rame che è assorbita nell'intestino, si consiglia la somministrazione di solfuro di potassio per via orale.

Il maggiore sforzo deve essere diretto a diminuire i depositi di rame già formati nel fegato.

La penicillamina (v.) è per ora il farmaco di elezione, e dovrebbe essere somministrata indefinitamente. La dose consigliata è di 1-2 g al dì, a seconda del peso corporeo. Possono insorgere reazioni tossiche nel 20% dei casi, che consistono in lievi eruzioni cutanee, febbre, trombocitopenia e leucopenia, ma solo di rado in forma così grave da richiedere una sospensione del trattamento. La complicazione più grave è lo sviluppo insidioso di una sindrome nefrosica. Questa di solito può essere diagnosticata prima che si verifichi un grave danno renale, se le urine vengono regolarmente esaminate per il controllo della proteinuria. In questo caso, un'immediata sospensione del trattamento porterà ad un rapido miglioramento della sintomatologia. Raramente si può manifestare una nevrite ottica, ma questa potrà essere prevenuta ed eventualmente fatta regredire con la somministrazione di piridossina. Talvolta si possono notare lesioni cutanee, tipo porpora emorragica, sulle sporgenze ossee in quei pazienti in cui la terapia è stata praticata per molti anni.

La penicillamina riduce la concentrazione sierica di ceruloplasmina e sembra in grado di facilitare il rilascio del rame a livello renale provocandone un aumento dell'escrezione: non è rara una perdita urinaria di 1-2 mg di rame al giorno. La diminuzione del rame a livello epatico potrà essere controllata mediante biopsie seriate, anche se tale pratica andrà ovviamente riservata solo a casi particolari.

Nei casi trattati con successo, l'escrezione urinaria del rame diminuisce finché la quantità eliminata diventa normale. Per quei rari pazienti che non tollerano la penicillamina, si potrebbe prendere in considerazione il BAL. Questo farmaco va somministrato per via intramuscolare, ed è molto meno efficace della penicillamina. È pertanto preferibile sospendere la penicillamina e reintrodurla in terapia a dosi piccole ma crescenti, piuttosto che usare il meno efficace BAL.

Bibliografia

- Bearn A. G., *Amer. J. Med.*, 1953, 15, 442.
 Bearn A. G., *Wilson's Disease*, in Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S. eds., *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 1972, 3 ed., McGraw-Hill, New York, p. 1033.
 Sass-Kortsak A., *Advances Clin. Chem.*, 1965, 8, 1.
 Sass-Kortsak A., *Hepatolenticular Degeneration*, in von Schwiegl H. ed., *Handbuch der Inneren Medizin*, 1974, 5 ed., Springer, Berlin.
 Scheinberg I. H., *Ann. Rev. Med.*, 1965, 16, 119.
 Sternlieb I., *Evolution of the Hepatic Lesion in Wilson's Disease*, in Popper H., Schaffner F. eds., *Progress in Liver Disease*, IV, 1972, Grune & Stratton, New York.
 Walshe J. M., *Amer. J. Med.*, 1956, 21, 487.
 Wilson S. A. K., *Brain*, 1912, 34, 295.

ALEXANDER G. BEARN

EPATORENALE SINDROME

F. *syndrome hépato-rénale*. - I. *hepatorenal syndrome*. - T. *hepatorenales Syndrome*. - S. *sindrome hepatorenal*.

Questo termine non esprime un'entità clinica ben definita, ma si estende a varie manifestazioni piuttosto disparate, tanto che si dubita se sia opportuno mantenerlo nell'uso.

Inizialmente esso fu proposto, nel 1932, da Helwig e da

Schutz per indicare una grave insufficienza renale insorgente dopo intervento chirurgico sulle vie biliari (specialmente in pazienti che avevano sofferto di una prolungata colestasi) e caratterizzata da anemia e grave uremia, come già nel 1911 avevano segnalato Clairmont e von Haberer. In seguito il termine venne esteso anche all'insufficienza renale consecutiva non a intervento chirurgico ma a sindromi angiocolitiche per lo più secondarie a litiasi del coledoco.

È opportuno rilevare che in tutti questi casi è stato descritto un quadro morfologico interessante elettivamente l'apparato tubulare e più precisamente il tubulo distale, del tutto sovrapponibile a quello che si osserva in corso di shock; più precisamente le alterazioni consistono in aspetti degenerativi e necrobiotici; il lume tubulare è spesso occupato da cilindri pigmentari, mentre nell'interstizio possono riscontrarsi infiltrati flogistici di modesta entità. Questo ha fatto supporre che il *primum movens* del processo patogenetico fosse da ricercarsi nell'*ischemia renale*. A favore di questo concetto sta il fatto che in questi casi l'instaurarsi del danno epatico è preceduto da ipotensione arteriosa. Il fattore etiopatogenetico che è alla base sia dello shock batteriemoico che dell'ipotensione deve essere riferito all'infezione delle vie biliari ad opera di germi gramnegativi.

Successivamente si è inteso come sindrome epatorenale uno stato di contemporanea, o quasi, compromissione del fegato e del rene da parte dei più vari fattori etiologici, di origine tossica, infettiva o di altra natura. Un elenco di tali fattori viene indicato nella tab. I, ripresa da Conn.

Vi sono autorevoli epatologi che condividono questo concetto includendo nelle s. e. non soltanto quelle a contemporanea compromissione dei due organi ma anche quelle in cui un'epatopatia è capace di provocare una lesione renale con alterazioni anatomoistologiche sia a carico dei glomeruli che dei tubuli. Di queste l'espressione più tipica è costituita dalla *nefrosi biliare* che consegue a una grave epatopatia itterica di tipo colestatico, con presenza, oltre che di processi degenerativi, di depositi di pigmento biliare sia nelle capsule glomerulari che nei tubuli contorti prossimali (v. anche: NEFROPATIE MEDICHE).

Oggi però la maggioranza degli epatologi preferisce riservare il termine s. e. a un *disturbo puramente o prevalentemente funzionale del rene, consecutivo ad un'afezione epatica e specificamente alla cirrosi epatica* (v.). Che in questi casi la compromissione renale sia puramente funzionale è dimostrato sia dall'assenza di importanti lesioni anatomoistologiche, sia soprattutto dal fatto che reni trapiantati da pazienti morti per s. e. in soggetti con uremia cronica sono capaci di riprendere prontamente una funzionalità normale (Koppel e coll.).

Pertanto oggi si tende da molti a limitare il termine s. e. a queste sole situazioni funzionali, mentre le altre sono considerate come « pseudosindromi epatorenali ».

Il *quadro clinico* della « vera » s. e. si può riassumere brevemente così: in un paziente cirrotico (per lo più di tipo alcolico) in stato di scompenso (dimostrato dall'ittero, e dall'ipertensione portale ingravescente, per lo più con splenomegalia e ascite), che precedentemente non presentava alcun segno evidente di nefropatia, insorgono abbastanza rapidamente o addirittura improvvisamente oliguria e iperazotemia. Ciò si verifica specialmente (ma non costantemente) dopo terapia diuretica, paracentesi o emorragia digestiva. Spesso concomitano iponatriemia e una discreta ipotensione arteriosa. La sindrome è spesso mortale per la ingravescenza insufficienza renale. Il quadro acuto, in realtà, pur in assenza di una nefropatia,

TAB. I. FATTORI ETIOLOGICI DELLA SINDROME EPATORENALE

A. Disordini generali

1. Infettivi

- a) leptospirosi
- b) febbre gialla
- c) sindrome di Reye (steatosi epatica con encefalopatia)

2. Circolatori

- a) shock
- b) scompenso cardiaco congestizio

3. Genetici

- a) malattia policistica
- b) drepanocitosi

4. Collagenopatie

- a) lupus eritematoso disseminato
- b) periarterite nodosa

5. Etiologia ignota

- a) tossiemia gravidica
- b) amiloidosi
- c) sarcoidosi
- d) sindrome di Waterhouse-Friderichsen
- e) ipertermia

B. Tossici esogeni

1. Diretti

- a) tetracloruro di carbonio
- b) solfato di rame
- c) cromo
- d) funghi velenosi

2. A meccanismo idiosincrasico o misto

- a) metossifurano (pentano)
- b) tetracicline
- c) streptomina
- d) sulfamidici
- e) iproniazide

C. Neoplasie

- 1. metastatiche
- 2. ipernefroma

come già si è detto, è preceduto da nicturia e da ritenzione di sodio (che si accumula nei liquidi extravascolari), ciò che d'altronde favorisce l'instaurarsi dell'ascite.

La fase terminale, nei casi che vanno verso l'*exitus*, è caratterizzata da un'iperazotemia ingravescente con grave oliguria scarsamente influenzabile dal trattamento diuretico, acidosi e finalmente il coma, che ha una patogenesi mista, ammoniacale e uremica. Reperto caratteristico è la persistenza fino all'ultimo stadio di un'ipotensione arteriosa.

Come già si è detto, nei reni non troviamo importanti alterazioni istologiche, pur non mancando reperti di ispessimento della membrana basale peraltro non correlati alla gravità della sindrome.

Patogenesi

La patogenesi di questo quadro si presenta pertanto di difficile interpretazione e viene ricondotta sostanzialmente a un'alterata emodinamica renale, che sembra precedere da tempo l'instaurarsi del quadro acuto, dovuto quindi a condizioni precipitanti. Nei cirrotici è stata infatti riscontrata una riduzione della portata renale plasmatica proporzionale all'entità dell'ascite e indipendente dalla portata cardiaca.

EPATORENALE SINDROME

Si dà poi particolare importanza a modificazioni circolatorie intrarenali consistenti in *shunts* arterovenosi fra corticale e midollare con conseguente riduzione dell'irrorazione corticale e quindi della funzione glomerulare, mentre la funzione tubulare si mantiene normale; in realtà è stata trovata una maggiore riduzione del filtrato glomerulare rispetto alla portata renale plasmatica.

Tale concetto può spiegare l'insuccesso che può avere il trattamento della sindrome inteso ad aumentare il volume plasmatico totale.

Come l'alterazione epatica influisca sulla riduzione del flusso renale in genere e in modo particolare sul flusso della corticale non è stato ancora chiarito. Sono state avanzate varie ipotesi che tuttavia non hanno trovato una conferma sul piano clinico: si è ammesso che l'insufficienza epatica impedisca l'inattivazione di una sostanza ad azione ipotensiva o sia addirittura responsabile della sua produzione; si è pensato ad un deficit di formazione di angiotensinogeno. Più che all'insufficienza epatica in senso generico, si deve dare importanza agli squilibri idroelettrolitici che possono accompagnarsi all'ascite nella cirrosi: iponatriemia da deplezione sodica che può essere aggravata dall'uso di diuretici; ipokaliemia con alcalosi metabolica da iperaldosteronismo secondario; iperammoniemia da *shunts* portocavali, capace di ridurre il filtrato glomerulare; presenza nel sangue di amine non inattivate dal fegato; riflessi vasocostrittori simpatici sulle arteriole della corticale a partenza epatica.

Terapia

Una terapia razionale è oggi resa impossibile dalle scarse conoscenze patogenetiche.

Può essere impiegata una terapia sintomatico-patogenetica tenendo conto dei dati rilevabili. Uno dei primi obiettivi è di combattere l'ipovolemia, quando essa esista realmente, con somministrazione di albumina e di *plasma-expanders* (destrano); l'iponatriemia richiede la somministrazione (con cautela) di soluzioni saline ipertoniche di NaCl. Nei casi non infrequenti di ipokaliemia paradossalmente associata a iperazotemia è necessario somministrare KCl anche in dosi generose, sorvegliando i dati ematochimici; talora l'ipokaliemia non si corregge se non si somministrano contemporaneamente piccole quantità di magnesio di cui pure si verifica frequentemente una deplezione. All'opposto, in casi di iperkaliemia si devono somministrare soluzioni glicosate associate ad insulina (1 U./g di glicoso) per favorire l'ingresso del K nell'interno delle cellule.

Sono stati usati vari agenti farmacologici nell'intento di migliorare l'alterata emodinamica renale. I migliori risultati si sono ottenuti con la vasopressina fenilalaninica (octapressina) che, somministrata a piccole dosi, provoca una riduzione delle resistenze vascolari renali e un aumento del flusso plasmatico renale. Anche la dopamina provoca un effetto analogo ma solo temporaneamente. Sono stati ottenuti risultati positivi sia con la fenossibenzamina che col metaraminolo. Nessuna efficacia hanno dimostrato l'acetilcolina, la fentolamina, la papaverina, l'aminofillina, l'angiotensina, l'isoproterenolo, il mannitolo.

L'uso dei diuretici, soprattutto degli spironolattoni e della furosemide, è giustificato, purché sia sottoposto ad attenta sorveglianza, perché, riducendo essi la massa sanguigna, possono precipitare o aggravare la s. e.

Le paracentesi sono in genere da evitare per lo stesso motivo, sebbene la riduzione della pressione intraddominale possa migliorare l'emodinamica renale: devono essere comunque seguite da reinfusione del liquido ascitico o da albumina e *plasma-expanders*.

L'anastomosi portocavale, nonostante il pericolo di un'iperammoniemia, ha spesso determinato un miglioramento nettissimo, suggerendo che l'ipertensione portale rappresenti una causa della sindrome epatorenale (v. sopra).

È necessario comunque combattere l'ammoniogenesi intestinale mediante antibiotici che non siano nefrotossici. La neomicina deve essere data a piccole dosi, dato che ca. l'1% viene assorbito ed eliminato attraverso il rene. Sono controindicate la streptomina, la cefalosporina e cefaloridina, il cloramfenicolo, le tetraciline.

La dieta deve essere ricca di carboidrati e povera di proteine per prevenire l'iperazotemia (v. NEFROPATIE MEDICHE; v. anche: CIRROSI EPATICA).

Bibliografia

- Baldus V. P., Feichter R. N., Summerskill W. H. J., *Ann. Intern. Med.*, 1964, 60, 353.
Conn O., *Gastroenterology*, 1973, 65, 321.
Gentilini P., Laffi G. et al., *Rendic. Gastroent.*, 1975, 7, 194.
Helwig F. C., Schutz C. B., *Surg. Gynec. Obstet.*, 1932, 55, 570.
Kew M., *Gut*, 1972, 13, 748.
Koppel M. H., Coburn J. W., Mimis M. M. et al., *New. Eng. J. Med.*, 1969, 280, 1367.
Mullane J. F., Gliedman M. L., *Ann. Surg.*, 1971, 174, 892.
Thomsen A. C., Juhl E., *Scand. J. Gastroent.*, (suppl.), 1970, 7, 117.

UGO TEOXORI

EPATOSCINTIGRAFIA: v. FEGATO E VIE BILIARI; SCINTIGRAFIA.

EPATOSPLENOGRAFIA: v. SPLENOPORTOGRAFIA E SPLENOMANOMETRIA; ARTERIOGRAFIA, *arteriografia celiaca* (II, 889).

EPENDIMA E CANALE EPENDIMALE: v. CERVELLO (III, 1673); MIDOLLO SPINALE.

EPENDIMOMA ED EPENDIMOBlastoma

F. *ependymome*. - I. *ependymoma*. - T. *Ependymom*. - S. *ependimoma*; F. *ependymoblastome*. - I. *ependymoblastoma*. - T. *Ependymoblastom*. - S. *ependimoblastoma*.

Definizione e generalità

L'ependimoma è un tumore composto da cellule ependimali differenziate, che s'origina dal rivestimento ependimale del sistema ventricolare dell'encefalo e del midollo spinale.

È predominante nell'infanzia e nell'adolescenza, ma può manifestarsi anche nell'età adulta; rappresenta ca. il 5-6% di tutti i gliomi intracranici. In sede sopratentoriale è più frequente nell'infanzia; in sede intramidollare è il tumore neuroepiteliale più frequente (56-63%, secondo i vari AA.) e colpisce spesso gli adulti.

Ambedue i sessi sono egualmente colpiti.

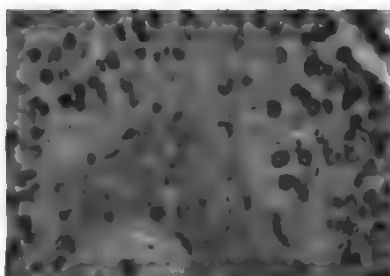
Spesso l'ependimoma è associato alla siringomielia. L'ependimoma multiplo è caratteristica classica della forma centrale della neurofibromatosi di von Recklinghausen.

Il 70% ca. degli ependimomi intracranici ha sede nel quarto ventricolo e il 30% ca. intorno alle altre cavità ventricolari. In sede midollare l'ependimoma può comparire a qualsiasi livello; ma si distinguono due gruppi principali: gli ependimomi intramidollari in genere e quelli delle regioni cono - *cauda equina* - *filum terminale*; molti di questi ultimi appartengono alla varietà mixo-papillare (v. sotto).

Anatomia patologica

Gli ependimomi che si proiettano entro una cavità ventricolare o dal foro di Luschka entro l'angolo pontocerebellare sono in genere di consistenza molle, papillari, di

Fig. 1. Tipico aspetto istologico di ependimoblastoma: cellule disposte radialmente intorno a un vaso centrale. (Osservazione Torre).



colore grigiastro, occasionalmente emorragici; gli ependimomi insorgenti nella sostanza cerebrale o nel midollo spinale sono per lo più ben circoscritti, omogenei, grigiastri, granulari e quelli più voluminosi possono essere cistici; occasionalmente possono contenere focolai di calcificazione.

Microscopicamente, l'ependimoma è un neoplasma piuttosto cellulare, con quadro istologico regolare e caratteristiche citologiche indicanti un basso potenziale maligno.

Le cellule possono essere poligonali o fusiformi o triangolari, i nuclei in genere sono molto regolari, rotondo-ovoidali, con cromatina delicata e membrana nucleare ben delimitata. Le figure mitotiche sono rare. I vasi sanguigni sono abbondanti, a parete sottile ed esenti da proliferazione endoteliale. I focolai di necrosi sono rari, ma possono ritrovarsi nei tumori più grandi in assenza di altri segni di malignità. Molto rari sono anche il pleomorfismo, l'ipereromatismo, la multinucleazione e la formazione di cellule giganti: se presenti debbono indurre al sospetto di malignità.

L'elemento caratteristico, essenzialmente diagnostico, degli ependimomi è la presenza delle cosiddette rosette ependimali: cellule disposte intorno ad un lume reale, le quali riproducono in miniatura la parete della cavità ependimale normale; talvolta lungo il margine libero delle cellule si osservano le ciglia e i blefaroplasti (che, per inciso, sono la caratteristica della cellula ependimale matura, quale si ritrova alla superficie dei ventricoli e del canale midollare; il rivestimento dei plessi corioidei, invece, è costituito da cellule cubiche, prive di ciglia); le rosette possono anche apparire tubulari, assumendo l'aspetto di veri canalicoli ependimali.

L'ependimoma può anche assumere una struttura uniforme, compatta, a mosaico. Altra sua caratteristica molto frequente è la disposizione perivascolare «a corona raggiata» ovvero «a corolla» (pseudorosetta perivascolare degli AA. anglosassoni): cellule disposte radialmente intorno ad un vaso centrale sul quale poggiano i loro prolungamenti conici, mentre i nuclei si trovano all'estremità opposta (fig. 1). Questo aspetto rassomiglia a quello degli astroblastomi.

Lo stroma, a parte quello perivascolare, è scarsissimo. Una rara varietà morfologica è rappresentata dalla formazione di strutture papillifere e tubulari. Occasionalmente è stata osservata formazione di cartilagine.

Manifestazioni cliniche

L'ependimoma, nella grande maggioranza dei casi, cresce lentamente come un tumore circoscritto. I sintomi sono in genere dovuti alla presenza di una massa comprimente od ostruente: le conseguenze cliniche variano a seconda che sia sopra- o sottotentoriale, ovvero intraspinale. Gli ependimomi insorgenti nel *filum terminale* causano sintomatologia riferibile alle radici nervose della *canda*; occasionalmente l'ependimoma si manifesta con un breve decorso che suggerisce una meningite rapidamente pro-

gressiva, specialmente nei bambini. Può anche esservi una lunga storia di deterioramento mentale da idrocefalo progressivo (tipici sono quelli del forame di Monro), suggestiva di una malattia degenerativa diffusa.

A causa della loro localizzazione profonda gli ependimomi rappresentano un alto rischio chirurgico e la loro prognosi è, pertanto, spesso infausta.

Varianti

Nella variante detta subependimoma la componente cellulare, scarsa, è immersa in una matrice fibrillare: le colorazioni speciali dimostrano che il quadro è dominato dalla proliferazione degli astrociti fibrillari subependimali.

Nella grande maggioranza dei casi i subependimomi si riscontrano, all'autopsia, nel quarto ventricolo di persone adulte o anziane; il tumore può essere unico o multiplo; è formato da noduli biancastri, duri, lobulati, che, ostruendo la cavità, danno origine ad idrocefalo interno.

Dai vari AA. il subependimoma è considerato un amartoma o un processo reattivo-proliferativo o una variante regressiva dell'ependimoma.

Altra varietà è l'ependimoma mixo-papillare del *filum terminale*, che si sviluppa prevalentemente nella quarta decade della vita. Il quadro microscopico spesso ricorda la struttura normale del *filum terminale*; è cioè composto da cellule cubico-cilindriche a citoplasma chiaro, disposte intorno ad una zolla centrale di tessuto connettivo acellulare e ricco di vasi, a guisa di papille; una caratteristica frequente sia del connettivo che delle cellule è la degenerazione mucinosa, evidenziabile col mucicarminio e col PAS; accanto a questi aspetti si possono anche osservare masse compatte di cellule poligonali e raramente formazioni tubulari.

Ependimoblastoma

Questo termine indica la rara varietà maligna dell'ependimoma, indistinguibile macroscopicamente dal glioblastoma e caratterizzata da crescita rapida e infiltrante, con aree di necrosi. Microscopicamente si osservano: aumento della cellularità, polimorfismo nucleare, forme giganti o multinucleate, forme cellulari embrionarie che ricordano gli spongioblasti, e numerose mitosi.

Le metastasi sono molto rare e si producono per inseminazione attraverso il liquido cerebrospinale negli spazi subaracnoidei. Talvolta la disseminazione metastatica è postoperatoria. Sono stati anche descritti rari casi di metastasi extraneurali nei linfonodi, nei polmoni, nel fegato e nel midollo osseo. Le recidive postoperatorie sono piuttosto frequenti.

Il trattamento consiste nell'asportazione chirurgica seguita da radioterapia.

Bibliografia

- Gullotta F., *Compendio di neuropatologia*, 1971, Piccin, Padova.
 Rubinstein L. J., *Tumors of the Central Nervous System*, 1970, A. F. I. P., Washington.
 Russel D. S., Rubinstein L. J., *Pathology of Tumours of the Nervous System*, 1971, Arnold, London.
 Schiffer D., Fabiani A., *Patologia dei tumori cerebrali*, 1970, Pensiero Scientifico, Roma.

CARMELA TORRE

EPICANTO: V. PALPEBRA.

EPIDEMIA

F. *épidémie*. - I. *epidemy*. - T. *Epidemie*. - S. *epidemia*.

Si parla di epidemia quando una malattia si diffonde rapidamente, interessando in un periodo di tempo relativamente breve un gran numero di persone, nell'ambito di un territorio o di un gruppo demografico.

Il termine e., sorto in stretta relazione con le malattie infettive, ha assunto nell'epoca moderna un significato

EPIDEMIA

più vasto, applicandosi anche a malattie non infettive, per le quali si verificano quelle condizioni di concentrazione di più casi in un tempo e in uno spazio definiti, le quali delimitano il concetto stesso di e.

V. anche: EPIDEMIOLOGIA.

RED.

EPIDEMIOLOGIA

P. *épidémiologie*. - I. *epidemiology*. - T. *Epidemiologie*. - S. *epidemiologia*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 2351). - Epidemiologia delle malattie infettive (col. 2352). - Geografia delle epidemie (col. 2356). - Cause dirette e indirette delle epidemie (col. 2357). - Vie di penetrazione e di eliminazione degli agenti morbigeni (col. 2360). - Epidemiologia delle malattie non infettive (col. 2363).

Definizione e generalità

Letteralmente epidemiologia vuol dire scienza delle epidemie; il suo dominio, tuttavia, si è progressivamente ampliato, così che attualmente l'e. può essere definita come la scienza che studia la frequenza e la distribuzione dei fenomeni morbosi, di qualsiasi origine e natura (non solo infettivi, quindi), nelle popolazioni umane ed i fattori che contribuiscono alla loro insorgenza e al modo di presentarsi nelle collettività; si differenzia per questo aspetto dalla medicina clinica, che s'interessa del singolo individuo malato. Lo studio epidemiologico s'inizia con la rilevazione quantitativa dei fatti patologici e prosegue con la ricerca di eventuali correlazioni esistenti tra questi e vari fattori individuali, ambientali e temporali.

La frequenza di una malattia può essere misurata calcolando due diversi tassi: *tasso di incidenza* e *tasso di prevalenza*. Il primo misura il numero di nuovi casi di una malattia che si presentano, in un intervallo di tempo definito, in una data popolazione; il secondo si riferisce al numero totale di casi, vecchi e nuovi, presente in una popolazione ad un dato momento. La rilevazione di entrambi i tassi è importante specialmente nel caso di malattie a lungo decorso, che possono presentare modesti tassi di incidenza (valutati per settimana, mese, anno) ma elevati tassi di prevalenza per l'accumularsi dei malati.

L'osservazione epidemiologica può fornire anche dati per la valutazione dell'efficacia degli interventi intesi a migliorare lo stato di salute di una popolazione. Pertanto, possono essere distinti tre tipi di studi epidemiologici:

1. *Epidemiologia descrittiva*. - Studia la frequenza e la distribuzione di uno o più fenomeni morbosi in una popolazione definita.

2. *Epidemiologia analitica*. Si fonda su indagini retrospettive e prospettive e ricerca eventuali relazioni causali tra un dato fenomeno morboso e vari fattori individuali ed ambientali (ambiente fisico e sociale) ad esso correlabili.

3. *Epidemiologia sperimentale*. - Valuta gli effetti degli interventi preventivi (ad es. vaccinazioni, modificazione dei fattori presunti nocivi) sulla salute di una popolazione.

Tutti e tre i tipi hanno in comune la rilevazione quantitativa di numerose variabili normali e patologiche delle popolazioni e ricorrono ampiamente ai metodi della biometria e delle scienze statistiche e demografiche.

Il metodo epidemiologico è stato sistematicamente applicato allo studio delle malattie infettive. Le acquisizioni che ne sono derivate, grazie anche ai progressi della microbiologia, hanno consentito di predisporre, attuare e valutare nei loro effetti gli interventi profilattici che hanno

permesso di ridurre grandemente e, in alcuni casi, eradicare numerose malattie infettive. A queste ci riferiremo per illustrare i principi e i metodi dell'e.

Epidemiologia delle malattie infettive

In conformità dei principi generali sopra enunciati, l'epidemiologo non si limita a descrivere lo *stato* delle infezioni nella popolazione: in quanto considera queste ultime come fenomeni *dinamici*, egli mira a ricostruire la storia naturale di ogni infezione, tende, cioè, a individuare le sorgenti delle infezioni, il loro propagarsi nel tempo e nello spazio e l'influenza che, nel determinismo di tale propagazione, esercitano i fattori intrinseci ai diversi individui che compongono una popolazione e quelli estrinseci (v. sotto).

L'e. considera il fenomeno infezione nel senso più lato, sia che essa si manifesti nell'individuo come malattia dichiarata, sia che decorra senza manifestazioni morbose (infezione inapparente). In proposito si deve rilevare che la moltiplicazione di un agente esogeno nei tessuti dell'ospite, fatto che costituisce l'essenza dell'infezione, può dar luogo a tre diverse soluzioni: la malattia seguita da morte dell'ospite; la malattia clinicamente evidente seguita da guarigione; e infine il parassitismo inapparente. Conseguentemente la misura dell'infezione nella popolazione può essere fatta attraverso il rilevamento: 1) del quoziente di mortalità, cioè del numero delle morti per una determinata infezione rapportato alla popolazione; 2) del quoziente di morbosità, fondato sul rilevamento dei casi clinici; 3) del quoziente degli infetti, cioè di tutti gli individui che ospitano il parassita. Il primo indice è rilevabile con sufficiente esattezza, perché fondato su dati controllabili, ma dà un'idea approssimativa dell'entità del fenomeno infezione; inoltre, il suo valore è progressivamente decaduto in conseguenza dei grandi progressi realizzati dalla terapia, ed è stato sempre scarso per le numerose malattie infettive a carattere benigno che costituiscono ormai gran parte della morbosità infettiva. Più ampio è il valore della morbosità, purtroppo attenuato, in pratica, dall'omissione ed irregolarità della notificazione dei casi di malattia o dal loro misconoscimento. Il terzo indice è il più generale di tutti: esso esige il sussidio dell'indagine microbiologica e sierologica, ed è ormai usato con crescente frequenza (nella sifilide, tbc, poliomielite, etc.).

Si parla di *epidemia* quando una malattia infettiva si presenta con un numero elevato di casi in un periodo di tempo limitato; la curva epidemica offre alla considerazione una branca d'ascesa, un'acme, un periodo di stato ed una branca di discesa, con caratteri diversi nelle varie epidemie. Un numero ridotto di casi, purché chiaramente in rapporto tra loro e insorgenti in un breve periodo di tempo, è qualificato come *episodio epidemico*. Il termine *endemia* designa l'esistenza in una determinata popolazione di un morbo infettivo che decorre con carattere di costanza nel tempo e con un numero pure relativamente costante di soggetti colpiti; *pandemia* è una manifestazione epidemica di larghissima estensione, tale da coinvolgere più regioni e, talvolta, diversi stati e paesi. *Sporadicità* indica il presentarsi di casi in numero modesto e irregolarmente distanziati nel tempo e nello spazio. *Zoonosi* indica le malattie da infezione degli animali, e in particolare degli animali domestici; la loro incidenza si designa, in analogia con le espressioni sopra riportate per le malattie dell'uomo, con i termini: *epizootia*, *enzootia*, *panzootia*. Alcuni AA. danno al termine *zoonosi* il significato particolare di malattie infettive degli animali trasmissibili all'uomo.

Epidemie nel loro significato più schietto furono quelle dovute in passato ad incursioni nei paesi europei di morbi infettivi esotici, quali colera e peste, in conseguenza del diffondersi di una malattia nuova in una popolazione omogeneamente recettiva; la curva epidemica, partendo da zero, raggiungeva più o meno rapidamente l'acme per ritornare nuovamente a zero. Attualmente, nella maggior parte dei paesi civili ci troviamo più spesso di fronte ad esacerbazioni epidemiche di malattie infettive endemiche, come avviene per la rosolia, il morbillo, la meningite meningococcica, le shigellosi, etc.

Le cause che determinano l'insediamento e la persistenza degli agenti infettanti in una popolazione sono numerose e, spesso, mal note; ed è la loro concorrenza che più spesso dà origine allo stato endemico. Esistono, tuttavia, entità infettive che posseggono le qualità per un'endemicità diffusa e persistente: le infezioni da shigelle, che spesso consistono in un parassitismo sopportato e inapparente e che non conducono all'instaurarsi di una solida immunità, ne sono esempio. Fra i fattori dello stato endemico, particolare valore compete all'esistenza, nell'ambito della specie infettante, di *tipi antigenici* che conferiscono immunità tipospecifica, come ad es. nell'influenza, nelle infezioni da streptococco, nella malaria; l'immunizzazione naturale delle popolazioni procede, in conseguenza, con ritmo assai lento, e la barriera da essa opposta alla diffusione e persistenza dell'infezione è di valore limitato.

L'analisi delle cause che modificano il corso dello stato endemico rendendo possibile l'insorgere di manifestazioni epidemiche si rivela essa pure complessa. Vanno distinte le esacerbazioni periodiche, regolari, delle endemie, da quelle occasionali, imprevedibili; e non sempre i confini tra le due evenienze sono ben delimitati. Le prime sono spesso legate a cause stagionali: come è, ad es., per le infezioni acute dell'apparato respiratorio nei mesi freddi, e per le infezioni dell'apparato digerente nei mesi caldi.

L'influenza del fattore stagionale nelle malattie trasmesse da artropodi vettori si pone sopra un piano particolare; in queste si disegnano cicli abbastanza regolari collegati a rigoglio stagionale dei vettori, come avviene ad es. per la stagione epidemica dell'infezione malarica. Ma anche la moltiplicazione nei mesi caldi di vettori meccanici o passivi, non obbligatoriamente connessi alla trasmissione di infezioni, come la mosca domestica, rappresenta, specie nel campo della morbosità infettiva dell'apparato digerente, un fattore non indifferente di accentuazione stagionale.

Accanto alle accentuazioni regolari possono presentarsi, nel lungo corso dei morbi endemici, manifestazioni epidemiche occasionali, irregolari e imprevedibili: così, nel corso dell'endemia tifoidea, oltre all'esacerbazione autunnale possono manifestarsi episodi epidemici, come avviene per contaminazione accidentale di un alimento di largo consumo, quale il latte o, più spesso, l'acqua. Da uno studio di Donzelli sulla febbre tifoide a Palermo è tratta la fig. 1, che riproduce l'andamento dei casi nell'epidemia dell'autunno 1946, tipico esempio di epidemia di febbre tifoide di origine idrica, in zona endemica.

Accanto ai cicli mensili o stagionali sono stati descritti, in alcune infezioni, cicli epidemici poliennali, seguentisi a intervalli di 2 o più anni, ma non così lunghi da oltrepassare il periodo di una generazione; valutati a 2-4 anni per il morbillo, ca. 8 per la scarlattina, 7 per il vaiolo (India), 6 per il colera (India), 3 per l'influenza (fig. 2) e forse anche per la polmonite (U.S.A.). Il determinismo di questi cicli è da ricercare nelle variazioni della recettività della massa della popolazione in rapporto soprattutto all'immunità specifica che consegue

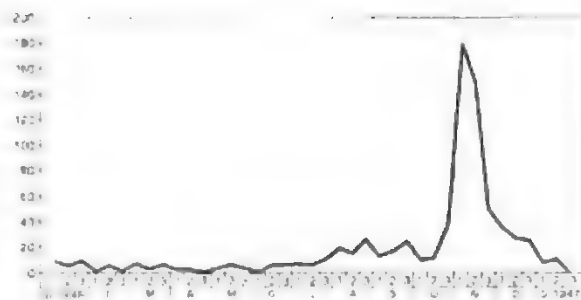


Fig. 1. Andamento per decadi delle denunce per febbre tifoide durante un'epidemia insorta bruscamente in zona endemica. (Da Donzelli, ridisegnata).

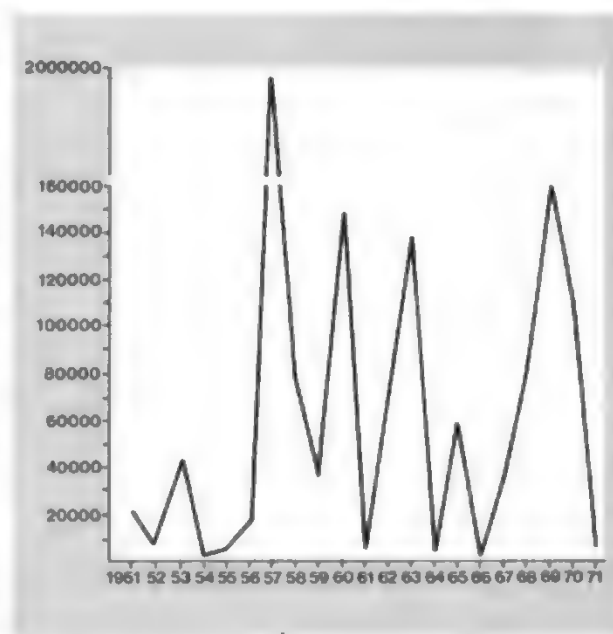


Fig. 2. Casi di influenza denunciati in Italia dal 1951 al 1971.

all'infezione: l'accumulo di soggetti recettivi è necessario al verificarsi di un'ondata epidemica forte che « consuma » gran parte del materiale disponibile, che viene poi riformato con diversa velocità a seconda della natura dell'agente infettante e di altre condizioni.

Sono stati inoltre descritti movimenti più profondi che interessano spazi di tempo superiori ad una generazione, o addirittura secolari. Valga l'esempio della tbc e della sifilide, la cui gravità, per diffusione ed intensità di espressioni anatomocliniche, si è attenuata nel volgere dei secoli ancor prima dell'adozione di misure profilattiche. Qui entrano in gioco fattori di ordine generale, quali: il miglioramento delle condizioni di vita delle popolazioni, fenomeni selettivi con costituzione di popolazioni complessivamente più resistenti, etc. Sono stati, inoltre, invocati movimenti lenti della biologia dei microbi, consistenti in un progressivo declino della loro virulenza; ma si tratta di supposizioni che restano in un campo ipotetico difficilmente controllabile, per quanto illuminato dalle acquisizioni sulle mutazioni dei microrganismi.

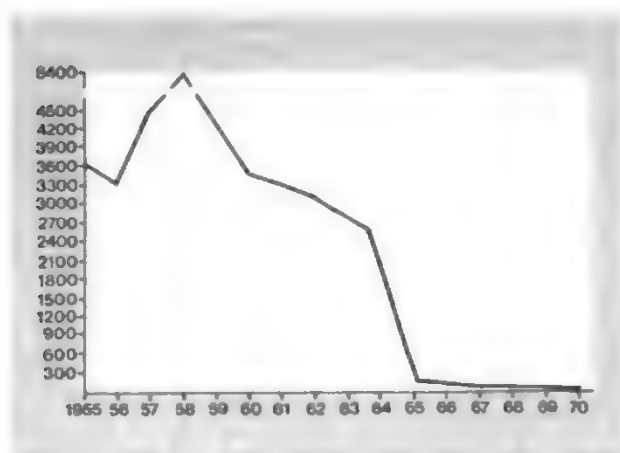


Fig. 3. Casi di poliomielite denunciati in Italia dal 1955 al 1970. Nel 1964 ha avuto inizio la vaccinazione obbligatoria con vaccino Sabin.

Mentre nel caso individuale di malattia infettiva il binomio ospite-parassita si compone di due termini di valore determinato, nel fenomeno endemo-epidemico il conflitto si avvera tra due serie di elementi variabili.

Di popolazione microbica si deve, infatti, parlare nel caso di molte affezioni endemiche: ad es., infezioni da streptococco, shigellosi, difterite, influenza, febbre tifoide, etc., nelle quali i ceppi in causa possono differire per struttura antigenica, caratteristiche metaboliche e virulenza. Tale concetto di popolazione microbica non è contraddetto dal fatto che, nel corso di uno stesso evento epidemico, la specie microbica responsabile si presenti con caratteri uniformi nei vari suoi ospiti, essendo tale evento quasi sempre determinato dalla penetrazione e diffusione, in una collettività, di un unico ceppo.

Ma infinitamente più eterogenea e variabile nel corso del tempo è la popolazione umana. Questa appare diversamente sensibile all'azione offensiva degli agenti di infezione, in relazione a numerosi fattori che possiamo distinguere in *intrinseci* all'individuo ed *estrinseci*, ambientali e sociali, fattori capaci di reciproci potenziamenti oppure di interferenze.

L'influenza dell'età è ben manifesta; è noto, ad es., come molte malattie infettive incidano nella prima età, tanto da essere considerate malattie infantili. Indubbiamente la diversa incidenza delle infezioni nelle varie età della vita è regolata soprattutto dal fattore immunitario. L'immunità attiva conseguita per mezzo di infezioni dichiarate o latenti, ovvero attraverso pratiche immunizzanti, le quali ultime hanno dato nuova fisionomia epidemiologica a talune infezioni (vaiolo, difterite, poliomielite, etc.), rappresenta un fattore preminente in e. (fig. 3).

Al riguardo va menzionato l'aumento di età delle popolazioni, con progressivo incremento dei gruppi di età maggiore. È chiaro, infatti, come malattie infettive dell'infanzia debbano incidere complessivamente in misura maggiore nelle popolazioni giovani, contrassegnate, cioè, da predominio delle età giovanili. Un fenomeno che si va osservando con crescente intensità è inoltre la tendenza allo spostamento della morbosità per determinate infezioni, dominanti prima nelle età giovanili, verso le età più avanzate. È il caso, ad es., della tbc, grazie al miglioramento delle condizioni ambientali e sociali e alle misure di profilassi, che hanno rarefatto le occasioni di contagio.

La diversa incidenza delle malattie in rapporto al sesso, quale si verifica in alcune infezioni, trova la sua ragione sia

in differenze anatomofisiologiche, sia nella diversità delle professioni, fatto che comporta una diversa esposizione agli agenti infettanti.

Per ciò che si riferisce ai fattori individuali di predisposizione alle infezioni, oltre al lavoro eccessivo, le intossicazioni, i traumi, etc., un posto particolare compete all'alimentazione.

Sono classiche le ricerche che mostrano aumento di recettività ad alcune infezioni in animali sottoposti a digiuno o a determinati stati carenziali.

I fattori ambientali, come cause di predisposizione, sono stati già ricordati a proposito della spiegazione delle endemie; fra quelli di natura sociale giova ricordare: l'abitazione, il lavoro, il livello economico, l'educazione igienica, lo sviluppo degli ordinamenti sanitari.

Alcuni AA. (Topley, Wilson, Webster, Greenwood e altri) hanno cercato di mettere in luce attraverso lo studio di alcune epizootie, particolarmente della popolazione murina sperimentalmente infettata con *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *Pasteurella muriseptica* e virus dell'ectromelia, le leggi che regolano i fenomeni endemo-epidemici nelle condizioni naturali.

Tra i fatti più significativi emersi da tali ricerche menzioneremo la dimostrazione della *resistenza genetica all'infezione*, documentata attraverso la selezione, a partire da una popolazione ibrida, di ceppi di topi, rispettivamente resistenti e sensibili di fronte ad una stessa dose infettante di *S. enteritidis*. La fissità della virulenza del germe infettante, nel corso di uno stesso episodio epizootico, è pure un fatto di notevole evidenza. Chiara appare, ancora, l'influenza tra grado di affollamento e corso delle epidemie. Si è potuto, inoltre, dimostrare come l'equilibrio raggiunto tra popolazione parassitaria e popolazione animale, dopo un episodio epizootico, possa essere alterato attraverso l'immissione di individui nuovi: l'infezione non si limita a colpire i nuovi arrivati, ma spesso interessa anche parte dei preesistenti.

Geografia delle epidemie

La distribuzione delle endemo-epidemie non è uniforme nelle varie regioni del mondo. La maggior parte delle malattie infettive ha una sua geografia, sebbene non sempre nettamente delimitata.

Tra le malattie nelle quali esiste un'evidente delimitazione geografica vanno comprese, come ben s'intende, quelle la cui trasmissione è obbligatoriamente legata a vettori o a particolari serbatoi animali, in quanto l'area di distribuzione dei casi coincide con quella dell'*habitat* dei vettori e serbatoi.

Giova, però, osservare che tale coincidenza non è sempre assoluta poiché la presenza di vettori e di serbatoi è condizione indispensabile, ma da sola insufficiente, al verificarsi della malattia: cfr., ad es., aree ad anofelismo senza malaria, aree con presenza dell'*Aedes (Stegomyia) aegypti* L. senza febbre gialla.

Se la geografia delle infezioni appare evidente nelle malattie sopra ricordate, essa è pure manifesta in altre che non richiedono l'intervento di vettori. Così, in tipiche malattie da contatto interumano, come difterite ed infezioni da streptococco, è evidente il progressivo attenuarsi del numero dei casi clinici e della gravità delle manifestazioni morbose via via che, dalle zone temperate, si passa a quelle subtropicali e tropicali. Fenomeni di ordine climatico, agenti sull'organismo, e forse anche sul germe, possono essere chiamati in causa, benché ci sia poco noto l'intimo meccanismo della loro azione.

Difficilmente potrebbe, ad es., spiegarsi la diversa distribuzione geografica delle infezioni da *S. typhi* e da *S. paratyphi* A, tanto affini per caratteristiche anatomiche, etiologiche e per il modo di propagarsi; eppure il paratifo A aumenta di frequenza via via che si procede

verso paesi a clima subtropicale e tropicale ed è raro nelle regioni temperate, mentre è più ubiquitario il tifo addominale.

Altro esempio può trarsi dalla ineguale distribuzione degli agenti delle shigellosi nei vari paesi europei. Dall'inizio del secolo, con il mutare delle condizioni socioeconomiche e sanitarie, *Sh. dysenteriae* ha ceduto il campo a *Sh. flexneri*. Quest'ultima, attualmente, è stata già sostituita in alcuni paesi, e sta per esserlo in altri, da *Sh. sonnei*.

Un analogo fenomeno si è manifestato nei riguardi del colera: dopo la sesta pandemia del 1902-1926, il biotipo classico di *Vibrio cholerae* è stato progressivamente sostituito dal biotipo *El Tor*. La maggior resistenza di quest'ultimo nell'ambiente esterno e la sua capacità di determinare più frequentemente infezioni inapparenti e lo stato di portatore, unitamente ai più frequenti e rapidi spostamenti di popolazione, sono ritenuti i fattori principali della rinnovata tendenza invasiva dimostrata dalla malattia in questi ultimi anni e sfociata nell'attuale settima pandemia, che nel 1973 ha interessato anche l'Italia.

È evidente, infine, come la geografia delle infezioni sia in stretto rapporto col livello igienicosanitario delle popolazioni e con l'adozione di misure profilattiche: il comportamento della mortalità per febbre tifoide e paratifo (fig. 4) e per difterite in vari paesi, nel corso della prima metà del secolo, lo dimostra chiaramente.

Cause dirette e indirette delle epidemie

Le malattie infettive derivano la loro origine dall'inserirsi nell'organismo ospite di alcuni microviventini forniti di attitudine al parassitismo. L'ordine di grandezza di questi parassiti si distribuisce secondo una scala assai estesa a partire dai virus fino ai comuni schizomiceti, ai miceti, ai protozoi (convenzionalmente denominati microparassiti e agenti di infezione), e ai metazoi che rappresentano i macroparassiti e agenti di infestazione (plattelminti, nematelminti, etc.).

Altra distinzione va fatta fra *endoparassiti* (v.), che

svolgono la loro azione all'interno del loro ospite, ed *ectoparassiti* (v.), che vivono sui tegumenti esterni (acari, pidocchi, etc.).

Sono queste le *cause dirette* dell'infezione. Esse agiscono a fianco di altri fattori, già ricordati, di ordine ambientale, individuale e sociale, che sono capaci di modificare la resistenza dell'ospite e possono ritenersi *cause indirette*.

Per quanto, come è stato detto, l'attitudine al parassitismo sia presupposto indispensabile, tuttavia questa qualità differisce per *grado* in relazione ai diversi agenti di infezione.

Possiamo distinguere: 1) *parassiti obbligati*, la cui moltiplicazione al di fuori del corpo dell'ospite o è impossibile o si può compiere solo in condizioni particolarmente favorevoli, quali sono offerte da alcuni alimenti o dai terreni artificiali di coltura. L'esempio più spinto di parassitismo obbligato è dato dal virus, ma endoparassiti obbligati si trovano in tutta la scala dei microrganismi e sono i responsabili delle principali malattie dell'uomo e degli animali. Alcuni di questi agenti sono caratterizzati da adattamento specifico ad una sola specie animale, sono cioè parassiti a regime specializzato; altri si adattano a più specie animali, come *Mycobacterium tuberculosis*, brucelle, etc.

2) *Parassiti facoltativi* sono quelli la cui vita non è strettamente legata all'ospite; il loro parassitismo è favorito da condizioni particolari che ne rendono possibile l'accesso e la moltiplicazione nei tessuti dell'ospite, come ad es. gli agenti della gangrena gassosa.

3) *Parassiti occasionali o opportunisti* sono quelli in cui il parassitismo si manifesta eccezionalmente, come è il caso di alcuni miceti (ad es. *Candida*) o batteri (ad es. *Pseudomonas*), la cui patogenicità si realizza per peculiari condizioni di recettività di determinati individui.

Ogni malattia infettiva ha una o più sorgenti o serbatoi di infezione. Serbatoi di virus per l'infezione dell'uomo sono: l'uomo, o gli animali, o entrambi; più raramente entra in causa anche la materia non vivente,

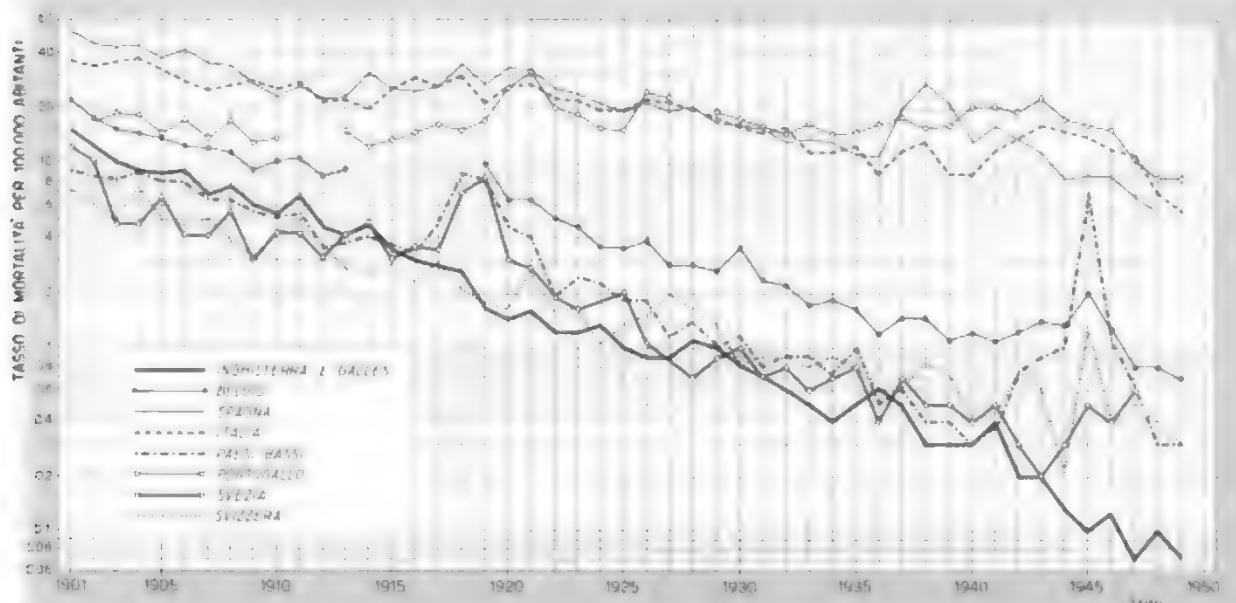


Fig. 4. Mortalità per febbre tifoide e paratifo in vari stati d'Europa (1901-50). (Div. Epid. O.M.S., ridisegnata).

come avviene per microrganismi ambientali, già ricordati come parassiti facoltativi od occasionali. Al primo gruppo appartengono le infezioni da contatto sessuale, la difterite, malattie esantematiche, febbre tifoide, dissenteria batterica e amebica, e molte altre. Nel secondo gruppo annoveriamo infezioni nelle quali il microrganismo patogeno infetta una sola specie animale, condizione piuttosto rara, perché, in tal caso, il parassitismo è così specializzato che l'adattamento all'uomo, come nuovo ospite, è difficile. Appartengono a questa categoria la spirochetosi itteroemorragica, che ha il ratto come sorgente d'infezione, e il mal rossino, che deriva all'uomo dal contatto con i suini. Più spesso il germe è adattato a più specie animali, e a questa categoria appartengono: peste, la maggior parte delle salmonellosi, brucellosi, alcune rickettsiosi, carbonchio, etc.

Spesso la guarigione clinica con ripristino anatomofunzionale è l'epilogo delle malattie infettive, ma non sempre essa significa fine del parassitismo; un equilibrio fatto di reciproca tolleranza può stabilirsi tra parassita e ospite. Questo fenomeno definisce la figura del *portatore*, il quale, così come il malato, può rappresentare una sorgente d'infezione.

Portatore cronico è l'individuo che, dopo la guarigione clinica, continua ad ospitare e ad eliminare l'agente causale per un tempo più o meno lungo, talvolta per tutta la vita, venendo in tal modo a costituire un serbatoio perenne di virus.

L'instaurarsi dello stato di portatore è fenomeno che si osserva in molte malattie infettive, sebbene con frequenza diversa. Non è facile precisare le ragioni che lo determinano; al riguardo sembra potersi affermare che l'alterazione di un organo o di un tessuto, antecedente all'infezione o stabilitasi nel corso e ad opera di essa, rappresenti condizione predisponente all'insediamento stabile del microrganismo nell'ospite, come è ad es. per colecistopatie e portatori di salmonelle, per tonsillopatie e portatori di *Corynebacterium diphtheriae* o di streptococchi.

Si è cercato di calcolare il valore che compete al malato, e rispettivamente al portatore, nella propagazione delle malattie infettive. In proposito deve osservarsi che la pericolosità del portatore deriva anche dal fatto che esso è spesso misconosciuto e capace, pertanto, specialmente se adibito a servizi collettivi, di provocare fenomeni di tipo epidemico. Per contro il malato, in conseguenza della sua stessa affezione che ne limita l'attività sociale, può essere meno efficiente come produttore di casi secondari. Ma, a favore della tesi della pericolosità del malato, si osserva che i germi da esso eliminati hanno virulenza maggiore e sono eliminati più abbondantemente al paragone del portatore.

Il problema dei portatori s'impone, comunque, all'attenzione generale. Nei paesi a livello sanitario molto progredito, nei quali sono adottate rigorose misure di isolamento, disinfezione e pratiche associate, che limitano la produzione di casi secondari, il mantenimento dell'endemia è legato più ai portatori che ai malati, come dimostra l'aspetto epidemiologico della febbre tifoide in vari paesi nordeuropei e in alcuni stati nordamericani.

Non sempre l'inchiesta rivela nei portatori duraturi l'esistenza della pregressa malattia; in alcuni di essi l'infezione decorre fin dall'inizio in forma latente, e viene perciò usata per questi la denominazione di *portatori sani*. Dal punto di vista pratico l'individuazione dei portatori sani presenta difficoltà maggiori per l'assenza del precedente clinico che indirizzi le indagini.

Esistono portatori sani, transitori, passivi, che ospitano temporaneamente il germe senza soggiacere alla sua azione patogena. Esistono anche portatori nel periodo d'incubazione di alcune malattie e, infine, si parla di portatori convalescenti quando la persistenza nell'organismo, e

l'eliminazione, dei germi perdura nel periodo della convalescenza. Questa condizione può essere messa in rapporto al fatto che i focolai morbosi che servono da ricetto al parassita passano a guarigione anatomica dopo la guarigione clinica.

L'importanza della carica microbica nel determinismo dell'infezione, ben evidente dalla c. sperimentale, si rivela anche nelle condizioni naturali, benché non sempre sia possibile darne una documentazione. Sotto questo aspetto anche la ripetizione della carica infettante è di non trascurabile interesse ed assume particolare valore in alcune infezioni, specie nella tbc.

La reinfezione è evenienza possibile in alcune malattie infettive. Essa sta in evidente rapporto con il grado di immunità lasciato dal primo attacco. Così sono note le malattie seguite da immunità persistente, nelle quali la possibilità della reinfezione è scarsa e determinata solo da una immunizzabilità dell'ospite eccezionalmente bassa, ad es.: vaiolo e le comuni affezioni esantematiche. Diversamente procedono le cose in altre infezioni che lasciano un esiguo e labile corredo immunitario, come è il caso di molte infezioni acute, batteriche e virali, dell'apparato respiratorio. Le acquisizioni sull'esistenza di tipi forniti di struttura antigenica peculiare nell'ambito della stessa specie, ha chiarito non poco la questione, mettendo in luce come, nella reinfezione, sia spesso in gioco un tipo diverso da quello che provocò l'infezione primaria. Ne sono esempi classici l'infezione pneumococcica, quella streptococcica, la malaria.

Vie di penetrazione e di eliminazione degli agenti morbigeni

Per ciò che si riferisce alle vie di penetrazione nell'organismo è da osservare che la *pelle* può rappresentare la porta d'ingresso di alcuni organismi patogeni; per alcuni di essi si ammette la possibilità della penetrazione anche a cute integra (*Bacillus anthracis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pasteurella tularensis*, spirochete, *Ancylostoma duodenale*).

Più comune è il passaggio attraverso le *mucose* ed è stato rilevato come affezioni infiammatorie delle mucose, anche di natura banale, possano favorire l'attecchimento dell'infezione. Indubbiamente il succo gastrico rappresenta una barriera per molti germi, ma vi sono anche esperimenti recenti e antichi che dimostrano il passaggio dei microbi attraverso il filtro gastrico.

Non deve essere trascurata, inoltre, la funzione difensiva di secrezioni fisiologiche dotate di azione battericida (secrezione congiuntivale, salivare, il secreto vaginale acido che permette solo lo svilupparsi di una determinata flora batterica, etc.).

Non esistono infezioni ereditarie nel vero senso della parola, poiché sono ereditarie le malattie legate ad alterazioni del patrimonio genetico. Nella specie umana interessa la trasmissione per via placentare, la cui importanza è nota nei riguardi dell'infezione sifilitica.

La malattia infettiva è sempre il prodotto dell'azione di un germe penetrato nell'organismo dall'esterno. Non esistono infezioni endogene in senso assoluto. Di infezione endogena, intesa in senso relativo, o meglio di *infezione interna*, può parlarsi quando, per condizioni morbose particolari, un germe, membro della flora batterica abituale di una determinata superficie mucosa, penetra in altri tessuti o nel sangue, come è il caso del colibacillo, svolgendovi azione patogena.

Dall'uomo e dall'animale ammalato il portatore, i germi, seguendo le vie dei secreti e degli escreti, raggiungono l'ambiente esterno. La via di eliminazione è spesso in rapporto con la localizzazione del processo morboso. Così: agenti d'infezione dell'apparato respiratorio vengono immessi nell'ambiente esterno per mezzo della tosse, lo ster-

nuto, il parlare; i germi della febbre tifoide, dei paratifi, della dissenteria batterica, del colera sono eliminati con le feci, talvolta con le urine; con l'urina vengono eliminate le leptospire.

Esistono poi infezioni non contagiose, che possono denominarsi a circolo chiuso, quali: malaria, alcune rickettsiosi, leishmaniosi, etc., nelle quali il passaggio dell'agente causale nell'ambiente esterno, e quindi la possibilità della propagazione, avviene per l'intervento di alcuni artropodi ematofagi.

Varie sono le modalità di propagazione delle infezioni. Possiamo distinguere una *propagazione diretta* e una *indiretta*.

La trasmissione diretta ha la sua espressione più comune e più semplice nel contatto tra sano e malato. Per germi notevolmente labili agli agenti esterni, come, ad es., spirocheta della sifilide e gonococco, tale modalità di propagazione rappresenta l'unica possibile, o comunque di gran lunga preponderante. Si parla, in tal caso, di malattie contagiose in senso stretto. La trasmissione diretta per contatto è una modalità di grande importanza, anche in numerose malattie a sede respiratoria e intestinale. Una posizione intermedia fra trasmissione diretta e indiretta si delinea quando l'aria si interpone tra il malato e il nuovo ospite.

Le particelle batterifere espulse nel mezzo aereo da parte del malato o portatore possono presentarsi come *goccioline di Flüge*, che hanno diametro non inferiore ad 1/10 di mm e sedimentano rapidamente a breve distanza dall'espulsore. Goccioline di diametro inferiore vanno rapidamente incontro ad essiccamento nell'atmosfera e costituiscono i cosiddetti *nuclei delle goccioline di Wells*; questi sono caratterizzati, rispetto alle goccioline di Flüge, da una maggiore permanenza nell'aria, dalla possibilità di trasporto a maggiore distanza e di penetrazione più profonda nell'albero respiratorio. Il trasporto a maggiore distanza, per quanto di solito mantenuto in limiti *intranuriali*, la persistenza dei germi sospesi nell'aria, anche per la durata di ore, conferiscono all'aria la funzione di serbatoio, sia pure temporaneo, di germi, e all'infezione il significato di infezione « portata » dall'aria (infezione aerodiffusa). Va però rilevato che tale meccanismo di propagazione rappresenta una delle modalità di contagio dell'infezione, la quale può verificarsi anche per scambio di goccioline di Flüge a breve distanza, o per contatto diretto.

L'aria, oltre che primariamente, può essere inficiata secondariamente per il sollevarsi della polvere contenente germi sedimentati.

Nella trasmissione indiretta entrano in considerazione, in primo luogo, le mani, che portano i germi dal malato al sano, e oggetti inanimati diversi (biancheria, abiti, utensili, libri, etc.), il cui ruolo, se pure in passato è stato esagerato, non va trascurato.

Notevole importanza possono assumere gli alimenti, sia perché la contaminazione di alimenti di largo consumo, quali acqua e latte, può conferire all'infezione particolare configurazione epidemiologica (ad es., epidemia di febbre tifoide, di origine idrica o da latte), sia perché entra in gioco la possibilità di una moltiplicazione degli agenti infettanti, come avviene, ad es., nelle tossinfezioni alimentari (v. ALIMENTI).

Una posizione particolare occupa la propagazione per mezzo di artropodi, i quali o hanno una funzione di trasportatori passivi e occasionali, oppure assumono particolari rapporti con gli agenti di infezione, consentendone la moltiplicazione od ospitando una fase del loro ciclo biologico.

Riproduciamo qui uno schema di Jordan e Burrows che indica le principali modalità di propagazione delle malattie infettive.

1) Malattie di animali trasmissibili direttamente all'uomo (rabbia, tularemia, etc.).

2) Malattie dell'uomo o degli animali trasmesse per mezzo di insetti:

α) l'insetto agisce da trasportatore meccanico (mosca domestica nella febbre tifoide);

β) il parassita si moltiplica nell'insetto vettore (peste bubbonica);

γ) il parassita viene trasmesso dall'insetto alla sua prole per mezzo dell'infezione delle uova (febbre maculosa delle Montagne Rocciose);

δ) il parassita compie parte del suo ciclo vitale nell'insetto (malaria).

3) Malattie dell'uomo o degli animali trasmesse per via indiretta:

α) per mezzo dell'acqua (febbre tifoide, colera);

β) per mezzo del latte (scarlattina, tbc bovina, brucellosi);

γ) per mezzo degli alimenti (febbre tifoide e salmonellosi in genere);

δ) per mezzo di oggetti, quali libri, asciugamani, etc. (scarlattina, difterite, etc.).

4) Malattie dell'uomo trasmesse direttamente:

α) per mezzo di goccioline infette (malattie con porta d'ingresso respiratoria);

β) per contatto diretto (particolarmente, le malattie veneree).

I fattori che governano la propagazione di un agente microbico in una popolazione sono essenzialmente tre: 1) la recettività della popolazione, ossia il rapporto di coesistenza tra suscettibili e non suscettibili; 2) il grado di contatto e di esposizione al rischio del contagio dei diversi componenti della popolazione; 3) la probabilità che ha l'agente patogeno di venire a contatto con soggetti suscettibili o immuni. In proposito molti dati sono stati ricavati dall'analisi delle epidemie di morbillo in alcuni gruppi di popolazione.

È stato rilevato, fra l'altro, che il manifestarsi del morbillo in forma epidemica è in funzione del numero di soggetti suscettibili esposti al rischio e che l'arresto dell'epidemia, più che con l'esaurimento dei soggetti recettivi, è in rapporto con l'incremento dei soggetti immuni.

Gli elementi ai quali è stato sopraccennato rappresentano il presupposto di una teoria matematica delle epidemie, attraverso la quale ci si propone di fare previsioni sul loro andamento ed insorgenza; ma il suo valore pratico, a parte il morbillo e poche altre malattie, è modesto per via della grande varietà e complessità delle situazioni che si offrono nella maggior parte delle altre malattie infettive.

Si può dire che ogni infezione presenti una sua configurazione epidemiologica, che la distingue, talvolta, più o meno nettamente, da altre. Alcune infezioni possono associarsi, d'altra parte, in *tipi epidemiologici fondamentali*; tra questi si annoverano: le infezioni per contatto diretto, le infezioni aerodiffuse, le infezioni trasmesse con gli alimenti, le infezioni trasmesse da vettori, etc. Ancora: una stessa infezione può manifestarsi con tipi epidemiologici diversi, ad es.: febbre tifoide da contatto interumano, febbre tifoide di origine idrica, o da latte.

Come è già stato rilevato, in tutte le malattie infettive l'ambiente fisico e sociale ha una parte considerevole. Vi sono però malattie infettive nelle quali questo fattore finisce col diventare preminente. Esempio tipico è offerto dall'infezione tubercolare nella quale il fattore etiologico opera congiuntamente all'abitazione, all'alimentazione, all'affollamento, etc.

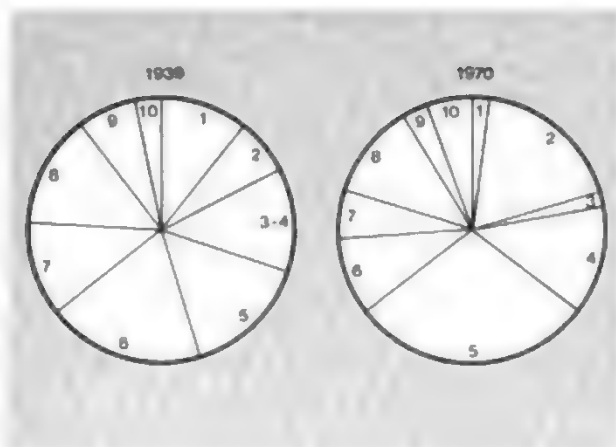


Fig. 5. Percentuale di mortalità per grandi gruppi di cause in Italia, nel 1939 e nel 1970.

	1970	1939
1) Malattie infettive e parassitarie	9.595	63.767
2) Tumori	99.184	40.025
3) Disturbi psichici e malattie del S.N.C. e degli organi dei sensi	6.552	73.332
4) Lesioni vascolari del S.N.C.	70.637	
5) Malattie dell'apparato circolatorio	164.796	90.763
6) Malattie dell'apparato respiratorio	49.643	114.666
7) Malattie dell'apparato digerente	30.746	67.565
8) Altri stati morbosi	61.407	82.337
9) Senilità	14.163	40.657
10) Accidenti, avvelenamenti e traumatismi	28.808	17.608
4 + 5) Malattie del sistema circolatorio	235.433	

Epidemiologia delle malattie non infettive

Pur essendo ancora oggi fra le cause più frequenti di morbosità e di perdita di ore lavorative, le malattie infettive hanno perso gran parte della loro importanza come causa di morte. Sotto questo aspetto, invece, si sono affermate sempre più, nel corso dell'ultimo trentennio, le malattie cosiddette degenerative (neoplasie, malattie cardiovascolari, etc.) e le cause traumatiche (incidenti del traffico, in primo luogo). In conseguenza del concorso di numerosi fattori (che hanno determinato, tra l'altro, un progressivo invecchiamento della popolazione) si è manifestato, infatti, un mutamento nella patologia dei paesi più sviluppati, che è oggi ben evidente anche in Italia. D'altronde, l'importanza che assumono attualmente le malattie degenerative ai fini della mortalità è chiaramente dimostrata dai diagrammi riportati nella fig. 5: poco meno della metà delle morti registrate nel 1970 è imputabile alle malattie cardiovascolari (comprese le lesioni vascolari del S.N.C.); aggiungendo a queste le morti per tumori si coprono i 2/3 ca. della mortalità. Si consideri ancora che nello stesso anno contro 9595 morti per malattie infettive sono stati registrati 13.774 morti per « incidenti del traffico ».

Si comprende, dunque, come l'attenzione degli epidemiologi si sia spostata verso questa patologia e come si parli, ad es., di aumento di tipo epidemico per l'incidenza dei tumori maligni broncopulmonari o, addirittura, di epidemie di morti per incidenti della strada. In effetti, se lo stesso numero di morti che si registra lungo alcune strade in occasione, ad es., del ferragosto, fosse causato da un qualsiasi agente microbico, nessuno esiterebbe ad usare il termine « epidemia ». D'altra parte, quando si consideri che nei paesi tecnicamente avanzati gli incidenti della strada non solo rappresentano la principale causa di morte in alcuni gruppi di età (nel gruppo di età 15-24 anni sono responsabili, in alcuni paesi, di ca. la metà di tutte le morti nel sesso maschile), ma presentano un caratteristico andamento stagionale con incidenza massima in particolari mesi, appare senz'altro giustificato applicare nello studio di queste cause di morte e di invalidità la terminologia ed i metodi in uso per le malattie infettive.

In realtà, l'applicazione del metodo epidemiologico al di fuori del campo delle malattie infettive non è recente. Sono ormai classici gli studi sulla pellagra condotti da Goldberger a partire dal 1914 per incarico del Servizio di sanità pubblica degli U.S.A. L'ipotesi del rapporto con determinate deficienze alimentari poté essere formulata proprio sulla base dei risultati di lunghe indagini epidemiologiche nel corso delle quali furono rilevate la distribuzione territoriale, l'incidenza stagionale e la diversa prevalenza a seconda dell'età, del sesso,

delle condizioni economiche e sociali, della dieta, etc. Esperimenti condotti su cani fornirono, poi, la prova della validità di questa ipotesi e furono il punto di partenza per i numerosi studi che hanno chiarito il ruolo delle vitamine del gruppo B nell'alimentazione.

In anni più recenti l'applicazione del metodo epidemiologico ha permesso di risalire alla causa di malattie e stati patologici che lo studio clinico e di laboratorio non era riuscito ad individuare. È il caso, ad es., delle malformazioni congenite determinate dall'assunzione di talidomide durante la gravidanza, delle leucemie infantili conseguenti ad irradiazioni del feto nel corso dell'ultimo periodo della gravidanza, della fibroplasia retrolenticolare attribuita all'esposizione del prematuro a forti concentrazioni di ossigeno dopo la nascita, etc.

Non sempre, però, lo studio epidemiologico delle malattie non infettive consente di individuare un singolo agente etiologico, primo ed unico responsabile del processo morboso. In effetti, molte di queste malattie (particolarmente quelle cosiddette degenerative) risultano dal concorso di numerose variabili dell'ambiente fisico e sociale in cui vive l'individuo e di abitudini di vita (alimentazione, sedentarietà, consumo di tabacco e di alcool, etc.), oltre che di fattori genetici, fisiologici e psicologici, propri dell'individuo stesso. Generalmente, l'influenza di questi fattori, che interagiscono fra loro in maniera più o meno complessa, si esplica nel corso di molti anni prima che si

TAB. I. CARATTERISTICHE GENERALMENTE PRESENTI NELLA PATOLOGIA INFETTIVA E DEGENERATIVA (da Checcacci)

	Patologia infettiva	Patologia degenerativa
Fattori causali	naturali unico specifico ad azione rapida	ambientali o da abitudini di vita multipli aspecifici ad azione lenta
Decorso	acuto	cronico
Esito	favorevole (guaribile)	sfavorevole (inguaribile)
Miglioramenti terapeutici	abbreviano il decorso	allungano il decorso

manifestino i sintomi del processo patologico. Dal punto di vista etiologico, dunque, le malattie di tipo degenerativo differiscono sostanzialmente dalle malattie infettive. Altre differenze importanti riguardano il decorso e, allo stato attuale, l'evoluzione e il risultato degli interventi terapeutici (tab. 1).

Ad alcuni tra i fattori individuali e ambientali correlabili con varie malattie non infettive è stata riconosciuta in questi ultimi anni la dignità di *fattori causali* o di *fattori di rischio*. Ciò è stato possibile in parte utilizzando dati provenienti da fonti statistiche ufficiali, ma soprattutto grazie ad apposite indagini su popolazione.

Nel caso della patologia degenerativa, mancando l'obbligo della denuncia dei casi di malattia, i soli dati offerti dalle statistiche ufficiali riguardano la mortalità. D'altra parte, in alcuni casi (tumori maligni del polmone, ad es.) i quozienti di mortalità tendono a coincidere con i quozienti di morbosità, come conseguenza dell'esito abitualmente infausto del processo patologico.

Malgrado le limitazioni poste dalle varie cause di inattendibilità, l'analisi dei quozienti di mortalità può suggerire interessanti spunti d'ordine epidemiologico. Lo studio dell'evoluzione della mortalità nel tempo e della sua distribuzione regionale, specialmente se considerata per singole classi di età (figg. 6 e 7), rappresenta la base indispensabile per qualsiasi ulteriore indagine anche nel caso di malattie quali quelle cardiovascolari, il diabete o i tumori maligni. Per queste cause di morte, ad es., è evidente in Italia un continuo incremento dei quozienti di mortalità, che si manifesta anche in anni recenti e che è limitato o particolarmente spiccato in alcune classi di età. È verosimile, dunque, che esso rifletta, almeno in larga misura, un reale aumento della frequenza delle rispettive malattie, potendosi spiegare solo in parte con il miglioramento dei mezzi diagnostici e con la maggiore accuratezza nell'indicazione della causa di morte. Non minore interesse presenta l'osservazione di diversi quozienti regionali o nazionali: tale osservazione, messa in rapporto con fattori presenti con diversa intensità nelle varie aree geografiche,

può suggerire ipotesi etiopatogenetiche che possono essere vagliate mediante indagini dirette su popolazione.

Tale tipo di indagini rappresenta, nel caso delle malattie non infettive, un mezzo di studio insostituibile. Esso richiede, però, una complessa organizzazione e mezzi finanziari non indifferenti, dovendo interessare campioni di popolazione numericamente assai consistenti e dovendosi prolungare in alcuni casi per molti anni.

Per la rilevazione dei vari dati che interessano (antropometrici, fisiologici, patologici, etc.), sono richieste la definizione preliminare e la rigorosa applicazione di opportuni metodi d'osservazione clinica e di tecniche strumentali e di laboratorio semplici e poco costose e che diano garanzie di precisione, sensibilità e specificità.

L'osservazione epidemiologica può essere svolta secondo il tipo dell'indagine *trasversale* o dell'indagine *longitudinale* (*retrospettiva* e *prospettiva*). Il primo tipo di studio consente sia di misurare la frequenza di una malattia o fatto patologico in una popolazione definita, ad un dato momento (*prevalenza*), sia di rilevare altre variabili che possono essere associate alla malattia stessa.

A questo proposito è opportuno osservare subito che la comparazione dei caratteri individuali (biometrici, indici bio-umoral, abitudini alimentari, consumi voluttuari, attività lavorativa, etc.) nei soggetti malati e nei soggetti sani sulla base dei risultati di un'indagine trasversale può condurre a deduzioni false. Infatti, alcune delle caratteristiche rilevate nel gruppo dei malati possono essere conseguenza del processo morboso o essere state influenzate dai trattamenti terapeutici; altre, presenti all'epoca d'inizio dei processi che hanno condotto alla malattia, possono essersi modificate col tempo. Per conseguenza sarebbe errato riconoscere il valore di fattore causale ad una qualche variabile soltanto sulla base della correlazione con il fatto patologico in studio.

Nel corso dell'indagine trasversale è possibile rilevare dati retrospettivi che possono, ad es., indicare come i singoli soggetti dell'indagine abbiano modificato alcune abitudini di vita (ad es. il fumo) o condizioni di lavoro.

L'indagine *retrospettiva* viene spesso svolta paragonando

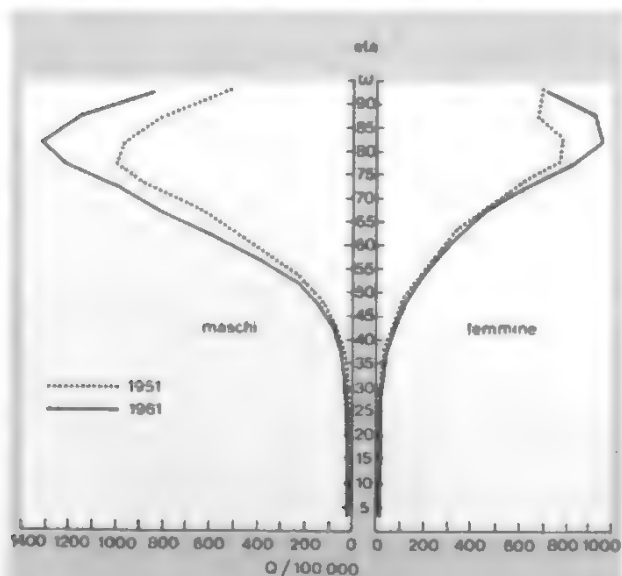


Fig. 6. Mortalità per tumori maligni in generale, secondo il sesso e l'età, nel decennio 1951-1961. (Da Menichetti, ridisegnata).

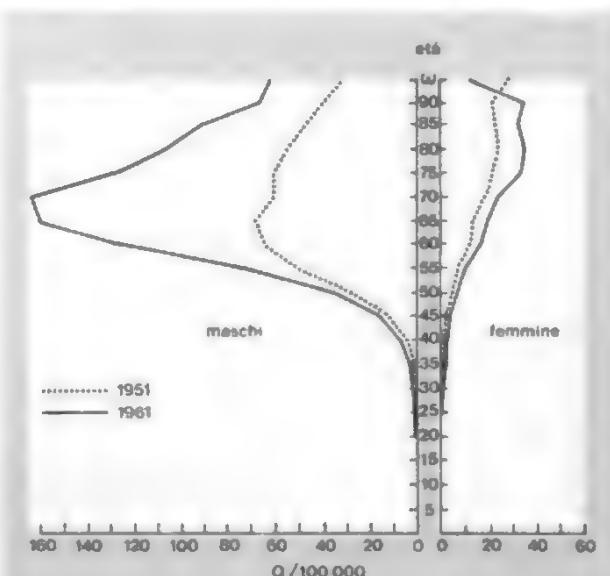


Fig. 7. Mortalità per tumori maligni dell'apparato respiratorio, secondo il sesso e l'età, nel decennio 1951-1961. (Da Menichetti, ridisegnata).

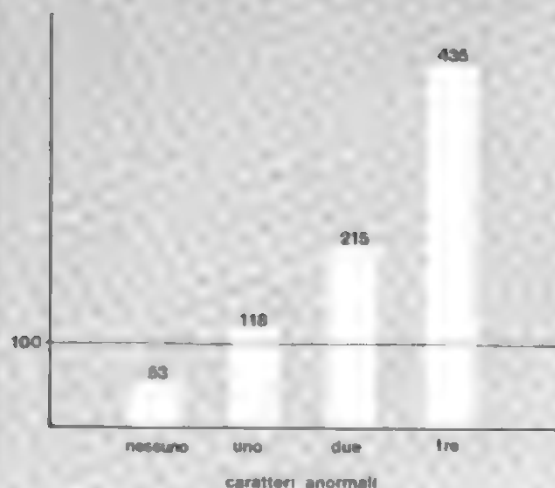


Fig. 8. Rischio di comparsa di «attacco cardiaco» valutato in 10 anni di osservazione a Framingham (casi osservati/casi attesi $\times 100$) in rapporto a preesistenti anomalie: pressione arteriosa superiore a 160/90 mmHg; anomalie elettrocardiografiche; colesterolo superiore a 250 mg%. Uomini di 30-59 anni e donne di 40-59 anni. (Da Dawber e coll., ridisegnata).

un gruppo di soggetti malati di una determinata malattia con un appropriato gruppo di soggetti sani o affetti da altre malattie (*case-control study*). Determinando la frequenza con la quale compare un sospetto fattore etologico nella storia personale dei soggetti malati e dei soggetti di controllo si può ipotizzare un rapporto di causalità tra il fattore in studio e la malattia. Dall'indagine retrospettiva è anche possibile trarre indicazioni quantitative circa il rischio di andare incontro alla malattia per un soggetto che presenti il fattore sospetto (*fattore di rischio*) o un'associazione di più fattori, rispetto a coloro che non lo presentano.

Iniziando come un'indagine trasversale e tenendo conto delle indicazioni derivate da questa e da eventuali indagini retrospettive, l'indagine prospettiva si può prefiggere anch'essa di dimostrare: a) l'associazione tra uno o più fattori sospetti e una data malattia; b) il grado di rischio per i soggetti che presentano tale o tali fattori. L'esame iniziale della popolazione (apparentemente sana) che è stata definita con opportuni criteri consente di rilevare la frequenza dei vari fattori sospettati di intervenire nella genesi della malattia che interessa. Il riesame periodico delle stesse *coorti* di soggetti consente di seguire l'evoluzione delle varie caratteristiche della popolazione prescelta ed il presentarsi e lo svolgersi dei fatti patologici per tutta la durata dell'indagine.

Mediante tale tipo di indagine è possibile:

- 1) calcolare il tasso d'incidenza della malattia (nuovi casi che si presentano in un dato periodo in rapporto al numero di soggetti esposti al rischio);
- 2) seguire la progressione o la regressione della malattia nei soggetti in cui erano stati scoperti sintomi iniziali al momento del primo esame;
- 3) suddividere i soggetti apparentemente sani al primo esame in diverse categorie in rapporto a determinate caratteristiche; l'incidenza nelle varie categorie consente di calcolare un *tasso di rischio* effettivo e di attribuire un

valore prognostico a quelle caratteristiche personali che risultano correlate con la malattia.

Bisogna tener presente, però, che mentre può essere relativamente sicuro il rilevamento del tasso di prevalenza nel corso del primo esame trasversale, non altrettanto può dirsi per il calcolo del tasso d'incidenza nel prosieguo dell'indagine. Nel caso, infatti, della patologia di tipo degenerativo non sempre è facile cogliere il passaggio allo stato di malattia. Questo avviene così gradatamente che è difficile talvolta tracciare una netta distinzione tra soggetto « sano » e soggetto « malato ». Pertanto, è più utile in certi casi registrare l'insorgenza di *nuove manifestazioni*, piuttosto che di *nuovi casi*, e di quelle calcolare l'incidenza nei vari gruppi. Ciò è particolarmente utile, ad es., nel caso delle malattie cardiovascolari, che possono presentarsi secondo una gamma di gravità quanto mai varia ed evolvere più o meno rapidamente, con o senza complicazioni, a seconda del soggetto.

La comparsa di una manifestazione patologica, d'altra parte, può assumere essa stessa il significato di fattore di rischio.

È questo il caso dell'ipertensione arteriosa nei riguardi della cardiopatia ischemica. Per questa malattia (nelle sue diverse manifestazioni: infarto del miocardio, *angina pectoris*, miocardiosclerosi, etc.) sono stati individuati diversi altri fattori di rischio, nel corso di indagini prospettive condotte su vari gruppi di popolazione (fra queste le più note sono le indagini svolte a Framingham e a Tecumseh, U.S.A.). I più importanti sono risultati: l'ereditarietà, le alterazioni del metabolismo lipidico, l'obesità, il fumo di tabacco e la ridotta attività fisica, oltre a fattori psichici. Il rischio connesso con la presenza di alcuni di questi fattori, soli o associati, è mostrato nel grafico della fig. 8.

Tuttavia, le prove più convincenti della relazione di causa ad effetto tra i fattori individuati con i vari tipi d'indagine descritti e talune malattie derivano da studi sperimentali su popolazione, che ricalcano i moduli dell'indagine prospettiva. Si tratta, essenzialmente, d'indurre un consistente gruppo di individui, selezionati sulla base della presentazione di un determinato fattore di rischio, a modificare le loro abitudini o il loro comportamento in maniera da eliminare o ridurre il fattore stesso (ad es., riduzione della quota lipidica nella dieta, abolizione del fumo di sigaretta, etc.). Si registra in seguito e per tutto il periodo dell'osservazione (che può essere anche di anni) l'incidenza della malattia che si ritiene correlata con quel fattore. La contemporanea osservazione di un numero paragonabile di individui nei quali il fattore *sub iudice* è rimasto immutato per tutto il periodo di studio, consente di rilevare eventuali differenze nell'incidenza della malattia.

Siamo, dunque, nel campo dell'*e. sperimentale* che si identifica spesso, nel caso delle malattie non infettive ad impronta degenerativa, con la sperimentazione in campo delle misure preventive.

Bibliografia

- Burrows W., Moulder J. W., Lewert R. M., *Textbook of Microbiology*, 1963, 18 ed., Saunders, Philadelphia, London.
 Candeli A., Menichetti P., *Ann. Sanità Pubblica*, 1966, 27, 865.
 Checcacci L., *Igiene e medicina preventiva*, 1972, 4 ed., Ambrosiana, Milano.
 Cvjetanović B., Barua D., *Nature*, 1972, 239, 137.
 D'Alessandro G., *Principi di epidemiologia e profilassi delle malattie infettive*, in Carlini E., Magrassi F., *Trattato delle malattie infettive*, 1, 1951, E.S.I., Napoli.
 D'Alessandro G., Beveri L., *Nuovi orientamenti nella profilassi delle malattie infettive*, Relaz. XIV Congr. Ass. Ital. per l'Igiene, Viareggio 21-24 settembre 1950.
 Dawber T. R., Kannel W. B., Lyell L. P., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1963, 107, 539.

Doll R., *Le basi epidemiologiche del cancro*, 1968, Centro G. Zambon dell'Università, Milano.
 Donzelli F., *Ann. Sanità Pubblica*, 1946, 9, 1709.
 Dubos R. J., *Bacterial and Mycotic Infections of Man*, 1958, 3 ed., Lippincott, Philadelphia.
 Kostrzewski J., Stypulkowska-Misiurewicz H., *Arch. Immun. Ther. Exper.*, 1968, 16, 429.
 Mac Mahon B., Pugh T. F., *Epidemiology. Principles and Methods*, 1970, Little, Brown, Boston.
 Maxey K. F., *Rosenau Preventive Medicine and Public Health*, 1956, 8 ed., Appleton-Century-Crofts, New York.
 Menichetti P., *Ann. Sanità Pubblica*, 1967, 28, 1181.
 Ottolenghi D., *Trattato d'igiene*, 1933, Vallardi, Milano.
 Puntoni V., *Trattato d'igiene*, II, 1964, 3 ed., Tumminelli, Roma.
 Rose G. A., Blackburn H., *Méthodes d'enquête sur les maladies cardiovasculaires*, 1969, Sér. Monogr. n° 56, OMS, Genève.
 Wilson G. S., Miles A., *Topley and Wilson's Principles of Bacteriology and Immunity*, 1964, 5 ed., Arnold, London.

GIUSEPPE D'ALESSANDRO E GIUSEPPE GIAMMANCO

EPIDERMIDE: v. TEGUMENTARIO SISTEMA.

EPIDERMODERMITI MICROBICHE: v. PIDERMITI.

EPIDERMODISPLASIA VERRUCIFORME

F. *épidermodysplasie verruciforme*. - I. *verrucoid epidermodysplasia*. - T. *verrukösnäwige Hauterkrankung*. - S. *epidermodysplasia verruciforme*.

Eruzione, in genere nettamente simmetrica, di elementi papulosi, il cui diametro varia da 2 a 5 mm: i più piccoli si osservano specialmente al viso, collo, radice delle spalle; i più ampi al petto, agli arti, soprattutto ai segmenti distali. Talora essi si riuniscono a formare placche di dimensioni assai più ampie. Le papule hanno consistenza duriccia, colorito rosso-cupo o bruno e sono spesso ricoperte, specie al tronco, da squame grigiastre poco aderenti, friabili, mentre, soprattutto alle mani e ai piedi, i singoli elementi appaiono assai simili a verruche piane per il contorno poligonale netto e per la sommità appiattita.

G. Chiale, in un lavoro del 1942, ha potuto raccogliere 50 osservazioni della letteratura, pubblicate nel ventennio successivo al primo caso di Lewandowski-Lutz (1922): da tale casistica appare che la forma colpisce in modo pressoché uguale i due sessi; è singolarmente frequente nella razza gialla; in 4 casi fu notata consanguineità dei genitori, e in altri 4 familiarità. Alterazioni gravi della psiche

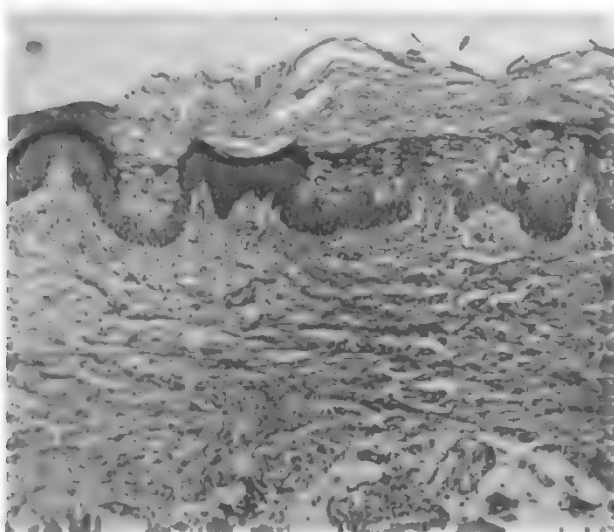


Fig. 1. Tipiche lesioni istologiche dell'e. v. (Osservazione Chiale).

sono esplicitamente menzionate nel 14%, endocrinopatie dimostrate o presunte nel 20% dei casi. Pure nel 20% ca. dei casi è descritta la comparsa di epitelomi nella sede delle lesioni. La dermatosi è congenita o della 1° infanzia in 22 casi sui 39 per i quali tale dato è noto nella statistica sopra ricordata; insorse nel 2° decennio di vita in 9; in epoca successiva in 8 casi; in 4 soggetti essa sembra seguire ad un'infezione acuta, cui potrebbe riconoscersi funzione evidenziatrice. Da ricordare la possibilità di un certo polimorfismo clinico delle lesioni; ad es.: il quadro cutaneo da noi osservato era tale da suggerire la diagnosi di malattia di Pringle al viso, di malattia di Darier al tronco, di verruche piane giovanili alle mani; a tale polimorfismo clinico fa riscontro il monomorfismo degli aspetti istologici.

Questi sono caratterizzati dalla *degenerazione chiara* delle cellule in assenza di ogni nota infiammatoria (fig. 1); e ciò la distingue dalla degenerazione idropica cavitaria, fenomeno comunemente osservato in molte ipercheratosi. Si discute se le alterazioni si presentino già nel basale, o solo nello spinoso; se siano primitivamente nucleari, o vadano di pari passo nel nucleo e nel citoplasma. Il primo diviene rigonfio, vescicoloso e tuttavia raggrinzito, a posizione eccentrica o periferica; il secondo assume struttura spugnosa e, finalmente, gli si sostituisce una cavità vuota, sicché la cellula appare come una grossa vescicola a parete spessa, della quale non si nota mai la rottura, che contiene pochi detriti amorfi o granulosi, con nucleo grande, compatto, a contorno irregolare, il quale, a sua volta, può scomparire. L'epidermodisplasia verruciforme è oggi intesa come dermatosi di origine nevica, condizionata da turbe del plasma germinativo già definite alla nascita, se pur rivelate in epoca successiva. Tale concetto è confermato: dalle psicopatie occasionalmente osservate, che esprimono anch'esse la lesione embrionale dell'ectoderma; dalla immutabilità delle lesioni, una volta costituitesi, e dalla indifferenza alla terapia, dalla dismorfogenesi dei capillari cutanei, messa in evidenza nel caso studiato da Chiale; dalla trasformazione epiteliomatosa particolarmente frequente, anche in età assai giovanile. Tali caratteri, e la mancata attitudine all'innesto e al contagio, distinguono nettamente questa forma dalle verruche propriamente dette e dalla verrucosi generalizzata; mentre il quadro clinico, l'assenza di chiare note istologiche discheratosiche (zaffi paracheratosici profondi, *corps ronds*, grani, desmolisi, *clumping cells*, etc.) e di cariocinesi più numerose, tipiche o atipiche, la distinguono dalla malattia di Darier.

Semplici norme d'igiene possono consigliarsi nei confronti delle lesioni in atto; per la trasformazione maligna, si indicherà l'intervento demolitore secondo la comune prassi.

Bibliografia

Chiale G., *G. Ital. Derm.*, 1942, 3.
 Lever W., Serri F., *Istopatologia della pelle*, 1970, Ed. Int. Art. e Scienze, Roma, p. 379.
 Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e Venereologia*, I, 1967, Vallardi, Milano.

GIANFRANCO CHIALE

EPIDERMOFIZIE

[coniato modernamente sul modello di *tricotizia*, con sostituzione di *epiderm(ide)* al primo elemento, con riferimento al genere *Epidermophyton*]. - F. *epidermophyties*. - I. *epidermophytosis*. - T. *Epidermophytien*. - S. *epidermofitosi*.

Generalità

L'epidermofizia (sin.: *eczema marginatum*, Hebra 1860; *tinea marginata*, Malcom Morris, 1898; *tinea cruris*, Ca-

stellani, 1912) è una micosi epidermica superficiale che una parte dei trattatisti, seguendo un criterio prevalentemente topografico, include nel capitolo generale delle dermatomicosi delle pieghe (*tinea cruris*) assieme a certe trichofizie da *Trichophyton rubrum* (rubrofizie) e da *T. mentagrophytes* e che altri invece preferiscono tenere distinta, considerandola un'entità nosologica ben definita e a sé stante. Questo secondo inquadramento nosologico, seguito da molti micopatologi trova la sua giustificazione in tre elementi sostanziali: la chiara specificità etiologica della malattia, la sua precisa caratterizzazione topografica e morfologica e, soprattutto, la costante assenza di un interessamento pilare.

Etiologia

Il micete responsabile dell'e. è *Epidermophyton floccosum* (Harz) Langeron e Miloshevich, 1930 (sin.: *E. inguinale*, *E. cruris*) che viene oggi considerato come unica specie del genere *Epidermophyton* appartenente ai *fungi imperfecti*. Alcuni dermatofiti che originariamente erano stati attribuiti al genere *Epidermophyton* (*E. rubrum*, Castellani, e *E. interdigitale*, Kaufmann Wolff) vengono oggi più correttamente riportati al genere *Trichophyton*.

Coltivato su terreni di coltura peptoglicosati di Sabouraud, *E. floccosum* si sviluppa abbastanza rapidamente, ma è facilmente sopraffatto dallo sviluppo sovrachante dei batteri e dei miceti saprofiti che inquinano abbondantemente i materiali cornei cutanei. Per evitare questo inconveniente è utile servirsi, per gli isolamenti, di terreni selettivi peptoglicosati con aggiunta di antibiotici e in modo particolare di cicloeximide (Actidione®).

Le colonie di *E. floccosum* che si sviluppano sono tondeggianti, poco rilevate, solcate da grosse pliche irregolari ragiate che si dipartono dal centro, a superficie vellutata o finemente polverulenta e di un caratteristico colore giallo-grigio-verdastro. Esse vanno rapidamente incontro a fenomeni irreversibili di pleomorfismo con formazione di ciuffi cotonosi biancastri che in breve tempo finiscono per invadere quasi tutta la colonia.

E. floccosum nelle colture recenti ha una micromorfologia caratteristica e inconfondibile che può essere agevolmente rilevata servendosi della tecnica della coltura su vetrino alla

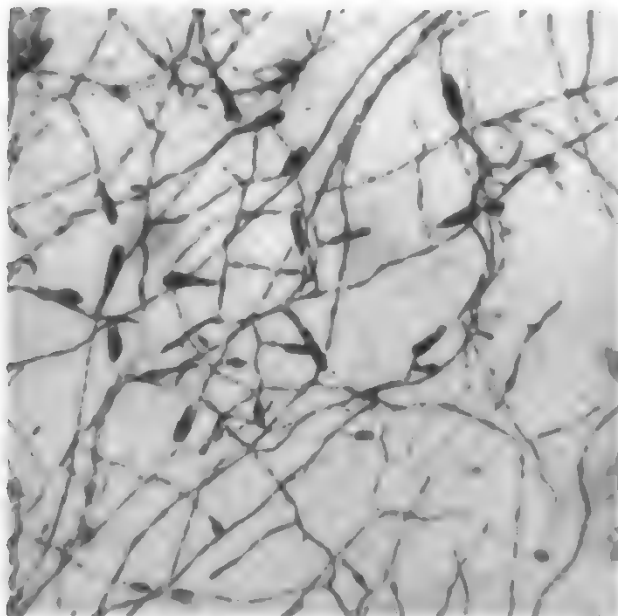


Fig. 1. Micelio e macroconidi di *Epidermophyton floccosum*.

Rivalier. Esso mostra un micelio filamentoso settato e ramificato, talvolta provvisto di clamidospore ovoidi o rotonde, intercalari e terminali, costantemente privo di microconidi e ricco invece di tipici macroconidi foggianti a clava, lisci, provvisti di 1-3 segmenti e molto spesso riuniti in mazzi di 2-6 elementi che si diramano da un'unica ifa conidiofora (fig. 1). I macroconidi clavati mancano completamente nelle colonie pleomorfizzate.

Mentre *in vivo*, sia nell'uomo che negli animali da esperimento, *E. floccosum* è incapace di aggredire la cheratina pilare, nelle colture su capelli *in vitro* può dimostrare invece una capacità cheratinolitica non molto dissimile da quella di altri dermatofiti (Pinetti e Lostia).

Nelle squame prelevate dalle lesioni cutanee e trattate a caldo con una soluzione di idrato potassico al 10%, meglio se con aggiunta di un colorante specifico (blu ink Parker), il micete si presenta sotto forma di filamenti ifali poco ramificati e segmentati in corti articoli quadrangolari ($2.4 \times 2.5 \mu$) disposti a catenella. Nelle sezioni istologiche i filamenti miceliali appaiono chiaramente localizzati tra le lamelle cornee superficiali e non si approfondano mai oltre lo strato corneo.

Patogenesi

L'e. è una dermatomicosi contagiosa che si trasmette frequentemente per contatto diretto. Pur esistendo esempi chiaramente documentati di contagio familiare e di contagio multiplo in collettività mediato dall'uso promiscuo di indumenti e di attrezzature igieniche e sportive, l'e. ha per lo più un carattere di assoluta sporadicità.

Per la realizzazione del contagio e della malattia sembra essere necessario, assai più che per altre dermatomicosi, l'intervento determinante di particolari elementi capaci di creare adeguate condizioni di recettività. La localizzazione prevalente dell'e. è strettamente condizionata da fattori che evidentemente trovano il loro punto di realizzazione nelle regioni delle grandi pieghe verosimilmente in rapporto con la facile macerazione degli epiteli, l'insorgenza di fenomeni irritativi e le modificazioni del pH cutaneo ad essi connesse.

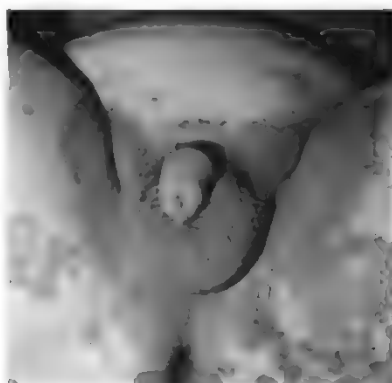
Le donne e i soggetti in età avanzata, come pure i bambini, sembrano contrarre la malattia con una frequenza assai minore che non gli uomini di media età.

Quadro clinico

La localizzazione abituale, caratteristica e più frequente dell'e. è quella inguinocrurale (*e. inguinale*). Non è infrequente però l'interessamento concomitante o del tutto indipendente di altre regioni quali il cavo ascellare, il perineo, il solco intergluteo e, nella donna, la piega sottomammaria e l'ombelico (*e. delle grandi pieghe*). Meno frequenti sono invece le localizzazioni al di fuori delle zone intertriginose che si verificano per lo più nelle immediate vicinanze di queste ultime (coscia, arcata ascellare, glutei), ma che sono possibili anche a maggior distanza. Rare sono, infine, le localizzazioni agli spazi interdigitali delle mani e dei piedi (*e. dei piedi* [v. *PIEDE DELL'ATLETA*]) e del tutto eccezionale la compromissione delle unghie (*onicomicosi epidermofitica*).

L'e. s'inizia con una piccola chiazza eritematosquamosa di colorito rosso-bruno, localizzata per lo più in corrispondenza di una piega inguinale. Ben presto questo elemento iniziale si estende, mantenendosi quasi sempre al disotto della linea inguinale, interessando la porzione superiore della faccia interna della coscia ed assumendo gradualmente una configurazione orbicolare a contorni molto netti. Nella sua progressione estensiva centrifuga, la chiazza di e. supera spesso i limiti della zona inguinocrurale in cui si realizza un diretto contatto tra coscia e genitali, per interessare anche zone viciniori estranee a questo contatto. Generalmente lo scroto e le grandi labbra non vengono coinvolti dal processo micetico.

Fig. 2. Chiazza epidermofitica inguinale.



La chiazza epidermofitica completamente evoluta ha una configurazione grossolanamente circolare. Nella sua porzione centrale, dove il processo micetico data da maggior tempo e tende a risolversi, la cute appare pigmentata in un colore bruno-giallastro e leggermente desquamante; alla periferia, dove il processo è ancora in attiva evoluzione, è ben evidente un bordo della larghezza di 5-10 mm, leggermente rilevato, eritematoso e nettamente desquamante, a margini ben delineati, talvolta interessato da poche e minute vesciolette visibili con adeguato ingrandimento ottico (fig. 2).

I peli compresi nella chiazza sono sempre del tutto normali e non appaiono in alcun modo interessati dal processo micotico.

La chiazza epidermofitica primitiva si mantiene in una parte dei casi unica, estendendosi in senso centrifugo in modo lento o lentissimo, fino a raggiungere il diametro di 3-10 cm e talvolta anche più. In altri casi, invece, insorgono attorno alla chiazza primitiva per auto-inoculazione, piccole chiazze figlie che aumentando a loro volta di dimensioni gradualmente, finiscono per fondersi con l'elemento iniziale contribuendo a determinare la caratteristica configurazione policiclica dei suoi margini.

In soggetti adiposi e poco curanti dell'igiene, la frizione meccanica esercitata dagli indumenti e l'azione del sudore possono dar luogo all'insorgenza di fenomeni irritativi che impartiscono alle lesioni epidermofitiche un carattere essudativo eczematoide con accentuazione dei fatti eritematosi e con comparsa di manifestazioni intertriginose molto spesso ulteriormente complicate da sovrapposizioni piogeniche. La chiazza epidermofitica in questo caso perde il suo carattere marginato e appare uniformemente rossa ed essudante.

In alcuni soggetti eretisti l'insorgenza di fenomeni pruriginosi e il grattamento continuato possono determinare fenomeni di ispessimento cutaneo con aspetti di lichenificazione secondaria che talvolta complicano la diagnosi.

Estendendosi per contiguità, l'e. può colpire la cute del pube, senza interessare mai i peli, e quella della regione perineale e perianale e del solco intergluteo.

Verosimilmente in conseguenza di un trasporto a distanza di materiali epidermici parassitati realizzato attraverso il grattamento e gli indumenti, l'infezione epidermofitica si trasferisce in qualche caso ai cavi ascellari e, nelle donne, alla piega sottomammaria e all'ombelico.

Di più rara osservazione è la localizzazione alle mani e ai piedi con interessamento degli spazi interdigitali e dei solchi sottodigitali. Si osserva in queste sedi una marcata macerazione epidermica talora con presenza di vesciolette, di abrasioni e di spaccature ragadiformi situate in corrispondenza del fondo dei solchi.

Il decorso dell'e., se non s'interviene con un adeguato trattamento terapeutico, è sempre tendenzialmente lungo. Data la modesta entità dei fenomeni subiettivi, che normalmente si riducono ad un leggero prurito, la malattia può passare inosservata ed essere tollerata senza grande disturbo per molto tempo. Spesso apparenti guarigioni con lunghi periodi di silenzio sintomatico si alternano a ricorrenti recidive e riacutizzazioni, specialmente nella stagione estiva. Di queste recidive è spesso responsabile il fatto che negli indumenti non sottoposti ad adeguata sterilizzazione *E. floccosum* può rimanere vitale e patogeno per molti mesi.

Diagnosi differenziale

La diagnosi precisa di e., generalmente facile nei casi tipici sulla base del semplice rilievo clinico sintomatologico, può altre volte, specie nelle forme a localizzazione multipla, presentare qualche difficoltà e richiedere la conferma degli esami di laboratorio.

L'e. si differenzia dall'*intertrigo piogenica* per la frequente circoscrizione di quest'ultima al fondo della piega inguinale con interessamento sia della faccia genitale che di quella della coscia e per la mancanza di una netta figurazione e marginatura. La negatività della ricerca dei miceti nelle squame ha valore probativo sempre che si tenga conto che anche un modesto intervento igienico e terapeutico può far scomparire temporaneamente o rendere estremamente rari i filamenti miceliali nelle squame e falsare quindi i reperti.

Dall'*eritrasma* l'e. si differenzia, oltre che per i reperti di laboratorio, anche per il carattere decisamente aflegmatico delle lesioni, che generalmente appaiono strettamente localizzate all'inguine, secche, uniformemente pigmentate in color bruno caffè-latte, a margini sfumati e non policiclici, scarsamente desquamanti in squamette sottili e polverulente.

L'*intertrigine candidosica delle grandi pieghe*, frequente nella donna in rapporto con la comune candidosi vaginale e favorita spesso da fattori predisponenti organici (terapie antibiotiche, diabete, avitaminosi), colpisce oltre alle pieghe inguino-crurali, anche quelle interglutee e sottomammarie e l'ombelico. Le lesioni candidosiche hanno generalmente un marcato carattere essudativo, con intensa esfoliazione, macerazione e formazione di vescicole, vescico-pustole e abrasioni. La differenziazione con l'e. è generalmente facile anche sulla base dei reperti di laboratorio.

Notevoli difficoltà presenta invece la diagnosi differenziale con talune dermatofizie da *Trichophyton rubrum* (*rubrofizie*) e da *T. mentagrophytes*, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia. La diagnosi precisa non può esser posta, in qualche caso, se non sulla base dei risultati delle prove di laboratorio e in particolar modo dell'esito degli esami colturali.

Le *rubrofizie* appaiono generalmente molto resistenti al trattamento terapeutico e decorrono in modo cronico. Sul piano clinico ha particolare valore il rilievo della tendenza maggiore delle tricrofizie da *T. rubrum* ad espandersi per propagazione centrifuga o per impianto secondario a regioni extra-pieghe (pube, glutei, etc.). Valore determinante per la diagnosi presenta inoltre il riscontro di un interessamento dei peli (che però non è presente in tutti i casi di tricrofia) e di pustole follicolari spesso evolventi in micronoduli perifollicolari.

Terapia

La terapia dell'e. non presenta in generale grandi difficoltà. Ogni intervento medicamentoso deve esser prece-

duto da un'accurata toeletta della parte, con allontanamento dei materiali epidermici, reso più facile, eventualmente, da una breve applicazione preventiva e temporanea di pomate cheratolitiche. Le zone cutanee in trattamento devono essere mantenute il più possibile asciutte e il contatto tra faccia interna della coscia e genitali evitato mediante interposizione di una compressa di garza.

Per il trattamento medicamentoso locale è particolarmente efficace l'uso di iodio sotto forma di soluzione alcolica di iodio metallico al 0,5-1% (da evitare per l'elevata azione irritante la tintura di iodio diluita) da impiegare per frizioni biquotidiane seguite dall'applicazione durante il giorno di polveri antimicotiche (Asterol®, Sterosan®, etc.) e durante la notte di pomate antimicotiche (Jadit®, Tinaderm®, etc.).

Nelle forme essudanti è opportuno utilizzare in un primo tempo medicazioni con compresse di garza imbevute di soluzioni antisettico-astringenti e in un secondo tempo, quando l'essudazione è ridotta, pomate cortisonico-antimicotiche.

L'impiego di una terapia a base di griseofulvina *per os* può essere di qualche vantaggio nelle forme a lungo decorso, ma non è di solito sufficiente a risolvere a breve scadenza il processo morboso senza l'intervento della terapia locale.

Bibliografia

- Emmons W., Binford H., Utz J. P., *Medical Mycology*, 1963, Kimpton, London.
 Goetz H., *Pilzkrankheiten der Haut durch Dermatophyten*, in *Handbuch der Haut und Geschl.*, 1962, Springer, Berlin.
 Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venerologia*, 1967, Vallardi, Milano.
 Pinetti P., Lostia A., *L'infezione dermatofitica del pelo in vitro*, 1966, Ed. Rassegna Medica Sarda, Cagliari.
 Poleman G., *Klinik und Therapie der Pilzkrankheiten*, 1961, Thieme, Stuttgart.
 Sabouraud R., *Les teignes*, 1912, Masson, Paris.
 Vanbreuseghem R., *Guide pratique de mycologie médicale et vétérinaire*, 1966, Masson, Paris.
 Wilson W., Plunkett O. A., *The Fungous Diseases of Man*, 1965, Univ. California Press, Berkeley.

PINO PINETTI

EPIDERMOLISI BOLLOSA

1. epidermolysa bullense. - 1. epidermolysis bullosa. - T. Epidermolysis bullosa. - S. epidermolysis ampollosa.

Le *epidermolisi bollose* sono delle rare malattie congenite caratterizzate da eruzioni bollose recidivanti, che in genere iniziano nei primi giorni dopo la nascita e continuano per tutta la vita.

In queste malattie la bolla si forma generalmente nella zona di giunzione tra l'epidermide e il derma, in modo spontaneo o dopo traumatismi.

Sono state fatte diverse classificazioni delle e. b., tenendo conto soprattutto degli aspetti clinici e dei modi di trasmissione genetica, ma quella definitiva sarà possibile solo quando saranno note le cause o almeno i principi patogenetici delle lesioni bollose. La classificazione più comunemente seguita è quella di Touraine, che distingue principalmente le *epidermolisi bollose* nelle forme: 1) semplice, 2) iperplasica, 3) polidispersa, ognuna delle quali comprende delle varianti.

L'incidenza di questa malattia è rara; nelle prime due forme si aggira intorno all'1 su 50.000 mentre nella polidispersa è ca. di 1 su 300.000 nati.

Epidermolisi bollosa semplice

È trasmessa da un gene dominante autosomico e si manifesta in soggetti apparentemente normali, con la for-

mazione di bolle specialmente nelle sedi sottoposte a traumi e in prevalenza sulle mani e sui piedi. Le mucose sono di rado interessate (2% dei casi). Le bolle sono limpide, tese e regrediscono senza lasciare esiti. Esse si formano per degenerazione delle cellule dello strato basale dell'epidermide; infatti al microscopio elettronico risulta (Pearson) che la malattia inizia con un edema perinucleare e alterazioni dei mitocondri e prosegue con la lisi degli organelli e delle tonofibrille.

Si rivela generalmente durante il primo anno di vita quando il bimbo inizia a camminare e persiste per tutto il resto della vita, manifestandosi particolarmente nei periodi caldi, specialmente quando coesiste iperidrosi palmoplantare.

L'eruzione *bollosa recidivante dei piedi*, descritta da Parkes Weber e Cockayne, si distingue dalla suddetta solo perché è localizzata ai piedi e appare dopo importanti traumi, come una marcia, e spesso solo nei mesi caldi.

Epidermolisi bollosa iperplasica

È anch'essa trasmessa da un gene dominante ed è caratterizzata dalla comparsa di bolle sierose, spontanee o in sede di trauma, sugli arti e sul capo, dove lasciano atrofie cicatriziali, cisti miliari epidermiche e raramente cheloidi. Le mucose sono pure colpite nel 20% dei casi, e talora, dopo un certo tempo, producono leucoplasie. Di solito inizia nell'infanzia, ma può comparire anche dopo la pubertà.

La bolla si forma sotto l'epidermide, per degenerazione della zona basale, ma a causa della rapida rigenerazione dell'epitelio può apparire intraepidermica e persino subcornea.

Questi soggetti hanno un normale sviluppo psichico e somatico, anche dei denti e dei peli, ma spesso presentano altre anomalie cutanee, cioè ittiosi, cheratosi follicolari, cheratoderma palmoplantare, iperidrosi, distrofie e ispessimenti ungueali e persino ipertricosi diffusa.

La varietà *allopapuloide di Pasini* è molto rara e può manifestarsi in qualche membro di famiglie affette dalla comune forma iperplasica. È rappresentata da solide papuline bianco-avorio, perifollicolari, che lentamente raggiungono la grandezza di 1-2 cm di diametro e rimangono poi sempre fisse, senza mai essere bollose. Queste lesioni sono spesso molto numerose sul tronco e nella regione lombosacrale.

Questa varietà inizia per lo più nella tarda infanzia



Fig. 1. E. b. iperplasica, in adulta. Nelle sedi dell'eruzione bollosa si sono formate atrofie cicatriziali e cisti cornee; le unghie sono distrofiche.



Fig. 2. *A sinistra:* e. b. letale. Vaste aree disepitelizzate con scarsa capacità riparativa. *Al centro:* e. b. distrofica, in fase tardiva. Le mani sono ridotte a pseudomonconi per la retrazione atrofico-cicatrizziale della cute, sede di continue lesioni bollose. *A destra:* e. b. erpetiforme. Le bolle, isolate o in gruppi, si susseguono indefinitamente, senza postumi.

o in gioventù, ma può anche cominciare nella prima infanzia.

Le e. b. sinora considerate costituiscono le forme minori, dovute verosimilmente ad un ereditario disordine genetico, mentre quelle polidispastiche, molto più importanti, più che genodermatosi appaiono dermatopatie congenite acquisite.

Epidermolisi bollosa polidispastica

Secondo alcuni AA. si trasmetterebbe in modo recessivo, ma si manifesta generalmente in una generazione sola; anzi se dopo uno o più affetti da questa malattia nasce un soggetto normale, i figli seguenti sono di solito sani.

Le lesioni bollose sono già presenti alla nascita o si manifestano nei primi giorni di vita, raramente più tardi. Spesso cominciano in sede periungueale, sui calcagni e sull'elice.

Si distinguono tre principali forme di e. b. polidispastica, tra loro in rapporto soltanto clinico: la forma letale, la distrofica e l'erpetiforme.

L'e. b. letale è la più grave e mortale nei primi tre mesi. È caratterizzata da bolle ampie e vasti scollamenti spontanei dell'epidermide che non riparano. Le mucose orali e quelle tracheobronchiali sono diffusamente lese, per cui l'alimentazione e la respirazione diventano difficili e compromettono la vita.

L'e. b. distrofica si presenta con larghe bolle, frequentemente emorragiche, in continua successione su tutto il tegumento, che a lungo andare riparano con atrofia cicatrizziale. La formazione continua di queste bolle sulle dita delle mani e dei piedi e la conseguente retrazione atrofico-cicatrizziale, dopo alcuni anni, riducono la parte estrema degli arti a dei pseudomonconi, cioè tutte le dita vengono ad essere avvolte da un unico sacchetto di cute sottile e atrofica.

La cute lesa è ovunque secca, lucida e sottile, con scarsi peli o alopecia. Le mucose, in continua disepitelizzazione, evolvono verso la sclerosi, per cui si possono avere l'obliterazione del solco gengivo-labiale, la stenosi laringea e

quella esofagea. Anche la congiuntiva può opacizzarsi. Nell'età adulta le leucoplachie possono produrre dei carcinomi. L'ECG può segnalare disritmie.

Questi soggetti in genere hanno un carente sviluppo somatico e psichico, raramente sopravvivono oltre la seconda decade e soccombono in conseguenza delle lesioni esofagee o di sepsi croniche.

L'e. b. erpetiforme è la forma più benigna, in cui l'eruzione bollosa polimorfa avviene continuamente, in ogni parte della cute, con elementi emisferici a gruppi o isolati, talora pruriginosi. Le lesioni riparano rapidamente lasciando ipercromie o acromie o cisti epidermiche transitorie. In effetti le manifestazioni cutanee sono assai simili a quelle che si osservano nella dermatite erpetiforme di Duhring e differiscono solo perché l'eruzione continua indefinitamente.

Le mucose sono raramente interessate. Le unghie divengono opache e ispessite.

Lo sviluppo psicosomatico è generalmente poco compromesso, ma questi soggetti difficilmente vivono a lungo.

Nelle e. b. polidispastiche la bolla si formerebbe, secondo alcuni (Pearson), per degenerazione della zona basale, PAS positiva, e disintegrazione della banda dermica superficiale, mentre la membrana basale rimarrebbe integra sotto l'epidermide; secondo altri (Caputo) si avrebbe per la sola degenerazione delle cellule dello strato basale.

Nella forma distrofica si hanno un'alterazione delle fibre elastiche, una diminuzione dell'ac. ialuronico e un forte aumento della collagenasi e quindi dell'attività collagenasica (Eisen, 1969); al microscopio elettronico le fibrille del collagene appaiono degenerate (Pearson).

Nella forma letale invece la bolla sembra che si generi nello spazio esistente tra la membrana basale e quella epiteliale (*intermembrane space*).

Etiopatogenesi

È essenzialmente ignota. Mentre per la forma semplice e per l'iperplastica si ammette un difetto genetico nel meccanismo biochimico relativo all'efficienza della giunzione

EPIDERMOLISI BOLLOSA

dermoepidermica, per la forma polidispasica si prospetta anche un'ipotesi della malattia acquisita, congenita, dovuta ad un virus trasmesso dalla madre portatrice temporanea, per un tempo più o meno lungo; l'inguaribilità di questa forma, contrariamente a quanto avviene nei penfigoidi, molto simili negli aspetti clinici, potrebbe essere attribuita all'instaurarsi della tolleranza immunitaria.

Terapia

Non esiste un trattamento efficace. La forma semplice la si previene con la protezione dai traumi. La sopravvivenza dei bambini affetti dalle forme polidispasiche gravi può essere ottenuta nei primi mesi con la terapia corticosteroidica ad alte dosi, in modo da inibire la formazione delle bolle. In seguito però non sono consigliabili lunghi trattamenti con i corticosteroidi, né con altri immunosoppressivi, per i gravi inconvenienti che comportano negli organismi in crescita.

Interventi plastici sulle mani distrofiche possono essere utili.

È doveroso informare i genitori che hanno avuto un figlio affetto da e. b. sulla possibilità di averne altri malati.

Bibliografia

- Caputo R., Bellone A. G., Clementi F., *G. Ital. Derm.*, 1965, 106, 135.
Degos R., *Dermatologie*, 1953, Flammarion, Paris.
Gianotti F., in Schwarz-Tiene E., *Manuale di pediatria*, 1975, 6 ed., CEA, Milano.
Pearson R. W., *J. Invest. Derm.*, 1962, 39, 551.
Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1968, Blackwell, Oxford.
Touraine A., *Ann. Derm. Syph.*, 1942, 2, 309.

Ferdinando Gianotti

EPIDERMOMICOSI

F. épidermomycoses. - 1. epidermomycosis. - 1. Epidermidomykosen. - 3. epidermomycosis.

Sono le affezioni cutanee dovute a miceti; vanno anche sotto il nome di dermatofitosi o dermatofizie. Le più comuni epidermomicosi sono la *pityriasis versicolor* (v.), le microsporie e le trichofizie della cute glabra, la epidermofizia inguinale (v. EPIDERMOFIZIE) ed interdigitale dei piedi (v. PIEDI DELL'ATLETA). Quando il processo micotico interessa anche il pelo si hanno le tigne (v. TIGNA) e le sicosi micotiche (v. SICOSI TRICOFITICHE). Le onicopatie da miceti prendono il nome di onicomicosi (v.).

Gli AA. di lingue neolatine in generale danno il nome di tigna solo alle micosi che compromettono il cuoio capelluto mentre gli AA. anglosassoni denominano con questo nome tutte le epidermomicosi; parlano così di *tinea capitis, barbae, corporis, cruris, pedis, unguis*, etc. (v. TIGNA).

Le micosi (v.) che interessano il derma e l'ipoderma vanno sotto il nome di micosi profonde (sporotricosi [v.], blastomicosi [v.], istoplasmosi [v.], coccidioidomicosi [v.], cromomicosi [v.], etc.).

RED.

EPIDERMOPHYTON GENERE

(gr. 'vegetale dell'epidermide')

Al genere *Epidermophyton* appartiene una sola specie e precisamente *E. floccosum* (Harz) Langeron e Milochévitch, 1930. È uno dei funghi patogeni più diffusi dell'uomo: si pensa che almeno la metà della popolazione adulta ne venga colpita, una volta nel corso della vita.

L'infezione interessa generalmente la regione inguinale dell'uomo o le parti glabre della pelle dell'uomo e della

donna (v. EPIDERMOFIZIE), mentre è molto rara nei bambini in età prescolastica.

E. floccosum fu isolato e studiato per la prima volta da Harz nel 1870. Si isola facilmente dalle squame della pelle in un terreno nutritivo costituito da glicoso-peptone (Sabouraud). A 24 °C o a 37 °C, dopo ca. 5-10 giorni di incubazione, compaiono le prime colonie, rotondeggianti, leggermente convesse, coperte da un micelio aereo lanoso o cotonoso. Il micelio aereo è bianco-giallo polveroso, il micelio vegetativo è bruno-giallo. L'osservazione microscopica mette in evidenza, nella maggior parte dei ceppi isolati, una grande quantità di conidi settati (1-3 setti), aventi dimensioni medie di 30 × 9 μ, portati lateralmente o apicalmente dalle ife vegetative.

Il genere *E.* si distingue nettamente dal genere *Microsporum* (v. MICROSPORUM GENERE) per l'aspetto delle colonie, per la dimensione e la forma dei conidi (sono sempre più piccoli e con l'apice arrotondato in *E.*, più grandi e con apice acuto in *Microsporum*).

Sistematicamente, dato che non è ancora nota la fase sessuata, questo dermatofita appartiene ai deuteromiceti (*funghi imperfecti*).

Bibliografia

- Moss E. S., McQuown A. L., *Atlas of Medical Mycology*, 1969, 3 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
Wilson J. W., Plunkett O. A., *The Fungous Diseases of Man*, 1965, Univ. of California Press, Berkeley.

ANTONIO TONOLO

EPIDIDIMITE: v. ORCHITE ED EPIDIDIMITE; TESTICOLO ED EPIDIDIMO; TUBERCOLOSI UROGENITALE.

EPIDIDIMO: v. TESTICOLO ED EPIDIDIMO.

EPIDURITI

F. epidurites. - 1. epiduritis. - 1. Epiduritiden. - 3. epiduritits.

Definizione

Con questo termine sono indicati, soprattutto dagli AA. francesi, i processi infiammatori del tessuto epidurale spinale.

Anatomia chirurgica

Lo spazio epidurale separa il midollo spinale e l'astuccio durale dalle pareti del canale vertebrale e si estende in altezza dal forame occipitale, dove la dura aderisce allo scheletro, fino all'estremità terminale del canale vertebrale.

Dandy ha insistito sull'importanza che hanno, per la localizzazione dei processi morbosi e particolarmente degli ascessi, le variazioni di grandezza e di conformazione dello spazio epidurale. Tali variazioni dipendono dalle diversità di volume, di forma e di situazione delle diverse sezioni del midollo, delle singole radici spinali, della cauda equina e dei loro rapporti con la colonna vertebrale.

Lo spazio epidurale esiste prevalentemente dal lato dorsale della dura, perché anteriormente la dura stessa è in rapporto più stretto con i corpi vertebrali, con i dischi intervertebrali e con i legamenti; soltanto nell'estremo inferiore lo spazio epidurale si estende anche ventralmente.

Nella regione cervicale lo spazio epidurale è solo virtuale, tranne che nei recessi laterali, per cui tra lamine ossee e dura esistono solo pochi tralci di tessuto fibroso e scarsissimo tessuto adiposo. Lo spazio epidurale reale comincia ad apparire in corrispondenza della VI vertebra cervicale ed ha una forma semilunare a concavità ante-

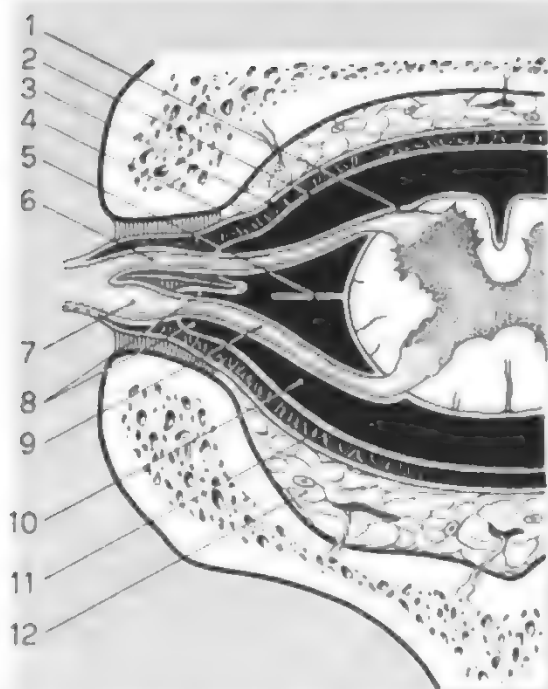


Fig. 1. Schema di una sezione trasversale del midollo spinale e delle meningi spinali. 1) Pia madre spinale. 2) Aracnoide spinale. 3) Dura madre spinale. 4) Periostio interno. 5) Legamento dentato. 6) Radice anteriore. 7) Ganglio spinale. 8) Prolungamento dello spazio subaracnoideale lungo la radice del nervo. 9) Radice posteriore. 10) Cavo subaracnoideale. 11) Cavo sottodurale. 12) Cavo epidurale. (Da Callander, ridisegnata).

riore; in seguito, esso diviene sempre più ampio a livello delle vertebre toraciche, fino a raggiungere sulla linea mediana uno spessore di 0,50-0,75 cm tra la VI e la III dorsale. Lo spazio epidurale, quindi, si restringe di nuovo e diviene quasi virtuale tra la XI dorsale e la II lombare, mentre raggiunge la sua maggiore ampiezza a livello delle altre vertebre lombari e della I e II sacrale dove circonda anche anteriormente il cono durale. In corrispondenza della II sacrale il cono durale termina, ma il tessuto epidurale riempie l'estremità caudale del canale sacrale circondando il cosiddetto *legamento coccigeo del midollo*, prolungamento della dura intorno al *filum terminale*.

La larghezza e la forma dello spazio epidurale dipendono, come è stato detto, dalle variazioni di ampiezza e di forma del midollo; assente, infatti, a livello del rigonfiamento cervicale e quasi assente a livello di quello lombare, diviene più ampio là dove il midollo è più sottile, cioè nelle sezioni mediodorsale e lombare bassa.

Lo spazio epidurale spinale è attraversato lateralmente dalle guaine durali delle radici nervose e posteriormente e lateralmente dai legamenti meningo-vertebrali. Il contenuto è rappresentato da tessuto areolare lasso e da tessuto adiposo semifluido, in mezzo al quale decorrono vasi linfatici e vene voluminose le quali, con le loro numerose anastomosi, formano il ricco plesso vertebrale interno che circonda completamente il midollo spinale e i suoi involucri.

Etiologia

Le epiduriti sono in genere provocate dai comuni germi della suppurazione: stafilococchi, streptococchi, pneumo-

cocchi nonché da *Salmonella typhi*. Tra le e. specifiche sono da considerare le tubercolari e le luetiche.

I due sessi sono colpiti con frequenza pressoché uguale; l'età più spesso colpita dalle forme acute è quella giovanile; ascessi epidurali sono stati osservati anche in bambini di 6 mesi (Cohen).

Patogenesi

Il tessuto adiposo che riempie lo spazio epidurale offre, per la sua scarsa irrorazione, una resistenza limitata alle infezioni e rappresenta un ottimo terreno di attecchimento per i germi. Questi possono giungere allo spazio epidurale non solo dalle pareti ossee del canale rachideo, ma anche dai tessuti e dagli organi che si trovano intorno alla colonna vertebrale come i muscoli profondi del collo, del dorso e del bacino, il tessuto connettivo lasso peripleurico e paraperitoneale, la capsula adiposa del rene. Ricerche di Virno hanno dimostrato che lo spazio epidurale comunica col sistema linfatico periferico per mezzo degli spazi peri- ed endoneurali dei nervi periferici e delle fessure delle guaine nervose che si trovano a livello degli orifici intervertebrali. Sostanze, come l'inchiestro di china, iniettate sperimentalmente nello spazio epidurale, si diffondono lungo le radici dei nervi al sistema linfatico generale. La diffusione retrograda dal sistema linfatico generale allo spazio epidurale, non possibile in condizioni normali, lo diviene in determinate condizioni (traumi, infezioni, raffreddamenti, etc.).

Per quanto riguarda la patogenesi, le e. si possono distinguere come segue.

E. primitive: 1) da infezione diretta, dall'esterno, dello spazio epidurale, come avviene per es. nelle ferite del rachide; 2) per localizzazione primitiva di un processo infiammatorio; è questa un'evenienza molto rara e spesso, in questi casi, si tratta piuttosto di e. secondarie, nelle quali non si sono potuti stabilire la porta d'ingresso dell'infezione e il focolaio primitivo.

E. secondarie: 1) per diffusione, per continuità, allo spazio epidurale di processi infettivi vicini, fra i quali il più frequente è l'osteomielite vertebrale. Oltre a questa sono da ricordare le ulcere da decubito della regione sacrale, le suppurazioni delle ossa pelviche, gli ascessi prevertebrali, subfrenici, dello psoas, le infezioni mediastiniche e retroperitoneali, l'angina di Ludwig, i processi suppurativi del polmone, della pleura e della pelvi; 2) per metastasi, per via ematica o linfatica da focolai infettivi più o meno lontani: foruncoli, favi, paterreci, ascessi, flemmoni, ferite infette, artriti, ulcere da decubito, ascessi tonsillari, faringiti, infezioni nasali, otiti, osteomieliti, flogosi annessiali, aborti settici, flebiti, bronchiti e broncopolmoniti, febbre tifoide, sepsi. Le e. metastatiche rappresentano i 2/3 di tutte le e. e sono, clinicamente, le più interessanti.

Al trauma è stata attribuita un'importanza notevole come fattore di localizzazione dell'infezione.

Anatomia patologica

Le regioni più frequentemente colpite sono la dorsale, media e bassa, e la lombare.

Si possono distinguere: a) forme infiammatorie acute; b) forme infiammatorie croniche.

a) Le forme infiammatorie acute costituiscono gli ascessi epidurali acuti (e. suppurative, pachimeningiti esterne purulente, peripachimeningiti purulente) nei quali il pus, denso, cremoso, giallo-verdastro, oppure fluido, occupa un tratto più o meno ampio dello spazio epidurale. Le sedi più frequenti sono le regioni dorsale e dorsolombare; seguono la regione lombare e, ultime, la cervicale e la dorsale alta.

La raccolta, per le ragioni anatomiche sopra esposte, si svi-

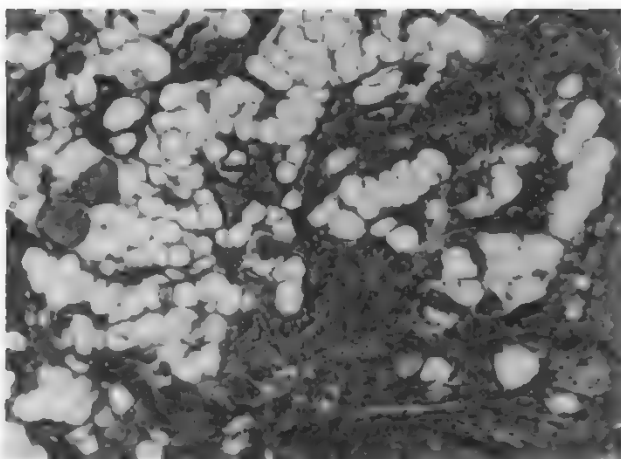


Fig. 2. Aspetto istologico del tessuto epidurale in un caso di flogosi acuta: sono evidenti il ricco contenuto in tessuto grasso, la notevole infiltrazione leucocitaria e la spiccata vasodilatazione. (Osservazione Ugelli e Marchiafava).

luppa sempre dorsalmente al midollo, tranne nei casi in cui è secondaria ad una osteomielite costale o vertebrale, o ad un ascesso extrapleurico. L'ascesso può avere un'estensione varia, da una piccola raccolta circoscritta fino ad occupare quasi tutta l'altezza del rachide; possono anche esistere ascessi multipli. Il pus, attraverso i forami intervertebrali, può diffondersi ai muscoli profondi del dorso, negli spazi intercostali, nelle guaine dei muscoli psoas e nei tessuti pelvici e, nella regione cervicale, nelle logge del collo. La dura costituisce di solito un ostacolo alla diffusione dell'infezione nello spazio sotto-aracnoideo, per cui la meningite è piuttosto rara. Taluni AA. ritengono invece che la diffusione del processo suppurativo alla leptomeninge si abbia nel 20-25% dei casi. Il midollo presenta segni di sofferenza più o meno notevoli; le lesioni istologiche non sono riferibili a semplici processi degenerativi da compressione: si tratta di lesioni più complesse, dovute a modificazioni circolatorie locali (trombosi dei vasi spinali) e a processi tossici. Le lesioni midollari possono stabilirsi con grande rapidità.

b) Le forme croniche (e. croniche) comprendono: quelle non specifiche; quelle specifiche (tubercolari, luetiche):

Le e. croniche non specifiche sono rappresentate dai cosiddetti tumori infiammatori (Dandy) o granulomi dello spazio epidurale, costituiti essenzialmente da tessuto di granulazione di aspetto lardaceo o fungoide, formato da tessuto fibrinoide racchiudente nelle sue maglie un abbondante infiltrato leucocitario (linfociti, monociti, talora eosinofili) o di plasmacellule, con aspetto infiammatorio banale; altre volte le masse sono costituite da tessuto fibroso denso, con poche cellule. Esistono anche casi in cui si riscontra, nella massa del tessuto di granulazione, la presenza di piccoli ascessi (forme infiammatorie miste). Le masse granulomatoze o fibrose aderiscono alla dura e macroscopicamente rassomigliano ai tumori, con i quali si possono anche clinicamente confondere. Le forme croniche sono l'espressione di infezioni provocate da germi a virulenza attenuata, abitualmente stafilococchi. Possono insorgere come tali ovvero rappresentare l'evoluzione di e. acute.

Le e. tubercolari sono quasi sempre secondarie a spondiliti tubercolari e rappresentano pertanto lesioni da diffusione diretta. Possono assumere due forme anatomiche principali: a) forma purulenta con pus cremoso (ascessi freddi epidurali o pachimeningiti esterne caseose); b) forma granulomatosa, con tessuto di granulazione senza o con scarso pus. Più interessanti sono le e. tubercolari indipendenti da processi cariosi vertebrali, rappresentate da masse granulomatoze con cellule giganti. Tali forme sono per lo più secondarie a focolai tubercolari attivi, polmonari o pleurici, diffusi allo spazio epidurale per via linfatica o ematica.

Le e. luetiche sono molto rare e non rivestono un interesse particolare.

Sintomatologia, decorso e diagnosi

Negli ascessi epidurali acuti sono presenti sintomi generali (febbre, malessere, stato settico, leucocitosi) e segni locali. Tra questi ultimi, il più precoce è il dolore rachideo in corrispondenza della regione colpita, spesso obiettivamente con la pressione sulle apofisi spinose a livello della lesione; frequenti sono i dolori nelle docce paravertebrali. Il dolore, secondo Dandy, è più intenso e più persistente che in qualsiasi altra lesione spinale. Talora sulla zona dolorosa è presente un edema locale. Frequente la rigidità del tronco e del collo.

In un secondo tempo compaiono i segni neurologici: dolori di tipo radicolare irradiati, a seconda della sede, al tronco e agli arti e che aumentano con la tosse, gli sforzi, etc.; parestesie nei territori sede dei dolori e, successivamente, astenia più o meno rapidamente progressiva degli arti, disturbi sfinterici fino a quadri clinici riportabili a una sindrome di compressione midollare o addirittura di sezione trasversa del midollo: paraplegia flaccida con abolizione dei riflessi, anestesia per tutte le forme di sensibilità a limite superiore più o meno nettamente corrispondente alla sede della compressione, paralisi vescicoretali. Frequenti le complicazioni: broncopneumite, infezioni urinarie, decubiti. Nelle forme non trattate, si instaura rapidamente un quadro setticemico acuto che conduce in 1-2 settimane alla morte.

Nelle forme croniche, la sintomatologia può essere quanto mai varia e simulare quella di un tumore extradurale, di un'ernia del disco, etc. L'inizio non è mai netto e si manifesta con i segni di una compressione radicolare o midollare: dolori, paraparesi progressiva, paraplegia spastica o flaccida, disturbi sfinterici. La durata del decorso può essere molto lunga: di mesi e anche di anni.

La diagnosi, specie precoce, degli ascessi epidurali è difficile e raramente è stata posta prima dell'intervento. La puntura lombare può offrire dati manometrici normali, ma spesso si hanno i segni di un blocco parziale o completo. L'esame del liquor raramente è negativo; in genere si osserva un aumento più o meno netto dell'albumina e spesso dati deponenti per un blocco: xantocromia, dissociazione albuminocitologica. La puntura lombare può essere pericolosa negli ascessi di questa regione perché l'ago, attraversando lo spazio epidurale contenente pus, può successivamente infettare lo spazio sotto-aracnoideo e determinare una leptomeningite. L'esame radiologico ha scarso valore, salvo nei casi in cui esista una osteomielite vertebrale, e anche la mielografia, consigliata da alcuni (Hisamoto) come di grande aiuto per la diagnosi di sede, oggi è stata per lo più abbandonata.

Attualmente la migliore conoscenza della lesione, fino a qualche tempo fa considerata come molto rara, rende la diagnosi possibile, tenendo conto specialmente del dato anamnestico di pregresse infezioni (specie i foruncoli), del quadro settico, della dolorabilità e rigidità del rachide e, in un periodo successivo, dei segni di compressione midollare. La puntura epidurale rappresenta il mezzo diagnostico più sicuro purché sia praticata in modo da non attraversare l'astuccio durale.

Nelle forme croniche la diagnosi, come abbiamo detto, è molto difficile; può in qualche caso fondarsi sui dati anamnestici (pregressi processi infiammatori), e sul dolore rachideo che è di solito più intenso che nei tumori. In genere, solo l'intervento e talora solo l'esame istologico permettono di precisare la diagnosi.

Prognosi

Negli ascessi epidurali è molto grave. Solo la diagnosi e l'intervento precoce possono migliorare la prognosi

di questa lesione che, lasciata a sé, è mortale nella quasi totalità dei casi. Anche con l'intervento la prognosi rimane piuttosto grave per la frequente persistenza dei deficit nervosi, anche se l'intervento è praticato dopo sole 24-72 h dall'insorgenza dei segni neurologici. Fattori di gravità sono l'origine pneumococcica, la coesistenza di altre localizzazioni settiche, la diffusione del processo suppurativo ai muscoli e la sede alta dell'ascesso.

La morte è dovuta di solito a piemia, pielonefrite, broncopolmonite o meningite.

Nelle forme croniche la prognosi è migliore; nelle forme da tbc essa rimane sempre riservata.

Terapia

La cura degli ascessi epidurali è chirurgica e consiste nella laminectomia di una o più lamine, a seconda dell'estensione dell'ascesso, nel vuotamento del pus, lavaggio con antibiotici e drenaggio dello spazio epidurale. Utili coadiuvanti dell'intervento sono le cure generali: trasfusioni di sangue e di plasma, antibiotici, sulfamidici, vaccini, etc.

La cura chirurgica era fino ad oggi ritenuta come l'unico mezzo di cura e da attuarsi di urgenza. Attualmente alcuni AA. ritengono che gli antibiotici, oltre a rendere molto più rari gli ascessi epidurali, possano, se impiegati precocemente (prima della comparsa di segni di compressione midollare), evitare in alcuni casi l'intervento. Si può, se la diagnosi è stata posta precocemente, praticare con una puntura epidurale il vuotamento dell'ascesso e quindi l'iniezione *in loco*, 1-2 volte al giorno, di antibiotici in forti dosi e in alta concentrazione somministrando contemporaneamente antibiotici per via generale. Solo in caso di fallimento di questo metodo, che ha condotto in alcuni casi a guarigione completa, si ricorre alla laminectomia. Le forme croniche aspecifiche vanno trattate chirurgicamente come i tumori: laminectomia, asportazione a frammenti, ma completa, del tessuto granulomatoso o fibroso, evitando l'apertura della dura. Può essere indicato in questi casi far seguire al trattamento chirurgico la röntgenterapia.

Nelle e. tubercolari si è passati dal trattamento conservativo (immobilizzazione e trazione), che portava alla guarigione della tbc, ma lasciava i pazienti permanentemente paraplegici, al trattamento chirurgico. Gli ascessi freddi epidurali, se comunicanti con un ascesso paravertebrale, possono essere vuotati con la semplice paracentesi o meglio con la mediastinotomia posteriore o costo-trasversectomia (Ménard). Se l'ascesso è solo intrarachideo, Calvé ha proposto e attuato il vuotamento attraverso un foro di coniugazione, ciò che può essere fatto più facilmente previa costo-trasversectomia. Quando l'ascesso è troppo denso, o in parte calcificato, e nelle forme granulomatoze, bisogna ricorrere alla laminectomia: si vuota il pus o si asportano le masse granulomatoze e si chiude per prima dopo introduzione di antibiotici, specie streptomina; successivamente si immobilizza il rachide. Oggi il concetto pessimistico di Dandy sulla prognosi degli interventi nelle e. tubercolari è stato notevolmente modificato dall'impiego sistematico della streptomina.

Bibliografia

- Browder J., Meyers R., *Amer. J. Surg.*, 1937, 37, 4.
 Callander C. L., *Surgical Anatomy*, 1939, 2 ed., Saunders, Philadelphia.
 Chaveau R. et al., *J. Med. Lyon*, 1969, 50, 187.
 Courson B. et al., *Bull. Soc. Med. Afr. Noire Lang. Franc.*, 1967, 12, 602.
 De Lisi L., *Rass. Clin. Sci.*, 1940, 18, 295.
 Gentilini M. et al., *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1971, 64, 415.
 Ugelli L., *Policlinico (Chir.)*, 1941, 49, 165.
 Ugelli L., *Policlinico (Prat.)*, 1949, 56, 1447.

LIBERO UGELLI

EPIDUROGRAFIA: v. MIELOGRAFIA.

EPIFISI

[introdotto nel XVII sec. in forma lat. scient., *epiphysis*, riprendendolo dal gr. dei medici gr. *epiphysis* 'escrescenza', 'sporgenza']. - F. *épiphyse*. - I. *epiphysis*; *pineal body (gland)*. - T. *Epiphyse*; *Zirbeldrüse*; *Corpus pineale*. - S. *epifisis*.

SOMMARIO

Cenni storici (col. 2386). - Anatomia e biochimica (col. 2386). - Fisiologia (col. 2388): Anfibi e specie inferiori. - Mammiferi. - Patologia (col. 2389).

Cenni storici

Per alcuni secoli l'epifisi è stata oggetto di molte speculazioni filosofiche riguardanti i problemi del rapporto « anima-corpo ». Oggi ancora, nonostante le nuove acquisizioni riguardo l'anatomia, l'innervazione, la biochimica e la fisiologia di quest'organo, la funzione della ghiandola pineale non è ben nota. In passato si riteneva che questo organo fosse nei mammiferi rudimentale, diversamente che negli anfibi (funzione di fotorecettore, cosiddetto « terzo occhio »). Con il salire della scala filogenetica l'e. avrebbe perso anche questa funzione mostrandosi calcificata. Dopo la scoperta della melatonina, nel 1958, si sono avute numerose prove che l'e. dei mammiferi non è un organo rudimentale ma un'importante componente del sistema neuroendocrino.

Anatomia e biochimica

L'e. umana è un corpicciolo appiattito e conico che si ritrova al di sotto del margine posteriore del corpo calloso e fra i collicoli superiori. Nell'adulto pesa ca. 120 mg e le sue dimensioni sono rispettivamente fra 5 e 9 mm di lunghezza, 3 e 6 mm di larghezza, 3 e 5 mm di spessore. Embriologicamente si origina da una evaginazione del tetto del diencefalo, mentre le cellule parenchimali derivano probabilmente dal primitivo solco endimale del terzo ventricolo. La neuroglia fornisce la sua principale impalcatura, mentre la pia madre avvolge la ghiandola e per suo tramite i vasi, fibre nervose amieliniche e setti di tessuto connettivo penetrano nella ghiandola dividendola in lobuli.

Studi microscopici effettuati con particolari metodiche di colorazione (ac. osmico) e di fissaggio hanno permesso di mettere in evidenza granuli osmiofili che sono stati considerati come indice di attività secretiva. Mentre nei ratti impuberi tali granuli sono assenti o in scarsissima quantità, nei ratti adulti sono molto numerosi. Trattando in vitro la melatonina con ac. osmico si è visto come questa sostanza si colora intensamente. Da questi rilievi si è concluso che i granuli che si ritrovano nell'e. di ratti adulti contengono melatonina. Tali granuli si localizzano inoltre in sede perivascolare facendo così pensare che entrino in circolo.

Studi al microscopio elettronico hanno confermato che i pinealociti dei ratti impuberi sono piccoli, i limiti cellulari sono ben definiti ed hanno pochi « processi citoplasmatici » che contengono scarso materiale plurivescicolare. Nell'e. dei ratti adulti, invece, il volume dei pinealociti non è uniforme, numerosi processi citoplasmatici s'insinuano fra gli spazi perivascolari e s'intersecano gli uni con gli altri tanto da rendere difficile il riconoscimento dei limiti delle singole cellule. Il materiale plurivescicolare si localizza specialmente nei processi citoplasmatici cellulari perivascolari. I granuli vi-

sibili al microscopio elettronico nell'e. dei ratti adulti sono di due tipi: quelli del primo tipo hanno forma irregolare, contengono materiale omogeneo a bassa densità elettronica e sono distribuiti per tutta la cellula. La loro membrana limitante è quasi sempre ben individuabile. I secondi invece hanno una forma costante, contengono materiale disomogeneo ad alta densità elettronica e sono di grandezza variabile. I più piccoli appaiono localizzati negli spazi perivascolari e intercellulari, mentre i più grossi hanno una localizzazione più periferica.

Per molto tempo si è pensato che l'e. fosse innervata da fibre originate nell'epitalamo e precisamente nell'abenula e nella commessura posteriore; infatti l'e. mostra di avere origine embriologica comune con queste strutture e nei vertebrati inferiori è anche possibile mettere in evidenza fibre nervose che vanno dai fotorecettori pineali all'epitalamo. Inoltre nei mammiferi fibre nervose collegano l'encefalo all'e. Tuttavia nel 1960 si mise in evidenza che l'innervazione principale dell'e. dei mammiferi è data da fibre simpatetiche originatesi dai gangli cervicali superiori.

Studi successivi di microscopia elettronica hanno dimostrato che le terminazioni di questi nervi simpatici finiscono direttamente a contatto con le cellule parenchimali epifisarie, con un rapporto anatomico che ricorda le sinapsi.

Nel 1917 McCord e Allen dimostrarono come l'e. dei mammiferi contenesse un fattore che causava uno schiarimento nella pelle degli anfib; inoltre, quando omogenati di e. venivano iniettati nei girini, i granuli di melanina contenuti all'interno dei melanofori del derma si raggruppavano intorno al nucleo cellulare schiarendo la cute. Questo effetto è antagonista di quello del MSH (ormone stimolatore dei melanociti) secreto dalla parte intermedia dell'ipofisi. Quarant'anni dopo, Lerner e coll. hanno identificato questo fattore epifisario come «melatonina» (5-metossi-N-acetiltriptamina). Questa sostanza non ha dimostrato alcun effetto sulla pigmentazione cutanea umana. La «melatonina», che deriva dalla serotonina (fig. 1), è un derivato indolico contenuto in grande quantità nell'e. dei mammiferi e differisce dagli altri derivati indolici per contenere un gruppo metossi. L'enzima che catalizza questa metossilazione, idrossindolo-O-metiltransferasi

(HIOMT) si è visto essere presente in grande quantità nell'e. dei mammiferi. Contenuto solo nell'e. dei mammiferi esso non è stato dimostrato in nessun altro tessuto di tali animali, mentre nelle specie inferiori si ritrova in piccola quantità nell'occhio e nel cervello del rospo, e in questo animale ha la funzione di neuromediatore.

Fisiologia

Anfibi e specie inferiori

Bagnara ha studiato la risposta dei melanociti del girino alla luce, all'ipofisectomia, all'epifisectomia e alla somministrazione di melatonina. Questi studi hanno dimostrato che la melatonina o sostanze melatoninose sono secrete dall'e. come risposta al buio e partecipano, insieme all'ormone melanocita-stimolante (MSH), alle risposte di adattamento di questi animali alle variazioni dell'illuminazione ambientale.

Mammiferi

Le condizioni di luce ambientale provocano diversi importanti effetti sull'apparato neuroendocrino dei mammiferi. La luce influenza il corso della maturazione sessuale.

È stato osservato che alcune ragazze prive della percezione luminosa dalla nascita manifestano una pubertà anticipata. Analoghi risultati sono stati ottenuti in animali mantenuti nell'oscurità e risultati opposti in animali esposti a forti radiazioni luminose. Inoltre l'alternarsi del giorno e della notte agisce nel generare i ritmi biologici giornalieri, o sincronizza ritmi affini prodotti da segnali che arrivano da ogni parte del corpo. Appare chiaro che l'e. dei mammiferi può mediare alcuni di questi effetti endocrini della luce. Se si sottopongono dei ratti ad uno stimolo luminoso continuo per la durata di 2 o 3 giorni, si ha una significativa riduzione del peso dell'e. insieme con una notevole diminuzione nella capacità della ghiandola a produrre melatonina. Il buio ha invece effetto contrario.

L'effetto prodotto dal permanere in ambienti illuminati artificialmente si accompagna con modificazioni dell'attività epifisaria. L'effetto della luce sull'e. è mediato dalla risposta retinica alla luce. La variazione nictemerale

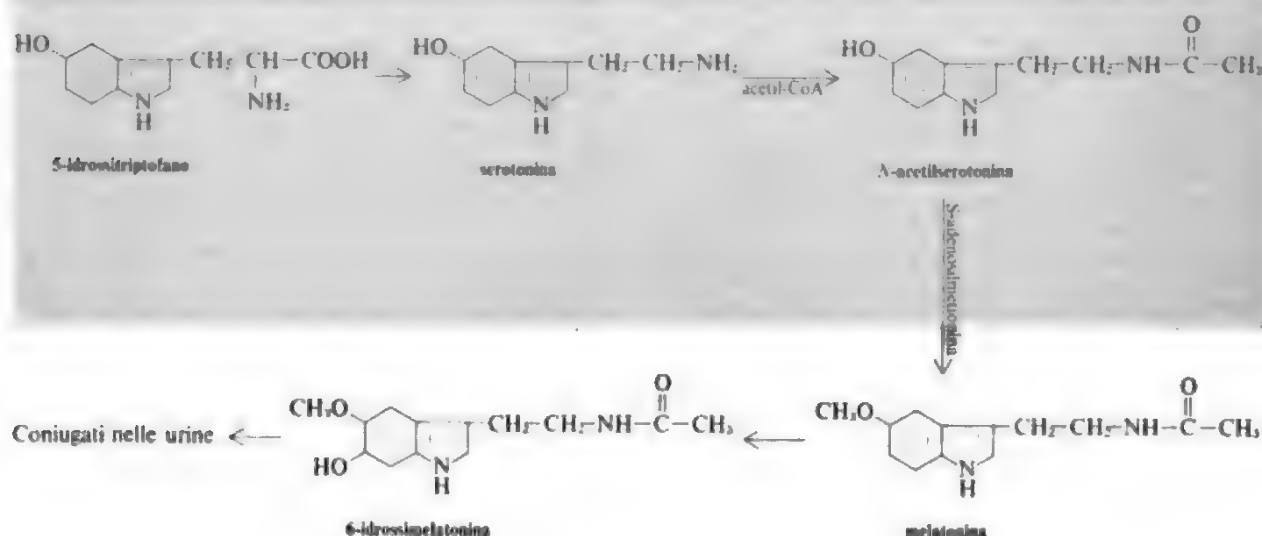


Fig. 1. Vie metaboliche della sintesi della melatonina.

della secrezione della melatonina da parte dell'e. provvede l'organismo di un « orologio » circolante che è sotto il diretto controllo dello stimolo luminoso ambientale.

Ancora oscuro è l'organo che riceve l'informazione da parte della melatonina prodotta dall'e. e ignoto è il meccanismo responsabile di queste ritmiche modificazioni della ghiandola stessa. Sembra verosimile che la melatonina eserciti effetti inibitori fisiologici sulla funzione delle gonadi e della tiroide e che modifichi anche il comportamento e l'attività elettroencefalografica. La melatonina provoca la liberazione di MSH dall'ipofisi del ratto e inibisce la contrattilità dei muscoli lisci bronchiali e gastrointestinali sia spontanea che provocata dalla serotonina. In via di ipotesi si potrebbe ammettere che tutti gli effetti endocrini della melatonina avvengano per mezzo di un comune meccanismo che implica la partecipazione del cervello.

Farrel, nel 1959-60, ipotizzò che l'e. dei mammiferi secernesse un ormone: l'« adrenoglomerulotropina » che agirebbe sul surrene stimolando la secrezione di aldosterone. Tuttavia studi successivi non poterono confermare questa ipotesi. Nell'e. del ratto e del bue è stato identificato un altro composto indolico: il 5-metossitriptofolo strutturalmente simile alla melatonina e che agirebbe sulla funzione gonadica in maniera simile a quella prospettata per la melatonina.

1. *Rapporti fra l'epifisi e le gonadi.* - Già da tempo si era visto che la pinealectomia o la distruzione dell'e. da parte di processi espansivi vicini stimolava il sistema genitale con risposte quali l'ipertrofia delle gonadi (Pellizzi), l'accelerazione dell'apertura della vagina e il prolungamento dell'estro. La somministrazione di estratti di e. produceva l'effetto opposto. Effetto dell'epifisectomia: Wurtmann (1959) mise in evidenza, nel ratto epifisectomizzato, un'ipertrofia ovarica che regrediva dopo somministrazione di estratti epifisari. Carnicelli (1963) descrisse un'ipertrofia testicolare nel ratto maschio dopo epifisectomia, mentre Roth (1964) non notò alcuna modificazione del peso testicolare ma un aumento del peso delle vescicole seminali e della parte ventrale della ghiandola prostatica.

Effetti di estratti di e. e della melatonina: la somministrazione di estratti epifisari inibisce l'estro spontaneo persistente dei ratti femmine di « media età ». La somministrazione di melatonina in dosi di 500-600 µg al di inibisce lo sviluppo delle vescicole seminali dei ratti. Inoltre l'iniezione di melatonina in piccole dosi per 28 giorni ritarda l'apertura vaginale e riduce il peso delle ovaie nelle ratte.

2. *Rapporti fra l'epifisi e la tiroide.* - La somministrazione di propiltiouracile (antitiroideo) nei ratti fa diminuire il contenuto lipidico dell'e. Altri AA. (Baschieri e coll.) hanno descritto che la somministrazione di melatonina riduceva la captazione tiroidea del ¹³¹I e preveniva l'aumento di peso della tiroide nei ratti sottoposti a trattamento con tiouracilici.

Patologia

Due lesioni epifisarie sono d'interesse clinico: le calcificazioni epifisarie, che sono un reperto autoptico generale, e i tumori epifisari, meglio noti per le loro implicazioni endocrine. In casi più rari l'e. è stata riscontrata sede di metastasi neoplastiche, gomme luetiche, granulomi tubercolari o teratomi a struttura di segmenti muscolari isolati.

Le calcificazioni epifisarie incominciano ad essere visibili già nelle radiografie del cranio intorno al periodo puberale e quindi si pensava che la ghiandola degenerasse

in questo periodo della vita e divenisse calcifica. Studi recenti tuttavia hanno smentito questa ipotesi; infatti se l'e. viene esaminata con appropriate tecniche microscopiche la presenza delle calcificazioni si osserva spesso in soggetti deceduti lungo tempo prima della pubertà. Infatti una sostanza proteica che si ritiene essere la matrice per la successiva calcificazione è stata riscontrata in 8 e. su 28 di bambini deceduti al di sotto di un anno di età. Inoltre numerosi studi relativi alla funzione epifisaria non sono riusciti a dimostrare alcuna differenza funzionale fra ghiandole massivamente calcificate di soggetti anziani ed e. di giovani senza evidenti segni di calcificazione. Pertanto il significato funzionale delle calcificazioni epifisarie rimane completamente oscuro. Questo materiale calcifico sembra essere costituito da idrossiapatite.

I tumori epifisari possono essere distinti in vari tipi in base alla loro struttura microscopica. Poco più di una metà di tutti i tumori pineali possono essere classificati come pinealomi « veri ». Questi tumori contengono ammassi di due distinti tipi di cellule: cellule larghe e sferoidali; cellule piccole, di colore scuro, con poco citoplasma e caratteristiche ultrastrutturali non distinguibili da quelle dei linfociti.

Ca. il 10-15% di tutti i tumori epifisari sono teratomi; questi possono contenere cellule epiteliali « a colonna » mucosecarnenti, tessuto di tipo adenocarcinomatoso, e aree che ricordano la struttura della tiroide, del muscolo striato, della cartilagine, dell'osso e del nervo. Come altri teratomi della linea mediana sono spesso maligni.

Molte teorie sono state affacciate per spiegare l'esistenza di due diversi tipi di cellule nei classici pinealomi. Globus e Silbert hanno suggerito che i pinealomi derivino da un residuo embrionale e che di conseguenza la loro struttura sia simile a quella della ghiandola normale durante una fase del suo sviluppo prenatale. Nella tarda vita intrauterina l'e. umana contiene due tipi di cellule con struttura a mosaico che superficialmente assomigliano ad un vero e proprio pinealoma. Infatti residui di e. embrionale senza evidenza di degenerazione neoplastica sono stati osservati in cervelli normali. Un'altra ipotesi affacciata da Russel è che questi due tipi di cellule siano in effetti un solo tipo di cellula e che molti preparati classificati come pinealomi siano in realtà parti di teratomi epifisari. Marshall e Dayan hanno ipotizzato che la presenza nei pinealomi di cellule che ricordano da vicino i linfociti (come anche nei seminomi, nei disgerminomi ed in certi tumori mediastinici) derivi da una reazione immunitaria da parte dell'ospite: tutti questi tumori possono liberare un antigene non noto e la risposta immunitaria a questi antigeni servirebbe a ritardare la crescita del tumore. Pochi dati però sono noti sullo stato immunologico generale di pazienti portatori di pinealomi.

L'affermazione dell'origine epifisaria delle grosse cellule dei pinealomi è stata scartata per il fatto che il più delle volte in queste cellule si può evidenziare una perdita della funzione specifica epifisaria. Questa funzione può essere riconosciuta quando nelle cellule si evidenzia l'enzima che forma la melatonina (HIOMT). Sono stati descritti infatti solo due tumori epifisari che contenevano questo enzima; uno era una metastasi derivante da un pinealoma parenchimale, l'altro un frammento di pinealoma ectopico. Entrambi questi tumori avevano caratteristiche istologiche di un pinealoma parenchimale « vero ».

La sintomatologia dei tumori epifisari è in relazione alla sede, al volume e al tipo istologico. I tumori che si originano dall'e. in generale si manifestano clinicamente per la sintomatologia che deriva dalla loro sede (v. ENDOCRINICI TUMORI).

EPIFISI

Meno frequentemente l'attenzione del medico viene richiamata dalla comparsa di pubertà precoce. Infatti ca. 1/3 dei ragazzi portatori di pinealoma al disotto della età puberale sviluppano una pubertà precoce. Il pinealoma è responsabile del 10-15% dei casi di pubertà precoce nel maschio, mentre nella femmina, nella quale d'altra parte questo tumore è raro, esso non causa la pubertà precoce.

Il rapporto fra pinealoma e disordini della sfera sessuale nell'uomo è ancora discusso. Alcuni AA. (Ross) sostengono che lo sviluppo sessuale precoce da pinealoma è una conseguenza aspecifica della pressione che questi tumori esercitano sul tessuto nervoso circostante. Kity e altri AA. hanno così sintetizzato le prove contro questa ipotesi: i tumori epifisari provocano generalmente pubertà precoce e non hanno alcun effetto a carico delle gonadi; casi di pubertà precoce si sviluppano spesso in soggetti con tumori epifisari non parenchimali (teratomi) che causano distruzione del tessuto epifisario; al contrario tumori parenchimali del tessuto nervoso circostante all'e. portano ad un aumento di volume delle gonadi, ma più spesso a pubertà ritardata o a insufficienza gonadica secondaria; gli effetti endocrini dei pinealomi non sono proporzionali al loro volume e inoltre un largo numero di pazienti portatori di pinealoma hanno manifestato pubertà precoce senza che il tumore avesse dato segni di aumento della pressione liquorale né interessamento di altre aree nervose vicine. L'influenza dell'ormone epifisario, melatonina, sulla maturazione sessuale del ratto accredita l'ipotesi che la pubertà precoce si manifesti in pinealomi per la mancata produzione di un ormone capace di inibire lo sviluppo sessuale. D'altro lato nei « veri » pinealomi, nei quali era presente l'enzima che forma la melatonina, si aveva una funzione sessuale depressa.

Terapia dei pinealomi parenchimali

Tali tumori hanno mostrato una buona, anche se temporanea, risposta all'irradiazione di ca. 3000-5000 rad. Alcuni chirurghi giapponesi hanno riportato risultati incoraggianti dopo estirpazione del pinealoma; tuttavia questo metodo è molto complicato, per la difficile accessibilità dei pinealomi.

Un piccolo numero di tumori con evidenza istologica di pinealoma si sono visti originare in altre zone del S. N. C. a distanza dall'e.; questi pinealomi ectopici generalmente hanno origine nell'ipotalamo in sede infundibolare. In questi casi i pazienti presentano una sintomatologia simile a quella dei craniofaringiomi con la triade clinica dell'emianopsia bitemporale, dell'ipopituitarismo, e del diabete insipido. Anche questi pinealomi ectopici mostrano una buona risposta all'irradiazione.

Bibliografia

Kitay J. I., *Possible Function of Pineal Gland*, in Martini L., Ganong W. F. eds., *Neuroendocrinology*, 1967, Academic Press, New York, London.
Wurtmann R. J., *The Pineal Gland*, in Bloodworth J. B. M. ed., *Endocrine Pathology*, 1968, Williams & Wilkins, Baltimore.

LIDIO BASCHIERI

EPIFISITE: v. OSTEOCONDRIITI E OSTEOCONDROSI.

EPIFORA

[ripreso nel XVII sec. dal lat. class. *epiphora* 'sovrabbondanza', ma nel sign. del gr. dei medici gr. *epiphora* 'flusso (di umori)']. - f. *épiphora*. - i. *epiphora*. - t. *Epiphora*; *Tränenfluss*. - s. *epifora*.

Epifora è una secrezione esagerata di lacrime per cui esse traboccano dal fornice congiuntivale.

Viene generalmente confusa con la lacrimazione. La differenza fra le due consiste nel fatto che l'e. propriamente detta è causata da un'ipersecrezione ghiandolare, mentre la lacrimazione (*stillicidium lacrymarum*) è la conseguenza di un'alterazione del deflusso lacrimale attraverso i dotti escretori.

Nella pratica, col termine e. ci si riferisce ad entrambe le cause.

Tra le cause più comuni della e. propriamente detta sono tutte le irritazioni del segmento anteriore dell'occhio e della mucosa nasale. L'esagerata secrezione lacrimale è di natura riflessa; la sua via centripeta è fornita dalle fibre trigeminale, quella centrifuga dalle fibre parasimpatiche che si uniscono al facciale. V. anche: LACRIMALE APPARATO.

GIUSEPPE CRISTINI

EPIGASTRIO

f. *épigastre*. - i. *epigastrium*. - t. *Epigastrium*; *Oberbauch*. - s. *epigastrio*.

S'intende per epigastrio un settore (identificabile a livello del terzo mediale superiore della parete addominale) delimitato lateralmente dalle due linee emiclavari destra e sinistra, e inferiormente dalla linea sottocostale, che riunisce i punti più bassi dell'arcata costale.

Il concetto di e. risponde più ad un'esigenza clinica e semeiologica che ad un'esigenza anatomica.

RED.

EPIGENESI E PREFORMAZIONE: v. EMBRIOLOGIA.

EPIGLOTTIDE: v. LARINGE.

EPILESSIA

f. *épilepsie*. - i. *epilepsy*. - t. *Epilepsie*. - s. *epilepsia*.

SOMMARIO

MALATTIA O SINDROME EPILETTICA col. 2392
Definizione e generalità (col. 2392). - Etiologia (col. 2393). - Anatomia patologica (col. 2394). - Patogenesi (col. 2395). - Sintomatologia (col. 2398). - Forme cliniche e decorso (col. 2400). - Diagnosi (col. 2402). - Prognosi (col. 2405). - Terapia (col. 2405): *Terapia medica*. - *Terapia chirurgica*.

EPILESSIA SPERIMENTALE col. 2410
Neurofisiologia (col. 2410): *Formazione e caratteristiche funzionali del focolaio epilettico*. - *Diffusione dell'attività epilettica*. - *Meccanismi d'arresto*. - *Attività epilettica evocata da stimolazione sensoriale*. *Condizionamento dell'attività epilettica*. - *Biochimica e farmacologia* (col. 2414): *Modificazioni biochimiche intercritiche*. - *Modificazioni biochimiche precedenti la crisi epilettica*. - *Modificazioni biochimiche critiche*. - *Biochimica dei meccanismi d'arresto*.

MALATTIA O SINDROME EPILETTICA

Definizione e generalità

Malattia o sindrome caratterizzata da crisi convulsive o da altre manifestazioni accessuali (motorie, psichiche, neurovegetative) che spesso si accompagnano e si alternano alle convulsioni. Caratteri distintivi, comuni a tutte queste manifestazioni, sono, dunque, l'accessualità, cioè il presentarsi all'improvviso, e la tendenza a ripetersi. Conosciuta fin dall'antichità, fu chiamata *morbus sacer* per la credenza che l'epilettico fosse invasato da spiriti o da divinità.

Si suole generalmente distinguere un'*epilessia sintomatica*, dovuta a processi anatomopatologici ben definiti (tumori cerebrali, encefaliti, traumi craniocerebrali),

ed una *e. idiopatica, genuina o essenziale*, ritenuta indipendente da lesioni anatomiche cerebrali e dovuta ad una predisposizione congenita e a meccanismi puramente dinamici, funzionali. Tale distinzione è negata da taluni, i quali ritengono dovute a processi organici cerebrali tutte le forme di *e.*

Etiologia

Per molto tempo si è creduto che l'*ereditarietà* fosse una delle cause più frequenti, o addirittura un fattore etiologico costante, dell'*e.* Oggi questa opinione è fortemente scossa, soprattutto in base agli studi di genetica che sono stati compiuti negli ultimi decenni. Indubbiamente, nell'anamnesi familiare di un certo numero di epilettici, si rintraccia qualche caso di *e.* fra gli ascendenti o i collaterali, ma, se si considera che molte e diverse sono le cause capaci di determinare l'insorgenza di manifestazioni epilettiche, è facile comprendere come alcune di queste cause, l'una indipendentemente dall'altra, possano aver agito su due o più soggetti appartenenti alla medesima famiglia. Non si può dunque parlare, in questi casi, di una vera trasmissione ereditaria dell'*e.* Se questa realmente esiste, la sua frequenza deve essere molto modesta, come sembra risultare dalle statistiche recenti, secondo le quali il fattore ereditario negli epilettici raggiungerebbe appena il 5 o il 10% dei casi e, secondo alcuni AA., cifre ancora più basse. Si tende piuttosto a riconoscere l'*ereditarietà* della *disposizione* ad ammalare di *e.* che si manifesterebbe quando intervengono altri fattori che in qualche modo ledono il cervello. Tale disposizione consiste presumibilmente in un abbassamento della *soglia convulsivante* che nelle persone normali è più elevata e superabile soltanto in condizioni eccezionali, ad es. sotto l'azione di una scarica di corrente elettrica attraverso il cranio, come avviene nell'elettroshock; l'intensità o la durata della scarica elettrica per ottenere la crisi convulsiva nell'elettroshock terapeutico è infatti diversa da persona a persona.

Cause indubbiamente frequenti di *e.* sono i *traumi* e le *infezioni*, specialmente quando gli uni o le altre colpiscono il cervello fetale o infantile. Una notevole importanza è stata attribuita in passato alla sifilide ereditaria; le opinioni dei vari AA., a questo riguardo, sono, però, discordi. I casi di sifilide accertata negli ascendenti degli epilettici, in realtà, sono poco numerosi, e in una percentuale assai piccola di casi le reazioni sierologiche per la lue, negli epilettici, sono positive. Anche all'alcolismo dei genitori è stata attribuita un'importanza considerevole nella genesi dell'*e.* Questa opinione è stata ripetutamente affermata in base a statistiche sulla frequenza dell'alcolismo negli ascendenti degli epilettici. È, tuttavia, discutibile se, in questi casi, l'*e.* sia dovuta all'azione diretta dell'alcol sul tessuto nervoso, o piuttosto, come sembra più probabile, l'alcolismo ereditario rappresenti soltanto un fattore predisponente ad altre cause patogene. Fra le cause traumatiche occupano il primo posto i traumi ostetrici, dovuti alla compressione prolungata che subisce il cranio fetale durante i parti eccessivamente prolungati, e soprattutto l'asfissia per compressione dei vasi ombelicali durante il travaglio, o per avvolgimento del cordone ombelicale attorno al collo, cause frequenti che lasciano tracce permanenti nel cervello infantile. Anche dopo la nascita, i traumi al capo possono determinare lesioni anatomiche del cervello infantile in seguito alle quali può svilupparsi, più tardi, una sindrome epilettica. Importanza etiologica altrettanto rilevante hanno le malattie infettive dell'infanzia, soprattutto se decorrono con una certa gravità. Durante queste malattie si può assistere alla comparsa di crisi convulsive, che possono avere signifi-

cato etiologico e prognostico anche grave riguardo alla genesi dell'*e.*, soprattutto se hanno carattere unilaterale. Fra le convulsioni meritano particolare interesse quelle eclamptiche, di cui è discusso il rapporto con l'*e.* cosiddetta essenziale. È probabile che esse rappresentino una varietà particolarmente benigna nel grande gruppo delle sindromi epilettiche.

L'*e.* che insorge nell'età adulta, più rara di quella che comincia nell'età infantile, è dovuta alle medesime cause principali: traumi, infezioni, intossicazioni. Traumi, anche non gravi, senza lesioni ossee, possono determinare, a lunga scadenza, l'insorgere di una sindrome epilettica dovuta a cicatrici consecutive ad emorragie o a fatti contusivi cerebrali, come dimostrano le atrofie circoscritte e le deformazioni ventricolari rilevate dall'esame pneumoencefalografico. Oltre ai traumi, l'*e.* che insorge nell'età adulta può essere dovuta ad infezioni e intossicazioni. Tutte le malattie infettive, specialmente quelle che decorrono in modo grave, possono determinare lesioni meningoencefaliche epilettogene, ma la sifilide è considerata, fra le malattie infettive, la causa più frequente di *e.* Può trattarsi di osteiti comprimenti il cervello, di gomme cerebrali, di meningiti croniche, di arteriti dei vasi cerebrali; va, infine, ricordato che l'*e.* può essere una manifestazione di paralisi progressiva. Fra le cause tossiche vanno ricordati: l'alcolismo, il saturnismo, il diabete, l'uremia. Un interesse particolare riveste l'*e.* gravidica, cioè l'*e.* che insorge durante la gravidanza, il parto o il puerperio, e che può essere dovuta a cause diverse: ad una tossiemia gravidica (v. GESTOSI) o a complicazioni (emboli cerebrali, meningoencefaliti da infezioni puerperali).

Manifestazioni epilettiche di ogni tipo possono presentarsi nei *tumori cerebrali*, per compressione diretta esercitata dal tumore sul tessuto nervoso. Va segnalata la possibilità di una *e.* dovuta a *malattie cardiache*, specialmente a disturbi della conduzione e a vizi scompensati.

L'*e.* è, dunque, un modo particolare di reagire del cervello a processi morbosi diversi. Molte volte, questi processi possono essere individuati o in encefalopatie dell'infanzia, o in malattie o traumi che hanno colpito il cervello adulto; rimane, tuttavia, un rilevante numero di casi, dei quali né l'anamnesi, né gli esami clinici o sierologici permettono di riconoscere la causa: sono appunto questi casi che vengono abitualmente classificati come *e. essenziale*.

Anatomia patologica

Prescindendo dalla presenza di tumori cerebrali, di cicatrici traumatiche, di alterazioni anatomiche dovute a processi luetici — a cui corrispondono le forme più tipicamente *sintomatiche* di *e.* — alterazioni anatomiche del cervello non mancano mai, neppure nei casi di *e.* cosiddetta essenziale, di cui non si conosce la causa. Alcune di esse sono l'esito di processi meningoencefalitici infantili o di traumi cranici modesti, altre sono, probabilmente, l'espressione di una sofferenza cerebrale in rapporto con le manifestazioni convulsive. Le più costanti di tali alterazioni sono la *sclerosi del corno d'Ammon* e la *gliosi marginale di Chaslin*. La prima consiste (fig. 1) in atrofia degli elementi nervosi e intensa ipertrofia fibrosa della neuroglia. Tali alterazioni colpiscono in modo elettivo gli elementi situati nel cosiddetto *settor vulnerabile di Sommer*, cioè in quella parte del corno d'Ammon che si affaccia verso il corno sfenoidale del ventricolo, e sarebbero dovute, secondo Spielmeyer, ai ripetuti spasmi arteriosi che costituirebbero il meccanismo patogenetico delle convulsioni. La gliosi marginale di Chaslin consiste in una ipertrofia gliale fibrosa dello strato sottopiale della corteccia cerebrale.

Oltre a queste lesioni sclerotiche, nel cervello degli epilettici si trovano, con una certa frequenza, anche alterazioni

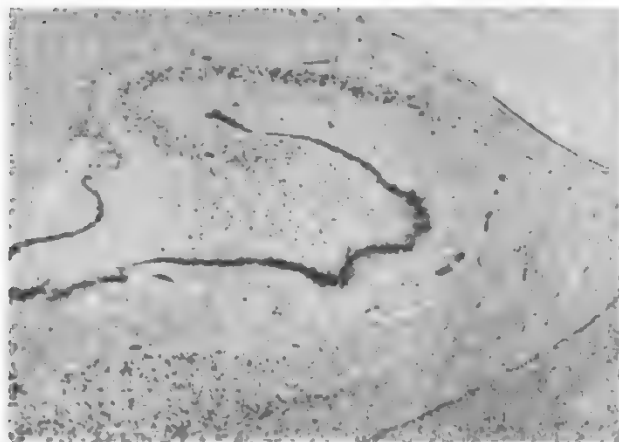


Fig. 1. Sclerosi del corno d'Ammon. (Da Scholtz).

anatomiche di altra natura: aree di rarefazione cellulare, ispessimento e calcificazione di vasi, presenza di corpi amiloidi, eterotopie della sostanza grigia, cellule nervose binucleate. Negli epilettici morti in stato di male si trovano anche alterazioni di tipo acuto: edema, iperemia, piccole emorragie, rigonfiamento delle cellule nervose, clasmotodendrosi e ameboidosi della neuroglia.

Patogenesi

Il problema patogenetico dell'e. è molto complesso e, in parte, ancora oscuro. L'aspetto più caratteristico delle manifestazioni epilettiche, cioè la loro accessibilità, non può essere, infatti, spiegato dalle alterazioni anatomiche, ma deve trovare la sua spiegazione in fattori di ordine dinamico. È molto probabile che la comparsa delle convulsioni, o dei loro equivalenti, sia dovuta al concorso di più fattori, che, probabilmente, non sono sempre gli stessi in tutti i casi.

In alcuni epilettici le convulsioni esplodono esclusivamente, o con maggiore frequenza, nelle ore notturne, in altri al momento del risveglio o dopo i pasti, probabilmente in rapporto con quelle *modificazioni dell'equilibrio neurovegetativo* che si verificano in determinati periodi della giornata. Una particolare instabilità dell'equilibrio vagosimpatico è, infatti, frequente negli epilettici, come pure uno stato di vagotonia che precede l'attacco convulsivo; secondo alcuni AA. l'iperexcitabilità vagale sarebbe, appunto, uno dei più importanti fattori determinanti l'insorgenza delle convulsioni.

L'*influenza delle ghiandole endocrine* è accertata almeno nei riguardi della funzione ovarica. In alcune epilettiche le convulsioni cominciano a manifestarsi all'epoca della pubertà e compaiono soltanto, o con maggiore frequenza, in coincidenza con le mestruazioni; la gravidanza, in certi casi, aumenta la frequenza delle convulsioni, in altri le interrompe. Assai meno probativi sono i dati riguardanti le altre ghiandole endocrine. Si deve tuttavia ritenere che disfunzioni endocrine (tiroide, paratiroidi, pancreas, ovaie) possano costituire fattori predisponenti o facilitanti l'esplosione delle convulsioni epilettiche, nel senso che aumentano l'eccitabilità del sistema nervoso abbassando la soglia convulsivante rispetto ad altri fattori più importanti.

Analoga azione facilitante esplicano, probabilmente, le *modificazioni del ricambio* che sono state, di volta in volta, osservate: aumento dell'urea, dell'ac. urico e dell'azoto residuo nel sangue, aumento dell'ammoniaca, diminuzione della colesterina, spostamento del rapporto al-

bumina/globuline a favore della prima, presenza di albumose, diminuzione del calcio ematico. Particolare importanza sembra doversi attribuire all'equilibrio acido-basico, il quale, negli epilettici, è generalmente spostato nel senso dell'alcalosi, specialmente nel periodo che precede la crisi convulsiva.

Le ricerche sul metabolismo dell'acqua hanno portato ad attribuire una considerevole importanza alla *ritenzione idrica* dell'organismo quale fattore facilitante l'esplosione delle convulsioni epilettiche. McQuarry e Peeler hanno infatti dimostrato che, determinando artificialmente un'idratazione dell'organismo mediante ingestione di acqua e successiva iniezione di ormone ipofisario anti-diuretico, si può provocare negli epilettici l'esplosione di una crisi convulsiva. La ritenzione di acqua agirebbe per un meccanismo fisicochimico, cioè per una eccessiva idratazione delle cellule nervose cerebrali. Negli epilettici esisterebbe, pertanto, un disturbo del meccanismo regolatore della permeabilità delle membrane cellulari: l'aumentata permeabilità delle membrane cellulari e la conseguente idratazione accrescono l'eccitabilità delle cellule.

Quanto al *meccanismo dinamico* responsabile dell'accesso convulsivo, molti AA. ammettono che esso consista in una ischemia del tessuto nervoso dovuta ad angiospasma. Durante interventi operatori sul cervello di epilettici è stato infatti osservato un improvviso impallidimento del cervello all'inizio della crisi convulsiva seguito da vasodilatazione dopo la crisi; anche all'esame oftalmoscopico è stato constatato uno spasmo delle arterie retiniche in corrispondenza con gli accessi convulsivi. D'altra parte, le sostanze vasodilatatrici e l'asportazione del glomo carotideo hanno portato, in un certo numero di casi, ad una diminuzione di frequenza delle crisi epilettiche. Circa il meccanismo con cui lo spasmo vasale determina la crisi convulsiva, una certa importanza è stata attribuita all'ipossiemia che viene a verificarsi nei centri nervosi per effetto degli spasmi vasali.

Una certa analogia è stata rilevata fra le crisi epilettiche e le crisi anafilattiche, ma si tratta di analogie puramente superficiali, suggerite soprattutto dall'accessibilità e dalla repentinità delle crisi, tanto epilettiche, quanto anafilattiche, fra le quali, peraltro, esistono numerose differenze. Un *meccanismo allergico* può intervenire nell'etiopatogenesi di certe e., ma è assai difficile identificare i due fenomeni.

Altro problema importante è quello della sede (corticale, sottocorticale, bulbare) dei meccanismi responsabili delle varie manifestazioni epilettiche. L'origine corticale delle convulsioni cloniche jacksoniane è sufficientemente dimostrata, non solo dagli esperimenti di stimolazione faradica o stricninica della corteccia motrice, ma altresì dalla diffusione degli stimoli epilettogeni da un punto all'altro della corteccia durante gli accessi convulsivi generalizzati, provocati dalla stimolazione di aree corticali lontane dai centri motori. Meno facile è interpretare la fase tonica della convulsione. La sua somiglianza con la rigidità da decerebrazione ha indotto a ritenere che essa prenda origine dal tronco encefalico per un fenomeno di liberazione dei centri mesencefalo-pontobulbari dal controllo dei centri superiori. Ma si tratta di somiglianze puramente superficiali. È più probabile, come ha suggerito Moruzzi, che le due fasi, clonica e tonica, della convulsione non siano dovute alla diversa sede in cui si svolge il processo fisiopatologico della convulsione stessa (corticale per la fase clonica, sottocorticale per quella tonica), bensì alla diversa intensità degli eccitamenti neuronici. Stimoli sufficientemente forti — quali si hanno, appunto, all'inizio della convulsione — danno luogo a scariche con-

tinue di impulsi, donde la contrazione tonica dei muscoli (simile assai più ad una contrazione tetanica che ad un fenomeno posturale), stimoli meno forti, o per esauribilità dei centri motori, o per l'intervento di inibizioni ritmiche, danno luogo a contrazioni muscolari discontinue, cioè alla fase clonica dell'accesso convulsivo.

Rimane, infine, da vedere se, nel meccanismo delle varie forme di manifestazioni epilettiche, intervengano, e in qual modo, anche i centri sottocorticali. È stato, infatti, dimostrato che l'accesso convulsivo generalizzato si può ottenere, con opportuni stimoli, anche in animali privati della corteccia cerebrale motrice, e persino in animali decerebrati. D'altra parte, lo studio dei potenziali elettrici corticali ha dimostrato recentemente che la stimolazione del nucleo esterno del talamo può provocare la comparsa, nella corteccia, di quel complesso elettroencefalografico *punta-onda* che è caratteristico delle crisi di piccolo male. Tutto ciò porta a ritenere che nell'e. jacksoniana lo stimolo epilettogeno risieda nella corteccia ■ da questa si trasmetta direttamente ai centri spinali, mentre nelle altre forme di e. intervengono anche altri centri sottocorticali. Il problema è strettamente collegato a quello della propagazione delle scariche neuroniche da un punto all'altro dell'encefalo e della generalizzazione delle manifestazioni convulsive a punto di partenza corticale.

Nella cosiddetta e. jacksoniana da focolaio situato nella zona rolandica della corteccia cerebrale, gli impulsi neuronici si scaricano direttamente lungo la grande via motoria corticospinale, ma nello stesso tempo tendono a propagarsi ad altre aree corticali motorie vicine, dando luogo al progressivo estendersi delle convulsioni dal gruppo muscolare inizialmente colpito ad altri gruppi muscolari (cosiddetta « marcia jacksoniana »): dapprima ai gruppi muscolari il cui centro corticale è contiguo a quello in cui ha sede il focolaio, poi a quelli meno vicini, finché la convulsione si generalizza a tutta la muscolatura del corpo. È a questo punto che l'accesso convulsivo perde il suo carattere jacksoniano per identificarsi, sia per la sintomatologia sia per il meccanismo neurofisiologico, con le altre forme generalizzate di accesso convulsivo. Ciò avviene per l'intervento di una formazione centrale avente molteplici connessioni, dirette e indirette, con tutte le strutture motorie cerebrali e spinali, alle quali irradia simultaneamente impulsi attivatori. Tale formazione è la *formazione reticolare mesodiencefalica*, estesa dal tronco dell'encefalo al talamo, ■ in rapporto da un lato con la corteccia cerebrale mediante le sue vie di proiezione, dall'altro con il midollo spinale mediante le vie reticolospinali. Quando gli impulsi provenienti dal focolaio corticale da cui ha preso origine la scarica epilettica (sia esso situato nella corteccia motoria o altrove) raggiungono la formazione reticolare, da questa partono altre scariche che si propagano simultaneamente a tutte le strutture motorie del S.N.C. provocando l'esplosione della convulsione generalizzata. Se il focolaio, anziché nell'area corticale motoria, è situato in un'area sensitiva o sensoriale, la crisi s'inizia con i sintomi propri dell'attività rappresentata dall'area corticale eccitata; da questa la scarica si propaga poi direttamente alla formazione reticolare e di qui si estende a tutta la corteccia dando luogo alla crisi convulsiva generalizzata. Il focolaio può essere situato in un'area che non ha funzioni motorie o sensitive o sensoriali, bensì funzioni psichiche: in questo caso la crisi, prima di generalizzarsi, si manifesta con sintomi psichici che non consistono nella totale perdita di coscienza, ma in disturbi più complessi della coscienza intesa come « senso del reale », quali il cosiddetto « stato sognante », l'illu-

soria sensazione di rivivere un'esperienza passata, o la liberazione di automatismi psichici o psicomotori. In tutti questi casi la crisi può arrestarsi alla fase iniziale, puramente corticale, prima che la formazione reticolare sia raggiunta dal bombardamento di impulsi provenienti dal focolaio corticale: non si avrà quindi la convulsione, ma soltanto la prima fase della crisi, sensitiva sensoriale o psichica, cioè il cosiddetto *equivalente epilettico*, che non è altro se non un'aura non seguita dalla convulsione. La formazione reticolare (detta anche *sistema a proiezione diffusa*) è la struttura cerebrale che entra in azione nel momento in cui gli stimoli provenienti dal focolaio epilettico si propagano a tutte le strutture motorie dell'encefalo (v. RETICOLARE FORMAZIONE).

Per altri aspetti riguardanti la patogenesi, messi in luce dalle varie indagini sperimentali sulla e., v. sotto: *epilessia sperimentale*, col. 2410.

Sintomatologia

La più caratteristica manifestazione epilettica è l'accesso convulsivo, spesso preceduto da sintomi premonitori (aure), quasi costantemente accompagnato da perdita di coscienza ■ da fenomeni neurovegetativi. Altre volte, in luogo dell'accesso convulsivo, la crisi è costituita soltanto da una fugacissima sospensione della coscienza o da altre manifestazioni psichiche o psicomotorie, dette *equivalenti* delle crisi convulsive, e che possono alternarsi con queste.

L'*accesso convulsivo* sopravviene, di solito, all'improvviso, senza cause apparenti, in pieno benessere, preceduto soltanto, e non sempre, dall'*aura*, che può essere motoria, sensitiva, sensoriale o psichica. L'*aura motoria* consiste in spasmi o mioclonie localizzate in un segmento del corpo, oppure in movimenti complessi. L'*aura sensitiva* consiste in una sensazione molesta di aria (dove il nome di aura) che avvolge una parte del corpo, in parestesie, in senso di angoscia precordiale o di bolo epigastrico. L'*aura sensoriale* è rappresentata da fotopsie, bagliori improvvisi, rumori confusi, parole, più di rado sensazioni olfattive o gustative strane e moleste. L'*aura psichica*, infine, si presenta a volte con un improvviso senso di angoscia, di paura, di ira, oppure di particolare benessere, di estasi, o come un senso di estraneità, di disorientamento, o di falso riconoscimento, come se ciò che accade nel momento fosse già stato vissuto in una esperienza passata; altre volte consiste in un'idea ossessionante o in un impulso incoercibile a compiere un determinato atto.

Molte volte, però, l'aura manca del tutto e l'accesso convulsivo sopravviene senza alcun segno premonitore.

L'inizio dell'accesso convulsivo è spesso contrassegnato da un grido improvviso e rauco. Poi il malato impallidisce, cade a terra con violenza e, nella caduta, spesso si produce delle contusioni o ferite al capo. Ha inizio allora la *fase tonica* della convulsione, alla quale partecipa, di solito, tutta la muscolatura del corpo; il capo viene ruotato da un lato o iperesteso all'indietro, gli arti si irrigidiscono in estensione, le mani si chiudono a pugno, in una contrazione fortemente spastica, gli occhi vengono ruotati in alto o da un lato, la lingua viene protrusa ■ spesso serrata fra i denti; la respirazione si arresta, il volto diventa cianotico, le vene del collo turgide, le iridi si dilatano fortemente e non reagiscono alla luce. Dopo alcuni secondi, 1/2 min al massimo, alla fase tonica subentra la *fase clonica*: spasmi ritmici della muscolatura animano gli arti e il capo, all'apnea iniziale segue un respiro interciso e rumoroso, dalla bocca fuoriesce una schiuma acquosa o sanguinolenta; poi, poco per volta, le scosse cloniche si fanno via via più distanziate e meno

violente, finché cessano del tutto, seguite da un completo rilassamento muscolare, accompagnato da stato comatoso, respirazione rumorosa e profonda, pallore e sudorazione.

Durante l'accesso convulsivo frequentemente il malato perde le urine e, talvolta, anche le feci.

Tutta la crisi convulsiva non dura, di solito, più di un paio di minuti: il coma postaccessuale può avere una durata più lunga, ma, talvolta, manca del tutto: il malato, cessate le convulsioni, riprende subito conoscenza e si rialza, oppure rimane subconfuso, stordito, pronuncia qualche parola o frase incoerente, compie qualche gesto automatico prima di riacquistare la piena coscienza.

La frequenza con cui gli accessi convulsivi si ripetono è assai diversa da un caso all'altro e, in uno stesso soggetto, da un periodo all'altro. Talora le crisi sono distanziate di molti mesi e persino di anni, in altri casi si ripetono quasi quotidianamente e persino più volte al giorno; in taluni soggetti si ripetono con una certa regolarità (ad es. in coincidenza con i periodi mestruali), oppure si presentano sempre, o di preferenza, in determinate ore della giornata (ad es.: all'alba, nel sonno, etc.). Quando numerose crisi convulsive si ripetono a brevissima distanza, e l'una comincia prima che il coma postconvulsivo della crisi precedente si sia risolto, si parla di *stato di male epilettico*, condizione particolarmente grave, di solito accompagnata da febbre elevata, che può avere esito mortale.

Fra gli *equivalenti* dell'accesso convulsivo, la forma più frequente e più lieve è l'*assenza* (*piccolo male epilettico*), consistente in una improvvisa e fugace sospensione della coscienza, senza manifestazioni convulsive: in pieno benessere, spesso mentre sta parlando o si trova in qualche altra occupazione, il malato si arresta, lo sguardo diventa fisso, come perduto nel vuoto, e, dopo pochi secondi egli riprende, col ritorno della coscienza, l'occupazione interrotta come se nulla fosse accaduto. Talvolta l'assenza si accompagna a fenomeni di automatismo consistenti in gesti (come abbottonarsi e sbottonarsi la giacca, masticare o succhiare, gingillarsi con qualche oggetto), o parole biasciate e incomprensibili.

Altri equivalenti hanno forma diversa (motori, sensitivi, psichici), ma hanno il carattere comune dell'inizio improvviso e della breve durata. Gli equivalenti *sensitivi* consistono in disturbi transitori delle sensibilità generali o dei sensi specifici (parestesie, allucinazioni, afasie sensoriali), non si accompagnano a perdita della coscienza e non sono seguiti da amnesia totale. Gli equivalenti *motori* (o più esattamente *psicomotori*) consistono in atti automatici, come: gesti stereotipati, movimenti di masticazione, di succhiamento, di deglutizione, corse, fughe (automatismo ambulatorio): il malato è colto all'improvviso dal bisogno irresistibile di camminare rapidamente, senza meta, evitando o respingendo gli ostacoli; altre volte si comporta in modo apparentemente normale, ma all'improvviso ritorna in sé senza ricordare nulla di ciò che ha fatto, o serbandone un ricordo estremamente confuso. Fra gli equivalenti *psichici* vanno ricordate certe improvvise esplosioni di malumore o di ira, atti di incoercibile esibizionismo, stati di eccitamento o di depressione che s'iniziano e cessano all'improvviso. Anche la dipsomania (v. impulso incoercibile a bere) appartiene a queste forme. Equivalenti più gravi sono gli stati crepuscolari (v. CREPUSCOLARI STATI), durante i quali la coscienza è parzialmente annebbiata: sono frequenti le allucinazioni e gli impulsi. Le allucinazioni hanno, per solito, contenuto terrificante, raccapricciante o, al contrario, mistico, celestiale. Altre volte lo stato crepuscolare si riduce ad un rallentamento psicomotorio con

disorientamento, che può giungere fino allo stupore con manifestazioni catatoniche.

Accanto alle manifestazioni episodiche, gli epilettici non di rado presentano *anormalità del carattere* che danno alla personalità di questi ammalati una fisionomia particolare. Uno di questi caratteri, e forse il più tipico, è una particolare *viscosità psichica* che si manifesta in ogni forma del pensiero e del comportamento: sono individui eccessivamente docili, remissivi, striscianti, oppure noiosi, petulanti, insistenti, lenti e limitati nell'ideazione: tardati a comprendere. Altre volte, specialmente nelle forme posttraumatiche, gli epilettici sono, al contrario, irritabilissimi, impulsivi, violenti. L'*intelligenza*, specialmente nelle forme dovute a manifeste encefalopatie infantili, è piuttosto limitata. Negli epilettici in cui l'intelligenza si sia sviluppata normalmente (e, come è noto, anche fra gli epilettici si possono trovare persone di intelligenza superiore) la coscienza della propria malattia può creare uno stato di depressione permanente.

Forme cliniche e decorso

Vi sono epilettici nei quali la malattia s'inizia fin dalla prima infanzia (v. anche: CONVULSIONI, *convulsioni nel bambino*); altri in cui si manifesta per la prima volta durante la pubertà, più di rado nell'età adulta; epilettici nei quali le manifestazioni convulsive si presentano irregolarmente, anche con soste di anni, e altri in cui le convulsioni tendono a farsi sempre più frequenti. Le forme precoci sono, indubbiamente, le più numerose, ma, talvolta, la malattia esordisce durante la prima infanzia, poi si arresta per anni, e riappare durante la pubertà o più tardi.

Anche i caratteri delle manifestazioni non si mantengono sempre costanti. La malattia può iniziarsi con le assenze del piccolo male, e solo dopo anni presentarsi con le crisi convulsive, oppure, al contrario, le crisi convulsive, dopo essersi ripetute per vari anni, si fanno più rare e vengono sostituite dalle assenze. Tra le forme precoci, ad inizio infantile, si annovera il maggior numero delle c. cosiddette essenziali.

Le forme tardive (inizio nell'età adulta) sono più rare, e sono quasi sempre dovute a traumi cranici, a tumori o a processi infiammatori dell'encefalo. L'e. traumatica non ha, semeiologicamente, caratteri particolari: essa può assumere qualsiasi forma, dall'e. convulsiva al piccolo male, dal quadro delle convulsioni generalizzate alla forma jacksoniana, di cui si dirà più sotto. Lo stesso dicasi delle c. che accompagnano i tumori cerebrali: sono soprattutto quelli del lobo temporale che danno frequentemente origine a convulsioni generalizzate, spesso precedute — quando il tumore ha sede nel giro uncinato, nella parte sfenoidale del lobo — da singolari aure sensoriali consistenti in sgradevoli sensazioni olfattive o gustative. A questo proposito va ricordata una particolare forma di e., nel cui quadro ricorrono frequentemente accessi di piccolo male, durante i quali i malati compiono movimenti automatizzati, stereotipati, come di masticazione, di succhiamento, e talvolta allucinazioni sensoriali. In queste forme, a cui è riservato il nome di e. *psicomotoria*, l'esame elettroencefalografico (v. sotto) permette di focalizzare i disturbi nel lobo temporale e, al tavolo operatorio, si riscontra la presenza di cicatrici e atrofie circoscritte al lobo temporale.

Tra le forme tardive debbono ancora essere ricordate quelle dovute alla paralisi progressiva, alle meningiti luetiche, all'uremia o ad altre gravi intossicazioni.

I processi anatomici a focolaio, siano essi tumori o esiti di traumi cranici, possono essere causa di una forma

del tutto particolare di e., nota col nome di *e. jacksoniana*, consistente in accessi convulsivi limitati ad un segmento del corpo e dovuti all'azione irritativa del processo patologico direttamente sulla zona corticale motrice, o nelle sue immediate vicinanze. Questa forma di e. si differenzia sintomaticamente dalla e. convulsiva generalizzata per i seguenti tre caratteri principali: le manifestazioni convulsive sono sempre limitate ad un segmento del corpo, o, se si propagano ad altre parti del corpo, seguono sempre lo stesso ordine, secondo la distribuzione dei centri motori nella zona rolandica; non si accompagnano a perdita di coscienza; sono spesso seguite da paralisi o paresi transitorie dell'arto colpito dalle convulsioni. L'e. jacksoniana, come si è detto, è dovuta all'azione irritativa di processi morbosi localizzati nella zona corticale motrice, il che spiega il modo di propagarsi delle convulsioni, dal punto in cui si manifestano inizialmente, alle altre parti del corpo: primo ad essere colpito è il segmento del corpo sul cui centro corticale è situato il processo irritativo; se l'azione irritativa dura sufficientemente a lungo, gli stimoli epilettogeni si propagano alle regioni corticali più vicine, quindi ai centri corticali topograficamente adiacenti a quello colpito per primo. Quando, per il persistere del bombardamento di impulsi epilettogeni, questi raggiungono strutture sottocorticali le convulsioni si generalizzano, sopravviene la perdita di coscienza.

Forme del tutto particolari di e. sono le cosiddette *e. extrapiramidali*, che si verificano nel corso di malattie extrapiramidali e consistono in spasmi tonici accessuali, accompagnati spesso da disturbi neurovegetativi ma non da perdita di coscienza. A questo gruppo appartengono, secondo alcuni, le crisi oculogire dei parkinsoniani.

Tra le forme più atipiche di e. (ed è ovvio che, in questo caso, diamo all'e. il suo significato più ampio) vanno ricordate l'e. *parziale continua* di Kojewnikow, nella quale, negli intervalli fra gli accessi convulsivi, i muscoli di uno o più arti sono continuamente animati da scosse cloniche, e la *mioclonoepilessia* di Unverricht, malattia ereditaria caratterizzata dall'associazione di mioclonie e convulsioni epilettiche.

Deve essere ancora ricordato il gruppo delle *e. riflesse*, caratterizzate dal fatto che le crisi convulsive sono provocate da determinati stimoli sensitivi o sensoriali. Per solito si tratta di stimoli irritativi o dolorosi provenienti dal naso, dall'orecchio o da visceri. Alle e. riflesse appartiene la cosiddetta *e. pleurica*, che insorge nel corso di pleuriti, o durante la puntura pleurica per il pneumotorace terapeutico. È stata pure descritta una forma particolare di e. riflessa, l'e. *fotogenetica*, nella quale gli accessi convulsivi sono provocati da stimoli luminosi intermittenti. Allo stesso gruppo possiamo ancora ascrivere l'e. *affettiva* di Bratz, nella quale gli accessi convulsivi, sotto ogni altro riguardo identici a quelli delle altre forme epilettiche, sono provocati da emozioni.

Meritano un cenno a parte alcune forme di e. che si riscontrano esclusivamente nell'infanzia. La più importante e grave di tali forme è la cosiddetta *malattia degli spasmi in flessione con ipsaritmia* o *sindrome di West* (v. CONVULSIONI; ELETTROENCEFALOGRAFIA), che si manifesta nei neonati o nei bambini al di sotto dei 3 anni di età, ed è caratterizzata clinicamente da crisi di brevissima durata consistenti in un improvviso grido o una brusca inspirazione accompagnata da improvvisa flessione del capo in avanti mentre le braccia vengono violentemente lanciate verso l'alto e gli arti inferiori flessi sul bacino, e da perdita di coscienza. La malattia degli spasmi in flessione è una delle forme più gravi di e., si accompagna sempre a grave insufficienza mentale, è resistentissima

a tutte le terapie antiepilettiche ed ha spesso esito mortale. Il trattamento con ACTH o idrocortisone può migliorare nettamente la prognosi qualora sia instaurato precocemente.

Altra importante encefalopatia epilettogena dell'infanzia è la *sindrome di Lennox e Gastaut* (*petit mal variant*) che appare più tardivamente (tra 3 e 6 anni), caratterizzata da crisi toniche e assenze atipiche, e da un reperto elettroencefalografico consistente nella presenza, al di fuori della crisi, di complessi onde-punta di 2 cps/sec che si susseguono in continuazione. Molti AA. considerano la sindrome di West e la sindrome di Lennox e Gastaut come encefalopatie epilettogene relativamente vicine, attribuendo le differenze cliniche e elettroencefalografiche alle differenti età di insorgenza delle due malattie. Anche nella sindrome di Lennox e Gastaut i farmaci antiepilettici sono inefficaci o poco efficaci.

Un'altra forma relativamente frequente di e. dell'infanzia è l'e. *acinetica* le cui crisi consistono in una brusca flessione del capo con perdita del tono posturale, per cui il bambino improvvisamente cade a terra. Le crisi si ripetono con altissima frequenza.

Meno grave è l'e. *mioclonica*, le cui crisi consistono in una singola, improvvisa, violenta scossa interessante tutta la muscolatura del corpo senza perdita di coscienza.

Infine vanno ricordate le *crisi convulsive iperpiretiche* che, come dice il nome, si manifestano soltanto in occasione di malattie febbrili nel momento in cui il rialzo termico ha raggiunto l'acme; è la forma più benigna, che di solito guarisce spontaneamente e la cui natura epilettica è contestata da molti AA.

Per più ampi dettagli sulla e. del bambino, v. anche: CONVULSIONI (IV, 1045); ELETTROENCEFALOGRAFIA.

Diagnosi

La diagnosi generica di e. è quasi sempre agevole quando si assiste allo svolgersi dell'accesso convulsivo. Non è difficile, infatti, distinguere l'accesso epilettico da quello isterico per la sua durata più breve, per il pallore e la successiva cianosi del viso che accompagna la fase apnoica dell'accesso, per l'emissione di bava schiumosa e sanguinolenta dalla bocca, per le morsicature alla lingua, per la mancanza di quella teatralità che caratterizza gli atteggiamenti dell'isterico durante le crisi convulsive. Meno facile è riconoscere la natura epilettica degli equivalenti psichici e distinguerli da episodi di confusione mentale (v.) o stati stuporosi depressivi o catatonici. I caratteri differenziali più importanti sono la subitanità dell'inizio e della fine della crisi e l'amnesia assoluta che segue ad essa.

Ben altra difficoltà presenta il problema diagnostico quando il medico non assiste alle manifestazioni accessuali, e la diagnosi è affidata alla sola anamnesi o alle ricerche complementari. Va tenuto presente, infatti, che l'anamnesi è, non di rado, ingannevole, quando il soggetto ha particolare interesse a simulare la malattia (ad es., per circostanze medicolegali) o a nascondere, o quando la descrizione delle crisi è imprecisa e contraddittoria. In questi casi bisogna pertanto ricorrere ad alcuni esami complementari che possono indirizzare sia alla diagnosi generica di e. sia a quella della sede del focolaio epilettico.

Il mezzo diagnostico più importante e specifico è l'*esame elettroencefalografico* (v. ELETTROENCEFALOGRAFIA). Esso consente infatti di scoprire le alterazioni specificamente epilettiche dell'attività elettrica cerebrale, anche all'infuori delle manifestazioni cliniche accessuali. Tali alterazioni possono essere del tutto identiche a quelle che accompagnano le crisi, soprattutto le assenze del cosiddetto

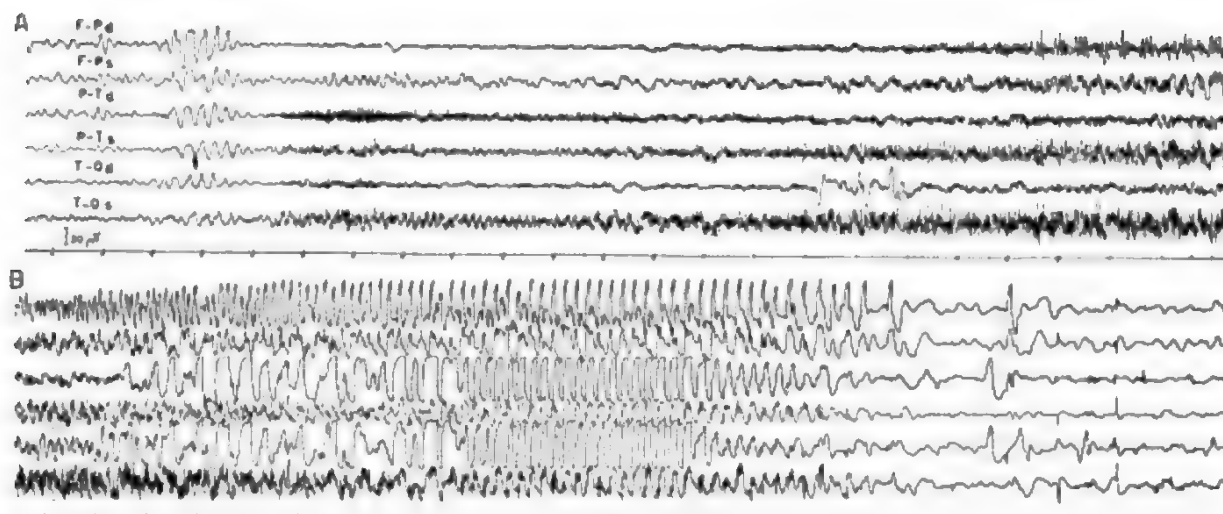


Fig. 2. EEG di un accesso convulsivo epilettico. Nella figura il tracciato è stato, per necessità, diviso nei due tronchi A e B, di cui B è la continuazione diretta di A. (Osservazione Gozzano).

piccolo male, oppure consistere in disritmie di vario tipo. L'EEG della crisi convulsiva è caratterizzato dalla comparsa di potenziali frequenti che, dapprima limitati ad una o a poche aree corticali, rapidamente si estendono a tutta la corteccia e aumentano notevolmente di ampiezza, poi vengono gradatamente sostituiti, nel passaggio dalla fase tonica alla fase clonica dell'accesso convulsivo, da potenziali più lenti, relativamente ritmici e notevolmente alti; terminate le convulsioni, durante il coma postconvulsivo, il tracciato presenta soltanto oscillazioni più o meno ampie e lente, irregolari, talvolta con qualche isolata punta, finché, col ritorno della coscienza, anche il tracciato va riprendendo gradatamente l'aspetto normale (fig. 2). Le assenze del piccolo male sono contrassegnate, sul tracciato elettroencefalografico, dalla comparsa di un caratteristico complesso, consistente in un'onda lenta e ampia immediatamente seguita da una punta, cioè da una rapida, brevissima, alta oscillazione di potenziale (*complesso onda-punta*); tali complessi si ripetono più volte, con la frequenza media di 3 cpsec, per tutta la durata della crisi, poi il tracciato riprende immediatamente l'aspetto normale (fig. 3). Il tracciato elettroencefalografico dell'ipsaritmia che accompagna la sindrome di Lennox e Gastaut consiste nella successione continua di elementi aguzzi (*punte o spikes*) e di onde lente di alto potenziale e della frequenza di 2 cpsec (cosiddetto *petit mal variant* [fig. 4]). All'infuori delle manifestazioni cliniche accessuali, cioè in apparente pieno benessere, negli epilettici non è raro osservare la comparsa improvvisa di parossismi di complessi onda-punta, espressione di vere crisi infracliniche, o di altre disritmie, quali: onde più lente del ritmo normale, onde rettangolari o triangolari, punte isolate, onde sinusoidali molto ampie e lente (figg. 5, 6, 7).

Particolari accorgimenti permettono di provocare la comparsa di accessi convulsivi o, molto più spesso, di crisi infracliniche rilevate soltanto dall'EEG. Fra queste prove scatenanti, la più semplice ed utile è l'iperpnea: essa consiste nel far compiere ripetuti e profondi atti respiratori per alcuni minuti. In un'alta percentuale di epilettici, già entro il primo minuto di iperpnea compaiono

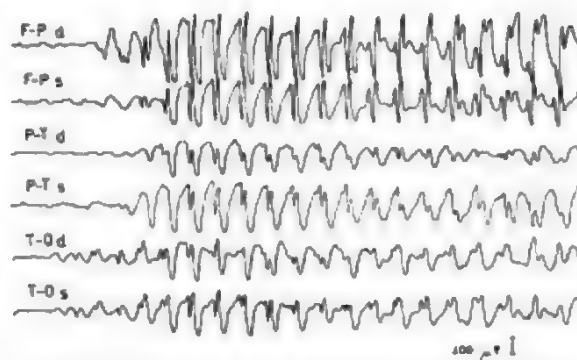


Fig. 3. Crisi di piccolo male. (Osservazione Gozzano).

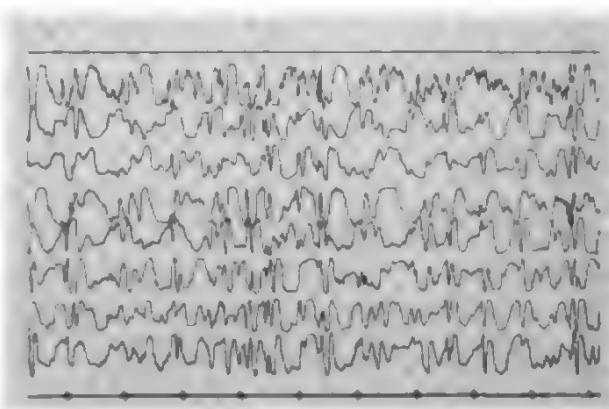


Fig. 4. Ipsaritmia.

onde lente e ampie regolarmente sinusoidali (*ipersincronismi*) e, entro 2 o 3 min, veri parossismi di complessi punta-onda. La prova può essere anche più efficace se vi si associa l'iniezione endovenosa lenta di una soluzione di Cardiazol® al 5%, o la stimolazione luminosa intermittente.

L'esame elettroencefalografico può permettere, altresì, di precisare la diagnosi di sede del focolaio epilettico, quando le caratteristiche alterazioni, accessuali o interaccusali, sono più marcate in una regione circoscritta, o se in questa presentano una opposizione di polarità.

Prognosi

Se prescindiamo da casi di e. tipicamente sintomatica (tumori cerebrali, paralisi progressiva, uremia, etc.), nei quali la prognosi della sindrome epilettica è legata al decorso della malattia fondamentale, è sempre difficile stabilire la prognosi di una e. Vi sono casi nei quali, dopo un periodo tumultuoso contrassegnato da accessi convulsivi frequenti e gravi, le condizioni migliorano e le crisi convulsive finiscono per cessare definitivamente, e vi sono casi nei quali, al contrario, gli accessi epilettici si vanno facendo, di anno in anno, sempre più frequenti; casi in cui l'aggravarsi della malattia coincide con eventi fisiologici (gravidanza, menopausa) e altri in cui i medesimi eventi sono seguiti da una guarigione clinica. Se il giudizio prognostico è sempre difficile, si può, tuttavia, affermare che l'e. può guarire. D'altra parte non va dimenticato che, non infrequentemente, il ripetersi degli accessi convulsivi porta, con gli anni, al progressivo decadimento mentale (*demenza epilettica*).

Sempre grave è la prognosi dello *stato di male*, di cui si è detto dianzi, nel quale il subentrare delle crisi convulsive generalizzate si accompagna a febbre sempre elevata e a fenomeni tossiemici gravi che possono terminare con la morte.

Terapia

Terapia medica

Tra i numerosi farmaci antiepilettici (v. ANTIEPILETTICI FARMACI) citeremo i barbiturici, gli idantoinici, la fenilacetilurea, le ossazolidine, le sussimidi, la carbamazepina, alcuni derivati benzodiazepinici (diazepam, clonazepam). Il bromo, pur essendo dotato di azione anticonvulsiva, è stato praticamente abbandonato perché a lungo andare può provocare manifestazioni secondarie spiacevoli (bromismo). I barbiturici, specialmente il fenobarbitale (Luminal®, Gardenal®), hanno un'attività anticonvulsiva intensa, sono poco tossici e non danno quasi mai assuefazione; il solo inconveniente è che hanno una certa azione ipnotica. La dose media giornaliera è di 20-30 cg. Anche gli idantoinici hanno un'eccellente azione anticonvulsiva e posseggono sui barbiturici il vantaggio di non avere alcuna azione ipnotica, ma hanno una certa tossicità che si manifesta per la idantoina con la comparsa frequente, nei bambini, di ipertrofia gengivale, per la mesantoina con una granulocitopenia per cui bisogna sospendere la somministrazione e riprenderla soltanto quando, con le opportune cure, la formula leucocitaria è di nuovo ritornata normale. La dose media giornaliera è di 20-30 cg. È utile l'associazione di un barbiturico con un idantoinico nella proporzione di 2 a 1. Buoni risultati si ottengono con il clonazepam (Rivotril®), soprattutto nel grande male; le dosi variano da 2 a 10 mg al giorno. Contro le assenze del cosiddetto piccolo male sono invece particolarmente efficaci le ossazolidine e i derivati sussinimidici. Un medicamento

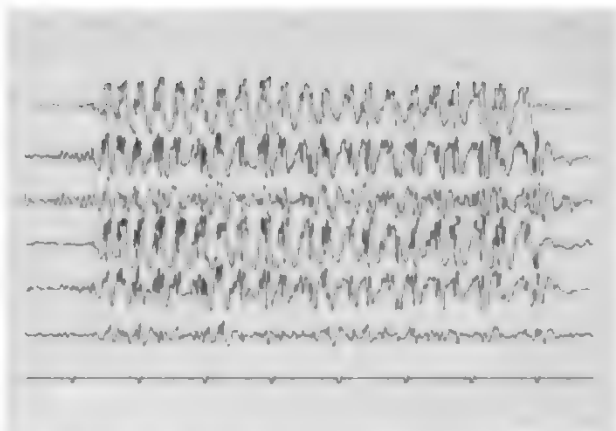


Fig. 5. Crisi bioelettrica infraclinica consistente in complessi onda-punta atipici. (Osservazione Gozzano).

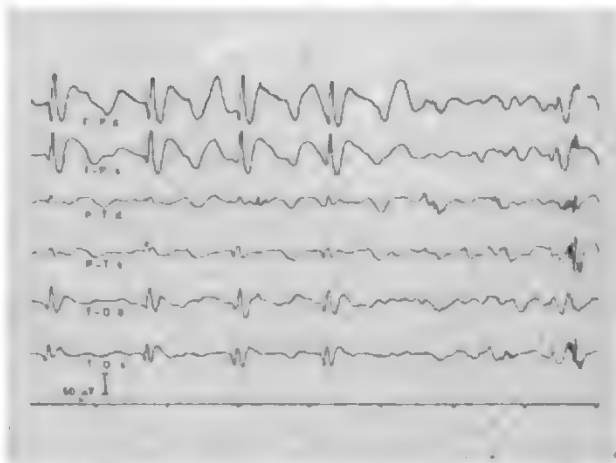


Fig. 6. Manifestazioni bioelettriche infracliniche consistenti in improvvise, brevi ed alte deviazioni di potenziale. (Osservazione Gozzano).



Fig. 7. Soggetto di 3 anni di età. La storia clinica registra 3 crisi convulsive, rispettivamente 9 mesi, 2 mesi e 4 giorni prima dell'esame. Onde lente irregolari e scariche di alti potenziali sincroni. (Osservazione Gozzano).

efficace non solo contro le convulsioni e le assenze ma altresì contro le crisi psicomotorie e i disturbi del carattere degli epilettici, è la carbamazepina (Tegretol®), che si somministra a dosi progressive da 20 a 80 e più cg al giorno ed è ben tollerata. Un farmaco singolare, impiegato con un certo successo nella cura dell'e., specialmente associandolo ad altri farmaci anticonvulsivi, è il γ -idrossibutirrato di sodio (Gamibetal®).

Nella malattia degli spasmi in flessione con ipsaritmia o sindrome di West, nella quale i farmaci anticonvulsivi non hanno nessuna efficacia se impiegati da soli, la terapia di elezione è l'ACTH a dosi elevate (da 40 fino a 120 U. I.) a condizione che sia iniziata il più presto possibile; è consigliabile associarvi i farmaci anticonvulsivi che dovranno poi essere assunti come cura di mantenimento anche dopo la scomparsa degli spasmi.

La terapia farmacologica dell'e. può essere protratta per lungo tempo, ma dev'essere controllata per l'eventuale comparsa di disturbi collaterali, e quando, ottenuti i risultati desiderati, si ritenga opportuno diminuire le dosi dei farmaci, ciò va fatto gradualmente, perché la sospensione improvvisa può scatenare una crisi convulsiva e persino un *stato di male*.

Quanto al trattamento della crisi convulsiva, la sola norma da tenere presente è evitare che il malato possa ferirsi cadendo o mordersi la lingua. Nello stato di male bisogna invece intervenire prontamente perché, come si è detto, esso è sempre una condizione molto grave che, talvolta, ha esito mortale; per interromperlo, l'intervento più efficace è l'iniezione endovenosa lenta di 10-20 mg di diazepam (v.l.; Valium®) o di 1-2 mg di clonazepam (Rivotril®).

Molto importanti sono i precetti dietetici e igienici che debbono osservare gli epilettici. L'alimentazione dell'epilettico deve essere mista, un'alimentazione esclusivamente o prevalentemente vegetariana porta all'alcalosi, sempre nociva a questi malati; d'altra parte occorre evitare cibi di difficile digestione: le carni insaccate, i cibi molto drogati e molto salati. Evitare, altresì, ogni irregolarità o disordine nella somministrazione del vitto e porre ogni cura alla regolare funzione dell'intestino. Di particolare interesse è la dieta chetogena, largamente sperimentata negli U.S.A., consistente nella limitazione degli idrati di carbonio e delle proteine e loro sostituzione con sostanze grasse. Utile è altresì la limitazione delle bevande. In ogni caso debbono essere eliminate in modo assoluto le bevande alcoliche.

Bibliografia

- Costa E., Greengard P., *Mechanism of Action of Benzodiazepines*, 1975, Raven Press, New York.
 Crouzon O., *Le syndrome épilepsie*, 1929, Doin, Paris.
 Gastaut H., *Epilepsia*, 1953, 2, 59.
 Gibbs F. A., Stamps F. W., *Epilepsy Handbook*, 1958, Thomas, Springfield.
 Koch G., *Krampfherellschaft*, 1955, Ist. Mendel, Roma.
 Kreindler A., *Epilepsia*, 1955, Ed. Academici Republ. Popul. Romine, Bucarest.
 Lennox W. G., Lennox M., *Epilepsy and Related Disorders*, 1960, Churchill, London.
 Marchand L., De Ajuriaguerra J., *Epilepsies*, 1948, Desclès de Brouwer, Paris.
 Muskens L. J. J., *Epilepsie*, 1928, Maloine, Paris.
 Penfield W., Jasper H., *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*, 1954, Little, Brown, Boston.
 Roger J., Gastaut Y., *Rev. Neurol. (Paris)*, 1948, 80, 161; 633.

MARIO GOZZANO

Terapia chirurgica

La terapia chirurgica dell'e. costituisce un argomento tuttora in evoluzione per il quale, pertanto, non è possibile pervenire a considerazioni definitive.

Per una corretta valutazione della bibliografia esistente sull'argomento bisogna tener presente: a) che i dati clinico-statistici, per essere attendibili, devono essere omogenei, preferibilmente provenienti dalla stessa fonte, perché indicazione ed esecuzione operatorie possono diversificare in particolari, che incidono sui risultati; b) che le casistiche studiate devono essere numericamente sufficienti perché le eventuali suddivisioni conservino valore statistico; c) che il periodo di osservazione dev'essere sufficientemente lungo per trarre conclusioni valide; d) che il significato dei risultati deve essere valutato in modo diverso in relazione alla sede ed all'entità delle lesioni preoperatorie.

Malgrado le perplessità esistenti sull'argomento, riteniamo tuttavia di poter affermare che, abbandonate le tecniche che non hanno dato risultati duraturi (operazioni sul simpatico cervicale, sul seno longitudinale, denervazione del seno carotideo, fino alle leucotomie cerebrali) o gli interventi che causano gravi alterazioni del comportamento (come le lobectomie temporali bilaterali), l'intervento diretto sull'encefalo con asportazione di sostanza cerebrale più o meno vasta (fino all'emisferectomia cerebrale) costituisca la procedura attualmente più valida.

È stata attribuita particolare importanza alla localizzazione precisa dei *foci* mediante elettroencefalografia; ma l'accertata possibilità di «migrazione» del *focus*, soprattutto nei giovanissimi, ha fatto porre dei limiti a questa metodica. Anche l'elettrocorticografia, a parte la sua scarsa maneggevolezza in sala operatoria, ha dimostrato di essere una guida non sempre sicura (Walker). Più significativa appare invece la captazione di correnti dalla profondità.

Lo studio pneumoencefalografico e arteriografico — mentre oggi molto ci si aspetta dalla tomografia assiale computerizzata — conserva intatto il suo valore per un giudizio sulle condizioni anatomiche del cervello e per indirizzare topograficamente su un focolaio cicatriziale, porencefalico, etc.

Fino dagli anni '50 l'attenzione era soprattutto rivolta a localizzare con precisione il *focus* da asportare, rispettando il tessuto circostante ritenuto sano, e in particolare la sua irrorazione; oggi si è più propensi ad eseguire asportazioni generose di tessuto della zona anormalmente funzionante.

Riteniamo opportuno, al riguardo, riportare i dati del Department of Neurology and Neurosurgery della McGill University e del Montreal Neurological Institute, centro pilota in questo campo, nonché quelli della scuola di Tönnis.

Rasmussen riporta 88 casi di gravi lesioni cerebrali epilettogene, interessanti più di un lobo e resistenti a tutti i tentativi di terapia medica, sottoposti ad intervento dal 1930 al 1960 e seguiti per un periodo che raggiunge i 24 anni (media 6 anni). Tale casistica era composta di casi determinati da lesioni da parto nel 54%, da processi encefalitici e meningoencefalitici nel 15%, da traumi cranici postnatali nell'11,5%, oltre ad altre cause varie. In 71 casi fu eseguita l'asportazione incompleta dell'emisfero a seconda della sede dei *foci* o delle lesioni anatomiche evidenti: di questi il 35% non presentò più accessi convulsivi, il 9% li presentò transitoriamente solo nell'immediato periodo postoperatorio, in un altro 27% si ebbe un apprezzabile miglioramento. Solo nel 25% dei casi il risultato dovette considerarsi insoddisfacente; in 2 casi, inoltre, si verificò la morte in occasione dell'intervento. Interessante notare che negli operati dopo il 1951, cioè dopo che cominciò a prevalere il criterio di

asportare più vaste aree cerebrali che non quelle strettamente sede del *focus*, si ebbero (su 52 pazienti) esiti soddisfacenti nell'81% dei casi, come dire che dopo la modificazione della tecnica operatoria i risultati sono apprezzabilmente migliorati.

Altra importante statistica è quella di Walker e coll. riguardante casi di sola *e. temporale* focalizzata elettroencefalograficamente e senza gravi lesioni, come nel materiale clinico di Rasmussen. Su 34 pazienti curati con lobectomia unilaterale e asportazione di 55-60 mm del lobo temporale (inclusa l'*amygdala* e l'*hippocampus*, ma risparmiando il giro temporale superiore) dopo l'intervento 12 pazienti ebbero un accesso (o meno di un accesso) all'anno, 13 una notevole riduzione della frequenza e 9 dovettero essere considerati invariati. La differenza nei risultati rispetto a quelli di Rasmussen è da attribuire alla differenza del materiale clinico. Houdart ritiene che in questa forma di *e.* si possa sperare nel 50% di ottimi risultati e in un altro 25% di apprezzabili miglioramenti.

Nell'*e. focale* non esclusivamente temporale Penfield denunciò nel 1958 su 235 casi operati il 41% di guarigioni ed il 35% di miglioramenti, con una mortalità operatoria dell'1,5%.

L'*e. posttraumatica* curata con asportazione della cicatrice ha dato a Müller, della Clinica Neurochirurgica di Bonn, il 58,2% di risultati favorevoli.

L'*emisferectomia*, che fu praticata per primo da Dandy nel 1928 per un tumore cerebrale e da McKenzie nel 1938 per l'*e.*, fu eseguita in 17 pazienti da Rasmussen, con completa o quasi completa scomparsa degli accessi nell'88% dei casi. Questa percentuale fu confermata da Frugoni (90%), mentre per gli altri AA. i casi con miglioramenti sensibili oscillerebbero intorno al 50% (Breschi e coll., Tönnis e Krenkel; Nikik ed altri).

Sono da sottolineare i risultati apprezzabili ■ vantaggiosi sui disturbi del comportamento dei pazienti, sia dopo emisferectomia sia dopo lobectomia temporale. Per quest'ultima forma Taylor e Falconer su 100 casi riportano il 62% di risultati positivi (51% con riadattamento sociale, 32% con completa normalizzazione dei rapporti con l'ambiente).

Recentemente sono state proposte *tecniche stereotassiche* per ottenere quella che viene definita una *emisferectomia funzionale*. Schaltenbrand ■ coll. hanno riferito sui risultati della coagulazione del *fornix*, della commissura anteriore, del *nucleus amygdalae* del *fasciculus uncinatus*. Benché i risultati siano soddisfacenti è troppo presto per trarne deduzioni conclusive. Lo stesso si dica ancora della commissurotomia a cielo scoperto, proposta da tempo da Van Wagenen, con sezione dell'intero corpo calloso ■ della commissura anteriore (Mann ■ coll.; Vogel ■ Saul).

Riassumendo in sintesi, l'indicazione chirurgica va posta, secondo Tönnis, in presenza di un *focus* elettroencefalografico a sicura ■ costante localizzazione polare (temporale, frontale, occipitale). Per la localizzazione del *focus*, la derivazione bioelettrica dalla profondità sarà più utile della elettrocorticografia. L'intervento d'elezione è rappresentato da una lobectomia ampia. Poiché nel bambino il *focus* è più facilmente « migrante », è consigliabile attendere, per eseguire l'intervento, fino al 7° anno di età. L'*emisferectomia* è consigliabile quando la sindrome epilettica e le alterazioni del comportamento sono gravi, tenendo presente che i risultati dell'*emisferectomia* sono meno brillanti nei casi che presentano anche assenze. Con tale tecnica ci si possono attendere risultati soddisfacenti in ca. la metà dei casi, con una mortalità opera-

toria del 2-3%, sufficientemente ridotta, pertanto, e tale da giustificare il tentativo terapeutico.

I recenti progressi della terapia medica hanno ridotto le indicazioni chirurgiche, limitate a un numero ristretto di casi, dopo accurato studio in ambiente superspecialistico (Talairach e Bancaud; Boshes e Gibbs; Lega italiana contro l'epilessia).

È ovvio che le *e. sintomatiche* di processi morbosi asportabili chirurgicamente, quali tumori, malformazioni vascolari, aneurismi, accessi cerebrali, cisti parassitarie, granulomi, corpi estranei o frammenti ossei, hanno ben più chiare indicazioni operatorie.

Bibliografia

- Boll. Lega Ital. contro l'Epilessia, 1974, 6.
 Boshes L. D., Gibbs F. A., *Epilepsy Handbook*, 1972, Thomas, Springfield.
 Breschi F., D'Angelo A., Pluchino F., *Neurochirurgia*, 1970, 16, 397.
 Frugoni P., Terzian A., Benedetti A., *Minerva Neurochir.*, 1966, 10, 202.
 Houdart R., *Traitement chirurgical de l'épilepsie*, in Lemierre, Lenormant, *Traité de médecine*, 1958, Masson, Paris.
 Mann L. B., Bogen J. E. et al., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1969, 27, 660.
 Müller N., *Deutsch. Med. Wschr.*, 1957, 82, 2152.
 Rasmussen Th., Gossman H., *Neurology*, 1963, 13, 659.
 Rosadini G., Gentilomo A. et al., *Neurochirurgia*, 1967, 13, 534.
 Schaltenbrand G., Spuler H. et al., *München. Med. Wschr.*, 1968, 108, 1707.
 Talairach J., Bancaud J., *Traitement chirurgical des épilepsies*, in *Encyclopédie médico-chirurgicale - Neurologie*, 1971, Ed. Techniques, Paris, 1770 OD, 10.
 Taylor D., Falconer M., *Brit. J. Psychiat.*, 1968, 114, 1247.
 Tönnis W., Krenkel W., in *Lindemann's Die infantilen Zerebral-paresen*, 1966, Thieme, Stuttgart.
 Ueki K., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1965, 18, 305.
 Walker A. E., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1969, 27, 643.
 Walker A. E., Niedermeyer E., Blumer D., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1967, 23, 493.

ULRICO SACCHI

EPILESSIA SPERIMENTALE

Le prime indagini sperimentali sull'*e.* risalgono al secolo scorso, con le osservazioni di Brown-Séquard (1850) sull'insorgenza di crisi epilettiche in animali con lesioni del S.N.C. o periferico. Da allora varie tecniche sono state utilizzate nell'animale per simulare sperimentalmente l'*e.* Le più impiegate riguardano l'uso di farmaci convulsivanti ■ la stimolazione elettrica di strutture cerebrali corticali o sottocorticali. Se si considera che moltissime sostanze producono un quadro convulsivo, quando siano applicate localmente o per via generale, e che stimolazioni elettriche applicate in varie strutture corticali e sottocorticali, sono capaci di indurre un quadro elettroencefalografico e motorio di tipo epilettico, è chiaro come i meccanismi interessati siano molto diversi e come sia difficile stabilire un quadro unico di *e. sperimentale*. Le ricerche sull'animale hanno comunque chiarito vari aspetti neurofisiologici, biochimici e farmacologici dell'*e.*

Neurofisiologia

Gli studi neurofisiologici hanno indicato che il fenomeno della *scarica postuma (after discharge)* può essere considerato come il quadro elementare della crisi epilettica. La scarica postuma è un processo locale rappresentato da una scarica autosostenuta e ripetitiva di un gruppo di neuroni. Un meccanismo di riverberazione, cioè la particolare reattività di una catena neuronale, forma la base della scarica postuma, che può verificarsi in unità neuronali isolate, in brevi circuiti neuronali o in lunghe catene neuronali colleganti strutture distanti tra loro.

La maggior parte delle ricerche hanno riguardato la così detta e. focale. Gli studi nell'uomo hanno dimostrato la presenza, in molti casi di e. focale o ad inizio focale, di un focolaio di attività elettrica abnorme localizzato in determinati punti della superficie degli emisferi cerebrali. Ricerche condotte durante interventi neurochirurgici hanno confermato l'esistenza a livello della corteccia cerebrale, e in alcuni casi a livello di strutture sottocorticali, di focolai di attività elettrica patologica, caratterizzati dalla produzione di onde aguzze ad alto voltaggio, le così dette punte (*spikes*). Una serie di dati indicano che il focolaio elettrico non corrisponde alla lesione anatomica ed è localizzato vicino e a volte ad una certa distanza dalla lesione. Il focolaio epilettogeno presenta un'attività elettrica continua, o intercritica, che, in particolari condizioni, viene trasformata in una scarica epilettica. Questo rappresenta il primo stadio dello sviluppo di una crisi epilettica; il secondo stadio è rappresentato dalla diffusione della scarica ad altre strutture, ed eventualmente alla sua generalizzazione.

Formazioni e caratteristiche funzionali del focolaio epilettico

Il metodo più usato per creare un focolaio epilettogeno è l'applicazione locale, acuta o cronica, di alcuni farmaci, quali la stricnina, la penicillina, il cobalto, etc. I neuroni del focolaio epilettogeno presentano due principali caratteristiche funzionali: potenziali abnormemente elevati nel soma e nei dendriti e un'alta frequenza di diffusione dei potenziali all'assone. Vi è una stretta relazione tra la depolarizzazione dei dendriti e la scarica epilettica; l'attività autonoma che caratterizza il neurone epilettico è dovuta ad una depolarizzazione quasi persistente dei dendriti, da cui consegue una differenza di potenziale tra il corpo cellulare e i dendriti stessi.

La formazione di un focolaio epilettico è uno dei principali problemi dell'e. La sincronizzazione della scarica dei neuroni del focolaio svolge un ruolo importante; essa dipende sia dal reclutamento di un sempre maggior numero di neuroni, sia da aumento della frequenza di scarica. Poiché la depolarizzazione dei dendriti caratterizza il neurone epilettico, è a questo livello che probabilmente la sincronizzazione deve avvenire. Un'altro meccanismo importante è l'isolamento del focolaio dal restante tessuto. Studi condotti isolando aree di corteccia cerebrale hanno dimostrato sia la comparsa spontanea di scariche epilettiche, sia la maggiore sensibilità del tessuto isolato a vari stimoli epilettogeni. Queste ricerche hanno indicato che il fattore importante nella formazione del focolaio epilettico è l'isolamento dal restante tessuto e non la sola lesione; di conseguenza anche clinicamente (ad es. nel caso di cicatrici o tumori cerebrali) il fattore epilettogeno principale potrebbe ricercarsi nel parziale isolamento cronico di un gruppo di neuroni corticali.

Le caratteristiche del focolaio epilettico variano a seconda delle strutture cerebrali interessate. Studi condotti con iniezioni di penicillina nel talamo hanno fornito una serie di dati interessanti. L'iniezione nei nuclei talamici aspecifici causa la comparsa di scariche di onde lente ad alto voltaggio, della frequenza di 3,5-5 cpsec. Se il focolaio è localizzato nei nuclei intralaminari le scariche sono sincrone nell'emisfero omolaterale, mentre compaiono nei due emisferi se il focolaio è sulla linea mediana. Se il focolaio è molto diffuso compaiono anche delle punte, prima nel talamo e poi proiettate sulla corteccia, e che, frammiste alle scariche ipersincrone di onde lente, a volte formano un quadro di punta-onda (*spike-wave*). È possibile che il quadro elettroencefalografico del piccolo male abbia origine in un'alterazione del sistema talamico aspecifico. A conferma di questo dato vi è l'osservazione che nel gatto la stimolazione dei nuclei talamici a proiezione diffusa, durante il risveglio da una lieve anestesia, provoca, invece della risposta reclutante, la comparsa di complessi punta-onda. I dati sperimentali riguardanti gli attacchi tipo «grande male»

indicano la presenza non tanto di una lesione focale, quanto di un disturbo funzionale che porta alla soppressione del sistema talamocorticale a proiezione diffusa, responsabile, direttamente, della perdita di coscienza e indirettamente, per liberazione delle strutture reticolari distali, dei fenomeni motori.

Lesioni croniche a livello dell'amigdala producono un quadro simile a quello dell'e. psicomotoria dell'uomo. Un'altro dato interessante è l'osservazione che un focolaio corticale può essere dovuto alla proiezione di un focolaio sottocorticale; un focolaio sottocorticale può produrre un focolaio corticale autosostenuto la cui scarica è più prolungata di quella del focolaio primario; altre volte può essere responsabile di scariche corticali bilaterali e simmetriche. Gli studi nell'uomo con elettrodi sottocorticali hanno confermato queste osservazioni, come l'esistenza di focolai primari e secondari e il fatto che non sempre il focolaio è indice di una lesione anatomica, ma può essere funzionale o sostenuto da lesioni dei centri sottocorticali.

Diffusione dell'attività epilettica

Una serie di ricerche hanno riguardato i meccanismi della propagazione dell'attività epilettica dal focolaio durante la crisi. Sebbene la diffusione avvenga lungo le connessioni preesistenti, le differenti strutture cerebrali dimostrano una diversa sensibilità alla propagazione dell'attività epilettica. In generale si è visto che la diffusione dell'attività da un focolaio corticale avviene prima verso aree corrispondenti dell'emisfero controlaterale e successivamente verso le strutture sottocorticali. Sono stati identificati tre ben definiti sistemi di propagazione dell'attività verso le strutture sottocorticali: 1) la corteccia frontale si irradia al nucleo caudato; 2) la corteccia centrale al putamen e al pallido; 3) la corteccia temporale al complesso ippocampo-amigdala e successivamente all'ipotalamo e ai nuclei talamici.

I fattori che provocano la propagazione dell'attività epilettica dal focolaio ad un ampio numero di formazioni corticali o sottocorticali, ed eventualmente alla sua generalizzazione, sono poco conosciuti. La propagazione dell'attività convulsiva può essere ottenuta sperimentalmente con la stimolazione elettrica ripetuta della corteccia cerebrale e di varie formazioni sottocorticali oppure con la somministrazione di sostanze convulsivanti, per es. il pentametilentetrazolo (v.).

Vari fattori influenzano la comparsa di un'attività convulsiva. Gli studi con stimolazioni elettriche indicano che il cervello immaturo risponde più facilmente con scariche di punta-onda a stimolazioni locali. La sede del focolaio ha importanza in quanto esiste una diversa soglia convulsiva per le varie regioni cerebrali, che, in ordine decrescente di sensibilità, sono l'ippocampo, la corteccia motoria, il cingulus, l'apice del lobo temporale, l'uncus e l'amigdala, le regioni corticali.

Meccanismi d'arresto

L'arresto di un attacco epilettico non è dovuto solo ad un fenomeno di esaurimento funzionale, ma anche all'entrata in funzione di un meccanismo attivo di inibizione. Sono stati distinti due tipi di meccanismo attivo di arresto, uno a partenza extracerebrale e uno a partenza cerebrale. Per i fattori extracerebrali è interessante ricordare l'aumento del periodo di latenza del riflesso nocicettivo spinale, che si osserva alla fine di un attacco epilettico, probabilmente conseguente all'alterazione di qualche processo dinamico a livello del S.N.C. È stato dimostrato che, alla fine di un attacco e durante il periodo di silenzio elettrico corticale, il riflesso monosinaptico a livello del midollo lombare è profondamente depresso, mentre contemporaneamente le strutture della formazione reticolare in prossimità del nucleo rosso presentano scariche ad alta frequenza. Un altro fattore extracerebrale può essere rappresentato da certi stimoli interocettivi. Durante l'attacco vi è la diffusione dell'eccitazione all'intero sistema neurovegetativo, che causa un'intensa stimolazione degli in-

terocettori e delle corrispondenti vie afferenti. La proiezione degli interocettori a livello dei centri sottocorticali e della corteccia cerebrale probabilmente mette in moto meccanismi neuronali che svolgono un ruolo nel meccanismo d'arresto di un attacco. Infine le alterazioni biochimiche che accompagnano la crisi convulsiva possono avere importanza nel suo arresto; così l'ipossia ha dimostrato di possedere un'azione depressiva sui fenomeni convulsivi, mentre la somministrazione di ossigeno prolunga l'attacco.

Una serie di dati sperimentali indica l'intervento di specifici meccanismi inibitori cerebrali nell'arresto dell'attacco. Jung sottolinea il ruolo svolto dal nucleo caudato, da cui possono essere registrate verso la fine dell'attacco onde lente regolari che coincidono con gli episodi di rilasciamento intervalati tra le scosse cloniche. Gastaut pensa all'esistenza di un sistema inibitorio talamocaudato, che non solo inibisce la formazione reticolare talamica e del tronco encefalico, ma nello stesso tempo blocca la scarica delle punte corticali e le contrazioni periferiche. La scarica del sistema talamocorticale, che causa le punte corticali e la disinibizione reticolare con la conseguente contrazione tonica, è contemporaneamente responsabile della messa in attività del sistema inibitorio talamocaudato, che provoca la comparsa delle onde lente che ritmicamente interrompono la scarica di punte. L'onda lenta rappresenta non un'onda convulsiva, ma uno stato di depressione neuronale dovuto ad un fenomeno di inibizione attiva. Negli attacchi di piccolo male vi sarebbe un sistema inibitorio particolarmente efficiente, per cui ogni punta mette in attività questo sistema, come dimostrato dall'apparizione dell'onda lenta. La fine dell'onda lenta inibitoria permette la ricomparsa della scarica talamocorticale, spiegandosi così l'aspetto ritmico del fenomeno. Numerosi dati sperimentali sono a sostegno del ruolo inibitorio svolto dal talamo. Nel gatto, una lesione a livello della parte mediana del talamo, comprendente il nucleo centromediano, prolunga notevolmente la durata di un attacco causato da stimolazione elettrica (ESK). Lesioni croniche a livello dello stesso nucleo possono facilitare la comparsa di attacchi spontanei dopo un singolo ESK. D'altra parte, in determinate condizioni sperimentali, la stimolazione delle stesse aree talamiche può inibire la scarica postuma corticale. Altri meccanismi inibitori sono stati localizzati a livello del cervello. Si è osservato infatti un aumento dell'attività neuronale cerebellare verso la fine dell'attacco epilettico; inoltre, la stimolazione cerebellare può deprimere o abolire una scarica postuma focale.

Attività epilettica evocata da stimolazione sensoriale. Condizionamento dell'attività epilettica

Di interesse clinico appaiono gli studi riguardanti la possibilità di provocare un attacco epilettico per mezzo di stimoli sensitivi o sensoriali. Gli esperimenti di Amantea dimostrarono che, applicando della stricnina sull'area sensomotoria del cane, la stimolazione della corrispondente area cutanea riflessogena provoca un attacco jacksoniano o di tipo generalizzato. Successivamente è stato visto che la facilitazione del focolaio stricnico corticale può essere ottenuta anche con stimoli aspecifici, non localizzati, per es. per stimolazione della formazione reticolare. In particolari condizioni, ripetute stimolazioni sensoriali ottiche e acustiche possono provocare la comparsa di crisi convulsive. Ne sono esempio le crisi audiogeniche nel ratto e la possibilità di provocare con la stimolazione luminosa intermittente la comparsa di crisi in animali trattati con dosi subconvulsive di pentametilentetrazolo. Impulsi a partenza dai barocettori del seno carotideo possono essere responsabili di crisi convulsive; infatti la loro stimolazione meccanica può condurre alla sincronizzazione delle onde cerebrali.

L'esperienza clinica ha dimostrato che anche nell'uomo stimoli esteroceettivi semplici (ottici, acustici, olfattivi,

tattili), stimoli propriocettivi (viene riferito un caso di crisi focali provocate dall'evocazione del riflesso patellare) o stimoli interocettivi possono provocare la comparsa di una crisi epilettica. Inoltre stimoli psichici possono precipitare la comparsa di una crisi, come nei casi di e. musicogena e di e. della lettura. Nella pratica clinica solo raramente è determinabile uno stimolo afferente che è responsabile della precipitazione dell'attacco epilettico; bisogna inoltre considerare che, oltre ad impulsi afferenti, altri fattori probabilmente intervengono, quali alterazioni metaboliche generali o cerebrali, o modificazioni della circolazione cerebrale a carattere transitorio.

Stimoli condizionati possono causare un'attività epilettica per associazione, per es., di uno stimolo enteroceettivo ad un farmaco convulsivante o uno stimolo acustico ad una stimolazione elettrica della corteccia motoria. Scariche ipersincrone generalizzate, dovute a lesioni epilettogene croniche, possono essere condizionate; lo stimolo condizionato può essere rappresentato da un debole suono, quello condizionante da una stimolazione luminosa intermittente. Nel cane, l'associazione di una stimolazione luminosa ripetuta e di elettroshock provoca la comparsa di scariche ipersincrone in seguito alla sola stimolazione luminosa, simili a quelle dovute all'ESK.

Biochimica e farmacologia

Le ricerche biochimiche hanno fornito una serie di dati riguardanti i fenomeni chimici che sono alla base della potenziale convulsività cerebrale e delle varie manifestazioni dell'attacco epilettico. Questi dati, pur non essendo conclusivi, possono fornire la base di ulteriori ricerche.

Modificazioni biochimiche intercritiche

Gli studi *in vitro* e *in vivo* condotti sul metabolismo ossidativo del tessuto cerebrale nei periodi intercritici non hanno mostrato l'esistenza di alterazioni permanenti; non si hanno variazioni sia del consumo di ossigeno, sia della glicolisi. Si è osservato, invece, che il metabolismo dell'acetilcolina, dell'ac. glutammico e degli elettroliti è notevolmente alterato, nel periodo intercritico, a livello del focolaio epilettico. Così, nell'uomo, la corteccia del lobo temporale, sede di un focolaio epilettico, dimostra un'aumentata attività colinesterasica e una incapacità di legare l'acetilcolina. Lo stesso difetto metabolico si ritrova nei tessuti corticali della scimmia, del cane e del coniglio, in cui vengono provocati attacchi epilettici per mezzo della bemegrade. Queste alterazioni possono essere corrette *in vitro* con l'aggiunta di glutamina o asparagina. Il tessuto corticale di animali in cui sono state indotte crisi convulsive con la bemegrade o con la tiosemicarbazide, mostrano una diminuzione del contenuto degli acidi glutammico e gamma-aminobutirrico (GABA); l'aggiunta di GABA o di piridossal-fosfato corregge l'alterazione. Infine si è osservato, in tessuti sia umani che animali provenienti da focolai epilettici, un'alterazione del metabolismo elettrolitico, nel senso di una perdita di potassio, sostituito da un'equivalente quantità di sodio. Sia l'incapacità di legare l'acetilcolina che la perdita di ac. glutammico e la deficienza di potassio intracellulare possono essere corrette *in vitro* dall'aggiunta di L-asparagina, ATP o GABA. Recenti ricerche sperimentali hanno messo in evidenza che l'attività anticonvulsiva delle benzodiazepine (diazepam, clonazepam) è forse da mettere in relazione con un'attività GABAmimetica di queste sostanze.

Modificazioni biochimiche precedenti la crisi epilettica

Le ricerche tendenti a chiarire i meccanismi biochimici responsabili dell'inizio di un attacco epilettico non hanno

fornito dati definitivi. È stata prospettata l'ipotesi che un aumento del contenuto cerebrale di azoto ureico possa causare l'inizio di una crisi convulsiva, basandosi sull'osservazione che la somministrazione di sali d'ammonio può indurre convulsioni nell'animale e che il contenuto di azoto ureico nel tessuto cerebrale aumenta rapidamente nelle fasi preconvulsiva e convulsiva di un attacco epilettico causato da ESK o dalla picrotossina. Ricerche successive hanno dimostrato che non vi è una correlazione tra variazioni dell'eccitabilità cerebrale e aumento del contenuto di azoto ureico; questo sarebbe la conseguenza dell'aumentata attività e non la sua causa. Altri fattori che sembrano partecipare allo scatenamento di una crisi convulsiva riguardano il metabolismo dell'acetilcolina e le variazioni intracellulari di elettroliti. I dati ottenuti indicano che un aumento del livello di acetilcolina è necessario per l'inizio dell'attività convulsiva e che le modificazioni nella distribuzione dei cationi intracellulari, che conducono ad una parziale depolarizzazione della membrana cellulare, permettono la comparsa di scariche ripetute. Un aumento del sodio intracellulare provoca una diminuzione del potenziale di membrana e quindi l'ipereccitabilità della membrana stessa.

Modificazioni biochimiche critiche

Le ricerche riguardanti le alterazioni metaboliche che accompagnano l'attacco epilettico, hanno fornito conclusioni in parte divergenti. Vi è tuttavia accordo sul fatto che esiste una relazione diretta o indiretta tra l'attacco epilettico e i vari stadi del metabolismo ossidativo. Una attività convulsiva non può essere concepita senza una modificazione del metabolismo energetico. D'altra parte è noto che il tessuto cerebrale può mantenere la sua eccitabilità metabolizzando i suoi componenti (proteine, aminoacidi, acidi nucleici, fosfolipidi), che possono subire notevoli alterazioni durante il periodo delle convulsioni. Il consumo di ossigeno aumenta durante l'attacco epilettico e l'ossigeno è necessario per mantenere l'attività convulsiva: infatti, la sua mancanza determina l'arresto dell'attività elettrica cerebrale. La deficienza di ossigeno determina l'utilizzazione dei composti fosforici ricchi di energia; infatti il tessuto cerebrale dipende dall'ossigeno e dal glicoso, come fonti di energia. L'utilizzazione di questi ultimi, durante l'attacco epilettico, eccede l'apporto, per cui vengono utilizzati i composti fosforici. Le determinazioni, fatte subito dopo un attacco epilettico, hanno dimostrato una diminuzione del contenuto cerebrale di ATP e di fosfocreatina.

Biochimica dei meccanismi d'arresto

Anche nell'arresto epilettico alcune alterazioni biochimiche sembrano avere importanza. Durante l'attacco la pressione dell'ossigeno a livello della corteccia cerebrale diminuisce e raggiunge il minimo alla fine della crisi. D'altra parte l'attacco è accompagnato da un'intensa attività metabolica, che svolgendosi in condizioni di deficienza di ossigeno, porta all'accumulo di acidi; alla fine dell'attacco, la corteccia utilizza notevoli quantità di ossigeno per metabolizzare l'ac. lattico formatosi con conseguente accumulo di CO_2 . Questa è un'attività normale che, se presente in quantità eccessiva, diminuisce l'eccitabilità della membrana cellulare e inibisce le convulsioni dovute alla maggior parte degli agenti convulsivanti.

Tra gli altri meccanismi biochimici che contribuiscono all'interruzione dell'attacco epilettico, vi è il caratteristico quadro del sistema colinergico negli ultimi secondi dell'attacco, caratterizzato da una diminuzione dell'ac-

etilcolina libera, che ritorna ai suoi valori normali, e da un aumento dell'acetilcolina legata, che a volte raggiunge valori tre volte superiori a quelli normali. La fine dell'attacco sarebbe legata all'esaurimento delle riserve di acetilcolina.

Tra i fattori generali che intervengono nell'arresto dell'attacco epilettico è da considerare il ruolo svolto dagli ioni Mg^{2+} . È stato dimostrato un notevole aumento della concentrazione di ioni magnesio nelle vene renali e spleniche, dopo un attacco convulsivo. Questo deporrebbe per un'eliminazione massiva di magnesio, le cui proprietà sedative cerebrali sono ben conosciute. Infatti i sali di magnesio sono stati usati come anticonvulsivanti ed è stato dimostrato che una deficienza di magnesio può provocare attacchi convulsivi e che la sua concentrazione ematica è bassa nei soggetti epilettici.

Queste tre osservazioni — l'aumento di CO_2 , la modificazione del sistema colinergico e l'alterazione dell'eliminazione del magnesio — indicano probabilmente solo una parte di un sistema più complesso che interviene attivamente nell'arrestare l'attacco epilettico.

Bibliografia

- Klemm W. R., *Animal Electroencephalography*, 1969, Academic Press, New York.
 Kreindler A., *Experimental Epilepsy*, in *Progress in Brain Research*, 19, 1965, Elsevier, Amsterdam.
 Randall L. O., Schallek W., in Efron D. H. ed., *Psychopharmacology*, 1968, A Review of Progress, U. S. Printing office, Washington.
 Moruzzi G., *L'epilessia sperimentale*, 1960, Zanichelli, Bologna.

VINCENZO FLORIO

EPINEFRINA: v. ADRENALINA (I, 704).

EPIPLOITI: v. PERITONEO E MESENTERE.

EPIPLOON: v. PERITONEO E MESENTERE.

EPISCLERITI: v. SCLERITI.

EPISIOTOMIA

f. *épisiotomie*. - t. *episiotomy*. - T. *Episiotomie*. - s. *episiotomia*.

Termine introdotto da C. Braun per definire un'operazione ostetrica consistente nella dilatazione cruenta dell'ostio vulvovaginale mediante incisioni interessanti più o meno largamente il perineo (gr. *epision* 'regione pubico-perineale'). Per tale ragione da altri è stata denominata *colpoperineotomia*.

Tale operazione introdotta nella pratica ostetrica dal Fielding Ould (1742) ha subito nella sua diffusione alterne vicende. Fra le voci autorevoli sistematicamente contrarie all'episiotomia bisogna ricordare quella del Budin e quella del Cuzzi, mentre fautori ne sono stati lo Cheval, il Colombino, etc.

È un intervento di pratica corrente talché da molti AA. oggidi (Botella-Llusà) si fa rientrare nel capitolo dell'assistenza al parto normale: questo anche per la sempre maggiore tendenza ad affidare al medico, con la collaborazione di ostetriche o di infermiere professionali specializzate, il controllo e la guida del parto normale (v. anche: PARTO).

Le indicazioni possono così sintetizzarsi: abnorme ristrettezza dell'ostio vulvovaginale, volume notevole della parte presentata, rigidità eccessiva del perineo. In modo particolare si dovrebbe ricorrere all'e. ogni qualvolta vi sia un'esagerata distensione dei genitali esterni da parte della testa fetale con segni di imminente lacerazione, per

deviare lateralmente una minaccia di lacerazione che possa compromettere l'integrità dello sfintere anale (La-comme).

Altra indicazione è data dal lungo sostare della parte presentata sul piano perineale, con difficoltà a superare l'ostacolo per sopravvenuta insufficienza delle contrazioni. Inoltre indicano l'e. cicatrici da lacerazioni pregresse o da interventi di plastica perineale, con formazione di tessuto sclerotico inestensibile. Altra indicazione riferita dal Merletti è rappresentata dall'impianto alto della vulva, per cui la testa, scendendo nello spazio coccigeo-sottopubico, distende il perineo in maniera esagerata. Inoltre l'e. è spesso indicata come intervento complementare nelle applicazioni di forcipe o nelle estrazioni podaliche nelle primipare, particolarmente quando, di fronte ai segni di grave sofferenza fetale acuta, non potendosi attendere la lenta distensione del piano perineale, si debbono accelerare i tempi, e come conseguenza si possono avere estese lacerazioni. È consigliabile praticare sistematicamente l'e. nel parto prematuro ad evitare interventi (forcipe, etc.) e per accelerare i tempi del parto, essendo nel prematuro diminuita ovviamente la resistenza a stati asfittici.

Vi sono sempre stati i fautori ad oltranza dell'e., si da considerarla un intervento sistematico in ogni parto, specialmente nelle primipare: il vantaggio sta in un più rapido espletamento del parto e nell'avere a suturare una ferita chirurgica lineare e precisa. Però l'esperienza e il buon senso ci dicono che pur essendo bene largheggiare specie nelle primipare, tuttavia non bisogna essere sistematici: ci si regolerà caso per caso lasciandosi guidare dall'esperienza e dal buon senso e seguendo le indicazioni sudescritte, che ancora oggi sono valide.

La tecnica dell'intervento, pur nella sua semplicità, ha dato luogo a discussioni varie, fin dall'inizio della sua attuazione, sul modo di fare le incisioni e dove farle, sugli strumenti da usare, e infine sul materiale di sutura da usare.

Come tecnica dell'incisione, vale la pena di ricordare che si possono praticare piccole incisioni multiple a raggiera (Ritgen e Birbaum), oppure un taglio unico profondo lungo il rafe mediano (Michaelis), oppure una semplice «miotomia submucosa del costrittore della vagina» (Simpson e Coen), o ancora un'incisione unica obliqua od orizzontale monolaterale (Tarnier), e infine due incisioni sui lati (Scanzoni, Schultze, Steinheil).

Comunemente le forbici sono usate con la seguente tecnica (Cattaneo): si attende che il piano perineale sia ben disteso dalla parte presentata e quindi, insinuato l'indice sinistro tra la presentazione e l'anello vulvare disteso, indifferentemente o a destra o a sinistra, sulla guida del dito s'introduce la branca smussa della forbice e si pratica un'incisione lineare obliqua che parte dall'unione dei due terzi anteriori col terzo posteriore delle grandi labbra e si dirige verso la tuberosità ischiatica: detta incisione deve interessare non solo la cute e la mucosa ma anche i fasci profondi del costrittore della vagina e dev'essere lunga 2-3 cm (e. laterale). L'incisione interessa in parte anche il muscolo profondo del perineo, e le fibre medial del fascio puborettale del muscolo elevatore dell'ano (Moracci). Di solito tale intervento è sufficiente per superare l'ostacolo; se così non fosse, esso si può ripetere dalla parte opposta (e. bilaterale).

La sutura dev'essere praticata accuratamente dopo il secondamento, tenendo conto della difficoltà di ottenere un buon affrontamento dei margini della ferita, difficoltà dovuta alla notevole e disuguale retrazione delle labbra della ferita. Bisogna quindi che chi si accinge a tale intervento piuttosto semplice abbia una certa pratica e prima di iniziare la sutura si orienti bene nella ricostruzione dei diversi piani anatomici. Si è soliti usare catgut n° 2 per i piani muscolari e n° 1 per i margini mucosi vaginali, mentre per la cute si usano punti in seta o metallici, che verranno tolti in 6° o 7° giornata.

La tecnica descritta è la più seguita; ma da qualcuno si pre-

Fig. 1. Tecnica dell'e. laterale.



ferisce praticare l'incisione linearmente lungo il rafe mediano (e. mediana) per il motivo che così facendo la sutura riesce più facile ed è più raro avere cicatrici deformi. In questo caso, per ovviare al pericolo di ledere lo sfintere anale, si può protrarre l'incisione mediana in direzione laterale con un tragitto arcuato aperto verso l'ano ma prudentemente distanziato da questo (e. a baionetta, Botella-Llusà).

Un problema che può presentare un certo interesse è dato dalla perdita di sangue durante l'e.: va da sé che essa è in diretto rapporto soprattutto con il momento in cui l'incisione è stata eseguita: per praticare l'incisione, è bene pertanto attendere la spiccata distensione perineale, con conseguente ischemia, anche perché al sollecito espletamento del parto possa subito seguire l'episiotomia.

Come complicanza immediata si può avere la deiscenza della ferita episiotomica, deiscenza che può essere totale se interessa tutti i piani, o parziale se interessa solo il piano mucoso o quello cutaneo muscolare. Il trattamento è quello delle ferite chirurgiche diastate, e cioè a base di impacchi con soluzioni leggermente antisettiche e detersive (Desogen®, antibiotici, etc.), quindi di pomate cicatrizzanti e infine di polveri essiccanti e cicatrizzanti. Per evitare la deiscenza della ferita come pure la formazione di una cicatrice deformante, con danno oltretutto estetico anche funzionale (noiose forme di dispareunia), è bene usare in ogni caso profilatticamente sostanze ad azione antinfiammatoria (fermenti proteolitici per uso orale) come pure antibiotici, nei primi 3-4 giorni dopo il parto (Plasse e coll.).

Sempre per evitare la deiscenza, qualcuno (Medici) usa porre sistematicamente un drenaggio in gomma all'estremo della ferita, qualcun altro usa particolari accorgimenti nella sutura (sutura a 8 di Bastidas). A prescindere dalla tecnica, che, pur essendo semplice, esige una certa esperienza, la pratica quotidiana ci insegna ad usare materiale di prima qualità facilmente riassorbibile e a tenere ben pulita e il più possibile asciutta la parte interessata durante il puerperio.

Nei casi di deiscenza dell'e. è consigliabile, dopo pochi giorni di terapia con soluzioni disinfettanti e detergenti, procedere alla risutura della ferita ormai ben detersa e non infiltrata, dopo averne convenientemente cruentati i margini (Mutti). Oggidi i fautori di questa risutura precoce sono la grande maggioranza dei ginecologi e ognuno vanta risultati ottimi tanto immediati che a distanza di tempo.

Le complicazioni dell'e. a distanza di tempo sono eccezionali e sono rappresentate soprattutto da fistole retto-vaginali, caratteristiche dell'e. mediana (Corner, Morburg e Goldmann) e infine dall'endometriosi della cicatrice (trapianto e proliferazione di frammenti endometriali sulla cicatrice: casi descritti da Schmitz e Grossbard, Brougher).

EPISIOTOMIA

Per completare l'argomento va ricordata un'operazione analoga all'e., ma in effetti ben differente da questa sia per le indicazioni che per le condizioni in cui si esegue.

Si tratta di un taglio paravaginale eseguito sia monoche bilateralmente all'unione fra il terzo medio e il terzo posteriore del grande labbro. Tale taglio, detto incisione di Schuchardt o, più recentemente, taglio vaginoperineo-muscolare dell'Amreich, serve come intervento preliminare alla colpoisterectomia allargata nei casi di carcinoma del collo ed ha lo scopo di dare una maggiore esposizione al campo operatorio, presupposto fondamentale per l'esecuzione di tali interventi vaginali, ■ di preparare lo spazio pararettale e la liberazione della parete laterale del retto (Ingiulla).

È chiaro che con tale incisione vengono sezionati anche i fasci profondi del muscolo elevatore dell'ano e quindi si tratta di un'incisione ben più estesa di quella episiotomica (Kirschner).

Bibliografia

- Bastidas M. A. F., *Rev. Col. Obstet. Ginec.*, 1954, 6, 69.
Brougher S. C., *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1947, 54, 127.
Cetroni M. B., *Terapia ostetrica*, 1959, Pozzi, Roma, p. 162.
Colombino C., *Ann. Ostet. Ginec.*, 1931, 13, 1553.
Ingiulla W., *Tecniche operative vaginali*, 1962, Minerva Medica, Torino, p. 141.
Merletti C., *Riv. Ostet. Ginec. Prat.*, 1932, 14, 95.
Medici G., *Minerva Ginec.*, 1963, 15, 478.
Moracci E., *Ostetricia e ginecologia*, II, Idelson, Napoli.
Mutti P., *Rass. Med.*, 1959, 36, 223.

ARTURO VALIANI

EPISOMI: V. BATTERIOLOGIA (II, 2124); GENETICA.

EPISPADIA: V. IPOSPADIA ED EPISPADIA.

EPISTASSI

[ripreso modernamente da una forma gr., *epistaxis* 'stillicidio', del *Corpus Hippocrateum*]. - F. *épistaxis*. - I. *epistaxis*. - T. *Epistaxis*. - S. *epistaxis*.

SOMMARIO

Definizione (col. 2419). - **Etiologia** (col. 2419): *Epistassi da cause locali*. - *Epistassi da cause generali*. - **Terapia** (col. 2422).

Definizione

Per epistassi s'intende qualsiasi flusso sanguigno dalle cavità nasali. Non è l'e. entità morbosa a sé, bensì manifestazione sintomatica, o di lesione locale, ■ di malattia generale che influisca sulla circolazione nasale. La mucosa nasale è territorio di elezione delle emorragie, sia per la ricca rete vascolare, che per le sue particolarità strutturali (V. NASO E SENI PARANASALI).

Ricordiamo qui, soltanto, che le arterie della mucosa nasale si anastomizzano abbondantemente fra loro e di queste anastomosi la più importante è quella della porzione antero-inferiore del setto, detta *locus Valsalvae* o chiazza vascolare di Kisselbach o di Little, formata dall'intreccio finissimo di ramuscoli tortuosi, provenienti dalle ultime diramazioni della nasopalatina, delle etmoidali anteriori, dell'arteria del sotto-setto e della palatina superiore: il *locus Valsalvae* è di gran lunga la sede più comune delle e.

Ricordiamo ancora che le vene delle cavità nasali, distribuite in due reti, una superficiale e una profonda, più cospicua, formano, a livello dei turbinati inferiore e medio, dei plessi cavernosi erettili.

Etiologia

La ricchezza vascolare, la costituzione dei vasi anastomotici privi di fibre elastiche, la sottigliezza e la quasi

anelasticità della pituitaria, la scarsità del tessuto sottomucoso, la facile esposizione ai più vari stimoli e traumi spiegano la frequenza delle e. Ma esse riconoscono altre svariate cause, le quali, scolasticamente, si sogliono distinguere in locali e generali, a seconda che siano localmente obiettivabili o vadano ricercate in condizioni morbose d'ordine generale.

Epistassi da cause locali

1. *Epistassi recidivanti giovanili*. - Si verificano in giovani soggetti in pieno benessere in conseguenza di uno sforzo, d'un affaticamento, d'un'azione irritante ■ congestiva, etc.; sono espressione di uno stato di angiopsattirosi venulare con ipotonia ■ tendenza alle ectasie (sindrome venulare di Lunedei).

2. *Epistassi da traumi*. - Tutte le lesioni violente che interessano le regioni nasali e paranasali sia nei loro tessuti molli, sia nel loro scheletro cartilagineo od osseo, possono essere causa di e., la cui entità è in rapporto con la gravità del trauma, col tipo dell'agente vulnerante, col meccanismo delle lesioni stesse.

3. *Epistassi da corpi estranei*. - Tutti i corpi estranei di qualsiasi natura, compresi i rinoliti veri o spuri che, o traumatizzano direttamente la pituitaria, oppure, dimorando più o meno a lungo nelle cavità nasali, determinano reazioni infiammatorie con formazione di tessuto di granulazione, possono essere, frequentemente, causa di e.

4. *Epistassi da variazioni della pressione atmosferica*. - Le brusche variazioni della pressione ambiente (compressione e, soprattutto, decompressione) provocano spesso manifestazioni a tipo congestivo ed emorragico, cui partecipa la mucosa nasale ■ sinusale. E, secondo tale meccanismo si hanno nei palombari, nei lavoratori dei cassoni, negli aviatori per repentine e forti variazioni di quota. Possono considerarsi da variazioni pressorie le e. conseguenti a violenti starnuti, colpi di tosse, soffiare di naso, etc.

5. *Epistassi da sostanze irritanti*. - Queste forme di e. riguardano prevalentemente la patologia professionale. Le sostanze nocive: polveri in genere, gas e vapori irritanti, sostanze tossiche, raggiunta la mucosa nasale con l'aria respiratoria, agiscono variamente in rapporto alla quantità e alla qualità (forma, volume, durezza); vi determinano dapprima uno stato irritativo e infiammatorio, poi un'erosione graduale con scopertura di vasellini superficiali che al minimo stimolo danno emorragie, successivamente una lesione del pericondrio, alla cui distruzione seguono, per mancato trofismo, necrosi ■ perforazione della cartilagine.

6. *Epistassi da processi patologici intranasali*. - Varie affezioni nasali presentano fra i loro sintomi l'e.: ulcera perforante del setto di Hajek, riniti acute e croniche non specifiche, tbc nasale nelle forme luposa, ulcerocaseosa e tumorale (tubercoloma), sifilide terziaria nasale, talune sinusiti.

7. *Epistassi da tumori*. - Nelle varie forme tumorali nasali, rinofaringee, sinusali, l'e. è sintomo frequente e talora grave. Particolarmente emorragipari sono, fra i tumori benigni, il polipo sanguinante del setto, il fibroma nasofaringeo, ■ tutti i tumori maligni, tanto epiteliali che connettivali, per la precocità delle ulcerazioni nei primi, per il ricco sviluppo vascolare nei secondi.

8. *Epistassi da rinopatia allergica regionale*. - È una rinopatia iperergica manifestantesi con una sindrome congestizio-ipersecretorica a carattere temporaneo, ma a crisi ripetute, che mettono capo spesso a forme emorragiche altre volte a forme ipertrofiche o atrofiche.

Epistassi da cause generali

Per l'interpretazione patogenetica delle e. da cause generali bisogna riportarsi all'anatomia, alla fisiologia e alla fisiopatologia dei piccoli e piccolissimi vasi, al meccanismo delle emorragie, allo stato fisicochimico del sangue (V. CIRCOLATORIO APPARATO; CAPILLARI; COAGULAZIONE DEL SANGUE; EMORRAGICHE MALATTIE).

Le e. da cause generali possono essere secondarie o sintomatiche di malattie infettive, la cui causa è da ricercare in una labilità più o meno transitoria delle pareti capillari, per fatti di angiopsatiosi, di angiofilia e di angioite, oltre che, a seconda delle malattie causali, in sofferenza midollare, epatica, splenica, corticosurrenale e in carenza di Vit. C o K. Sono da ricordare quelle che si hanno nel corso della febbre tifoide, di cui possono rappresentare uno dei primi sintomi o una manifestazione della defervescenza; nella scarlattina e nel morbillo, nel periodo dell'esantema o in quello delle complicanze; nel vaiolo, di cui possono essere un sintomo prodromico; nell'influenza, in cui tipicamente si manifestano nella fase della risoluzione; nella polmonite, nel periodo dell'invasione o in quello della risoluzione; nella difterite, non frequenti, legate ad uno stato di angiopsatiosi tossica; nella tonsillite acuta, nella tbc, in malati in stato iperergico; nella brucellosi, in cui, sebbene raramente, le emorragie possono assumere carattere di gravità tale da non potere essere dominate se non con la splenectomia; ■ ancora nella sepsi lenta, nelle infezioni focali, nella leishmaniosi viscerale.

Anche in alcune malattie del sangue e degli organi emolinfopoietici, quali le eritremie e le leucemie, l'anemia aplastica, etc., può verificarsi una sindrome emorragica con manifestazioni nasali. In questo gruppo di malattie causa dell'e. è la piastrinopenia. Delle leucemie, sono emorragipare tanto la linfatica come la mieloide: nella prima si hanno prevalentemente e. ■ gengivorragie, nella seconda emorragie cutanee e mucose (bocca, palato, tonsille): in entrambe i fatti emorragici possono costituire il fenomeno iniziale o conclusivo della malattia sempre a prognosi fatale.

Frequenti le e. nelle malattie emorragiche. Queste possono essere dovute a deficit di fattori vasali, plasmatici o piastrinici (V. EMORRAGICHE MALATTIE).

Nella malattia di Rendu-Osler (o teleangectasia generalizzata emorragica ereditaria) le e. si manifestano nell'80% ca. dei casi. La lesione anatomopatologica fondamentale risiede nell'abnorme dilatazione e debolezza dei capillari e delle venule.

Nell'emofilia tipo A e B, dovuta rispettivamente all'assenza del fattore VIII e IX, le e. sono frequenti ■ di eccezionale gravità.

Le ipoprotrombinemie, sia primitive che secondarie ad epatopatie, a mancato assorbimento intestinale di Vit. K e a trattamento con dicumarolici, provocano gravi e. Meno gravi le e. nell'afibrinogenemia costituzionale e nella fibrinogenopenia secondaria ad epatopatie gravi e ad alcune sindromi da malassorbimento.

Nel morbo di Werlhof, legato ad una grave piastrinopenia, le e. sono presenti in una altissima percentuale di casi. Quadri analoghi ma di varia gravità si possono riscontrare nelle piastrinopenie secondarie a malattie infettive (tifo, brucellosi, influenza, malaria, tbc, vaiolo, difterite), nel corso di emopatie o da sostanze chimiche.

Deve essere inoltre ricordata la sindrome venulare di Lunedei, detta anche diatesi emorragica venulare. Questa sindrome fa parte dell'ampio capitolo delle sindromi emorragiche di cui non è ancora possibile dare un'esatta definizione, ma che hanno come substrato comune una diatesi mesenchimale.

In particolare la sindrome venulare di Lunedei è sostenuta sul piano anatomopatologico da uno stato di iperfragilità dei vasi venosi, da uno stato cioè di angiopsatiosi venulare che generalmente si associa ad altri disturbi del sistema venulare: ipotonia e tendenza alle ectasie.

Inoltre, sono spesso presenti alterazioni neuroendocrine le quali, non essendo sufficienti a determinare le lesioni caratteristiche della sindrome, devono essere però considerate come fattori concasuali.

Sono da menzionare le e. da intossicazioni, da ipertensione, da ipovitaminosi. Tra le intossicazioni ricordiamo quelle da fosforo, arsenico, piombo, sali d'oro ■ di platino, nicotina, salicilici, benzolo, veleni di ofidi, ptomaine, etc.

Quanto agli stati ipertensivi, le e. sono frequenti soprattutto nell'ipertensione essenziale, nell'ipertensione da nefropatie croniche ■ nelle ipertensioni da arteriosclerosi.

In queste forme l'e. si ha quasi sempre per rottura della branca inferiore dell'arteria nasopalatina.

Negli stati ipertensivi l'anastomosi della circolazione endocranica con quella nasale ha importanza enorme perché attraverso l'e. nasale si scarica il circolo cerebrale che, altrimenti, per fatti ipertensivi o emorragici, potrebbe danneggiare i più delicati territori encefalici.

Ricordiamo anche le e. da vizi cardiaci (stenosi mitralica e aortica) e in specie da vizi congeniti con ipertensione nel piccolo circolo.

Le ipovitaminosi a manifestazioni emorragiche sono quelle di tipo C e K. La ipovitaminosi C adduce notevole diminuzione di resistenza della parete capillare, ■ l'ipovitaminosi K è ostacolo alla produzione della protrombina e quindi alla coagulazione del sangue (V. EMORRAGICHE MALATTIE).

Terapia

La cura delle emorragie nasali si riassume nell'emostasi, nell'applicazione di coadiuvanti medicamentosi, nel trattamento causale.

Nel caso di e. leggere, spesso basta comprimere l'ala del naso dal lato sanguinante, o direttamente con il dito o, meglio, con l'interposizione di un tampone di ovatta imbevuto d'acqua ossigenata o d'adrenalina 1‰. Se l'e. è di modesta entità, frenata l'emorragia, dopo anestesia locale, si può procedere subito, in rinoscopia anteriore, alla cauterizzazione del punto sanguinante, o con mezzi fisici (ansa galvanica, elettrocoagulazione) o con mezzi chimici (ac. tricloracetico, ac. cromatico, nitrato d'argento); scopo della cauterizzazione è di trasformare la zona emorragipara in tessuto cicatriziale privo di vasi. Di fronte ad e. profuse, o quando la cauterizzazione è insufficiente, o ineffectuabile, si ricorre al *tamponamento della cavità nasale*, che mira a bloccare la cavità stessa, o per via anteriore o per via posteriore.

Per il *tamponamento anteriore* sono necessarie una pinza da tamponamento e una striscia di garza, sterile o medicata, di adatta lunghezza e altezza. Detersa la fossa nasale, applicata la soluzione cocaino-adrenalinica a scopo ischemico ■ anestetico, s'introduce con la pinza il capo della striscia fino alla regione coanale, quindi si stipa la garza stessa dall'avanti all'indietro e dall'alto in basso così da riempire tutto lo spazio fra setto e turbinati. Il tampone anteriore può essere lasciato *in loco* senza inconvenienti per 2 ■ 3 giorni; uno stamponamento precoce può essere reso necessario dal manifestarsi di fatti settici. Negli ipertesi, in cui l'e. rappresenta una valvola di sicurezza attraverso l'anastomosi circolatoria endocranico-nasale, bisogna prima accertarsi delle condizioni pressorie ■ lasciar continuare l'emorragia fino ad un abbassamento ancora

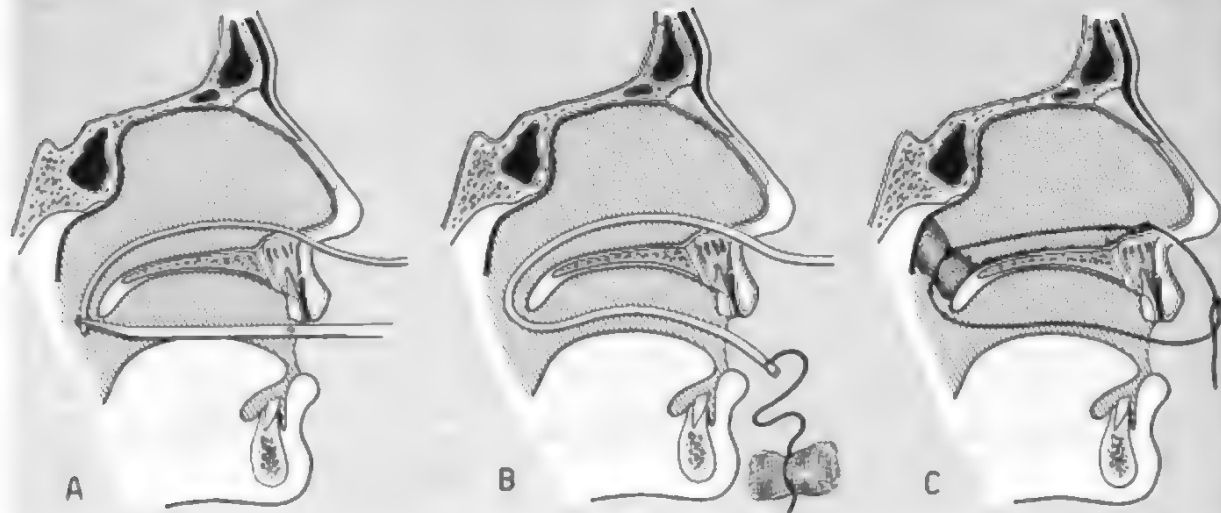


Fig. 1. Tamponamento posteriore delle fosse nasali. A) Il catetere viene afferrato con una pinza e portato fuori dalla cavità boccale. B) All'estremità del catetere viene fissato il rotolo di garza per il tamponamento posteriore. C) Si può osservare il tamponamento posteriore *in situ*. (Da Thorek, ridisegnata).

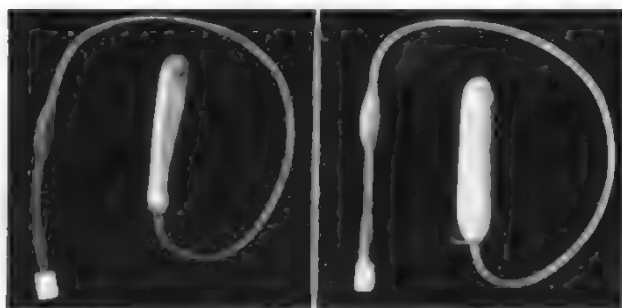


Fig. 2. Tampone di gomma per tamponamento nasale. A sinistra: sgonfio; a destra: dopo insufflazione di aria.

fisiologico della pressione ed eseguire il tamponamento solo quando si rilevino segni di anemizzazione e di ipotensione.

Al tamponamento posteriore (fig. 1) si ricorre in casi di emorragie imponenti (ipertesi essenziali), o quando, per anomalie anatomiche o altre cause, il tamponamento anteriore è insufficiente. Sono necessari un'apribocca, un'abbassalingua, un catetere di gomma, un rotolo cilindrico di garza attorno a cui sono legati 2 robusti fili di seta, uno a doppio capo, l'altro a capo unico. S'immerge il catetere nella fossa nasale sanguinante fino a farne sporgere l'estremità in faringe; a questa estremità, portata fuori dalla bocca, si legano i capi del filo doppio assicurati al tampone; ritirando la sonda dal naso, essa trae con sé i fili e quindi lo stesso tampone, che verrà adattato nel cavo in modo da occludere ermeticamente le coane. Si pratica un tamponamento anteriore di complemento, indi si legano i 2 fili sciolti dalla sonda attorno a un secondo rotolino di garza che si accolla all'orificio della narice corrispondente bloccandola completamente. Il 3° filo di sicurezza, rimasto con l'estremità fuori della bocca e che servirà poi alla rimozione del tampone, viene assicurato all'orecchio o alla guancia con un cerotto. Il coagulo che risulterà dal sangue accumulatosi nella cavità nasale così occlusa servirà a determinare l'emostasi. Secondo una tecnica recente, invece del tampone cilindrico se ne adopera uno olivare, che si adatta all'orificio coanale corrispondente lasciando libero quello dell'altro lato. Il tamponamento posteriore riesce sempre doloroso, talora difficile a praticarsi,

per l'abbondanza dell'emorragia e per l'irrequietezza del paziente, spesso dannoso per le facili flogosi auricolari conseguenti; quindi va tenuto il minimo indispensabile. Per la rimozione, si tagliano i fili annodati sul rotolino anteriore e si fa trazione sul filo fuoruscite dalla bocca. È necessario, dopo aver eseguito un tamponamento posteriore, attuare una terapia antibiotica allo scopo di prevenire lo sviluppo dei germi che sono normalmente presenti nelle fosse nasali.

In sostituzione del tamponamento sia anteriore che posteriore è stato di recente introdotto l'uso di un tampone di gomma. Questo consta di un palloncino di forma cilindrica, lungo ca. 5 cm, che viene inserito nella fossa nasale sanguinante. All'interno di questo palloncino viene spinta, per mezzo d'un raccordo simile a quelli presenti nel tubo di Montandon, quella quantità d'aria che, comprimendo la zona sanguinante, sia sufficiente ad arrestare l'e. (fig. 2). È necessario togliere questo tamponamento dopo 3 giorni, perché una sua permanenza prolungata potrebbe dare origine ad una necrosi della mucosa nasale.

In soggetti con difetti emogenici in cui la pituitaria sanguina diffusamente e con estrema facilità, il tamponamento con garza rappresenta un traumatismo che aggrava l'emorragia; in tali casi si può tentare un tamponamento anteriore con falde di ovatta imbevute di acqua ossigenata o d'un emostatico non caustico.

L'emostasi chirurgica va integrata con quella medicamentosa. Come forma di pronto impiego, agli emostatici è da attribuire un credito molto limitato. Nelle gravi anemizzazioni si ricorre a terapia trasfusionale la quale, però, è assolutamente controindicata nelle e. da ipertensione.

La terapia medica specifica è invece molto importante, ma presuppone una diagnosi precisa e, pertanto, è di competenza dell'ematologo.

Bibliografia

- Campanacci D., *Manuale di patologia medica*, 1959, Minerva Medica, Torino.
- Filipo D., *Otorinolaringoiatria*, 1969, UTET, Torino.
- Filipo D., De Vincentiis I., in *Terapia generale e speciale medica*, 1960, Ed. Moderne, Roma.
- Lunedei A., *Fisiopatologia del sistema dei più piccoli vasi*, in *Atti Soc. Ital. Chir.*, 1948.
- Scott-Brown W. G., *Diseases of the Ear, Nose and Throat*, 1952, Butterworth, London.

ITALO DE VINCENTIIS

EPISTROFEO: V. VERTEBRA.

EPITALAMO: V. TALAMENCEFALO.

EPITELIALE TESSUTO

F. *tissu épithélial*. - I. *epithelial tissue*. - T. *Epithelgewebe*. - S. *tejido epitelial*.

SOMMARIO

Generalità (col. 2425). - Classificazione degli epiteli (col. 2426). - Epiteli di rivestimento (col. 2427): Generalità. - Connessioni reciproche degli elementi epiteliali. - Modalità d'impianto degli epiteli. - Rinnovamento degli epiteli. - Forma, grandezza e struttura delle cellule epiteliali. - Classificazione degli epiteli di rivestimento. - Epiteli particolarmente modificati (col. 2445). - Epitelio secernente (col. 2445). - Epitelio sensoriale (col. 2446).

Generalità

Il concetto di epitelio è essenzialmente morfologico, e morfologico è l'attributo più specifico dell'epitelio, l'essere cioè questo costituito da aggregati di cellule di forma più o meno regolare, poste a mutuo contatto senza l'interposizione di sostanza intercellulare. Del tutto inadeguato appare, invece, per una definizione di tessuto epiteliale, il criterio funzionale, data la molteplicità e difformità delle funzioni di epiteli anche morfologicamente simili; d'altra parte il criterio istogenetico non consente di ricondurre i vari epiteli ad una matrice esclusiva, potendo essi derivare da ciascuno dei 3 foglietti germinativi, come anche dai loro derivati.

Il t. e. riveste, in forma di membrana, la superficie esterna del corpo o la superficie di cavità interne in comunicazione o meno con l'esterno; esso si approfonda, inoltre, nel tessuto connettivo sottostante in forma di propaggini cellulari solide o diverticoli, che danno origine, accrescendosi o ramificandosi, ad organi più o meno complicati a funzione specifica: le ghiandole; emette, infine, alla superficie del corpo, appendici particolarmente modificate in rapporto alla loro funzione (peli, piume, unghie, artigli, etc.).

Il termine lat. scient. *epithelis* o *epithelia* fu usato per la prima volta da Ruysch (1701; comp. del gr. *epi-* 'che sta sopra' e *thelè* 'capezzolo', assunto come equivalente di 'papilla [della lingua]') per indicare la membrana cellulare che riveste le labbra e la cavità orale, e che egli riuscì a separare, con la bollitura, dallo strato papillare sottostante. In seguito l'uso del termine si estese per indicare il rivestimento di tutte le cavità dell'organismo in comunicazione con l'esterno (Henle) e, successivamente, anche quello della superficie del corpo, o epidermide, in contrapposizione alle membrane cellulari tappezzanti le cavità chiuse, designate, invece, con il nome di *endoteli* (His). Da questi gran parte degli AA. distinguono oggi, per ragioni istogenetiche, ascrivendolo parimenti agli epiteli, il rivestimento delle cavità di origine celomatica (*mesotelio*), che deriva direttamente dalla lamina laterale del mesoderma del tronco; la denominazione di *endoteli* è rimasta invece alle lamine cellulari che si originano dall'angioblasto (endotelio del cuore e dei vasi sanguigni intra ed extraembrionali) e dal mesenchima (endotelio della camera anteriore dell'occhio, verosimilmente; parte dell'endotelio vascolare intraembrionale [Levi]). Contrariamente a quel che si riteneva in passato, oggi non si ammette l'esistenza di un vero rivestimento endoteliale in alcune cavità che si formano secondariamente in seno al mesenchima, come le cavità articolari, le borse mucose,

le guaine tendinee, lo spazio subaracnoideo, etc.: in queste sedi si ha solo un addensamento superficiale di fibrociti appiattiti, che possono talora simulare una disposizione epiteliosimile (*epitelio mesenchimale*) (Schaffer). Alcuni AA. (specialmente tedeschi), per considerazioni puramente morfologiche, ascrivono gli endoteli al t. e., altri, invece (Maximow, Levi, etc.), ritengono che, per la loro origine e il loro valore biologico, ne debbano essere esclusi.

La caratteristica più specifica del t. e., quella, cioè, di essere costituito da sole cellule strettamente connesse l'una con l'altra, rappresenta una condizione assai primitiva nello sviluppo ontogenetico e filogenetico. I foglietti germinativi primari, pur nel loro molteplice significato biologico, inerente alle più varie capacità evolutive, hanno gli attributi morfologici degli epiteli; pertanto, in una fase precoce dello sviluppo, tutto il corpo dell'embrione presenta una struttura epiteliosimile; questa condizione, che, in alcuni metazoi inferiori, come i polipi idroidi, persiste per tutta la vita, negli altri metazoi è invece transitoria, giacché, in essi, i foglietti embrionali conservano solo in parte la loro fisionomia, trasformandosi in epiteli definitivi, mentre, nel resto, vanno incontro a più o meno complesse differenziazioni, dando origine agli altri tessuti. D'altra parte, in alcuni casi, masse di elementi indifferenziati, migranti e più o meno addensati (*blastemi*), derivate da proliferazione dei foglietti germinativi primari o di loro derivati, riacquistano secondariamente gli attributi degli epiteli, dando origine ad organi ghiandolari.

Classificazione degli epiteli

Se il criterio morfologico consente di riportare, entro certi limiti, il concetto di epitelio ad una definizione unitaria, non altrettanto può dirsi, come si è già accennato, del criterio funzionale, il quale si dimostra invece utile per una suddivisione in classi del t. e. A questo si possono attribuire 4 funzioni fondamentali: 1) protezione contro le azioni fisiche, chimiche e biologiche (germi e virus) dell'ambiente esterno, comprendendo in questo anche l'ambiente delle cavità dell'organismo; 2) elaborazione di sostanze ad azione fisiologica ben determinata (*secreti*); 3) assorbimento ed eliminazione (*escrezione*) di sostanze da nell'ambiente esterno, attività legate ad una permeabilità selettiva e ad una capacità di concentrazione delle cellule; 4) recezione e trasmissione di eccitamenti provenienti dal mondo esterno.

Generalmente, ad uno stesso epitelio spettano funzioni multiple, devolute ad elementi diversi o anche agli stessi elementi: il prevalere di una o più di esse giustifica, soprattutto dal punto di vista didattico, la classificazione degli epiteli, che comunemente viene fatta (le si deve però attribuire solo un valore indicativo generale) nel modo seguente.

1. *Epiteli di rivestimento*. - Tappezzano, in forma di membrane, la superficie del corpo o di cavità interne, con funzioni di protezione e di mediazione con il mondo esterno (assorbimento ed escrezione, recezione di stimoli), e talora anche di secrezione.

2. *Epiteli secernenti*. - In forma di elementi accolti negli epiteli di rivestimento o, più spesso, di organi pluricellulari di varia struttura e complessità (*ghiandole*), elaborano sostanze ad azione fisiologica specifica, che riversano nell'ambiente esterno, o immettono nel torrente circolatorio e quindi nell'ambiente interno, oppure sottraggono al sangue ed eliminano dall'organismo prodotti di rifiuto.

3. *Epiteli sensoriali*. - Specificamente differenziati per la recezione e trasmissione selettive di eccitamenti esterni.

EPITELIALE TESSUTO

Sono esclusi da questo gruppo e rientrano nel tessuto nervoso i neuroni a sede intracitelliale (cellule neuroepiteliali); v. sotto: *epitelio sensoriale*.

4. *Epiteli particolarmente modificati*. - In questo gruppo vengono comprese formazioni epiteliali che sono andate incontro a peculiari trasformazioni strutturali in rapporto ad un'aumentata richiesta funzionale o allo stabilirsi di nuove funzioni; ad es.: i peli, le piume, le unghie, il cristallino, lo smalto.

Epiteli di rivestimento

Generalità

Questa varietà di epitelio è la sola tra tutte che conservi la fisionomia originaria a lamine stratificate alla superficie della pelle e delle membrane mucose (che rivestono le cavità del corpo in comunicazione con l'esterno) ■ sierose (che tappezzano le cavità chiuse di origine celomatica); solo per comodità di descrizione vi si include l'epitelio dei condotti escretori delle ghiandole, simile ad essa morfologicamente, ma con diverso significato funzionale. Accanto ad un ufficio fondamentalmente protettivo, l'epitelio di rivestimento possiede, come si è già detto, altre funzioni collaterali: assorbimento ed escrezione, recezione di stimoli, secrezione, quest'ultima legata agli stessi elementi di rivestimento o anche a cellule intercalate, particolarmente differenziate. Talora la funzione protettiva passa in seconda linea di fronte ad una o più di queste funzioni collaterali, e, correlativamente, la forma, l'intima struttura e la disposizione degli elementi epiteliali assumono caratteristiche peculiari: così, là dove prevale la funzione assorbente o secernente, le cellule hanno forma batiprismatica e sono allineate in un'unica assisa; nelle regioni, invece, in cui è maggiormente richiesta una difesa dalle azioni esteriori, aumenta il numero degli strati cellulari, e la protezione può essere resa più valida da sostanze particolarmente resistenti elaborate dalle cellule stesse nel loro citoplasma ■ depositate alla superficie della membrana. Comunque la funzione protettiva è comune a tutti gli epiteli di rivestimento, e appunto in rapporto ad essa hanno importanza le connessioni reciproche degli elementi epiteliali, connessioni che ne assicurano la solidarietà anatomica di fronte alle azioni meccaniche di pressione o di trazione.

Connessioni reciproche degli elementi epiteliali

Un tempo si riteneva che le cellule degli epiteli fossero tenute insieme da sottilissimi strati di sostanza cementante fra esse interposti: le caratteristiche immagini a mosaico, che si ottengono sottoponendo un frammento di epitelio ad impregnazione argentea, erano interpretate come dovute alla deposizione del sale d'Ag ■ alla sua successiva riduzione in corrispondenza di questa sostanza cementante intercellulare. Oggi, sulla base di osservazioni compiute (Lewis) su epiteli coltivati *in vitro*, i quali migrano di solito nel coagulo plasmatico in forma di membrane, mantenendo il carattere specifico degli epiteli, cioè il contatto reciproco degli elementi, si tende ad ammettere che, almeno nella maggioranza dei casi, l'adesione tra le cellule sia legata ad un particolare stato fisicochimico dello strato periferico del citoplasma o alla presenza in esso di una sostanza con proprietà adesive: è questo stato fisicochimico o questa sostanza adesiva che determinerebbe l'affinità dei bordi cellulari per i sali d'Ag ■ per le sostanze coloranti in genere. In qualche caso una più intima coesione delle cellule epiteliali è assicurata da scanalature delle superfici laterali, che s'ingranano le une con le altre, come nei tubuli contorti del rene. Altre volte,

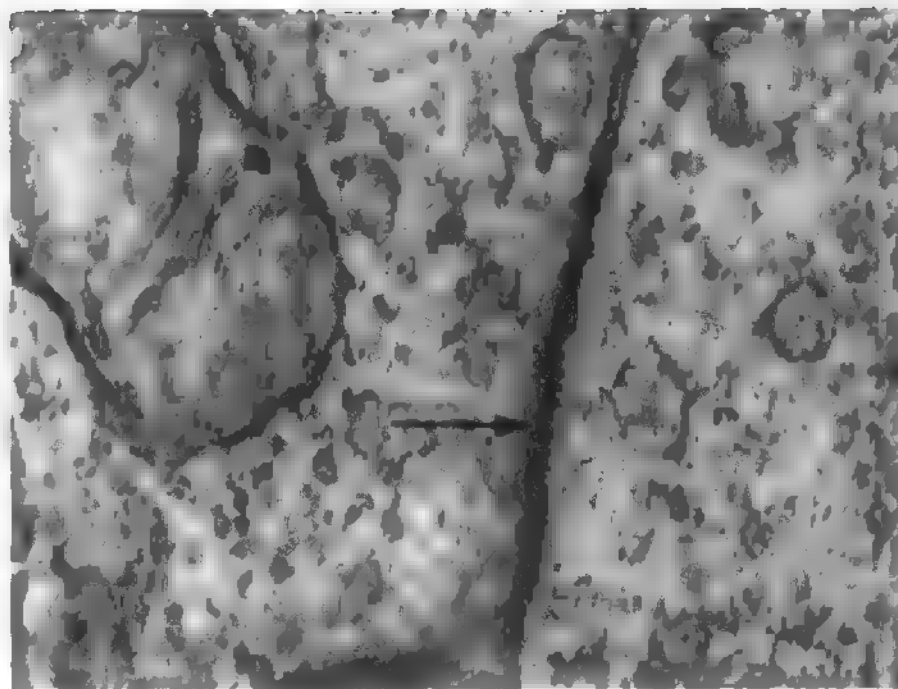


Fig. 1. Zonule occludenti tra cellule epiteliali (freccia). 58.000 ×.

però, le cellule epiteliali non sono a mutuo contatto, ma appaiono separate da interstizi in cui circolano succhi nutritivi: in questi casi la coesione dello strato epiteliale è garantita da un'aderenza dei bordi in corrispondenza della superficie libera e di quella basale delle cellule, come nell'epitelio iso- e batiprismatico, oppure da sistemi di fibrille protoplasmatiche assai robuste, le *tonofibrille*, che conferiscono una particolare resistenza alla membrana (negli epiteli pavimentosi stratificati).

Le ricerche di microscopia elettronica hanno contribuito enormemente a chiarire il problema delle connessioni tra le cellule epiteliali. Osservate a forte risoluzione le membrane di due cellule contigue risultano infatti provviste di caratteristiche zone di contatto specificamente deputate alla giunzione cellulare, a favorire pertanto l'integrità del tessuto e a realizzare in alcuni casi vere e proprie barriere alla diffusione di liquidi e sostanze. Tali zone di contatto vengono comunemente indicate col termine *complesso di giunzione*.

Un complesso di giunzione in senso stretto è costituito a sua volta dalla *zonula occludens*, dalla *zonula adhaerens* e dalla *macula adhaerens* e come tale esso si trova solo in alcuni tipi di epitelio con funzioni assorbenti e di rivestimento, mentre i suoi componenti isolatamente possono riscontrarsi nei più diversi tipi epiteliali.

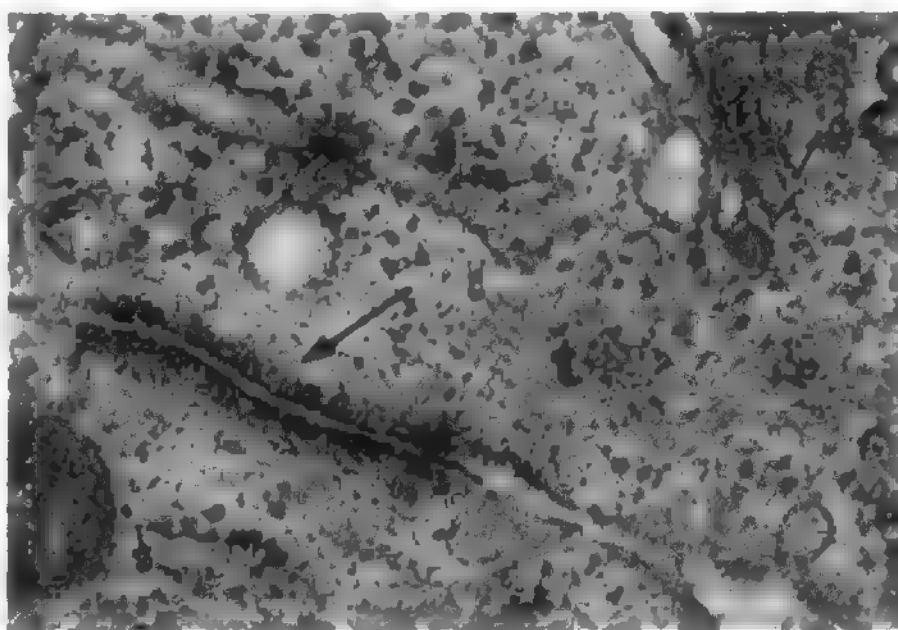


Fig. 2. Zonula adhaerens (freccia) con pochi tonofilamenti (t). 27.000 ×.

La *zonula occludens* si ritrova più spesso tra i margini apicali di due cellule epiteliali delimitanti il lume d'un condotto o circoscriventi una cavità. Nella *zonula occludens* la fessura intercellulare scompare e le due membrane cellulari risultano incollate per la fusione dello strato proteico più esterno che le delimita (fig. 1). Tali zonule sono in genere piuttosto basse ma possono estendersi in forma continua per tutto il perimetro apicale di cellule adiacenti. Nella *zonula adhaerens* le membrane delle due cellule a contatto mantengono la loro individualità e decorrono parallelamente a breve distanza tra loro delimitando uno stretto spazio intercellulare di ca. 150-200 Å. Il citoplasma adiacente alle membrane della zonula contiene, in genere, un addensamento di fine materiale filamentoso (fig. 2).

Nella *macula adhaerens* (*desmosoma*) le membrane cellulari affiancate, ma non fuse, sono costituite da un intreccio di fini filamenti in tutto simili a quelli della *zonula adhaerens*. A differenza di questa però, in corrispondenza del *desmosoma*, dentro le cellule, si ammassano fasci di tonofibrille, le cui esili estremità sembrano incollarsi al denso materiale filamentoso accostato alla membrana cellulare (fig. 3).

Le cellule provviste di *desmosomi* posseggono in genere abbondanti fasci di tonofibrille, prevalentemente localizzati in corrispondenza delle aree più corticali del citoplasma. Le *tonofibrille* risultano costituite da esili fascetti (*tonofilamenti*) tra loro paralleli di proteine filamentose (*scleroproteine*) di ca. 100-150 Å di diametro e la loro presenza unitamente ai *desmosomi* è da mettere in relazione ad una funzione meccanica e di sostegno delle cellule.

Le membrane cellulari delimitanti il *desmosoma* realizzano uno spazio intercellulare di ca. 240 Å di ampiezza, generalmente solcato da linee scure parallele alle membrane cellulari adiacenti.

Prima dell'avvento della microscopia elettronica tra le strutture sopra elencate erano noti solo i *desmosomi*, ma essi erano stati descritti esclusivamente in alcuni tipi epiteliali. Si riteneva inoltre che i fasci di tonofibrille, passando da una cellula all'altra a livello del *desmosoma*, rappresentassero il mezzo di giunzione tra le cellule. Le osservazioni al microscopio elettronico hanno invece chiaramente dimostrato che i tonofilamenti si arrestano a livello delle membrane senza passare nella fessura intercellulare.

Nelle aree in cui la superficie basale della cellula epite-



Fig. 3. *Macula adhaerens* (*desmosoma* [freccia]) con abbondanti fasci di tonofilamenti (t). 70.000 ×.

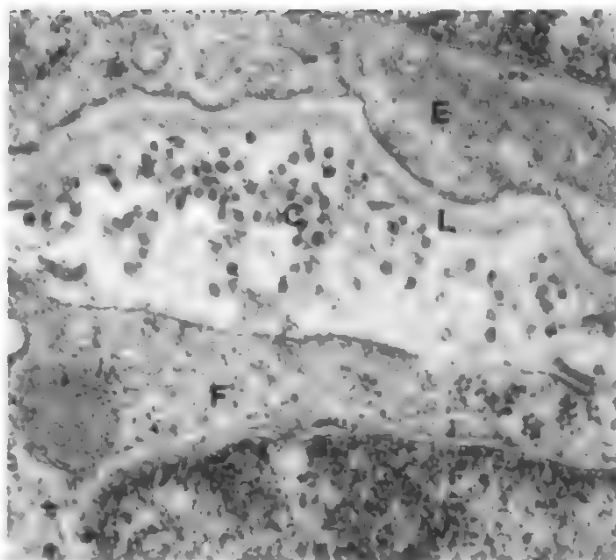


Fig. 4. Membranella basale. E) Base d'una cellula epiteliale; L) lamina basale; C) fibrille collagene e reticolari in sezione trasversale; F) fibroblasto. 55.000 ×.

liale viene a contatto con il tessuto connettivo circostante alla membrana cellulare può risultare addensata a formare dispositivi di tipo semidesmosomale (*emidesmosomi*). Essi ragionevolmente corrispondono a zone di giunzione tra la cellula epiteliale e la membrana basale.

I dispositivi di contatto e giunzione sopra descritti non sono esclusivo attributo delle cellule epiteliali, anche se tra queste si riscontrano con maggiore frequenza. Essi vengono infatti descritti anche tra cellule di tessuti diversi che abbiano però lembi di citoplasma a mutuo contatto senza interposizione di altri tessuti (tessuti contrattili e tessuti nervosi). In tali sedi più frequentemente, ma anche negli epiteli, essi possono infine presentare lievi differenze strutturali rispetto al disegno già tracciato.

Tutte le zone di giunzione hanno senza dubbio un ruolo meccanico e favoriscono l'integrità strutturale dell'epitelio. Inoltre in zone di contatto simili alla *zonula occludens* (presenti non solo tra gli epiteli ma anche tra cellule di altri tessuti) è stata riscontrata una ridotta resistenza da parte delle membrane adiacenti alla diffusione ionica oltre che uno stato di conduttività elettrica. A livello di tali zone (*tight junctions*) avverrebbe la trasmissione dei segnali utili al coordinamento di attività tra cellule appartenenti ad una stessa popolazione cellulare.

Modalità d'impianto degli epiteli

La resistenza delle membrane epiteliali alle azioni meccaniche deformanti è assicurata anche dalle intime connessioni che esistono tra esse e il tessuto di sostegno, il quale è quasi sempre rappresentato dal connettivo, con un'unica eccezione fornita dall'epitelio endimiale, che aderisce, invece, ad uno strato di neuroglia. Il rapporto tra epitelio e connettivo sottostante si stabilisce per lo più tramite una *membranella basale*, che i metodi d'impregnazione argentea rivelano essere costituita da un fitto plesso di sottili fibrille reticolari, in continuazione con le fibre collagene e di indubbia derivazione connettivale.

L'impiego della microscopia elettronica unitamente a fini tecniche citochimiche ha dimostrato che la *membranella basale* visibile al microscopio ottico è in realtà costituita da una lamina densa e sottile di ca. 500-800 Å di

spessore (*lamina basale*). Essa nelle sezioni appare come una linea continua che si adatta regolarmente al contorno della base delle cellule epiteliali da cui è separata da uno spazio elettronicamente vuoto di ca. 300-400 Å.

La superficie della lamina basale rivolta verso il tessuto connettivo circostante è rivestita da un'atmosfera di materiale mucopolisaccaridico a cui aderiscono rade fibrille reticolari e più superficialmente unità di fibrille collagene (fig. 4). La lamina basale, a fortissima risoluzione al microscopio elettronico, risulta formata da un finissimo intreccio di filamenti di tropocollagene immersi e mascherati da una matrice densa e amorfa di mucopolisaccaridi acidi e glicani, come glicosio e galattoso. Fini ricerche immunologiche hanno inoltre dimostrato la presenza d'uno stesso antigene nella lamina basale di quasi tutti i tipi di epitelio ma non nei componenti del tessuto connettivo circostante. Sembrerebbe dunque accertato che la lamina basale sia un prodotto di secrezione delle cellule epiteliali e non una condensazione della sostanza intercellulare del connettivo. Il materiale fibrillare adeso invece alla lamina basale sarebbe elaborato dai fibroblasti adiacenti (fig. 4). Strutture simili alle membranelle basali e alle lamine basali presenti tra epitelio e connettivo si possono trovare anche tra tessuto nervoso e connettivo (neurilemma) e tra tessuto muscolare e connettivo (sarcolemma), e in genere quando associazioni di cellule appartenenti ad un tessuto diverso da quello connettivale sono immerse in metaplasmi di origine connettivale.

Il connettivo, oltre che fungere da supporto meccanico all'epitelio, ha un'importanza primaria nella sua nutrizione: infatti le membrane epiteliali, con pochissime eccezioni (v. sotto), sono prive di vasi e traggono il nutrimento dal plasma che trasuda dai capillari del tessuto sottostante. Là dove l'epitelio è costituito da molti strati cel-

lulari, la nutrizione degli elementi superficiali è resa più facile da papille riccamente vascolarizzate che, dal connettivo, si spingono più o meno profondamente in seno all'epitelio. Solo in rarissime sedi (stria vascolare del labirinto, mucosa olfattoria del bambino, fossa navicolare dell'uretra maschile) si riscontrano veri capillari intraepiteliali.

Il connettivo adduce all'epitelio, insieme con i vasi, anche le fibre nervose: queste formano un plesso sottoepiteliale, dal quale si dipartono sottili rami, che penetrano negli interstizi tra le cellule, arborizzandosi riccamente e terminando con estremità sottili o lievemente rigonfie.

Rinnovamento degli epitelii

Gli epitelii di rivestimento, in rapporto alla loro situazione e funzione, sono sottoposti ad un'usura continua, maggiore o minore a seconda della sede e dell'entità delle azioni esteriori nocive, soprattutto meccaniche, che questa subisce. Nell'utero l'epitelio di rivestimento subisce una regressione periodica, in rapporto con il ciclo mestruale. Quasi tutti gli epitelii di rivestimento appartengono ai tessuti ad elementi labili, secondo la classificazione di Bizzozzero: una riserva di cellule embrionali (cellule *cambiali*), a localizzazione ben definita in ciascun epitelio (cripte negli epitelii batiprismatici dell'intestino e dell'utero, strato basale negli epitelii pavimentosi pluristratificati, etc.), provvede, con la sua attività proliferativa, a riparare la perdita continua delle cellule differenziate, più o meno regredite. Gli epitelii che rivestono cavità chiuse dell'organismo (mesotelio, epitelio del labirinto membranoso, etc.) rientrano invece, secondo Bizzozzero, nel gruppo dei tessuti ad elementi stabili. Talora elementi morti possono continuare a far parte, per un tempo più o meno lungo, degli epitelii di rivestimento o dei loro derivati, come è il caso delle cellule corneificate dell'epidermide, dei peli, delle unghie, delle piume, etc.

Forma, grandezza e struttura delle cellule epiteliali

Le cellule epiteliali hanno forme più o meno regolari, riconducibili spesso a quelle geometriche, e comunque specifiche per i diversi tipi di epitelio: tale specificità è legata sia a fattori intrinseci, inerenti alla differenziazione strutturale e alla costituzione chimico-fisica del citoplasma, sia a fattori estrinseci, come la compressione meccanica da parte delle cellule contigue e gli stimoli di trazione o di pressione esercitati sugli epitelii. Pur nei limiti di questa specificità e fissità di forma, le cellule epiteliali sono però dotate di una certa plasticità, che consente loro di adattarsi passivamente alle variazioni delle forze meccaniche che agiscono su di esse: tale plasticità raggiunge un grado elevato negli epitelii delle vie urinarie. In elementi ad attività secernente può aversi una modificazione della forma anche in rapporto al compimento della loro funzione.

La grandezza delle cellule epiteliali è in proporzione diretta del grado di differenziazione, perciò minima nelle cellule dell'embrione e in quelle di rimpiazzo degli epitelii maturi, massima negli elementi differenziati per una funzione di assorbimento o di secrezione. Correlativamente: il rapporto nucleoplasmatico è molto alto nelle cellule giovani e decresce con il progredire della differenziazione.

Le cellule epiteliali, come tutte le altre cellule, sono limitate da una membrana plasmatica (plasmalemma) a costituzione lipoproteica (v. CELLULA). L'organizzazione del citoplasma è piuttosto semplice nelle cellule epiteliali indifferenziate e negli epitelii con funzioni di rivestimento. La matrice cellulare vi appare omogenea, i mi-

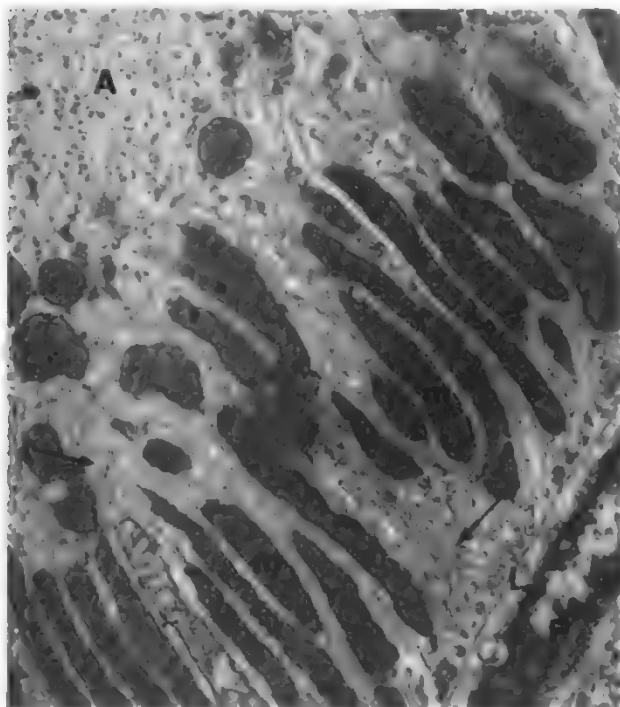


Fig. 5. Cellule epiteliali del tubulo contorto prossimale del rene di topo. Il polo basale della cellula rivestito dalla lamina basale (L) è solcato da numerose invaginazioni (freccie) e contiene mitocondri (m) regolarmente allineati. A) Polo apicale delle cellule; F) fibroblasto. 13.000 \times . (Da G. Familiari e F. Carpino).

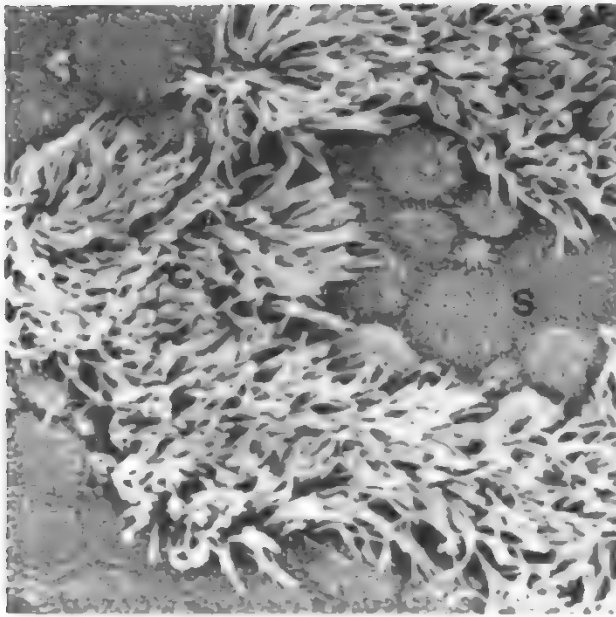


Fig. 6. Epitelio parzialmente ciliato dell'epitelio di rivestimento della mucosa di un bronco intrapolmonare di topo. C) Cellule ciliate; S) cellule secernenti. Microscopio elettronico a scansione. 5000 \times . (Da P. Motta, P. M. Andrews, K. R. Porter).

tocondri sono piccoli e con poche creste e non assumono uno specifico orientamento. Scarse sono anche le membrane del reticolo endoplasmatico, del complesso del Golgi e i ribosomi. Il nucleo è sferico e contiene cromatina addensata in zolle e un piccolo nucleolo.

Negli epiteli con funzioni meccaniche (epitelio di rivestimento della cute e di alcune mucose) il citoplasma è provvisto di una ricca rete di tonofilamenti riuniti in fascetti (tonofibrille). Nel loro insieme le tonofibrille costituiscono una specie di citoscheletro prevalentemente concentrato nelle aree più corticali del citoplasma.

Negli epiteli semplici con funzione assorbente e secretiva, gli organuli cellulari assumono precocemente una evidente polarità funzionale. Cosicché l'organizzazione della porzione apicale del citoplasma, rivolta verso il lume o la cavità, assume un aspetto diverso dalla porzione basale al confine col tessuto connettivo sottostante. Infatti i centrioli e il complesso del Golgi si collocano al di sopra del nucleo, nel polo apicale della cellula, mentre in genere i mitocondri assumono un elevato polimorfismo e, disposti tra le membrane del reticolo endoplasmatico, occupano la restante porzione di citoplasma.

In molte cellule epiteliali con spiccate funzioni di assorbimento i mitocondri assumono caratteristiche forme allungate e appaiono disposti nel citoplasma basale perpendicolarmente alla superficie d'impianto della cellula, tra loro paralleli, conferendo così all'epitelio l'aspetto d'un epitelio striato alla base, denominato *epitelio bacillare* (*condottini striati* delle ghiandole salivari e tubulo renale).

Ad accentuare questo aspetto striato o bacillare dell'epitelio contribuiscono in queste cellule profondi solchi del plasmalemma che dalla base della cellula si invaginano nel citoplasma creando concamerazioni cilindriche in cui appunto i mitocondri allungati appaiono contenuti. Questa particolare organizzazione riflette probabilmente un attivo scambio di sostanze tra la cellula e l'ambiente connettivale sottostante (fig. 5).

In genere la porzione basale della cellula conserva un carattere più indifferenziato, in rapporto alla funzione elementare di assunzione dei materiali nutritivi dal plasma trasudato dai capillari del connettivo; la parte distale della cellula, invece, che è a più immediato contatto con l'ambiente esterno, si differenzia in relazione alla funzione di difesa o di scambio con esso: vi compaiono, quindi, cuticole protettive o assorbenti, vi si accumulano prodotti del ricambio (paraplasmi, secreti), vi si differenziano flagelli o ciglia, etc. Talora l'accumulo di secreti o di sostanze paraplasmatiche può modificare anche vistosamente la fisionomia cellulare, conferendo un'impronta particolare agli elementi: così si dica delle cellule contenenti pigmenti (melanina o fucsina), delle cellule eleidinizzate o cheratinizzate, delle cellule mucipare, etc.

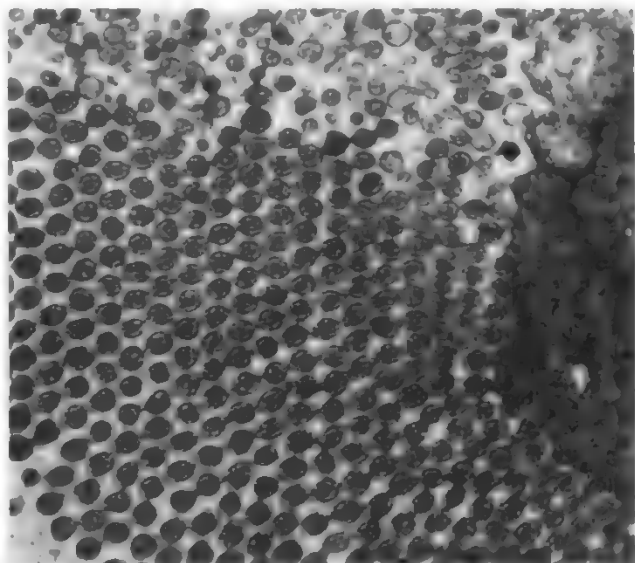
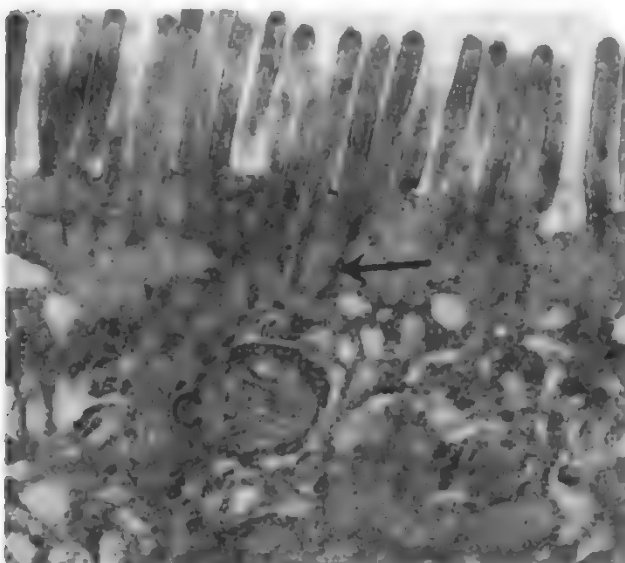


Fig. 7. Microvilli di una cellula dell'epitelio intestinale di coniglio in sezione longitudinale (a sinistra) ed in sezione trasversale (a destra). I microvilli regolarmente allineati formano una cuticola striata. L'interno di ogni microvillo è percorso da un asse di microfilamenti confluenti in una zona filamentosa del citoplasma corticale (freccia). C) Citoplasma. 22.000 \times ; 20.000 \times .

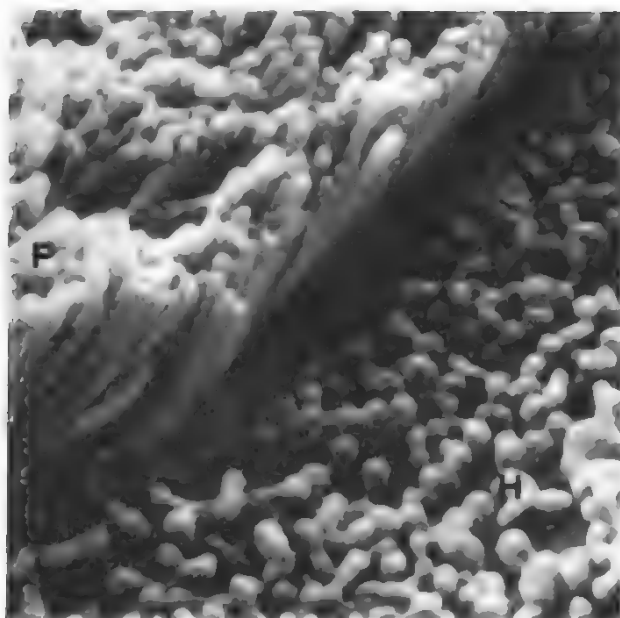


Fig. 8. Microvilli dell'epitelio assorbente del tubulo contorto prossimale (P) e del tratto sottile dell'ansa di Henle (H). Nel tratto prossimale i microvilli, alti e regolarmente allineati, formano un orletto a spazzola. 13.300 \times . (Da P. M. Andrews e K. R. Porter).

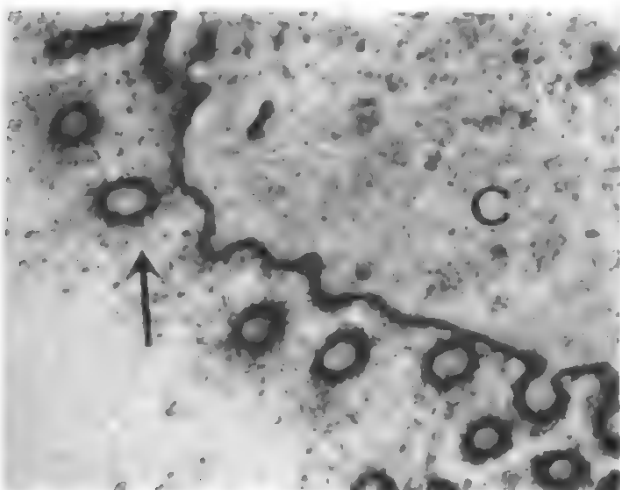


Fig. 9. Microvilli rivestiti da glicocalice nell'epitelio della tuba uterina di topo. Il glicocalice forma intorno ai microvilli un mantello continuo di materiale filamentoso di natura glicidica (freccia). C) Citoplasma. 38.000 \times .

Molte cellule epiteliali sono provviste, alla superficie libera, di prolungamenti protoplasmatici contrattili (*undulopodi*), sia in forma di flagelli (filamenti lunghi e scarsi, o addirittura unici) sia in forma di ciglia (filamenti brevi e numerosi). I primi non sono molto comuni: si ritrovano, ad es., in elementi del rene di larve di anfibio e di urodoli adulti. Gli epitelii ciliati, per lo più prismatici semplici o a più file, sono, invece, molto diffusi sia negli invertebrati che nei vertebrati. Nell'uomo adulto sono ciliati gli epitelii delle vie respiratorie e di alcuni segmenti dell'apparato genitale maschile e femminile; inoltre singoli tratti dell'epididimo e dell'epitelio pavimentoso semplice del cavo del timpano. Il movimento delle ciglia, vibratorio e ritmico, determina nel liquido che bagna la superficie epiteliale (muco o altro secreto liquido) una corrente destinata all'eli-

minazione di particelle solide in sospensione, dannose all'organismo (come nelle vie aeree), o a far progredire cellule incapaci di movimento proprio (gli spermatozoi nei condotti efferenti dell'epididimo, probabilmente l'uovo dei mammiferi nell'ovidotto) quale fattore ausiliario delle contrazioni peristaltiche di questo. Un cenno particolare meritano i *microvilli*, le *micropliche* e le *stereociglia*, strutture in parte già note per numerose ricerche al microscopio ottico ma la cui organizzazione submicroscopica è stata essenzialmente chiarita da ricerche effettuate mediante l'impiego della microscopia elettronica. I *microvilli* (figg. 7 e 8) sono estroflessioni regolari del plasmalemma; hanno forma cilindrica e contengono una densa matrice ialoplasmatica. La loro funzione è quella di aumentare la superficie assorbente della cellula. Nell'epitelio assorbente della mucosa intestinale infatti i microvilli sono numerosissimi (ne sono stati contati più di 1000 per cellula) e si presentano come ordinate estroflessioni cilindroidi del polo apicale della cellula. Ogni microvillo ha un'altezza di ca. 1,5 μ e un diametro di 800-1000 Å. Lo ialoplasma contenuto all'interno del microvillo è percorso da sottili filamenti parallelamente orientati all'asse di ogni microvillo. Questi filamenti addensandosi si agganciano perpendicolarmente ad un sottile nastro filamentoso (*orletto terminale*) che corre al di sotto del citoplasma apicale e le cui estremità spesso convergono in dispositivi di tipo desmosomale.

Alcuni AA. non escludono che i filamenti contenuti all'interno dei microvilli abbiano composizione chimica e struttura molto simili a quelle dei miofilamenti delle cellule contrattili. Secondo altri AA. i microfilamenti servirebbero invece a conferire rigidità e stabilità all'apparato microvillare assorbente.

La regolare disposizione dei microvilli in alcuni tipi cellulari è visibile anche al microscopio elettronico, ove appare come una minuta *cuticola striata* (epitelio intestinale) o come un *orletto a spazzola* (epitelio assorbente del tubulo contorto prossimale del nefrone). In genere, negli spazi compresi tra i microvilli, il plasmalemma appare introflesso in microsolchi da cui si formano vescicole di micropinocitosi, espressione morfologica di fenomeni assorbenti. L'applicazione della microscopia elettronica a scansione allo studio della superficie degli epitelii ha inoltre dimostrato come i microvilli siano sempre ordinatamente presenti non solo negli epitelii assorbenti ma anche in altri tipi epiteliali.

La membrana cellulare che riveste i microvilli è ricoperta da un'esilissima trama di materiale granulo-filamentoso a composizione glicoproteica (*glicocalice*) (figg. 9 e 10). L'analisi biochimica di questa lamina glicidica, isolata dall'epitelio assorbente intestinale, ha dimostrato che essa contiene, tra l'altro, alcuni degli enzimi responsabili della digestione idrolitica dei carboidrati e delle proteine e del trasporto attivo di queste sostanze nella cellula.

La superficie di cellule epiteliali con prevalenti funzioni di protezione e di rivestimento (strato superficiale della cornea, della mucosa esofagea e vaginale e della congiuntiva palpebrale e bulbare) pur possedendo un certo numero di microvilli, appare sollevata in numerose pieghe longitudinali (*micropliche*) irregolarmente anastomizzate tra loro a formare un elegante complesso d'intricati solchi labirintici intercomunicanti (fig. 11).

Un fluido sembra contenuto nel fondo di questi solchi ed esso, formando una specie di cuscinetto idrico, servirebbe a ridurre la continua frizione di cui tali superfici epiteliali sono sede (Motta, Andrews e Porter). Microvilli e micropliche, pur in genere evidenti sulla superficie apicale delle cellule epiteliali, si possono trovare anche sulla parete laterale di cellule epiteliali ove contribuiscono a delimitare canalicoli intra- e intercellulari. Una disposizione di questo genere si ritrova, ad es., nei *canalicoli intercellulari* (canalicoli o capillari di secrezione delle ghiandole salivari e canalicoli biliari [fig. 12]) e nei *canalicoli intracellulari* delle cellule parietali delle ghiandole gastriche. Larghe e ondulate micropliche si affacciano infine negli ampi spazi labirintici presenti tra le superfici laterali di cellule adiacenti (epitelio assorbente del villo intestinale [fig. 13] e della cistifellea).

La valutazione di questi dispositivi cellulari è possibile solo con l'osservazione dell'intera superficie cellulare mediante l'impiego della microscopia elettronica a scansione. Le immagini fornite dalla microscopia elettronica tradizionale, ottenute

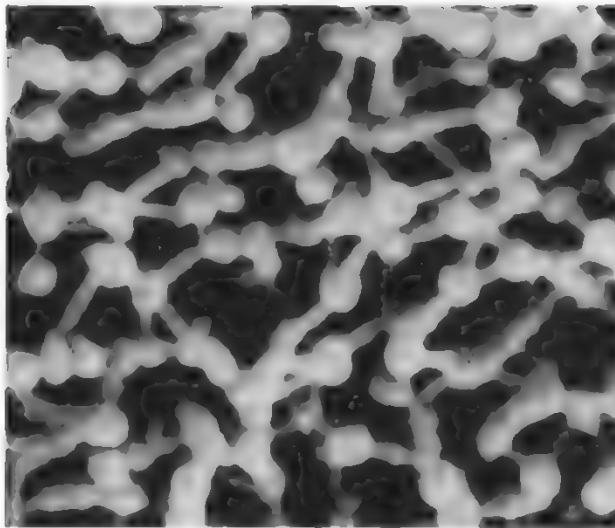


Fig. 10. Microvilli e glicocalice dell'epitelio di rivestimento della sierosa peritoneale. Il glicocalice appare formato da un'esile trama di filamenti sottili tra i microvilli. Microscopio elettronico a scansione. 14.800 \times . (Da P. Motta, P. M. Andrews, K. R. Porter).

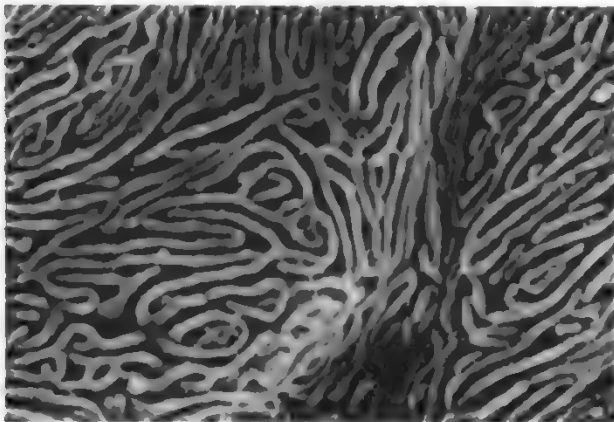


Fig. 11. Micropliche dell'epitelio di rivestimento della mucosa esofagea. Microscopio elettronico a scansione. 28.500 \times . (Da P. Motta, P. M. Andrews e K. R. Porter).

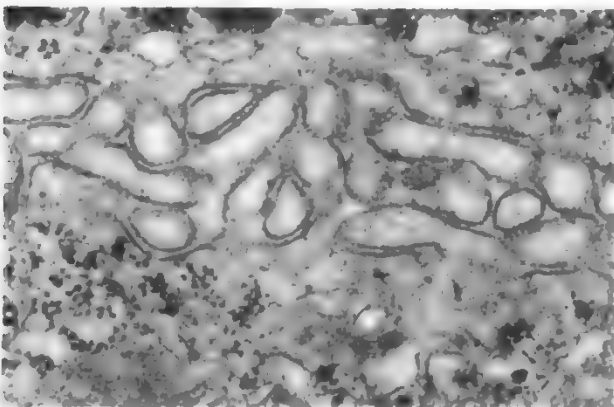


Fig. 12. Microvilli di cellule epatiche delimitanti un canale biliare. 40.000 \times .

cioè sul materiale sezionato, avevano più semplicemente interpretato tali atteggiamenti della membrana cellulare come semplici incastri intercellulari (fig. 14) sottovalutandone l'estensione e l'importanza.

Le *stereociglia* sono invece estroflessioni immobili della membrana cellulare simili a lunghissimi microvilli (alcune misurano sino a ca. 30 μ e più). Esse sono percorse all'interno da una scarsa trama filamentosa ma non contengono i tipici microtubuli di cui sono provvisti le ciglia e i flagelli ai quali pure grossolanamente assomigliano. Le stereociglia, numerose per ogni elemento cellulare, hanno tendenza ad attorcigliarsi (presumibilmente per l'interposizione d'un materiale conglutinante) come le barbe d'un pennello conferendo agli elementi che ne sono provvisti l'aspetto di *cellule a pennacchio* (epididimo). Il significato funzionale delle stereociglia non è molto chiaro. Non si esclude che esse siano sede di fenomeni di secrezione o di assorbimento.

Di stereociglia sono provvisti i poli apicali delle cellule epiteliali dell'epididimo e del canale deferente.

Differenti dalle stereociglia ma più simili alle ciglia sono le ciglia immobili con funzione di ricezione di stimoli. Di esse sono provvisti non solo gli epitelii sensoriali ma anche i neuroni recettori; risultano costituite da estroflessioni della membrana plasmatica simili alle ciglia in quanto come queste contengono strutture microtubulari (fig. 15).

Alcune cellule epiteliali posseggono, su una delle loro facce, generalmente quella libera, uno strato più o meno denso, ben delimitato e separabile da essa, che rappresenta talora un prodotto di secrezione cellulare, talora una differenziazione gelificata della superficie del citoplasma. Questo strato, cui si dà il nome di *cuticola*, può impregnarsi di sostanze, che gli conferiscono una particolare resistenza, come sali di Ca, chitina, cellulosa. Le cuticole dei singoli elementi possono rimanere separate (smalto dentario) o fondersi in una lamina continua. Nei vertebrati, e soprattutto nei mammiferi, le cuticole sono rare e hanno un'importanza relativa; vi appartengono: lo smalto dentario, la capsula del cristallino, la membrana di Descemet, la membrana *tectoria* del canale cocleare, le membrane otolitiche delle macule acustiche e le cupole delle creste acustiche del labirinto; una cuticola è anche la membrana vitrea che si riscontra sulla superficie basale di alcuni epitelii. Negli invertebrati, invece, le cuticole sono molto più diffuse e possono acquistare uno sviluppo notevole: formano il guscio chitinoso, spesso calcificato, dei molluschi, le corazze chitinee degli artropodi e di molti vermi (platelminti); in quest'ultimo caso il rivestimento chitinoso è paragonabile a quello corneo dei vertebrati per la sua derivazione da metamorfosi totale dei corpi cellulari.

Classificazione degli epitelii di rivestimento

La classificazione degli epitelii di rivestimento più comunemente seguita, soprattutto a scopi didattici, tiene conto della forma e della disposizione degli elementi. In relazione alla prima si distinguono epitelii *pavimentosi*, *cubici* o *isoprismatici* e *batiprismatici*; a seconda, poi, che le cellule siano disposte in uno strato unico o in più strati sovrapposti, si parla di epitelii *semplici* e, rispettivamente, *composti* (questi ultimi pavimentosi o batiprismatici in rapporto alla forma degli elementi dello strato o degli strati più superficiali). Le forme di epitelio sopra menzionate possono rappresentare tipi morfologici fissi nella loro fisionomia, oppure corrispondere a stati funzionali: quest'ultimo è il caso di organi cavi particolarmente dilatabili, in cui, in rapporto allo stato di distensione e retrazione della parete, si può avere un epitelio rispettivamente pavimentoso o cubico o, talora, anche batiprismatico. Cfr. l'*epitelio a forma variabile* delle vie urinarie (fig. 16).

Una varietà particolare di epitelio è rappresentata dal cosiddetto *epitelio semplice a più file*, che si ritrova nelle vie aeree e in quelle spermatiche.

a) *Epitelio pavimentoso semplice*. - Riveste la maggior parte del cavo del timpano, le cavità dell'apparato mastoideo e buona parte del labirinto membranoso; lo si trova,

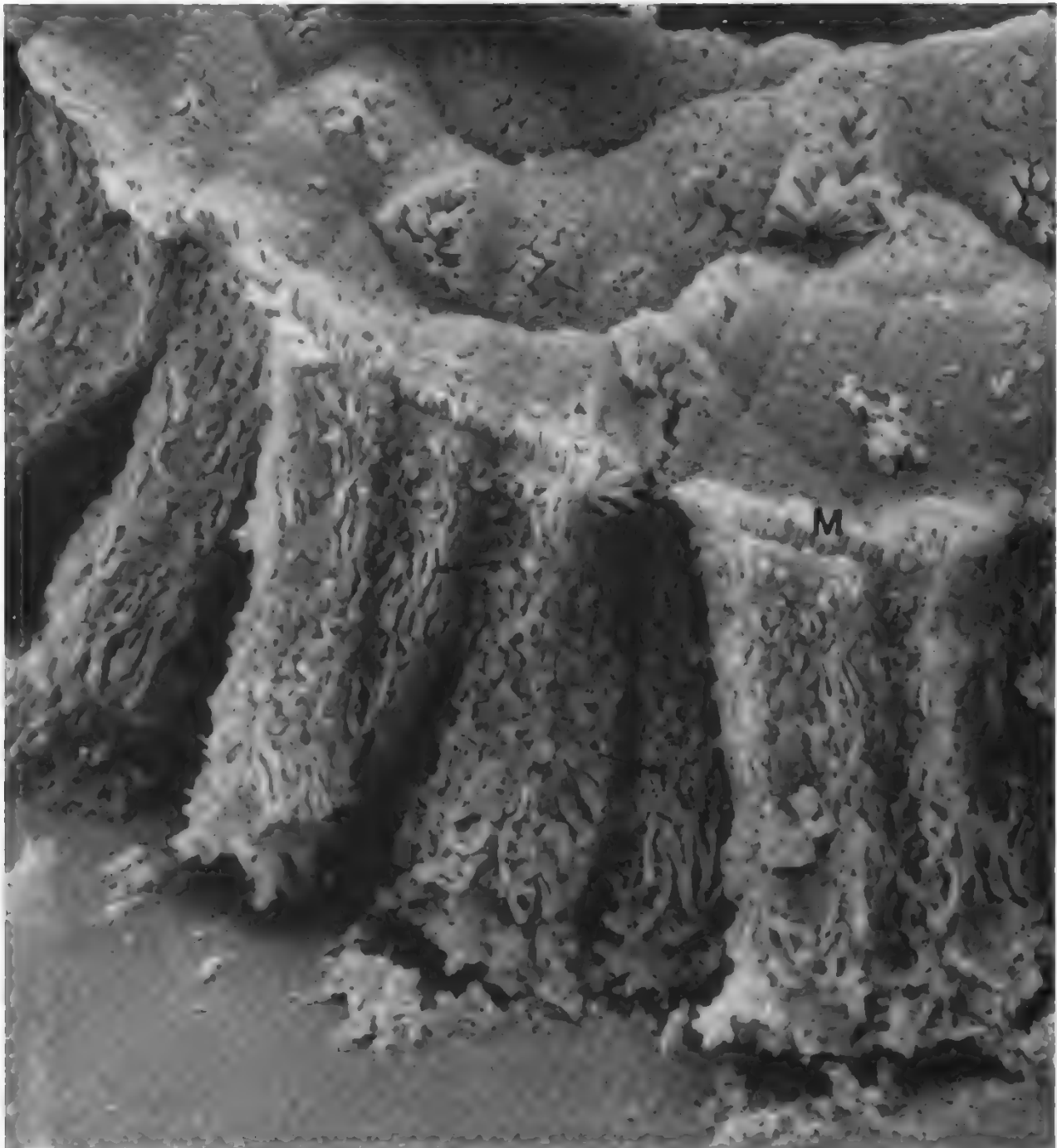


Fig. 13. Epitelio assorbente dell'intestino tenue di ratto. Le superfici laterali delle cellule epiteliali sono provviste di numerose micropliche delimitanti ampie lacune intercellulari (freccia). M) Microvilli dell'orletto cuticolare. Microscopio elettronico a scansione. 4300 \times . (Da K. R. Porter e J. Vial).

inoltre, negli alveoli e nei condotti alveolari del polmone (secondo molti AA.) e nei più piccoli condotti escretori di molte ghiandole; anche l'epitelio pigmentato della retina di molte specie animali, pur con le sue peculiarità morfologiche, si può far rientrare in questo tipo di epitelio. Ad esso, inoltre, come abbiamo già visto, quasi tutti gli AA. ascrivono pure il mesotelio, e alcuni (specialmente i trattatisti tedeschi) anche gli endoteli.

L'epitelio pavimentoso semplice consta di cellule molto

basse a contorno poligonale più o meno regolare (per lo più penta-, esa- o eptagonale), poste a mutuo contatto. Il loro nucleo è pure molto appiattito (meno, però, del corpo cellulare), cosicché, in sezioni trasversali, il citoplasma appare come una lista più o meno sottile con un rigonfiamento centrale in corrispondenza del nucleo. I margini cellulari, per lo più ondulati o dentellati, sono difficilmente riconoscibili a fresco: essi si possono invece evidenziare facilmente mediante l'impregnazione argen-



Fig. 14. Interdigitazioni tra elementi contigui d'un epitelio di rivestimento. 80.000 \times .

tica, che fornisce caratteristiche immagini a mosaico: in questi preparati si osservano, talora, qua e là tra le cellule, delle macchie scure, che sono state interpretate da molti AA. come dovute alla precipitazione dell'Ag in corrispondenza di lacune intercellulari (*stomi*), prodottesi per il passaggio di leucociti dalla cavità verso il connettivo sottostante o viceversa.

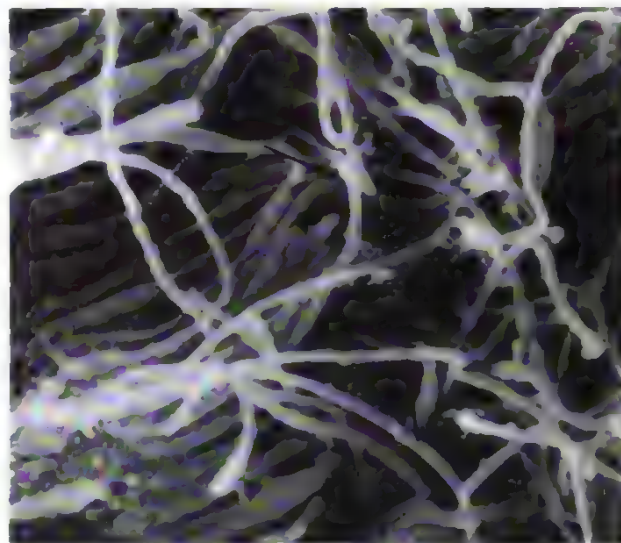


Fig. 15. Fotorecettori della retina di coniglio. Le cellule della retina appaiono provviste di lunghe ciglia con funzione recetttrice (freccie). Microscopio elettronico a scansione. 3200 \times .

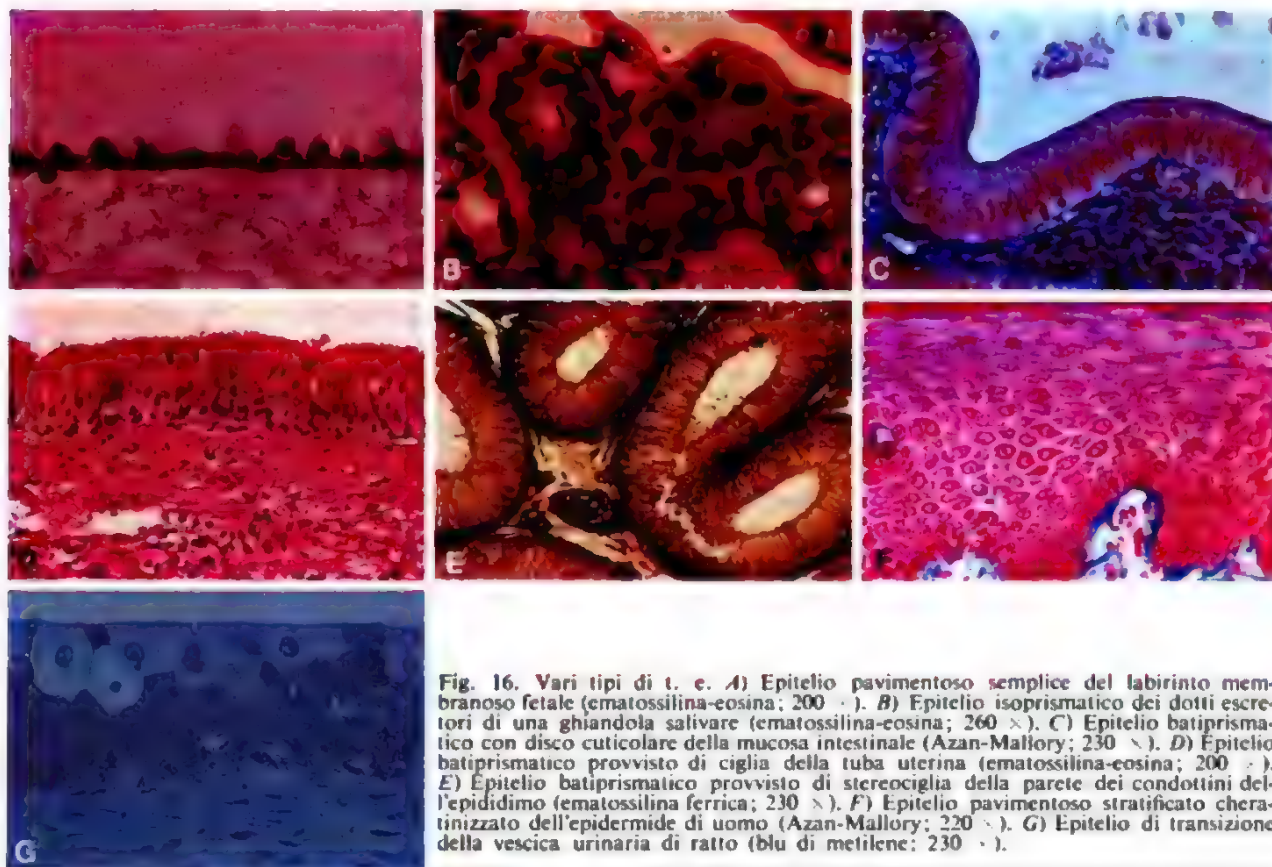


Fig. 16. Vari tipi di t. e. A) Epitelio pavimentoso semplice del labirinto membranoso fetale (ematossilina-eosina; 200 \times). B) Epitelio isoprismatico dei dotti escretori di una ghiandola salivare (ematossilina-eosina; 260 \times). C) Epitelio batiprismatico con disco cuticolare della mucosa intestinale (Azan-Mallory; 230 \times). D) Epitelio batiprismatico provvisto di ciglia della tuba uterina (ematossilina-eosina; 200 \times). E) Epitelio batiprismatico provvisto di stereociglia della parete dei condottini dell'epididimo (ematossilina ferrica; 230 \times). F) Epitelio pavimentoso stratificato cheratinizzato dell'epidermide di uomo (Azan-Mallory; 220 \times). G) Epitelio di transizione della vescica urinaria di ratto (blu di metilene; 230 \times).

Le cellule mesoteliali (sierosa) posseggono sulla superficie una cuticola lievemente striata che si realizza per l'ordinata distribuzione dei microvilli di cui tali cellule sono provviste. Tale organizzazione rende ragione delle notevoli proprietà assorbenti dimostrate da questo strato epiteliale verso sostanze introdotte nelle cavità sierose. I numerosissimi microvilli presenti sulla superficie sono rivestiti da un glicocalice (fig. 10) e racchiudono un velo liquido di essudato sieroso che funziona probabilmente come un cuscinetto di scorrimento che protegge le cellule dai danni provocati dalla frizione che di continuo si esercita sulle loro superfici (Andrews e Porter).

Gli elementi dell'epitelio della retina presentano un corpo prismatico esagonale, più o meno basso a seconda della specie animale, dalla cui faccia profonda si dipartono numerose e sottili propaggini, che s'insinuano negli intervalli tra i coni e i bastoncelli della retina: il pigmento (fucsina), in forma di granuli o bastoncelli bruno-scuri, è contenuto generalmente nella porzione interna delle cellule e nei prolungamenti, mentre manca nella porzione che è in rapporto con la lamina basale della corioidea; esistono, però, a questo riguardo, variazioni di carattere funzionale: sotto l'influenza della luce il pigmento migra nelle frange, mentre, nell'oscurità, si ritira verso la base delle cellule.

Gli elementi dell'epitelio batiprismatico, come pure quelli dell'epitelio isoprismatico, sono separati da sottili fessure, nelle quali circola il plasma interstiziale, e che son chiuse, in corrispondenza delle estremità delle cellule, dai dispositivi del complesso di giunzione (desmosomi e zonule *adhaerens* e *occludens*). Alcuni epiteli posseggono una cuticola striata o un orletto a spazzola, altri epiteli sono vibratili.

b) *Epitelio cubico o isoprismatico*. - È costituito da cellule prismatiche ugualmente sviluppate in larghezza e in altezza. Lo si trova alla superficie libera dell'ovaio, sui plessi corioidei, sulla faccia anteriore del cristallino, nella porzione ciliare e iridica della retina, in alcuni distretti del labirinto membranoso, nelle vescichette seminali, nei condotti escretori di molte ghiandole, etc.; anche l'epitelio che riveste la cavità amniotica appartiene a questo tipo (fig. 16). L'epitelio della vescichetta seminale, quello dei plessi corioidei e, forse, anche quello dell'amnio, hanno funzione secernente.

c) *Epitelio batiprismatico semplice*. - È costituito da cellule prismatiche sviluppate prevalentemente in altezza e disposte in un unico strato, con l'asse maggiore perpendicolare alla superficie d'impianto. Forma il rivestimento del tubo digerente dal cardias all'ano, dell'utero e delle trombe uterine, dei condottini efferenti dell'epididimo, dei piccoli bronchi, della vescichetta biliare, delle cavità del S.N.C. (*ependima*) e dei condotti escretori di molte ghiandole. In diverse regioni, accanto al generico ufficio protettivo, le cellule dell'epitelio batiprismatico disimpegnano una funzione di assorbimento selettivo (epitelio intestinale), o di escrezione (epitelio dell'intestino crasso), o di secrezione (epitelio dello stomaco, epitelio del collo dell'utero); in alcune mucose, tra le comuni cellule di rivestimento, sono intercalati elementi mucipari particolari: le *cellule caliciformi*.

d) *Epitelio batiprismatico a più file o pseudostratificato*. - In questa varietà di epitelio gli elementi prendono tutti impianto sulla membrana basale, ma, per la loro diversa altezza, solo in parte arrivano alla superficie libera: in sezione trasversale, in rapporto con la posizione a vario livello dei nuclei, si ha un'immagine apparente di stratificazione. La disposizione più semplice, a due file di cellule, si riscontra nel canale dell'epididimo, nel condotto deferente (fig. 16), in parte dell'uretra maschile, nel dotto escretore di diverse ghiandole (parotide, sottomascellare), in parte del cavo del timpano: in queste sedi, tra le alte cellule prismatiche s'intercalano, nella porzione basale, a contatto con il connettivo sottostante, cellule basse a

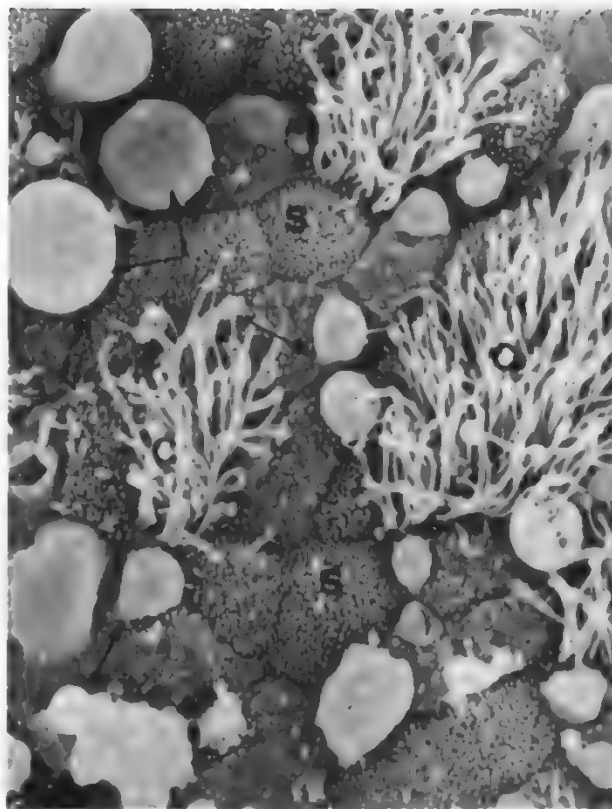


Fig. 17. Cellule secernenti (S) della mucosa dell'utero di coniglio. Le goccioline di secrezione si accumulano nella porzione apicale del citoplasma e si staccano cadendo nella cavità (freccie). Accanto alle cellule secernenti sono visibili gruppi di cellule ciliate (C). Microscopio elettronico a scansione, 6500 \times . (Da P. Motta, P. M. Andrews).

forma di piramide (elementi di rimpiazzo). Nelle vie respiratorie e nella tuba di Eustachio i nuclei sono seriati in 3 file o anche più, in rapporto alla differente altezza delle cellule basali: gli elementi più alti sono qui ciliati, e tra essi sono intercalate cellule caliciformi. Nell'epididimo e nel condotto deferente le cellule epiteliali più alte sono provviste di numerose *stereociglia*.

e) *Epitelio pavimentoso composto*. - Costituisce lo strato superficiale del tegumento (*epidermide*; v. TEGUMENTARIO SISTEMA); riveste inoltre il primo segmento del canale alimentare fino al cardias, la superficie anteriore della cornea, la congiuntiva palpebrale e bulbare, la vagina, parte dell'uretra femminile e maschile. Ha forma di membrana più o meno spessa e consistente, costituita da un numero variabile di strati di cellule (dai 6-8 della cornea ai 40-100 e più dell'epidermide) a fisionomia ben definita. La superficie connettivale d'impianto in alcune regioni (cornea) è liscia, in altre (pelle, mucose del tubo digerente, etc.) si solleva in papille più o meno alte. Procedendo dallo strato profondo verso quello superficiale, le cellule vanno incontro ad un graduale processo di citomorfosi, che interessa sia la forma esterna, sia l'intima struttura. Immediatamente a contatto con la membrana basale vi è una fila unica di elementi a forma iso- o batiprismatici, a caratteri embrionali (*cellule basali*), i quali provvedono con la loro moltiplicazione alla formazione di nuove cellule che, via via, sono spinte verso la superficie. Segue un numero vario di piani di cellule poliedriche a contorno spinoso, con facce spesso incavate che si adattano

tano a quelle convesse delle cellule adiacenti; man mano che si procede verso la superficie gli elementi tendono ad appiattirsi sempre più fino ad assumere, nei piani più esterni, l'aspetto di lamine a contorno poligonale. Gli elementi più superficiali, negli epiteli non corneificati, sono spesso provvisti di un labirintico intreccio di micropliche.

f) *Epitelio batiprismatico composto*. - Qui gli elementi sono realmente disposti in 2 o più strati, presentando una forma batiprismatica in quello superficiale, poliedrica nei piani intermedi, cubica in quello profondo. Questo tipo di epitelio è piuttosto raro; nell'uomo riveste il fornice congiuntivale, parte dell'uretra femminile e dell'uretra cavernosa maschile, la faccia posteriore dell'epiglottide (dove è ciliato), i dotti escretori di alcune ghiandole.

g) *Epitelio a forma variabile*. - È preferibile questa denominazione, che fa riferimento ad una peculiarità funzionale dell'epitelio in questione, legata alla sua plasticità, a quella vecchia di *epitelio di transizione*. Questo epitelio riveste, nei mammiferi, le vie urinarie, cioè i calici e la pelvi renale, gli ureteri, la vescica e il tratto iniziale dell'uretra maschile e femminile: si tratta di organi cavi, che presentano grandi modificazioni dello stato di tensione della parete, in relazione al variare del loro contenuto. A parete distesa l'epitelio appare generalmente bistratificato, con elementi superficiali molto sottili ed espansi, per lo più binucleati, che ricoprono, ciascuno, più cellule dello strato basale, cubiche o anch'esse appiattite; a parete rilasciata l'epitelio si presenta, invece, pluristratificato con elementi superficiali cupoliformi e provvisti, nella faccia inferiore, di nicchie, destinate ad accogliere le estremità rigonfie degli elementi clavati sottostanti: secondo alcuni AA. (Notkin, Schaffer, Petersen, etc.) si tratta di una stratificazione apparente, dovuta all'allungamento a clava o a fuso di parte degli elementi profondi e, quindi, alla serializzazione a differente livello dei loro nuclei; secondo altri si ha, invece, realmente uno scorrimento delle cellule, le une rispetto alle altre, e una loro sovrapposizione in più piani. Comunque sia, la presenza di un robusto apparato tonofibrillare assicura anche qui una valida protezione contro gli effetti di eccessive distensioni.

Epiteli particolarmente modificati

Per quanto riguarda le formazioni corneificate: peli, v. PILO-SEBACEO APPARATO; unghie, v. UNGHIE; cristallino, v. CRISTALLINO; smalto, v. DENTI.

Epitelio secernente

È una varietà di epitelio specializzata nell'elaborazione di sostanze specifiche con un ufficio fisiologico, o nell'eliminazione di prodotti di rifiuto dall'organismo. La distinzione dall'epitelio di rivestimento non è netta, sia perché cellule ad attività secretoria possono essere intercalate tra quelle comuni di rivestimento (cellule caliciformi), sia perché tutti gli elementi di un epitelio di rivestimento possono avere una tale funzione (superfici epiteliali secernenti dello stomaco, del collo dell'utero, della vescichetta seminale, dei plessi corioidei, etc.). Più spesso le cellule secernenti si raggruppano a costituire organi ben delimitati, di varia complessità e volume, denominati *ghiandole*, accolti nello spessore dell'epitelio di rivestimento o, più spesso, situati fuori e ad una distanza più o meno grande da esso.

Le sostanze prodotte dagli epiteli secernenti (*secreti*) possono essere versate direttamente all'esterno del corpo o in cavità indirettamente comunicanti con l'esterno (*secrezione esterna*) oppure versate nel lume dei capillari sanguiferi e quindi nella compagine dell'organismo (*secre-*

zione interna). Gli epiteli secernenti rappresentano i tessuti che più degli altri contribuiscono a caratterizzare le ghiandole (v. GHIANDOLE). Prendendo in considerazione l'elemento cellulare, in un processo di secrezione, possono essere distinte tre fasi: una di assorbimento, una di sintesi e una di estrusione. Ognuna di queste tre fasi è caratterizzata da particolari atteggiamenti cellulari e presuppone in questo tipo epiteliale una ben definita polarità secernente. La fase di assorbimento coinvolge modificazioni della membrana cellulare (micropinocitosi, fagocitosi, assorbimento attivo e passivo di sostanze); la fase di sintesi implica la mobilitazione (a seconda della natura del materiale da elaborare) di quasi tutti gli organelli cellulari (reticolo endoplasmatico rugoso per la sintesi proteica; mitocondri per fenomeni energetici; lisosomi per processi di digestione, etc.). Infine nella fase di estrusione le membrane del complesso del Golgi vengono utilizzate per impacchettare i granuli di secreto e avviarli al polo apicale ove vengono riversati all'esterno del corpo cellulare (fig. 17). Molte cellule secernenti sono provviste di terminazioni nervose (*giunzioni citoneurali*) attraverso le quali avverrebbe il controllo del ciclo secretorio. Zone di contatto stretto simili alle zonule occludenti (*tight junctions*) si manifestano frequentemente tra le cellule di questo epitelio. Esse potrebbero intervenire a coordinare l'attività secretiva di comunità cellulari più numerose.

Gli epiteli secernenti sono costituiti da cellule che, lese, possono essere sostituite da altre cellule, che entrano in mitosi (*elementi stabili* della classificazione di Bizzozzero). Per quanto riguarda questo tipo di epitelio, v. anche: GHIANDOLE; SECREZIONE.

Epitelio sensoriale

L'epitelio di rivestimento, quale intermediario tra l'ambiente esterno e l'organismo, presenta rapporti molto stretti con le espansioni periferiche delle fibre recettrici, che conducono gli eccitamenti al centro. Nella maggior parte dei casi questi rapporti, anche là dove sono più intimi, non implicano una differenziazione particolare degli elementi epiteliali; in alcune sedi circoscritte, però, questi elementi si trasformano in modo specifico per la recezione e trasmissione selettiva di eccitamenti esterni: si chiamano allora *cellule sensitive secondarie* o *pseudosensoriali*, per distinguerle da quelle *sensitive primarie* o *sensoriali*, che sono, invece, veri elementi nervosi, provvisti di prolungamenti e con struttura neurofibrillare, accolti in seno ad un epitelio (cellule olfattive; secondo alcuni AA. anche le cellule visive).

Gli epiteli sensoriali sono costituiti da poche cellule in genere strettamente associate a cellule epiteliali di rivestimento che servono loro di sostegno. Essi così formano raggruppamenti cellulari morfologicamente e funzionalmente specializzati alla recezione di alcuni stimoli. Per questa loro funzione tali elementi assomigliano alle cellule nervose recettrici, pur mancando di prolungamenti nervosi. Carattere comune delle cellule dell'epitelio sensoriale è quello di essere collegate ad espansioni nervose con le quali formano un tipo particolare di zona di contatto, simile ad una sinapsi trasformata, chiamato *giunzione citoneurale*. Poiché esse hanno la funzione di raccogliere alcuni stimoli dall'esterno e di avviarli, attraverso i rapporti con le cellule nervose, al mondo interno, hanno una base strutturale molto simile. Una cellula epiteliale sensoriale tipica è costituita: 1) da una zona superficiale o ricevente in genere formata da lunghe estroflessioni citoplasmatiche molto simili a stereociglia o più spesso a lunghe ciglia immobili; 2) da una zona citoplasmatica energetica o intermedia contenente numerosi mitocondri

EPITELIALE TESSUTO

in cui è anche presente il nucleo e 3) da una zona basale o di contatto contenente il nucleo e gli altri organuli cellulari e in rapporto con una o più espansioni di cellule nervose mediante giunzioni citoneurali. In sostanza ogni cellula sensoriale è una specie di sensibilizzatore che, eccitato da minime quantità di energia esterna a livello della zona recettrice, dà origine ad un complesso lavoro chimico interno che trasforma, amplificandolo, il segnale esterno (zona energetica) e lo trasmette, attraverso le giunzioni citoneurali della zona basale, alle fibre nervose.

Si ascrivono alle cellule epiteliali sensoriali le cellule specifiche dei calici gustativi (*chemorecettori*), le cellule acustiche dell'organo del Corti (*fonorecettori*) e le cellule ampollari delle creste e macule acustiche (*statorecettori*). V. anche: RECETTORI.

Bibliografia

- Bennett H. S., *J. Histochem. Cytochem.*, 1963, 11, 2.
Bloom W., Fawcett D. W., *A Textbook of Histology*, 1968, 9 ed., Saunders, Philadelphia.
Farquhar M. G., Palade G. E., *J. Cell Biol.*, 1963, 17, 375.
Fawcett D. K., *J. Morph.*, 1954, 94, 221.
Fawcett D. K., *An Atlas of Fine Structure*, 1966, Saunders, Philadelphia, London.
Ito S., *J. Cell Biol.*, 1965, 27, 475.
Leblond C. P., Puchtler H., Clermont Y., *Nature*, 1960, 186, 784.
Motta P., *Atlante fotografico a colori di anatomia microscopica*, 1972, Vallardi-Universo, Milano.
Motta P., Andrews P. M., Porter K. R., *An Atlas of Scanning Electron Microscopic Anatomy*, 1976, Vallardi-Lea & Febiger, Milano, Philadelphia.
Motta P., Takeva S., Nesci E., *Acta Anat.*, 1971, 80, 537.
Porter K. R., Bonneville M., *An Introduction to the Fine Structure of Cells and Tissues*, 1973, 4 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
Sheridan J. D., *J. Cell Biol.*, 1966, 31, C1-5.
Weiss L., *Int. Rev. Cytol.*, 1969, 26, 63.

PIETRO MOTTA

EPITELIOMA

fr. *épithéliome*. - it. *epithelioma*. - t. *Epitheliom*. - s. *epitelioma*.

Tumore maligno di derivazione e di struttura epiteliale. Il termine epiteloma è sinonimo di carcinoma ed è usato per designare i tumori epiteliali che derivano dagli epiteli malpighiani di rivestimento (epidermide, epiteli della mucosa buccale, faringea, esofagea, vaginale, etc.), oppure da isole di metaplasia (v.) piatta formatasi in seguito ad anomalia di differenziazione dagli epiteli ghiandolari.

Gli e. cutanei dell'uomo, generalmente di tipo spinocellulare con perle cornee oppure di tipo indifferenziato o, più raramente, di tipo basocellulare, sono provocati prevalentemente dalla radiazione ultravioletta (essi colpiscono in prevalenza persone che si espongono molto a lungo ai raggi solari, manifestandosi nel 95% dei casi sulle parti scoperte del corpo), dai raggi X, da idrocarburi aromatici policiclici contenuti nel catrame e nei suoi derivati, specialmente se fotoattivati dalla luce, dall'arsenico. La cancerizzabilità della pelle da parte dei raggi U. V. è più facile nei soggetti a pelle poco pigmentata e dipende inoltre dalla velocità con cui l'epidermide irradiata ripara le sue radiolesioni. Nei bambini in cui manca geneticamente un enzima necessario per la riparazione del danno da raggi U. V., minime dosi di tali raggi sono sufficienti per provocare e. cutanei (*xeroderma pigmentosum* [v.]).

Alcuni e. delle mucose sono sicuramente provocati da sostanze cancerogene, ad es. il cancro dei fumatori. La corneificazione degli epiteli malpighiani delle mucose (leucoplasia [v.] o leucoplachia) rappresenta un possibile punto di partenza di e.

V. TUMORI; gli e. della cute sono trattati sotto l'esponente EPITELIOMI CUTANEI.

ENRICO CIARANFI

EPITELIOMA CALCIFICO DI MALHERBE

Sin.: pilomatrixoma. - fr. *épithéliome calcifié de Malherbe*. - it. *calcifying epithelioma of Malherbe*. - t. *Epithelioma calcificans Malherbe*. - s. *epitelioma calcificado de Malherbe*.

L'epitelioma calcifico di Malherbe è un tumore benigno cutaneo relativamente raro, di probabile derivazione dalla matrice pilare, donde la recente denominazione di pilomatrixoma. È stato descritto per la prima volta nel 1880 in Francia. È più frequente nel sesso femminile, si manifesta spesso nell'età giovanile, ma si può osservare in ogni età, compresa l'infanzia. Si localizza in qualsiasi parte del corpo, sebbene il volto e gli arti superiori siano le regioni più colpite.

Clinicamente si presenta come una tumefazione sottocutanea di forma sferica o irregolare, del diametro di ca. 4-5 cm, di consistenza pietrosa caratteristica.

È ricoperto da cute di aspetto normale e generalmente non aderisce al tessuto sottocutaneo. È indolente o, solo di rado, dolente alla pressione. Sono stati descritti casi con lesioni multiple.

Una volta sviluppatosi l'e. c. di M. rimane stazionario sebbene eccezionalmente possa ulcerare. Non dà mai luogo a trasformazione maligna.

Dal punto di vista istologico l'e. c. di M. si presenta come un tumore localizzato nel derma profondo e nell'ipoderma, nettamente delimitato e spesso incapsulato.

Contenuti in uno stroma fibroso si osservano ammassi di cellule di tipo basale e zone costituite da cellule mummificate lievemente eosinofile con limite citoplasmatico

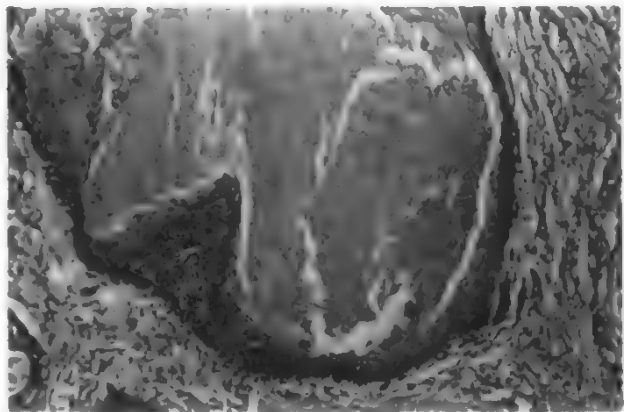


Fig. 1. E. c. di M.: si notano cellule mummificate (cellule ombra) circondate da uno stroma fibroso con abbondante infiltrato linfomonocitario.

ben distinto, ma senza nucleo, le cosiddette « cellule ombra ». È quasi sempre possibile osservare cellule di passaggio tra quelle di tipo basale e quelle mummificate (fig. 1).

Il terzo elemento caratteristico dell'epitelioma calcifico è costituito dalle calcificazioni che si trovano normalmente all'interno delle zone mummificate; ma talvolta possono non essere presenti.

Forbis e Helwing ritengono che il tumore derivi dalla matrice pilare. Le cellule di tipo basale rappresenterebbero cellule della matrice pilifera e le cellule ombra una forma di cheratinizzazione, un tentativo di formare una guaina pilifera. Tale ipotesi sarebbe anche confortata dallo studio al microscopio elettronico eseguito da Hashimoto e coll., che ha dimostrato una netta similarità tra cellule ombra e cellule corticali della zona cheratinogena del pelo.

La diagnosi clinica dell'e. c. di M. nei confronti delle cisti sebacee ed epiteliali non è sempre possibile. L'e. c. di M. è radiopaco, ma anche le altre cisti possono esserlo.

L'unica terapia è quella chirurgica. Possono aversi raramente delle recidive.

Bibliografia

- Forbis R. jr., Helwig E. B., *Arch. Derm.*, 1961, 83, 606.
 Hashimoto K., Nelson R. G., Lever W. F., *J. Invest. Derm.*, 1966, 46, 391.
 Malherbe A., Chénantais J., *Bull. Soc. Anat. Paris*, 1880, 169, 5.
 Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venerologia*, 1967, Vallardi, Milano.

FRANCESCO BASSETTI

EPITELIOMI CUTANEI

Fr. épithéliomas de la peau. - 1. epitheliomas; cancers of the skin. - 2. Hautkrebs. - 3. epitelomas cutâneos.

SOMMARIO

Definizione e classificazione (col. 2449). - Epiteliomi primitivi della cute (col. 2450): Epiteliomi spinocellulari. - Epiteliomi basocellulari. - Epiteliomi misti e intermediari. - Epiteliomi ghiandolari. - Epiteliomi secondari della cute (col. 2457). - Diagnosi differenziale (col. 2457). - Etiopatogenesi (col. 2458). - Terapia (col. 2458).

Definizione e classificazione

Gli epiteliomi cutanei sono neoproduzioni del tegumento d'origine epiteliale, epitelio di rivestimento, follicoli pilari e ghiandole, anatomopatologicamente di natura maligna, ma, clinicamente, molte volte dominabili con relativa facilità, donde un prognostico frequentemente buono.

Si dividono, innanzi tutto, in epiteliomi primitivi del tegumento ed epiteliomi secondari o metastatici.

Gli e. c. primitivi, secondo la classificazione di Darier, basata sul loro aspetto istologico, si dividono in epiteliomi spinocellulari, epiteliomi basocellulari ed epiteliomi metastatici. Si potrebbe anche tener conto di un'altra distinzione: epiteliomi originantisi dall'epitelio di rivestimento ed epiteliomi originantisi dagli annessi cutanei (follicolo del pelo e ghiandole). Molte volte, però, è difficile stabilire con certezza, dall'istogenesi del tumore, la prima origine dello stesso, e d'altra parte, se esistono certamente i cosiddetti epiteliomi sudoripari, epiteliomi sebipari e tricoepiteliomi, sovente la neoproduzione epiteliale cutanea trae contemporaneamente origine e dall'epitelio di rivestimento e dagli annessi cutanei.

Epiteliomi primitivi della cute

Epiteliomi spinocellulari

1. **Quadro clinico.** - L'epitelioma spinocellulare può risiedere su qualunque tratto del tegumento, benché, sulla cute vera e propria, sia meno frequente del basocellulare. Sua sede di predilezione sono, invece, le grandi aperture del corpo, vale a dire la bocca, i genitali esterni, il contorno anale, dove può colpire la cute, le premucose e le mucose. Inoltre insorge spesso quale complicanza tardiva su chiazze granulomatoze, più o meno cicatrizzate, di natura tubercolare, sifilitica o micotica, o su vecchie ustioni, ulcerazioni torpide o aperture esterne di traggiti fistolosi, soprattutto quando tutte queste lesioni siano state previamente e ripetutamente trattate con raggi röntgen e con radium.

L'epitelioma spinocellulare difficilmente compare prima dei 40 anni e la sua frequenza aumenta intorno ai 50. Sono riportati dalla letteratura casi di epitelioma spinocellulare comparsi molto precocemente, persino in bambini. L'inizio di questa neoplasia è molte volte subdolo, apparendo essa nella forma di una piccola rilevatezza, ricoperta da squame e da verrucosità cornee quando ha sede sulla cute o sulle premucose, da piccoli rilievi papiliformi quando ha sede sulle mucose vere e proprie. Di solito non provoca alcun disturbo o solo un leggero senso di vellicchio: perciò il paziente non vi fa caso, permettendo al male di progredire. Nella cavità orale o alle mucose genitali può essere preceduta da una condizione di leucoplasia, che, in qualche punto, comincia a farsi più rilevata e magari ad abradarsi o ad essere interrotta da qualche piccolo spacco ragadiforme.

Con l'andare del tempo la massa neoplastica si estende in superficie e guadagna in profondità, cosicché si costituisce una massa rilevata e mammellonata, che, inizialmente, porta ancora squame o verrucosità, mentre, alla palpazione, si avverte un'infiltrazione dura e profonda. Lentamente si costituisce poi in superficie un'ulcerazione, che assume aspetto crateriforme, con fondo bottonuto e irregolare, ed è sopravanzata largamente alla periferia da un contorno invasivo di consistenza dura. Dal fondo dell'ulcera si secerne un liquame sanioso, che si rapprende in superficie formando una crosta. Comprime la lesione, dal fondo e dalle pareti dell'ulcera fuoriescono delle masserelle rammollite filiformi, costituite dall'epitelio in neoproduzione. L'ulcerazione, progredendo e continuamente escavando, finisce col distruggere largamente i tessuti sottostanti, quali fasce, muscoli e piani ossei. Di solito, con notevole precocità, si ha invasione delle linfoghiandole regionali, che appaiono dure, quasi non dolenti e inizialmente mobili. Poi esse si tumefanno

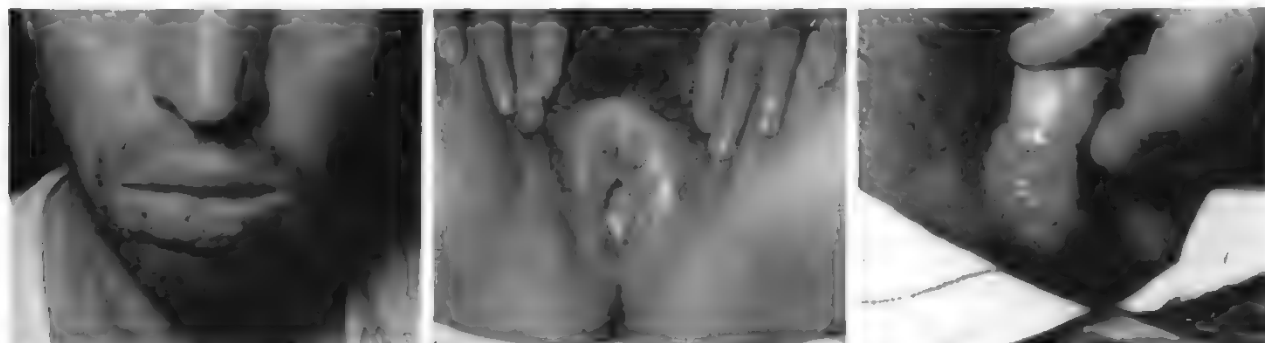


Fig. 1. A sinistra: epitelioma spinocellulare del labbro. Al centro: epitelioma spinocellulare della vulva. A destra: epitelioma spinocellulare del glande.



Fig. 2. *A sinistra*: epithelioma spinocellulare del padiglione auricolare. *Al centro*: corno cutaneo (epithelioma spinocellulare). *A destra*: epithelioma spinocellulare in *lupus vulgaris*.

in notevole misura e possono aderire ai tessuti circostanti e alla cute, costituendo piastroni che, per il rossore superficiale e per la consistenza molle e pastosa in più punti della profondità, assumono un andamento di tipo subacuto e possono, a loro volta, andare incontro a processi ulcerativi. Questi fenomeni hanno particolare evidenza quando, come sovente accade, tumore primitivo e linfadenopatia secondaria diventano sede d'infezione

microbica. Le metastasi viscerali sono del tutto rare.

L'epithelioma spinocellulare può assumere, talvolta, un aspetto che si allontana alquanto da quello paradigmatico sopra descritto. Abbiamo degli *epitheliomi vegetanti*, caratterizzati dal fatto che la massa neoplastica dà luogo a vegetazioni molli e filiformi a tipo di vegetazioni veneree o a bottoni carnosì ampiamente confluenti fra loro e quasi con aspetto di cavolfiore. Queste neoplasie, spesso



Fig. 3. Epithelioma spinocellulare cutaneo. Si vedono approfondirsi nel derma sia zaffi epidermici ricchi di cellule, non corneificanti, sia zaffi corneificanti (C, C') in cui le cellule divengono più grandi, si imbevono di sostanze cheratiniche (cfr. granuli in C'), presentano picnosi nucleare e finiscono per morire in una massa ialina cheratinizzata (C). (Da Vernoni).

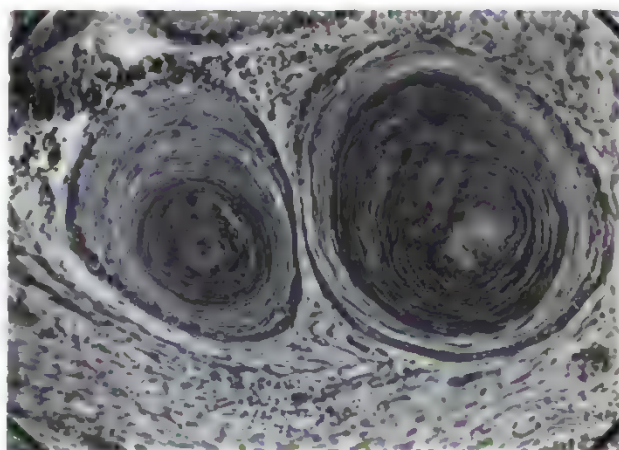


Fig. 4. Perle cornee in epithelioma spinocellulare. Si notino le stratificazioni lamellari cornee, come quelle dello strato corneo della normale epidermide, ma qui disposte concentricamente. Residua alla periferia solo un sottile strato di cellule epitheliomatose. (Da Vernoni).

esuberanti, si notano di preferenza su vecchie cicatrici infiammatorie e sull'apparato genitale, soprattutto maschile. Quando, invece, prevalgono i fenomeni di corneificazione in superficie si può giungere alla costituzione del cosiddetto *corno cutaneo*; si tratta di una formazione dura, bianco-grigiastro, appuntita, lunga, talvolta, anche più di 1 cm, che si affonda in una base circondata da un orletto infiltrativo, di solito leggermente rosato. Il corno cutaneo ha sede preferenziale alla cute della faccia, del dorso delle mani o del pene. Benché molto di rado, lo spinocellulare può avere apparenze e andamento più benigni assumendo il quadro di una forma superficiale e pianeggiante che fa avvertire alla palpazione una consistenza papiracea. È una specie di *epithelioma piano superficiale* che di solito, al solo esame clinico, viene scambiato

per uno basocellulare e la cui reale struttura istologica suscita quasi sorpresa.

Naturalmente tutte le forme che abbiamo descritto possono ampiamente combinarsi fra loro, così che ne risultano anche gli aspetti più vari e più strani.

L'evoluzione degli epitelomi spinocellulari è qualche volta lenta, ma assai spesso rapida, con metastasi linfoghiandolari che possono avvenire nello spazio di 1-2 o più mesi, 1 anno. Essi danno luogo *in loco* a distruzioni profonde e solitamente portano a morte per chachessia o per complicanze intercorrenti, quali gravi emorragie o infezione e conseguente stato settico. Inoltre, sono particolarmente resistenti ai mezzi di terapia fisica, quali il radium e i raggi röntgen. Per tutti questi motivi l'epitelioma spinocellulare costituisce una grave malattia a prognosi riservata.

2. *Anatomia patologica.* - Nell'epitelioma spinocellulare la proliferazione epiteliale, di provenienza, solitamente, dall'epitelio di rivestimento, ma originantesi talvolta anche dall'epitelio degli annessi cutanei, costituisce dei tubuli pieni o degli alveoli infiltranti, che si affondano nel derma anastomizzandosi in modo vario fra loro. Tali tubuli e alveoli sono costituiti da cellule di tipo spinoso, munite, cioè, per lo più, di ponti intercellulari, o spine, donde il nome dato alla forma. Inoltre le cellule che formano la neoplasia vanno incontro alla evoluzione comune delle cellule epidermiche, onde si giunge alla costituzione di masserelle di elementi a corneificazione normale o patologica.

Procedendo, quindi, dal limite con il derma verso l'interno, i tubuli e gli alveoli epiteliomatosi sono costituiti da cellule dall'apparenza di quelle basali o, meglio, di quelle spinose, che sono però irregolari per forma e grandezza e che mostrano nuclei assai voluminosi o addirittura mostruosi. Le cariocinesi sono frequenti e atipiche. Più verso l'interno si notano cellule con granulazioni di cheratoialina e di eleidina e infine, nel centro, cellule appiattite con disposizione a cipolla e che formano appunto le caratteristiche *perle cornee* o *globi cornei*. Accanto, però, a globi cornei tipici con cellule sprovviste di nucleo si hanno più frequentemente globi cornei paracheratosici nucleati, mentre difficilmente si nota negli epitelomi spinocellulari la vera cheratina (Martinotti). Si hanno inoltre dei globi cornei con cellule in degenerazione ialina, mucosa o con deposizioni calcaree o lipoidi (Manganotti). Nel tessuto connettivo che circonda gli zaffi epiteliomatosi l'elastico è spesso alterato per fenomeni degenerativi o per spezzettamento delle sue fibre, mentre le fibre collagene sono più compatte e come compresse dalla spinta degli epitelii in proliferazione. Si nota ancora un infiltrato costituito da cellule linfocitarie, da plasmacellule, da istiociti o fibrociti o infine da granulociti neutrofili, eosinofili e basofili. I granulociti sono particolarmente numerosi nel caso che l'epitelioma vada incontro a fenomeni d'infezione secondaria.

Epiteliomi basocellulari

1. *Quadro clinico.* - L'epitelioma basocellulare insorge solitamente in età più avanzata che non lo spinocellulare e sulla cute di persone anziane sottoposte per molti anni all'azione ripetuta degli agenti atmosferici. È quindi più frequente sulle superfici cutanee solitamente scoperte, più che altro sulla faccia, della quale colpisce con predilezione i 2/3 superiori. Si può però osservare in qualunque altra zona della superficie cutanea e sulle premucose, mentre è eccezionale sulle mucose vere e proprie. Seguendo, in linea di massima, tali limitazioni, esso può colpire, sempre meno frequentemente dello spinocellulare, l'apparato genitale esterno. L'evoluzione del basocellulare è estremamente lenta e può persistere per anni, subendo modificazioni assai lievi. Va però tenuto presente il pericolo che da un momento all'altro esso possa portare a distruzioni locali assai estese e pericolose. L'interessamento delle linfoghiandole regionali è eccezionale e le condizioni generali sono di solito a lungo molto ben

conservate. Ancora l'epitelioma basocellulare è assai sensibile ai mezzi di cura e soprattutto ai mezzi fisici. Per tutto quanto abbiamo detto è un tumore dotato di relativa benignità e certamente molto più benigno che non lo spinocellulare.

Esso s'inizia sotto forma di un nodulino incassato nel derma e ricoperto da cute normale solo lievemente estroflessa, o da un nodulino più protrudente, di colore grigio-madreperlaceo e perciò molte volte translucido. Va facilmente incontro, nella sua parte centrale, ad ulcerazione e assume allora l'aspetto di stato che, per il reciproco vario combinarsi dei fenomeni proliferativi e ulcerativi, può essere di volta in volta assai diverso, onde si distinguono vari tipi di epitelomi basocellulari. L'ulcerazione si presenta, di solito, non molto profonda, non suppurante, con piccoli bottoncini proliferanti, di colore giallo-rossastro e secernente un liquido sierosematico, che si rapprende in crosta, formante come un opercolo al di sopra dell'ulcerazione. Togliendo la crosta, l'ulcerazione sanguina con estrema facilità e la crosta stessa si forma di nuovo. L'ulcerazione è contornata da un caratteristico orletto di consistenza dura e di apparenza per lo più bianco-translucida, o da una piccola fila di nodulini disposti a circolo intorno ad essa.

L'ulcerazione tende a guadagnare in superficie, altre volte in profondità, mentre, al contrario, altri tratti della lesione, specie nella zona centrale, vanno incontro a cicatrizzazione. Si ha allora il cosiddetto *epitelioma piano cicatriziale*, nel quale finiscono con l'alternarsi zone ulcerate, per lo più marginali, con zone cicatriziali di preferenza a sede centrale. Il tumore assume la grandezza di una chiazza abbastanza rilevante e i suoi margini sono, di solito, netti, ma irregolari. In qualche caso i fenomeni ulcerativi hanno una netta prevalenza su quelli cicatriziali e allora l'ulcerazione tende ad essere particolarmente estesa: è il caso dell'*ulcus rodens*. Se i fenomeni ulcerativi si estendono pure in profondità con un'evoluzione rapida e senza essere solitamente preceduti da fatti infiltrativi neoplastici evidenti, si tratta dell'*epitelioma basocellulare terebrante*. È la forma che si accompagna ad ampie distruzioni anche dei piani più profondi muscolari e ossei, che ha sede, di solito, al centro della faccia e che porta alla costituzione di ampie caverne, nelle quali può affondare persino un pugno. La sua progressione è molto lenta, ma, per lo più, inesorabile, poco risentendo degli interventi terapeutici. La morte può intervenire per gravi emorragie o per fatti settici secondari.

Se sui fenomeni ulcerativi prevalgono quelli proliferativi, si possono manifestare grosse nodosità, abrase o vegetanti nella loro parte più prominente, e si parla allora di *epitelioma globoso* o di *epitelioma vegetante*.

L'epitelioma globoso è costituito da piccole nodosità rilevate, leggermente translucide, lisce sulla superficie, di consistenza abbastanza solida. Sono sovente ricoperte in superficie da sottili teleangiectasie o da fenomeni di pigmentazione. Possono essere uniche o multiple.

Tra le forme più rare di basocellulare dobbiamo ricordare l'*epitelioma sclerodermiforme*, ove si ha la formazione di una massa *infiltrativa piana*, incassata nel derma, a superficie bianco-grigiastra, di consistenza pastosa piuttosto dura. Il sospetto della natura neoplastica della lesione è dedotto dalla lunga persistenza di essa e dalla presenza di fatti abrasivi o ulcerativi. L'evoluzione è progressiva, continua, a macchia d'olio.

L'*epitelioma pagetoide*, descritto da Darier e così definito per la sua rassomiglianza con il morbo di Paget, è costituito da chiazze rossastre, a margini irregolari, riposanti su un fondo di apparenza atrofica, ricoperto



Fig. 5. *A sinistra*: epitelioma basocellulare del naso. *Al centro*: epitelioma basocellulare della fronte. *A destra*: epitelioma pagetoide.

da piccole squame e da piccole croste, circondate da un orletto addirittura filiforme o da una fila di nodulini minuti. Sue sedi preferenziali sono la faccia e il dorso, e solitamente le chiazze sono multiple e anche assai numerose. È da ricordare anche l'*epitelioma basocellulare pigmentato*, frequentemente pianeggiante e a tendenza cicatriziale, ma di un colore bruno-ardesia talora quasi nerastro. Non è da confondere con il molto più grave melanoma maligno, dal quale vale a differenziarlo soprattutto l'istologia.

Infine l'*epitelioma eritematoide*, con l'aspetto di una piccola chiazza di lupus eritematoso o di psoriasi. Anche per questo vale a sospettare la natura neoplastica la lunga persistenza della lesione e la presenza di un orletto periferico più o meno completo, o di qualche perla epiteliomatosa isolata.

2. *Anatomia patologica.* - Il tumore è costituito da masse epiteliali che possono assumere gli aspetti più diversi. Così talora si tratta di masse globose che, alla loro periferia, emanano delle digitazioni e che assumono pertanto aspetto stellare; altre volte di masse più regolari, rotondeggianti e non digitate, tanto da assumere aspetto alveolare; altre volte ancora di proliferazioni tubuliformi anche minute. Tutte queste figura-

zioni possono variamente anastomizzarsi tra loro e alternarsi così da assumere aspetto reticolato.

Le masse proliferanti sono costituite da cellule che hanno l'aspetto delle cellule dello strato basale dell'epidermide: di solito quelle poste più perifericamente e a diretto contatto con il connettivo sono cilindriche con stesura a palizzata, mentre invece, procedendo più verso l'interno, esse si fanno fusiformi tanto da essere facilmente confuse con gli elementi di un sarcoma fusocellulare. Nella parte centrale delle lobulazioni o dei tubuli si possono notare fenomeni degenerativi ialini o fenomeni di necrosi. Qualche altra volta le cellule centrali sono appiattite e disposte concentricamente intorno al punto centrale, magari anche con qualche granulo di cheratoialina. Tali fatti possono simulare una specie di pseudoperla. Le cellule del basalioma sono chiare e la sostanza protoplasmatica non è molto abbondante. Si nota una discreta irregolarità di forma e di grandezza degli elementi, mentre non si hanno ponti intercellulari o spine che li riuniscano tra loro. Le cariocinesi sono solitamente abbondanti, ma regolari. Nell'*epitelioma basocellulare pigmentato* le cellule sono particolarmente ricche di granuli di melanina; altre volte si notano formazioni cistiche in seno al tumore di provenienza dai fenomeni degenerativi epiteliomatosi sopra descritti o da fenomeni degenerativi a carico del derma.

Lo stroma connettivale spesso è addensato intorno alle masse neoplastiche, spesso anche invia tra gli elementi epiteliomatosi delle lacinie dermiche. Molte volte l'infiltrato del connettivo è scarso o può addirittura mancare. Altre volte esso è presente ed è formato in prevalenza da cellule plasmatiche, alle quali si uniscono cellule linfoidi, elementi basofili e cellule fisse del connettivo. Solitamente i granulociti sono in numero molto inferiore che non nell'*epitelioma spinocellulare*. Il connettivo può andare facilmente incontro a fatti degenerativi, e caratteristica è la degenerazione mucosa e ialina del derma, e talvolta pure delle cellule epiteliomatose, che prende il nome di *cilindromatizzazione* (Darier): siamo allora in presenza del cosiddetto *cilindroma*, dall'aspetto clinico di un nodetto ben delimitato e translucido, che si ulcera molto tardivamente e che si localizza di preferenza al cuoio capelluto, alla faccia e alla cavità orale.

Epiteliomi misti e intermediari

Sono anche chiamati col nome di *epiteliomi metatipici* per il fatto che non corrispondono istologicamente né all'*epitelioma spinocellulare* o tipico, né all'*epitelioma basocellulare* o atipico. Clinicamente hanno più l'apparenza del basalioma in quanto si presentano sotto forma di rilevatezze translucide, che si possono ulcerare al centro dando luogo ad una perdita di sostanza contornata dal caratteristico orletto. Però si avvicinano di più allo spinocellulare per il loro decorso relativamente rapido e per il fatto che possono dar luogo a metastasi e per la loro notevole resistenza alle diverse terapie fisiche.

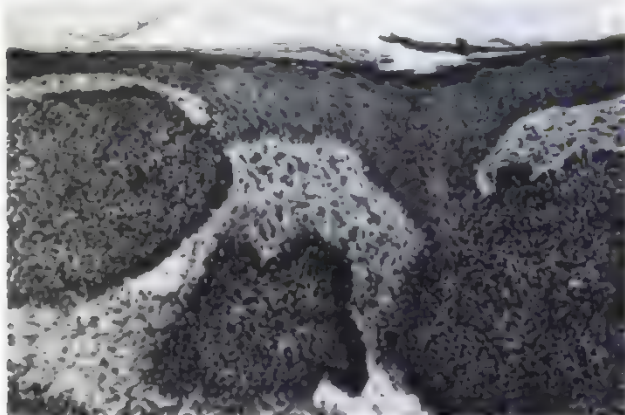


Fig. 6. Epitelioma basocellulare (basalioma) della cute. È evidente la sorgente epidermica della neoplasia. Questa mostra di essere costituita tutta da cellule non differenziate, di aspetto simile a quello dello strato basale dell'epidermide. Anche negli zaffi epiteliomatosi, tuttavia, si nota un orientamento a palizzata delle cellule più esterne, che sono in rapporto con il connettivo dermico. Nessun fatto di cheratinizzazione. (Da Vernoni).

Istologicamente si può notare che l'epitelioma misto è costituito da elementi di tipo basale, che, portandosi al centro degli zaffi neoplastici, tendono all'aspetto di cellule filamentose, con deposizione di granuli di cheratotalina e con disposizione lamellare concentrica, onde assumono parvenze di globi cornei. Nell'epitelioma intermedio, invece, gli elementi costitutivi non hanno, né un netto aspetto di cellule spinose, né un netto aspetto di cellule basali, ma caratteri intermedi propri un po' alle une e un po' alle altre.

Epiteliomi ghiandolari

Mostrano una struttura che corrisponde a quella degli epiteliomi baso- e spinocellulari e si possono differenziare, ma non sempre, per la loro architettura istologica. Infatti si dividono in *epiteliomi fondamentali*, che ripetono più o meno regolarmente la struttura delle ghiandole sudoripare o sebipare, dalle quali derivano, con una più o meno accentuata anarchia di forma e di riproduzione, ed in *epiteliomi sudoripari e sebacei baso- e spinocellulari*, che, come dice la loro definizione, hanno veramente l'aspetto di basaliomi o di canceroidi, e solo qualche volta si riesce ad individuare la loro origine attraverso qualche particolare degli elementi morfologici o per la loro connessione di provenienza con le ghiandole e non con l'epitelio di rivestimento.

Epiteliomi secondari della cute

Gli e. c. metastatici possono provenire da un focolaio primitivo profondo, vicino o lontano. Nel primo caso la propagazione avviene per contiguità o per via linfatica, nel secondo per propagazione sanguigna e l'apparenza clinica del tumore stesso è assai differente. Nella prima evenienza, infatti, si tratta, per lo più, di masse lobulate estroflesse che finiscono per aderire fra loro e per costituire un piastrone compatto e duro, in diversi punti ulcerato e vegetante, in altri, invece, a superficie regolare e di apparenza quasi sclerodermica. Quando si tratta di metastasi a distanza per via sanguigna l'epitelioma assume l'apparenza di un noduletto isolato, incassato profondamente nel derma, ricoperto quindi da cute normale o quasi, non dolente. Esso può durare molto a lungo prima di dar luogo a fatti ulcerativi.

L'architettura istologica degli epiteliomi secondari ripete quella del tumore primitivo, e di solito ha disposizione tubulare ramificata seguente il decorso dei vasi linfatici e sanguigni. L'origine non primitiva cutanea del tumore è dimostrata dalla mancanza di connessione di esso con l'epitelio di rivestimento e con l'epitelio degli annessi cutanei.

Diagnosi differenziale

La diagnosi degli e. c. riesce solitamente facile: quando si tratta di forme a tipo produttivo-ulcerativo bisognerà tenere presenti le manifestazioni luetiche tardive e le granulomatosi di natura micotica. Il decorso, però, di queste ultime non è così lento come quello degli epiteliomi, mentre investigazioni anamnestiche, eventuale ricerca dell'agente etiologico e prove collaterali di laboratorio, o comunque biologiche, potranno indirizzare sulla giusta strada. Naturalmente il reperto istologico avrà il massimo valore discriminativo. Nelle manifestazioni epitelomatose ulcerative delle mucose esterne si potrà essere indotti a pensare ad un sifiloma iniziale: a parte, anche in tal caso, le ricerche collaterali, il decorso però è molto più rapido e si avrà la caratteristica pleiade satellite, non certo confondibile per consistenza clinica e rapidità di evoluzione con le metastasi neoplastiche linfoghiandolari.

Tra i diversi tipi di e. c. i rilievi clinici possono, il più delle volte, orientare verso uno piuttosto che verso l'altro, ma solo l'esame istopatologico ha valore veramente discriminativo.

Il melanoma maligno può essere confuso con il basalioma pigmentato e in rapporto alla prognosi si capisce quanto importante ne sia la giusta diagnosi.

Clinicamente, però, il melanoma evolve con molta maggiore rapidità, è circondato da un alone eritemato-pigmentario e dà rapidamente luogo a metastasi, non solo linfoghiandolari, ma anche generali.

L'esame istologico è il solo che può sicuramente stabilire l'identità della neoplasia, ma, nel sospetto che si possa trattare di un melanoma maligno, è necessaria una completa asportazione del tumore comprendendo anche una zona di tessuto sano circostante.

Etiopatogenesi

Abbiamo accennato nel corso della trattazione precedente come stimoli cronici di natura diversa siano capaci di favorire l'insorgenza di neoplasie a carico del tegumento. Tra questi bisogna, innanzi tutto, ricordare i granulomi infettivi, quali quelli tubercolari e sifilitici, le vecchie cicatrici da ferita, da ustione e da ulcerazioni trofiche, l'azione ripetuta nel tempo di agenti fisici o chimici: in tale evenienza rientra il cosiddetto *cancro professionale*. Infatti la neoplasia si sviluppa con predilezione sulla cute scoperta di persone attempate, la quale per anni e anni fu sottoposta allo stimolo della luce e dei diversi agenti atmosferici, sulle vecchie cicatrici conseguenti all'azione dei raggi röntgen o del radium, e su medici o infermieri che a lungo sono stati a contatto con tali tipi di radiazioni; sulla cute, infine, di persone che, in occasione di lavoro, vengono ripetutamente a contatto con sostanze ritenute cancerogene, quali il catrame, gli oli minerali e i loro derivati. Del resto anche l'assorbimento interno di taluni elementi, quale, soprattutto, l'arsenico, è capace di favorire l'insorgenza di un tumore.

A tale proposito va ricordata la sperimentazione sugli animali, che già da anni è valsa a far sviluppare neoplasie maligne cutanee con pennellature di catrame e con pennellature o iniezione di suoi derivati e di altri prodotti.

Se poi vogliamo cercare di comprendere attraverso quali vie tali azioni irritative agiscano provocando una proliferazione maligna dell'epitelio cutaneo, allora entriamo in un campo di ipotesi non sempre facilmente accettabili: valga per tutte la considerazione che gli effetti stimolanti ricordati non agiscono, pure essendo gli stessi, su tutti gli individui, ma solo su una minima percentuale di essi.

Terapia

Il cancro cutaneo può essere distrutto con l'elettrocoagulazione, con la radioterapia o può essere asportato mediante intervento chirurgico.

L'elettrocoagulazione è il metodo più semplice e da taluni più largamente usato. Richiede un lungo periodo di tempo per la cicatrizzazione e non è indicato quando il tumore è particolarmente esteso in superficie o in profondità o quando è situato in prossimità di vasi importanti, di cavità naturali o di organi di rilievo, come ad es. l'occhio.

La radioterapia può costituire la cura di scelta in numerosi casi e deve essere estesa ai linfonodi tributari solo se vi sia il sospetto che questi siano compartecipi del processo neoplastico. Si può fare uso, a seconda dei casi, della radioterapia superficiale classica su una tensione da 80 a 100 V senza filtro o con $\frac{1}{2}$ mm di Al, della radio-

EPITELIOMI CUTANEI

terapia di contatto secondo Chaoul, della buckyterapia e della radioterapia a finestra di berillio.

Le modalità di applicazione devono essere di pertinenza del radiologo o del radiodermatologo e stanno in rapporto alla natura, alla sede o alla consistenza del tumore da trattare. È da tenere sempre presente che gli epitelomi basocellulari sono più radiosensibili degli epitelomi spinocellulari e degli epitelomi metatipici.

Oggi sono anche largamente usati per la terapia del cancro cutaneo il radium e i radioisotopi, come il radio-cobalto, il radiofosforo e il radiostronzio.

L'asportazione chirurgica del tumore offre delle larghe possibilità: dalla semplice ablazione con sutura primitiva si può arrivare a larghi interventi con subentranti riparazioni plastiche. Essa permette contemporaneamente lo svuotamento linfoghiandolare nelle sedi appropriate, quando se ne determini la necessità.

Va infine ricordata in determinati casi, e soprattutto quando si tratti di basaliomi molto superficiali, la chemioterapia locale: essa può essere eseguita con pomate alla podofillina, alla colchicina e suoi derivati e con il 5-fluorouracile, che ha dato recentemente buoni risultati.

La chemioterapia generale è indicata in casi di tumori cutanei metastatici o in casi di vasti epitelomi di tipo terebrante e profondamente distruttore, che non potrebbero logicamente essere sottoposti ai diversi mezzi di cura sopra menzionati.

Bibliografia

- Degos R., *Dermatologie*, 1953, Flammarion, Paris, p. 833.
Gotttron H. A., Nikolowski W., *Dermatologie und Venerologie*, 1960, Thieme, Stuttgart, p. 328; 396.
Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venereologia*, 1967, Vallardi, Milano, p. 831.

PIETRO CERUTTI

EPITUBERCOLOSI

F. *épituberculose*. - I. *epituberculosis*. - T. *Epituberkulose*. - S. *epituberculosis*.

Quadro nosologico della tubercolosi polmonare primaria ad impronta prevalente essudatizio-allergica, costituito sul piano clinico-radiologico da un addensamento polmonare ad estensione lobare. L'epituberculosis insorge talvolta con fugaci fenomeni tossiemici acuti ma, in genere, si accompagna a modeste manifestazioni generali, con espettorazione mucosa, eccezionalmente puruloide, e Koch costantemente negativo. Si riscontra in soggetti con reazioni tubercoliniche positive, portatori di focolai tubercolari polmonari primari, manifesti o larvati, specie ghiandolari, di recente insorgenza. Il decorso è protratto nel tempo; l'evoluzione per lo più benigna, con risoluzione pressoché completa, anche spontanea.

Ad Eliasberg e Neuland si deve, negli anni 1920-21, l'individuazione clinico-radiologica dell'e., anche se in precedenza vi erano state descrizioni di casi analoghi (splenopolmonite di Grancher, polmonite gelatinosa di Laennec, etc.) e nei decenni successivi il processo morboso fu oggetto di ulteriori indagini da parte di numerosi altri ricercatori. Si è accertato così che aggressioni bacillari tubercolari immediatamente successive a quelle che abbiano provocato nell'organismo focolai da prima infezione, in presenza di uno stato di immunità relativa, non hanno la capacità di formare nuovi focolai; le nuove unità bacillari, non importa se pervenute in circolo per via esogena, caso più frequente, o per via endogena, subiscono una lisi. I prodotti di tale disgregazione batterica agiscono poi da sostanze scatenanti reazioni essudatizio-allergiche che possono verificarsi in qualsiasi distretto

organico comunque in precedenza sensibilizzato ai partigeni del bacillo di Koch, ma più frequentemente nei distretti polmonari adiacenti ai focolai da prima infezione in fase di parziale involuzione; allorché queste reazioni allergiche perifocali assumono estensione lobare il quadro viene definito e. L'aspetto lobare dell'e. non appare tuttavia dovuto alla sola componente allergica, espressione patogenetica caratterizzante il processo, ma anche ad una componente meccanica legata a fenomeni atelettasici con turbe disventilatorie e di circolo da compressione di ghiandole tracheobronchiali e da edema della mucosa bronchiale.

L'e. può accompagnarsi ad altre manifestazioni della tbc primaria a comune patogenesi allergica con localizzazione nelle sierose (scissuriti, pleuriti, peritoniti, polisierositi), nella cute e nelle mucose (eruzioni a tipo esantematico, eritema nodoso, congiuntiviti fittenuari, laringiti).

Sul piano anatomopatologico il parenchima polmonare interessato è congesto e scarsamente aerato; gli alveoli sono occupati da un essudato sierofibrinoso contenente cellule alveolari desquamate con assoluta assenza di caseosi, anche se esistono rare cellule epitelioidi e giganti.

La diagnosi differenziale va posta fra l'e. e tutti gli altri quadri flogistici o atelettasici ad estensione lobare tubercolari o non tubercolari. Facilmente individuabili le lobiti tisiogene e le pneumoniti caseose tubercolari per la presenza nel contesto della opacità di processi ulcerativi o cavitari ai quali corrisponde frequentemente un espettorato Koch-positivo. Un'accurata anamnesi, l'assenza di una tubercolosi attiva, il decorso a rapida risoluzione e alcune indagini specifiche ematoimmunologiche orienteranno verso la diagnosi di polmoniti virali o batteriche. La differenziazione dell'e. dai quadri di atelettasia da stenosi bronchiale ad etiologia diversa (infiammatoria, neoplastica, da adenopatie tracheobronchiali tubercolari o da adenopatie sistemiche, etc.) scaturisce da un accurato esame broncoscopico con eventuali prelievi biotipici endobronchiali e dalla broncografia.

La terapia dell'e. è affidata ai chemioantibiotici anti-tubercolari e ai cortisonici; questi agiranno sulla componente essudativa rendendo più rapido e completo il riassorbimento, mentre i chemioantibiotici agiranno sull'infezione tubercolare nei focolai da prima infezione.

V. anche: ADENOBONCHIALI SINDROMI (I, 595); TUBERCOLOSI POLMONARE.

Bibliografia

- Daddi G., *Le pleuriti*, 1943, Vallecchi, Firenze.
Eliasberg S., Neuland V., *Jahrb. Kinderheilk.*, 1920, 93, 88; 1921, 93, 102.
Engel C., Pirquet C. F., *Handbuch der Kindertuberkulose*, 1, 1930, Barth, Leipzig, p. 325.
Grancher T., *Soc. Med. Hop. Paris*, 1884.
Marfan B.-J. A., *Clinique des maladies de la première enfance*, 1926, Masson, Paris, p. 433.
Monaldi V., *La tubercolosi polmonare*, II/1, 1963, Pensiero Scientifico, Roma, p. 179.
Redeker T., *Z. Tuberk.*, 1926, 45, 1.
Virchow R., *Deutsch. Med. Wschr.*, 1891, 31.

GIOVANNI PALLOTTA

EPOOPHORON: V. ANNESSI UTERINI (II, 7; 43).

EPSTEIN E BARR, VIRUS DI

Il virus di Epstein e Barr [virus EB], evidenziato al microscopio elettronico per la prima volta nel 1964 da Epstein e Barr in colture cellulari derivate da frammenti biotipici di linfoma di Burkitt (V. BURKITT, LINFOMA DI), è stato associato all'etiologia della mononucleosi infetti-

TAB. I. SISTEMI ANTIGENE-ANTICORPO CORRELATI CON IL VIRUS EB, EVIDENZIATI MEDIANTE LA IMMUNOFLOURESCENZA

Antigeni	Substrato antigenico: cellule linfoblastoidi	Metodica per la evidenziazione	Anticorpi (sier. umani)
VCA	produttrici di virus EB (strisci fissati)	IF (indiretta)	individui con infezione pregressa o in atto
MA	VCA +/—; EA +/— (a fresco)	IF (diretta)	la maggioranza degli individui VCA+
EA —D	cellule non produttrici per infezione abortiva con virus EB (strisci fissati)	IF (indiretta)	— la maggioranza dei casi di MI (fase acuta) e di CNF
EA —R			— la maggioranza dei casi di LB
EBNA	VCA—, EA—, MA— (strisci fissati)	FC—IF	la maggioranza degli individui VCA+

VCA	antigene virocapsidico	IF immunofluorescenza
MA	» di membrana	FC—IF immunofluorescenza anti-complemento
EA —D	» precoce a specificità diffusa	MI mononucleosi infettiva
EA —R	» » » ristretta	LB linfoma di Burkitt
EBNA	» nucleare EB-specifico	CNF carcinoma nasofaringeo

va (v.), ed è stato anche messo in relazione con la genesi di due neoplasie umane, il linfoma di Burkitt e il carcinoma nasofaringeo (v. FARINGE). L'importanza che riveste il virus EB deriva quindi dal fatto che attraverso il suo studio si potrebbe giungere a una chiarificazione sull'ipotizzato ruolo del virus nell'oncogenesi umana.

Caratteristiche fisiche

Il virus EB appartiene al gruppo degli herpesvirus (v.); si tratta quindi di un virus a DNA, con capsido a simmetria cubica costituito da 162 capsomeri, ricoperto da membrana pericapsidica, sensibile all'etere. Il virione nudo ha un diametro pari a ca. 100 nm; il virione completo, cioè con la membrana pericapsidica, ha invece un diametro pari a ca. 150 nm (fig. 1).

Caratteristiche biologiche

Come altri herpesvirus anche il virus EB può indurre la degenerazione e la distruzione di cellule nelle quali l'infezione abbia carattere produttivo, esiti cioè nella moltiplicazione virale; esso tuttavia può determinare anche un'infezione di tipo non produttivo, capace di

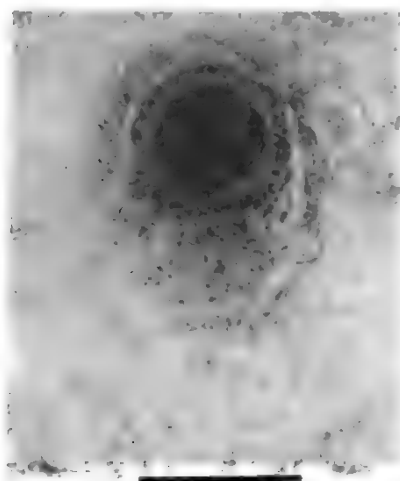


Fig. 1. Virus EB ottenuto da liquido colturale di cellule linfoblastoidi: nella fotografia al microscopio elettronico si osserva una discontinuità nella membrana pericapsidica del virione. La barretta indica 100 nm. (Osservazione S. Vella).

stimolare la proliferazione cellulare. Il virus presenta inoltre un'eccezionale selettività per la cellula ospite: infatti può essere propagato *in vitro* esclusivamente su cellule di derivazione linfoide che posseggano caratteri di superficie propri dei linfociti di tipo B, mentre *in vivo* la presenza dell'infezione virale è stata dimostrata soltanto in cellule linfoidi derivate da frammenti di linfoma di Burkitt, dal sangue periferico di pazienti con mononucleosi o di individui normali sieropositivi per l'infezione da virus EB, e in cellule carcinomatose di pazienti con carcinoma nasofaringeo.

Virus infettante, extracellulare, è ottenuto in laboratorio a partire da colture continue di cellule linfoblastoidi, portatrici del genoma del virus, le quali presentano un vario grado di produzione di antigeni virionici e non virionici, EB-specifici. La produzione di questi antigeni da parte delle linee cellulari linfoblastoidi è evidenziata di solito con reazioni di immunofluorescenza, le quali rivestono grande importanza ai fini dell'accertamento sierologico della condizione immunitaria umorale nei confronti dell'infezione. Un vasto pannello di antigeni (tab. I) si è venuto definendo a partire dal 1966, quando G. e W. Henle dimostrarono la presenza di antigene virale all'interno delle cellule. Accanto alle reazioni di immunofluorescenza, anche la fissazione del complemento e la reazione di sieroneutralizzazione, eseguite l'una con antigene estratto da linee linfoblastoidi infette, l'altra con virus trasformante o citopatico derivato da linee produttrici, rivestono importanza diagnostica, pur trovando minore impiego nella pratica di laboratorio.

Dati sierologici ed epidemiologici

Profili sieroimmunologici particolari, nei confronti dei diversi antigeni EB-specifici, caratterizzano le tre malattie correlate con il virus: a) nella mononucleosi infettiva è caratteristico il reperimento di alti titoli di IgG rivolte contro l'antigene virocapsidico (VCA) e l'antigene precoce di specificità diffusa (EA—D); per il VCA i livelli anticorpali sono già alti all'inizio della malattia clinica, quando sono dimostrabili anche IgM VCA-specifiche, mentre per gli EA—D è spesso possibile dimostrare un incremento del titolo durante il corso della malattia; b) nel linfoma di Burkitt i livelli di IgG anti-VCA risultano

di solito estremamente elevati ■ la reattività per gli antigeni precoci di specificità ristretta (EA—R) è in genere presente ad alto titolo; nel corso della malattia, in relazione agli eventi naturali o conseguenti al trattamento attuato, sono state registrate variazioni dei titoli dimostrabili con l'immunofluorescenza così come con la ricerca degli anticorpi neutralizzanti o fissanti il complemento; c) nel carcinoma nasofaringeo, analogamente ■ quanto descritto per il linfoma di Burkitt, i titoli anticorpali per il VCA sono notevolmente elevati mentre per gli antigeni precoci dominano reattività anticorpali di tipo EA—D; in questa neoplasia, inoltre, sono stati dimostrati alti livelli sierici di anticorpi IgA VCA-specifici.

Gli studi sieroepidemiologici sull'infezione da virus EB hanno permesso di evidenziare che essa è estremamente diffusa in tutti i paesi del mondo: il virus è un tipico agente trasmesso orizzontalmente mediante le secrezioni orofaringee. L'incidenza di infezioni è massima nei primi anni di età (specie quando le condizioni di vita determinano il confluire promiscuo dei bambini) e nell'età giovanile-adulta (mononucleosi = *kissing disease* o « malattia dei fidanzati »).

Non sono noti i fattori che determinano l'espressione

patologica dell'infezione virale. Nel caso della mononucleosi infettiva si ammette che oltre il 50% delle infezioni primarie contratte nell'età giovanile-adulta vengano espresse con la classica manifestazione clinica, mentre nell'età infantile la maggioranza delle infezioni primarie sarebbe clinicamente silente o tutt'al più misconosciuta. Per ciò che riguarda le due neoplasie associate con il virus, il ruolo causale di esso non è ancora definitivamente stabilito ma si ipotizza che un'etiologia polifattoriale (virus EB, fattori genetici, climatici, alimentari, infettivi e parassitari) intervenga nella genesi del linfoma di Burkitt, ■ che cofattori genetici predominino nella manifestazione del carcinoma nasofaringeo.

Bibliografia

- Epstein M. A., Achong B. G., Barr Y. M., *Lancet*, 1964, I, 702.
 Henle G., Henle W., *J. Bact.*, 1966, 91, 1248.
 Klein G., *The Epstein-Barr Virus*, in Kaplan A. ed., *Herpesviruses*, 1973, Academic Press, London, New York, p. 521.
 Miller G., *Progr. Med. Virol.*, 1975, 20, 84.
 Rocchi G., *G. Mal. Infett.*, 1973, 25, 633.

GIOVANNI ROCCHI ■ STEFANO VELLA

EPULIDE: v. DENTI (IV, 2162).

FINE DEL QUINTO VOLUME



1915
1916
1917

Stampato nel dicembre 1976
dalla Industria Grafica L'Impronta - Scandicci (Firenze)
Fotoliti eseguiti da La Zincotecnica - Firenze



